

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-518844
(P2024-518844A)

(43)公表日 令和6年5月7日(2024.5.7)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18	Z N A	4 B 0 6 4
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15		4 B 0 6 5
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19		4 C 0 8 5
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21		4 H 0 4 5
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全128頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-571586(P2023-571586)	(71)出願人	523433929	ダイアンサス セラピューティクス オブ コ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, タイムズ スクエア 7, フロア 4 3, スイート 4 3 0 3	
(86)(22)出願日	令和4年5月20日(2022.5.20)	(74)代理人	100078282		
(85)翻訳文提出日	令和6年1月15日(2024.1.15)	(74)代理人	弁理士 山本 秀策		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/030189	(74)代理人	100113413		
(87)国際公開番号	WO2022/246154	(74)代理人	弁理士 森下 夏樹		
(87)国際公開日	令和4年11月24日(2022.11.24)	(74)代理人	100181674	最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	63/201,952	(74)代理人	弁理士 飯田 貴敏		
(32)優先日	令和3年5月20日(2021.5.20)	(74)代理人	100181641		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	弁理士 石川 大輔		
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	230113332		

(54)【発明の名称】 C 1 s に結合する抗体およびその使用

(57)【要約】

本明細書において提供される実施形態は、C 1 s に結合する抗体および組成物に関する。本開示の抗体を産生する方法、ならびに提供される抗体の使用、およびC 1 s 媒介疾患および障害の処置のための組成物も提供される。一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖または軽鎖をコードする単離された核酸分子が提供される。一部の実施形態では、本明細書において提供される核酸分子を含む発現ベクターが提供される。

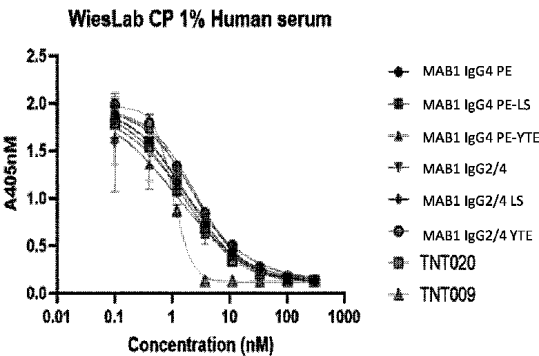


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 重鎖HCDRL、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖HCDR1配列が、配列番号9のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR2が、配列番号10のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR3配列が、配列番号11のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに(ii) 軽鎖LCDRL、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖LCDR1配列が、配列番号12のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR2配列が、配列番号13のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR3配列が、配列番号14のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、

10

(b) 重鎖HCDRL、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖HCDR1配列が、配列番号15のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR2が、配列番号16のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR3配列が、配列番号17のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに(ii) 軽鎖LCDRL、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖LCDR1配列が、配列番号18のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR2配列が、配列番号19のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR3配列が、配列番号20のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、あるいは

(c) 重鎖HCDRL、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖HCDR1配列が、配列番号21のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR2が、配列番号22のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR3配列が、配列番号23のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに(ii) 軽鎖LCDRL、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖LCDR1配列が、配列番号24のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR2配列が、配列番号25のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR3配列が、配列番号26のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む抗体またはその抗原結合断片。

20

【請求項 2】

(a) 重鎖HCDRL、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖HCDR1配列が、配列番号27のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR2が、配列番号28のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR3配列が、配列番号11のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに(ii) 軽鎖LCDRL、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖LCDR1配列が、配列番号29のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR2配列が、配列番号30のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR3配列が、配列番号31のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、

30

(b) 重鎖HCDRL、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖HCDR1配列が、配列番号32のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR2が、配列番号33のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR3配列が、配列番号17のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに(ii) 軽鎖LCDRL、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖LCDR1配列が、配列番号34のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR2配列が、配列番号35のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR3配列が、配列番号36のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、あるいは

40

(c) 重鎖HCDRL、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖HCDR1配列が、配列番号37のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR2が、配列番号38のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR3配列が、配列番号23のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに(ii) 軽鎖LCDRL、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖LCDR1配列が、配列番号39のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR2配列が

50

、配列番号 40 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 41 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

(a) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 42 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 43 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 44 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 45 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 30 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 14 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、

10

(b) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 46 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 47 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 48 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 49 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 35 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 20 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、あるいは

20

(c) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 50 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 51 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 52 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 53 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 40 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 26 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む抗体またはその抗原結合断片。

30

【請求項 4】

a. 前記 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、それぞれ、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 から、それぞれ、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 11 から、およびそれぞれ、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44 から選択され、前記 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 から、それぞれ、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31 から、およびそれぞれ、配列番号 45、配列番号 30、配列番号 14 から選択され、または

b. 前記 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、それぞれ、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17 から、それぞれ、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 17 から、およびそれぞれ、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48 から選択され、前記 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20 から、それぞれ、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36 から、およびそれぞれ、配列番号 49、配列番号 35、配列番号 20 から選択され、または

40

c. 前記 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、それぞれ、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23 から、それぞれ、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 23 から、およびそれぞれ、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52 から選択され、前記 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26 から、それぞれ、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41 から、およびそれぞれ、配列番号 53、配列番号 40、配列番号 26 から選択される、

抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

50

前記重鎖が、

a. 配列番号 1 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、重鎖可変領域、あるいは

b. 配列番号 3 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート b に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、重鎖可変領域、あるいは

c. 配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、重鎖可変領域

を含む、

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 6】

前記軽鎖が、

a. 配列番号 2 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する軽鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、軽鎖可変領域、あるいは

b. 配列番号 4 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する軽鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート b に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、軽鎖可変領域、あるいは

c. 配列番号 6 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する軽鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、軽鎖可変領域

を含む、

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

前記抗体またはその抗原結合断片が、

a. 配列番号 2 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する前記軽鎖の軽鎖可変領域、および配列番号 1 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する前記重鎖の重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、軽鎖可変領域および重鎖可変領域、あるいは

b. 配列番号 4 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する前記軽鎖の軽鎖可変領域、および配列番号 3 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する前記重鎖の重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート b に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、軽鎖可変領域および重鎖可変領域、あるいは

c. 配列番号 6 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する前記軽鎖の軽鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する前記重鎖の重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、軽鎖可変領域および重鎖可変領域

を含む、

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

前記軽鎖可変領域が、配列番号 2 を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号 1 を含む、請求項 7 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 9】

a. 前記重鎖が、配列番号 66 または配列番号 67 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持し、または

b. 前記重鎖が、配列番号 68 または配列番号 69 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート b に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持し、または

c. 前記重鎖が、配列番号 70 または配列番号 71 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 10】

前記軽鎖が、

a. 前記軽鎖が、配列番号 72 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCDR2 および LCD3 の配列を維持する、軽鎖、あるいは

b. 前記軽鎖が、配列番号 73 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート b に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCDR2 および LCD3 の配列を維持する、軽鎖、あるいは

c. 前記軽鎖が、配列番号 74 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCDR2 および LCD3 の配列を維持する、軽鎖

を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 11】

a. 前記軽鎖が、配列番号 72 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記重鎖が、配列番号 66 または配列番号 67 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持し、あるいは

b. 前記軽鎖が、配列番号 73 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記重鎖が、配列番号 68 または配列番号 69 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート b に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持し、あるいは

c. 前記軽鎖が、配列番号 74 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記重鎖が、配列番号 70 または配列番号 71 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される HCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2 および LCDR3 の配列を維持する、

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 12】

前記軽鎖が、配列番号 7 2 を含み、前記重鎖が、配列番号 6 6 または配列番号 6 7 を含み、

前記軽鎖が、配列番号 7 3 を含み、前記重鎖が、配列番号 6 8 または配列番号 6 9 を含み、あるいは

前記軽鎖が、配列番号 7 4 を含み、前記重鎖が、配列番号 7 0 または配列番号 7 1 を含む、請求項 1 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 3】

抗体結合断片が、s c F v 抗体、F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ')₂ 断片である、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 4】

前記抗体が、モノクローナル抗体である、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 5】

前記抗体が、ヒト化抗体である、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 6】

以下の配列：配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、またはそのバリエーションの 1 つまたは複数から選択される配列を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 7】

配列番号 2、4 もしくは 6 の V_L ペプチド、またはその任意のバリエーションを含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 8】

配列番号 1、3 もしくは 5 の V_H ペプチド、またはその任意のバリエーションを含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 9】

本明細書において提供される定常領域を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2 0】

前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、リンカーによって連結されていない、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2 1】

前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、ペプチドリンカーで連結されている、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2 2】

前記ペプチドリンカーが、(G G G G S)_n (配列番号 5 4)、(G G G G A)_n (配列番号 5 5) の配列、またはその任意の組合せを含み、それぞれの n は、独立して、1 ~ 5 である、請求項 2 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2 3】

先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片のバリエーションであって、前記バリエーションが、1 ~ 1 0 の置換、欠失または挿入を有する、バリエーション。

【請求項 2 4】

先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片のバリエーションであって、前記バリエーションが、1 ~ 1 0 の保存的置換を有する、バリエーション。

【請求項 2 5】

C 1 s に結合する組換え抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、本明細書において提供されるアミノ酸配列またはそのバリエーションを含む、組換え抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2 6】

先行する請求項のいずれかに記載の抗体もしくはその抗原結合断片、重鎖可変領域、軽

10

20

30

40

50

鎖可変領域、重鎖または軽鎖をコードする単離された核酸分子。

【請求項 27】

配列番号 59、配列番号 61 または配列番号 63 を含む、請求項 26 に記載の単離された核酸配列。

【請求項 28】

配列番号 59 を含む、請求項 27 に記載の単離された核酸配列。

【請求項 29】

配列番号 60、配列番号 62 または配列番号 64 を含む、請求項 26 に記載の単離された核酸配列。

【請求項 30】

配列番号 60 を含む、請求項 29 に記載の単離された核酸配列。

【請求項 31】

請求項 26 ～ 30 のいずれか一項に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項 32】

請求項 26 ～ 30 のいずれか一項に記載の核酸分子または請求項 31 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 33】

請求項 32 に記載の宿主細胞によって産生される抗体または抗原結合断片。

【請求項 34】

請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物。

【請求項 35】

静脈内または皮下注射のために製剤化されている、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

注射用医薬組成物である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

重鎖可変領域または軽鎖可変領域を含むポリペプチドを産生する方法であって、

(a) 請求項 32 に記載の宿主細胞を、前記宿主細胞が前記重鎖可変領域または前記軽鎖可変領域を含む前記ポリペプチドを発現するような条件下で、成長させるステップ、および

(b) 前記重鎖可変領域または前記軽鎖可変領域を含む前記ポリペプチドを精製するステップを含む、方法。

【請求項 38】

ヒト C1s に結合する抗体または前記抗体の抗原結合断片を産生する方法であって、

(a) 請求項 32 に記載の宿主細胞を、前記宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域および／または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む 1 つまたは複数のポリペプチドを発現するような条件下で、成長させ、それによって前記抗体または前記抗体の前記抗原結合断片を産生するステップ、ならびに

(b) 前記抗体または前記抗体の前記抗原結合断片を精製するステップを含む、方法。

【請求項 39】

C1s 媒介障害を有する対象を処置する方法であって、請求項 1 ～ 25 もしくは 33 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 34 ～ 36 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 40】

前記障害が、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症 (ITP)、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

10

20

30

40

50

C 1 s 媒介障害、例えば、本明細書において提供される C 1 s 媒介障害、例えば、溶血、寒冷凝集素症の処置における使用のための、請求項 1～25 もしくは 33 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または前記抗体もしくはその抗原結合断片を含む医薬組成物。

【請求項 42】

医薬としての使用のための、請求項 1～25 もしくは 33 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその結合断片、または前記抗体もしくはその抗原結合断片を含む医薬組成物。

【請求項 43】

C 1 s 媒介障害、例えば、本明細書において提供される C 1 s 媒介障害の処置における使用のための、請求項 42 に記載の抗体もしくはその結合断片または医薬組成物。

10

【請求項 44】

C 1 s 媒介障害、例えば、本明細書において提供される C 1 s 媒介障害の処置のための、請求項 1～25 もしくは 33 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその結合断片、または前記抗体もしくはその抗原結合断片を含む医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2021年5月20日に出願された米国仮出願第63／201,952号に対する優先権を主張し、これは、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

発明の分野

発明の分野は、免疫学、特に、治療用抗体、およびその抗体を用いる疾患の処置である。

【背景技術】

【0003】

背景

補体系は、自然免疫応答の周知のエフェクター機構であり、病原体および他の有害物に対する保護だけでなく、傷害からの回復も提供する。自己抗体および同種抗体に起因する補体活性化は、正常細胞に対する損傷または移植組織の拒絶をもたらす得る。補体経路は、典型的には不活性形態で身体中に存在するいくつかのタンパク質を含む。古典的補体経路は、C 1 q、C 1 r および C 1 s タンパク質からなる、C 1 複合体と称される補体の第 1 成分の活性化によって引き起こされる。免疫複合体または他の活性化因子への C 1 の結合の際に、C 1 s 成分のジイソプロピルフルオロホスフェート (D F P) 感受性セリンプロテアーゼは、補体成分 C 4 および C 2 を切断して、古典的補体経路の活性化を開始する。古典的補体経路は、多くの疾患および障害において役割を果たすようである。例えば、C 1 s を阻害する抗体であるスチムリマブは、現在、寒冷凝集素症を有する成人における溶血の処置について調査されており、しかしながら、投薬、および酵素原 p r o C 1 s とは対照的に活性形態 C 1 s に対する特異性の欠如、および非常に高用量の投与を必要とする、その特異性の欠如などのその物理的特性は、その使用を制限し得る。したがって、補体の古典的経路が媒介する疾患または障害を処置する化合物について、当技術分野における必要性が存在する。本明細書に提供される実施形態は、これらの必要性などを満たす。

30

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

概要

一部の実施形態では、C 1 s に結合する、組換え抗体などの抗体、またはその抗原結合断片が提供される。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、本明細書において提供されるアミノ酸配列またはそのバリエーションを含む。

【0005】

50

一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖または軽鎖をコードする単離された核酸分子が提供される。

【0006】

一部の実施形態では、本明細書において提供される核酸分子を含む発現ベクターが提供される。

【0007】

一部の実施形態 (embodiments) では、本明細書において提供される核酸分子を含む宿主細胞が提供される。

【0008】

一部の実施形態では、宿主細胞によって産生される抗体または抗原結合断片が提供される。

【0009】

一部の実施形態では、本明細書において提供される重鎖可変領域または軽鎖可変領域を含むポリペプチドを産生する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、宿主細胞を、宿主細胞が重鎖可変領域または軽鎖可変領域を含むポリペプチドを発現するような条件下で、成長させるステップ、ならびに重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含むポリペプチドを精製するステップを含む。

【0010】

一部の実施形態では、C1s 媒介障害を有する対象を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれを含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症 (ITP)、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応から選択される。

【0011】

一部の実施形態では、医薬としての使用のための、本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれを含む医薬組成物が提供される。

【0012】

一部の実施形態では、C1s 媒介障害、例えば、限定されるものではないが、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症 (ITP)、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応の、または本明細書において提供される通りの処置のための、本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれを含む医薬組成物の使用が提供される。

【0013】

一部の実施形態において、(a) 重鎖 HCDR1、HCDR2 および HCDR3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 HCDR1 配列が、配列番号 9 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 HCDR2 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 HCDR3 配列が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (ii) 軽鎖 LCDR1、LCDR2 および LCDR3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 LCDR1 配列が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 LCDR2 配列が、配列番号 13 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 LCDR3 配列が、配列番号 14 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、

(b) 重鎖 HCDR1、HCDR2 および HCDR3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 HCDR1 配列が、配列番号 15 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 HCDR2 が、配列番号 16 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 HCDR3 配列が、配列番号 17 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (ii) 軽鎖 LCDR1、LCDR2 および LCDR3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 LCDR1 配列が、配列番号 18 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 LCDR2 配列が

10

20

30

40

50

、配列番号 19 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 20 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、あるいは
(c) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 21 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 22 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 23 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 24 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 25 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 26 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む抗体またはその抗原結合断片が提供される。

10

【0014】

一部の実施形態において、(a) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 27 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 28 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 29 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 30 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 31 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、

20

(b) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 32 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 33 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 17 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 34 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 35 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 36 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、あるいは

(c) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 37 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 38 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 23 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 39 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 40 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 41 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む抗体またはその抗原結合断片が提供される。

30

【0015】

一部の実施形態において、(a) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 42 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 43 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 44 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 45 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 30 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 14 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、

40

(b) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 46 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が

50

、配列番号 47 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 HCDR3 配列が、配列番号 48 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (ii) 軽鎖 LCDR1、LCDR2 および LCDR3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 LCDR1 配列が、配列番号 49 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 LCDR2 配列が、配列番号 35 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 LCDR3 配列が、配列番号 20 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、あるいは (c) 重鎖 HCDR1、HCDR2 および HCDR3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 HCDR1 配列が、配列番号 50 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 HCDR2 が、配列番号 51 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 HCDR3 配列が、配列番号 52 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (ii) 軽鎖 LCDR1、LCDR2 および LCDR3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 LCDR1 配列が、配列番号 53 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 LCDR2 配列が、配列番号 40 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 LCDR3 配列が、配列番号 26 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む抗体またはその抗原結合断片が提供される。

10

【0016】

一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片が提供され、抗体またはその抗原結合断片は、

a. 前記 HCDR1、HCDR2 および HCDR3 は、それぞれ、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 から、それぞれ、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 11 から、およびそれぞれ、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44 から選択され、前記 LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 から、それぞれ、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31 から、およびそれぞれ、配列番号 45、配列番号 30、配列番号 14 から選択され、または

20

b. 前記 HCDR1、HCDR2 および HCDR3 は、それぞれ、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17 から、それぞれ、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 17 から、およびそれぞれ、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48 から選択され、前記 LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20 から、それぞれ、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36 から、およびそれぞれ、配列番号 49、配列番号 35、配列番号 20 から選択され、または

30

c. 前記 HCDR1、HCDR2 および HCDR3 は、それぞれ、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23 から、それぞれ、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 23 から、およびそれぞれ、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52 から選択され、前記 LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26 から、それぞれ、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41 から、およびそれぞれ、配列番号 53、配列番号 40、配列番号 26 から選択される。

【0017】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片のバリエーションが提供され、ここで、バリエーションは、1～10 の置換、欠失または挿入を有する。

【0018】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片のバリエーションが提供され、ここで、バリエーションは、1～10 の保存的置換を有する。

40

【0019】

一部の実施形態では、組換え抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、組換え抗体またはその抗原結合断片は、C1s に結合する。一部の実施形態では、組換え抗体またはその抗原結合断片は、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片である。

【0020】

一部の実施形態では、単離された核酸分子が提供される。一部の実施形態では、単離された核酸分子は、抗体もしくはその抗原結合断片、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖、

50

軽鎖またはその組合せ (a combination thereof) をコードする。一部の実施形態では、抗体もしくはその抗原結合断片、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖または軽鎖は、本明細書において提供される通りである。

【0021】

一部の実施形態では、発現ベクターが提供される。一部の実施形態では、発現ベクターは、本明細書において提供される核酸分子を含む。

【0022】

一部の実施形態では、宿主細胞が提供される。一部の実施形態では、宿主細胞は、本明細書において提供される核酸分子または発現ベクターを含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、本明細書において提供される核酸分子を含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、本明細書において提供される発現ベクターを含む。

10

【0023】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、宿主細胞によって産生される。

【0024】

一部の実施形態では、医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片を含む。

【0025】

一部の実施形態では、重鎖可変領域または軽鎖可変領域を含むポリペプチドを産生する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、(a) 本明細書において提供される宿主細胞を、宿主細胞が重鎖可変領域または軽鎖可変領域を含むポリペプチドを発現するような条件下で、成長させるステップ、ならびに (b) 重鎖または軽鎖可変領域を含むポリペプチドを精製するステップを含む。一部の実施形態では、重鎖可変領域は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、軽鎖可変領域は、本明細書において提供される通りである。

20

【0026】

一部の実施形態では、抗体または抗体の抗原結合断片を産生する方法が提供される。一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、ヒト C1s に結合する。一部の実施形態では、方法は、(a) 本明細書において提供される宿主細胞を、宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域および／または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む1つまたは複数のポリペプチドを発現するような条件下で、成長させ、それによって抗体または抗体の抗原結合断片を産生するステップ、ならびに (b) 抗体または抗体の抗原結合断片を精製するステップを含む。

30

【0027】

一部の実施形態では、C1s 媒介障害を有する対象を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片または本明細書において提供される医薬組成物を対象に投与するステップを含む。

【0028】

一部の実施形態では、抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物が提供され、ここで、抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物は、C1s 媒介障害の処置における使用のためのものである。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、溶血または寒冷凝集素症である。

40

【0029】

一部の実施形態では、抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物が提供され、ここで、抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物は、医薬としての使用のためのものである。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書において提供される通

50

りである。

【0030】

一部の実施形態では、抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物の使用が提供され、ここで、使用は、C1s媒介障害の処置のためのものである。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、本明細書において提供される通りである。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】図1は、製造業者の指示に従って使用されたWieslab古典的経路キットにおいて、TNT009およびTNT020と併せて、それらのFc領域において異なる6つの4011g抗体の用量応答を示す。

10

【0032】

【図2】図2は、ウサギ抗体感作ヒトRBCおよび5%のヒト血清を使用するFACSに基づくアッセイにおいて、C3b沈着における、TNT009、TNT020およびラブリズマブと併せて、4つの4011gバリエーションの用量応答を示す。

【0033】

【図3】図3は、10%のヒト血清を使用するヒトRBC溶解アッセイにおいて、TNT009、TNT020およびエクリズマブとともに、4011g抗体の用量応答を示す。

【0034】

【図4】図4は、抗Fcコーティング表面を使用して、試験抗体を捕捉し、ヒトC1sまたはproC1s__RQを分析物として使用した、SPRセンサーグラムを表す。

20

【発明を実施するための形態】

【0035】

詳細な説明

C1sに選択的に結合し、酵素原proC1sに対する低い結合を有する結合タンパク質、例えば、抗体またはその断片が本明細書において提供される。一部の実施形態では、抗体は、古典的補体経路の活性化を阻害し、補体媒介障害、例えば、限定されるものではないが、本明細書において提供される補体媒介障害を処置するための方法において使用することができる。一部の実施形態では、proC1sよりもC1sに対する選択性は、治療用抗体の標的媒介クリアランスを低減または防止するために使用することができ、このようにして、抗体のより低い用量および投与の頻度が必要とされる。

30

【0036】

本組成物および本方法を記載する前に、本発明の範囲は、本明細書において記載される特定のプロセス、組成物または方法論が変わり得るので、これらに限定されないことが理解されるべきである。説明において使用される専門用語が、特定のバージョンまたは実施形態のみを記載する目的であって、本発明の範囲を限定することを意図するものではないことも理解されるべきである。他に定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において記載されるものと類似または同等の任意の方法および材料を、本明細書において開示される方法およびシステムの実施形態の実行または試験において使用することができるが、好ましい方法、デバイスおよび材料を、ここに、記載する。

40

【0037】

用語および方法の以下の説明は、本開示をより良く記載し、本開示の実行において当業者を導くために提供される。

【0038】

本明細書で使用される場合、「含む (comprising)」は、「含む (including)」を意味し、単数形の「a」または「an」または「the」は、文脈が他を明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「治療剤を含む」への言及は、1つまたは複数のそのような治療剤を含む。「または」という用語は、文脈が他を明確

50

に指示しない限り、述べられた代替要素の単一の要素を指す。例えば、「A または B」という語句は、A 単独または B 単独を指す。「A、B、またはその組合せ」という語句は、A 単独、B 単独、または A および B の組合せを指す。同様に、「A および B の 1 つまたは複数」は、A、B、または A および B 両方の組合せを指す。「A および B」という語句は、A および B の組合せを指す。さらにまた、本明細書において考察されるさまざまな要素、特色およびステップ、ならびにそのような要素、特色またはステップのそれぞれについての他の公知の均等物は、本明細書において記載される原理に従って方法を行うために、当業者によって混合およびマッチさせることができる。さまざまな要素、特色およびステップの中で、特定の例において、一部は、具体的に含まれ、他のものは、具体的に排除される。

10

【0039】

他に定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において記載されるものと類似または同等の方法および材料を、本開示の実行または試験において使用することができるが、好適な方法および材料を、下記に記載する。材料、方法および例は、単に例示的なものであって、限定することを意図するものではない。本明細書において引用されるすべての参考文献は、それらの全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0040】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、所望の生物活性を示す任意の形態の抗体を指す。そのため、これは、最も広い意味で使用され、具体的には、限定されるものではないが、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、キメラ抗体およびラクダ化単ドメイン抗体を包含する。「親抗体」は、意図される使用のための抗体の改変、例えば、ヒト治療用抗体としての使用のための抗体のヒト化の前に、免疫系の抗原への曝露によって得られる抗体である。

20

【0041】

本明細書で使用される場合、他に指示されない限り、「抗体断片」または「抗原結合断片」は、抗体の抗原結合断片、すなわち、全長抗体に結合する抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体断片、例えば、1 つまたは複数の C D R 領域を保持する断片を指す。抗体結合断片の例としては、限定されるものではないが、F a b、F a b'、F (a b')₂、および F v 断片；ダイアボディ；線状抗体；一本鎖抗体分子、例えば、s c - F v；ナノボディ（単ドメイン抗体）、および抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

30

【0042】

「F a b 断片」は、1 つの軽鎖ならびに 1 つの重鎖の C_H1 および可変領域から構成される。F a b 分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。

【0043】

「F c」領域は、抗体の C_H2 および C_H3 ドメインを含む 2 つの重鎖断片を含有する。2 つの重鎖断片は、2 つまたはそれよりも多くのジスルフィド結合によって、および C_H3 ドメインの疎水性相互作用によって、一緒に保持される。

40

【0044】

「F a b' 断片」は、1 つの軽鎖と、V_H ドメインおよび C_H1 ドメインならびに C_H1 と C_H2 ドメインとの間の領域も含有する 1 つの重鎖の一部分または断片とを含有し、その結果、鎖間ジスルフィド結合が、2 つの F a b' 断片の 2 つの重鎖間で形成されて、F (a b')₂ 分子を形成することができる。

【0045】

「F (a b')₂ 断片」は、2 つの軽鎖と、C_H1 と C_H2 ドメインとの間の定常領域の一部分を含有する 2 つの重鎖とを含有し、その結果、鎖間ジスルフィド結合は、2 つの重鎖の間で形成される。F (a b')₂ 断片は、このようにして、2 つの重鎖間のジスル

50

フィド結合によって一緒に保持される2つのFab'断片から構成される。

【0046】

「Fv領域」は、重鎖および軽鎖の両方由来の変領域を含むが、定領域を欠く。

【0047】

「一本鎖Fv」または「scFv」抗体という用語は、抗体のV_HおよびV_Lドメインを含む抗体断片を指し、ここで、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖中に存在する。一般に、Fvポリペプチドは、V_HとV_Lドメインとの間に、scFvが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にするポリペプチドリンカーをさらに含む。scFvの総説について、Pluckthun (1994) THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315を参照されたい。国際特許出願公開第WO 88/01649号、ならびに米国特許第4,946,778号および同第5,260,203号も参照されたい。

10

【0048】

「単ドメイン抗体」は、重鎖の変領域または軽鎖の変領域のみを含有する免疫学的機能性免疫グロブリン断片である。一部の例では、2つまたはそれよりも多くのV_H領域は、ペプチドリンカーにより共有結合的に接合されて、二価ドメイン抗体が作出される。二価ドメイン抗体の2つのV_H領域は、同じまたは異なる抗原を標的にし得る。

【0049】

「二価抗体」は、2つの抗原結合部位を含む。一部の例において、2つの結合部位は、同じ抗原特異性を有する。しかしながら、二価抗体は、二重特異性であってもよい（下記を参照されたい）。

20

【0050】

ある特定の実施形態では、本明細書におけるモノクローナル抗体は、ラクダ化単ドメイン抗体も含む。例えば、Muyldermans et al. (2001) Trends Biochem. Sci. 26:230; Reichmann et al. (1999) J. Immunol. Methods 231:25; WO 94/04678号; WO 94/25591号; 米国特許第6,005,079号を参照されたい。一実施形態では、本発明は、単ドメイン抗体が形成されるような改変を有する2つのV_Hドメインを含む単ドメイン抗体を提供する。

【0051】

本明細書で使用される場合、「ダイアボディ」という用語は、2つの抗原結合部位を有する小抗体断片を指し、この断片は、同じポリペプチド鎖中で軽鎖可変ドメイン（V_L）に接続された重鎖可変ドメイン（V_H）（V_H-V_LまたはV_L-V_H）を含む。同じ鎖上の2つのドメイン間で対形成を可能にするには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインは、別の鎖の相補的ドメインと強制的に対形成し、2つの抗原結合部位を作出する。ダイアボディは、例えば、EP 404,097号; WO 93/11161号; およびHolliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448においてより完全に記載されている。操作された抗体バリエーションの総説について、一般に、Holliger and Hudson (2005) Nat. Biotechnol. 23:1126-1136を参照されたい。

30

【0052】

典型的には、本明細書において提供されるバリエーション抗体または抗体の抗原結合断片は、その活性がモル基準で表される場合、そのC1s結合活性の少なくとも10%を保持する（改変されている親抗体と比較した場合）。一部の実施形態では、本明細書において提供されるバリエーション抗体（またはその抗原断片）または抗体の抗原結合断片は、親抗体としてのC1s結合親和性の少なくとも20%、50%、70%、80%、90%、95%、もしくは100%またはそれよりも多くを保持する。本明細書において記載される場合、本発明の抗体または抗原結合断片が、保存的または非保存的アミノ酸置換を含み得ることも意図され、これは、その生物活性を実質的に変更しない抗体の「保存的バリエーション」または「機能保存バリエーション」とも称され得る。

40

50

【0053】

「単離された抗体」は、結合化合物の精製状態を指し、そのような文脈において、分子が、他の生物学的分子、例えば、核酸、タンパク質、脂質、炭水化物、または他の材料、例えば、細胞残屑および成長培地を実質的に含まないことを意味する。一般に、「単離された」という用語は、それらが、本明細書において記載される結合化合物の実験的使用または治療的使用を実質的に妨げる量で存在する場合を除き、そのような材料の完全な非存在または水、バッファーもしくは塩の非存在を指すことを意図するものではない。

【0054】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、実質的に均質な抗体の集団を指し、すなわち、少量で存在し得る、可能な天然に存在する変異および／または翻訳後改変を除いて、その集団を含む抗体分子は、アミノ酸配列が同一である。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体調製物は、典型的には、異なるエпитープに特異的である場合が多い、それらの可変ドメイン、特に、それらのCDRにおいて異なるアミノ酸配列を有する多数の異なる抗体を含む。「モノクローナル」という修飾語句は、抗体の実質的に均質な集団から得られる抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするとして解釈されるべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al. (1975) Nature 256: 495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されてもよく、または組換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号を参照されたい）によって作製されてもよい。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628およびMarks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597において記載された技法を使用して、ファージ抗体ライブラリーから単離されてもよい。Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731も参照されたい。

【0055】

本明細書で使用される場合、「キメラ抗体」は、第1の抗体由来の可変ドメインおよび第2の抗体由来の定常ドメインを有する抗体であり、ここで、第1および第2の抗体は、異なる種由来である（米国特許第4,816,567号；およびMorrison et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855）。典型的には、可変ドメインは、実験動物（「親抗体」）、例えば、げっ歯動物由来の抗体から得られ、定常ドメイン配列は、ヒト抗体から得られ、その結果、得られるキメラ抗体は、親（例えば、げっ歯動物）抗体よりもヒト対象において有害な免疫応答を誘発する可能性が低い。

【0056】

本明細書で使用される場合、「ヒト化抗体」という用語は、ヒト抗体および非ヒト（例えば、マウス、ラット）抗体の両方由来の配列を含有する抗体の形態を指す。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、ここで、超可変ループのすべてまたは実質的にすべては、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク（FR）領域のすべてまたは実質的にすべては、ヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、必要に応じて、ヒト免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部分を含む。

【0057】

「完全ヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を指す。完全ヒト抗体は、マウスにおいて、マウス細胞においてまたはマウス細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生される場合、マウスの糖鎖を含有し得る。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリン配列のみを含む抗体を指す。あるいは、完全ヒト抗体は、ラットにおいて、ラット細胞においてまたはラット細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生される場合、ラットの糖鎖を含有し得る。同様に、「ラット抗体」は、ラット免疫グロブリン配列のみを含む抗体を指す。

【0058】

一部の実施形態では、基本抗体構造単位は、四量体を含む。それぞれの四量体は、ポリペプチド鎖の2つの同一の対を含み、それぞれの対は、1つの「軽」鎖（約25 kDa）

10

20

30

40

50

および1つの「重」鎖（約50～70kDa）を有する。それぞれの鎖のアミノ末端部分は、抗原認識に主に関与する、約100～110またはそれよりも多くのアミノ酸の可変領域を含む。重鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を定義し得る。典型的には、ヒト軽鎖は、カッパおよびラムダ軽鎖として分類される。さらにまた、ヒト重鎖は、典型的には、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプは、それぞれ、IgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEとして定義される。軽鎖および重鎖内で、可変領域および定常領域は、約12またはそれよりも多くのアミノ酸の「J」領域によって接合され、重鎖は、約10多いアミノ酸の「D」領域も含む。一般に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))を参照されたい。

10

【0059】

それぞれの軽鎖／重鎖対の可変領域は、抗体結合部位を形成する。そのため、一般に、無傷抗体は、2つの結合部位を有する。しかしながら、二官能性または二重特異性抗体では、2つの結合部位は、一般に、同じではない。

【0060】

典型的には、重鎖および軽鎖両方の可変ドメインは、比較的保存されたフレームワーク領域（FR）内に位置する、相補性決定領域（CDR）とも呼ばれる3つの超可変領域を含む。CDRは、通常、フレームワーク領域によって整列され、特異的エピトープへの結合を可能にする。一般に、N末端からC末端に、両方の軽鎖および重鎖可変ドメインは、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4を含む。それぞれのドメインへのアミノ酸の割り当ては、一般に、Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917またはChothia, et al., (1989) Nature 342:878-883の定義に従う。

20

【0061】

本明細書で使用される場合、「超可変領域」という用語は、抗原結合に関与する抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、「相補性決定領域」もしくは「CDR」由来のアミノ酸残基（すなわち、軽鎖可変ドメイン中の残基24～34（CDRL1）、50～56（CDRL2）および89～97（CDRL3）、ならびに重鎖可変ドメイン中の残基31～35（CDRH1）、50～65（CDRH2）および95～102（CDRH3）；Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.）、および／または「超可変ループ」由来のそれらの残基（すなわち、軽鎖可変ドメイン中の残基26～32（CDRL1）、50～52（CDRL2）および91～96（CDRL3）、ならびに重鎖可変ドメイン中の26～32（CDRH1）、53～55（CDRH2）および96～101（CDRH3）；Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917）を含む。CDRは、CDRの特定のためにIMGTシステムに従って言及することもでき、これは、Lefranc MP. Unique database numbering system for immunogenetic analysis. Immunol Today (1997) 18:509に記載されている。本明細書で使用される場合、「フレームワーク」または「FR」残基という用語は、CDR残基として本明細書において定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を指す。CDRは、抗体の抗原またはエピトープへの結合のための接触残基の大部分を提供する。目的のCDRは、ドナー抗体の可変重鎖および軽鎖配列に由来することができ、天然に存在するCDRのアナログを含み、このアナログは、それらが由来するドナー抗体と同じ抗原結合特異性および／または中和能力も共有または保持する。

30

40

【0062】

本明細書で使用される場合「特異的結合」または「免疫特異的結合」または「免疫特異

50

的に結合する」は、別の抗原（複数可）よりもはるかに高い親和性での所定の抗原への抗体結合を指す（例えば、p r o C 1 s 酵素原とも称され得る不活性 C 1 s と比較して、補体成分 C 1 s の活性形態に選択的に結合する）。一部の実施形態では、抗体は、所定の抗原に、 10^{-7} M またはそれ未満の解離定数（ K_D ）で結合し、そのような K_D は、非特異的抗原（例えば、B S A、カゼイン、または別の非特異的ポリペプチド）への結合についてのその K_D の 2 分の 1 以下である。

【0063】

「C 1 s を認識する抗体」および「C 1 s に特異的な抗体」という語句は、本明細書において、「C 1 s に免疫特異的に結合する抗体」という用語と互換的に使用される。一部の実施形態では、抗体は、C 1 s に特異的にまたは優先的に結合し、例えば、限定されるものではないが、C 1 s の不活性形態（p r o C 1 s）などの他のタンパク質よりも C 1 s の活性形態に結合する。抗 C 1 s 抗体に必要な特異性の度合いは、抗体の意図される使用に依存し得、任意の割合で、意図される目的の使用のためのその好適性によって定義される。一部の実施形態では、企図される方法の、抗体、または抗体の抗原結合部位に由来する結合化合物は、限定されるものではないが、不活性 C 1 s を含む任意の他の抗原との親和性よりも少なくとも 2 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 20 倍、または少なくとも 100 倍の親和性でその抗原（C 1 s の活性形態）に結合する。

【0064】

競合的阻害による m A b の特異性および親和性を決定するための方法は、Harlow, et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988)、Colligan et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993)、および Muller, *Meth. Enzymol.* 92:589-601 (1983) において見出すことができ、これらの参考文献は、全体的に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0065】

「ホモログ」という用語は、参照配列に対して 40%～100% の配列同一性を有するタンパク質配列を意味する。2 つのペプチド鎖間の同一性パーセントは、Vector NTI v. 9.0.0 (Invitrogen Corp., Carlsbad, Calif.) の Align X モジュールのデフォルト設定または他の好適なアライメントソフトウェア、例えば、BLAST を使用するペアワイズアライメントによって決定することができる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、本明細書において記載される配列に対して少なくとも 50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99% の相同性または同一性を有する。一部の実施形態では、抗体は、本明細書において記載される配列と比較して、保存的置換を有する。例示的な保存的置換は、表 1 に例示され、開示される主題の範囲内に包含される。保存的置換は、それらが、抗体の特性に有害な影響を及ぼさない限り、フレームワーク領域または抗原結合部位中の残基であり得る。置換は、抗体の特性、例えば、安定性または親和性を改善するように行われてもよい。保存的置換は、そのような改変が行われる分子のものと類似する機能的および化学的特徴を有する分子を生じる。例示的なアミノ酸置換を、下記の表に示す。

表 1

10

20

30

40

【表 1 - 1】

表:例示的な保存的置換:	
元の残基	例示的な保存的置換
Ala	Val, Leu, Ile
Arg	Lys, Gln, Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys	Arg, Gln, Asn
Met	Leu, Phe, Ile
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr
Pro	Ala

10

【表 1 - 2】

Ser	Thr, Ala, Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala

20

【0066】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるタンパク質およびペプチドのバリエーションが提供される。一部の実施形態では、バリエーションは、置換、欠失または挿入を含む。一部の実施形態では、バリエーションは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10（例えば、1～10）の置換を含む。本明細書において記載される場合、置換は、保存的置換であり得る。一部の実施形態では、置換は、非保存的である。一部の実施形態では、バリエーションは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10（例えば、1～10）の欠失を含む。一部の実施形態では、バリエーションは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10（例えば、1～10）の挿入を含む。一部の実施形態では、置換、欠失または挿入は、本明細書において提供されるCDR中に存在する。一部の実施形態では、置換、欠失または挿入は、本明細書において提供されるCDR中に存在しない。

30

【0067】

「と組み合わせて」という用語は、本明細書で使用される場合、記載される薬剤が、混合物中で一緒に、単一薬剤と併せて、または任意の順序で単一薬剤と逐次的に、動物または対象に投与することができることを意味する。

40

【0068】

「エピトープ」という用語は、Abの抗原結合領域の1つまたは複数で、抗体によって認識され、抗体に結合することができる任意の分子の部分の部分を指すことを意味する。エピトープは、通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面基からなり、特異的な三次元構造的特徴および特異的な電荷特徴を有する。

【0069】

「発現ベクター」は、発現されるヌクレオチド配列に機能的に連結された発現制御配列を含む組換えポリヌクレオチドを含むベクターを指す。発現ベクターは、発現のための十分なシス作用性エレメントを含み、発現のための他のエレメントは、宿主細胞によって、または *in vitro* 発現系において供給され得る。発現ベクターは、当技術分野にお

50

いて公知のものすべて、例えば、組換えポリヌクレオチドを組み込む、コスミド、プラスミド（例えば、裸の、またはリポソームに含有される）およびウイルス（例えば、センダイウイルス、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス）を含む。

【0070】

一部の実施形態では、抗体は、C1sに結合するモノクローナル抗体である。活性C1sの配列は、以下の通りである（配列番号56）：残基1～15（配列番号75）は、翻訳の間に切断されるシグナルペプチドを構成し、残基16～688（配列番号76）は、成熟タンパク質を構成する。

【化1】

MWCIVLFSLLAWVYA EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHL YFTHLDIE
LSENCAYDSVQIISGDTEEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFT
GFAAYYVATDINETDFVDVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCGVNCSGDVFT
ALIGEIASPNYPKPY PENSRC EYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSL VF
VAGDRQFGPYCGHGFPGPLNIETKSNALDIIFQTDLTGQKKGWKLRYHGDPMPCPKEDT
PNSVWEPAAKAKYVFRDVVQITCLDGFEEVVEGRVGATSFYSTCQSNKGWSNSKLKQCQPV
DCGIPESIEGKVEDPESTLFGSVIRYTCEEPYYMENG GGGGEYHCAGNGSWVNEVLGP
ELPKCVPVCGVPREPFEEKQRIIGGSDADIKNFPWQVFFDNPWAGGALINEYWVLTA AH
VVEGNREPTMYVGSTSVQTSRLAKSKMLTPEHVFIHPGWKLLEVPEGR TNFDNDIALVR
LKDPVKMGPTVSPICLPGTSSDYNLMDGDLGLISGWGRTEKRDRAVRLKAARLPVAPL
RKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPNMICAGGEKGMDSCKGD SGGAFVQDPNDKTKFYA
AGLVSWGPQCGTYGLYTRVKNYVDWIMKTMQENSTPRED (配列番号 56)

mwcivlfsllawvya (配列番号75)

【化2】

EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHL YFTHLDIE LSENCAYDSVQIISGD
TEEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGFAAYYVATDINET
DFVDVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCGVNCSGDVFTALIGEIASPNYPKPY
PENSRC EYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSL VFVAGDRQFGPYCGHG
FPGPLNIETKSNALDIIFQTDLTGQKKGWKLRYHGDPMPCPKEDTPNSVWEPAAKAKYV
RDVVQITCLDGFEEVVEGRVGATSFYSTCQSNKGWSNSKLKQCQPVDCGIPESIEGKVED
PESTLFGSVIRYTCEEPYYMENG GGGGEYHCAGNGSWVNEVLGP ELPKCVPVCGVPRE
PFEEKQRIIGGSDADIKNFPWQVFFDNPWAGGALINEYWVLTA AHVVEGNREPTMYVG
STSVQTSRLAKSKMLTPEHVFIHPGWKLLEVPEGR TNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSP
ICLPGTSSDYNLMDGDLGLISGWGRTEKRDRAVRLKAARLPVAPL RKCKEVKVEKPTAD
AEAYVFTPNMICAGGEKGMDSCKGD SGGAFVQDPNDKTKFYAAGLVSWGPQCGTY
GLYTRVKNYVDWIMKTMQENSTPRED (配列番号 76)

【0071】

不活性C1sと活性C1sとの間の相違は、不活性proC1sが、R437とI438との間のペプチド結合で切断され、コンフォメーション変化を受けることである。この切断によって生じる2つの断片は、ジスルフィド結合によって会合したままである。特定の理論によって拘束されることを望まないが、proC1sは、C1sタンパク質のネイティブ形態（例えば、セリンプロテアーゼ）である86,000Daタンパク質の単鎖である。C1sは、補体の古典的経路と称されるカスケードにおける第1補体成分である、C1複合体のサブユニットである。ProC1sは、C1が活性化されるまで、不活性酵素原である。C1複合体は、抗原-抗体複合体（免疫複合体）に結合し、それによって活性化され、C1r酵素を生じる。C1複合体におけるC1r酵素は、proC1sを活性化し、C1s酵素を生じる。C1複合体は、1つのC1q、2つのC1rおよび2つのC1s分子の非共有結合カルシウム依存性複合体である。C1qは、その6つのアームの2つまたはそれよりも多くを通して、IgGまたはIgMのFcドメインに結合する。免疫

複合体への複数のアームの結合は、複合体において2つのC1rタンパク質（プロテアーゼ酵素原）の活性化を引き起こして、複合体における2つのproC1sを切断および活性化する2つのプロテアーゼを生じる（Morikis, D. and Lambris, J.D. (2005)）。このproC1sの活性化は、58,000および28,000ダルトンの断片を有するC1s酵素の2つの鎖への切断によって引き起こされる。

【0072】

一部の実施形態では、抗体は、Fcドメインを含む。Fcドメインは、抗体の重鎖または軽鎖に連結することができる。一部の実施形態では、Fcドメインは、抗体の半減期を延長する変異を含む。一部の実施形態では、Fcドメインは、米国特許第7,670,600号に記載されるものなどの変異を含み、これは、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、定常領域は、KabattのEU番号付けインデックスに従って番号付けされる、野生型ヒトIgG定常ドメインに対して、アミノ酸残基428の位置に変異を含む。任意の特定の理論に拘束されないが、残基428に対応する変異を含む抗体は、野生型ヒトIgG定常ドメインを有するIgGの半減期と比較して、増加した半減期を有し得る。一部の実施形態では、変異は、ネイティブ残基のトレオニン、ロイシン、フェニルアラニンまたはセリンでの置換である。一部の実施形態では、抗体は、Kabatt EU番号付けインデックスに従って番号付けされる、アミノ酸残基251～256、285～290、308～314、385～389および429～436の1つまたは複数での対応する野生型ヒトIgG定常ドメインに対して、1つまたは複数のアミノ酸置換をさらに含む。これらの位置での特定の変異または置換は、米国特許第7,670,600号に記載されており、これは、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0073】

他の変異を、Fcドメイン、例えば、米国特許第8,394,925号に提供されるものにおいて使用することができ、これは、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、Fc領域は、428および434位のアミノ酸置換を含むバリエーションFc領域であり、ここで、アミノ酸置換は、428位の野生型アミノ酸ではないロイシンおよび434位の野生型アミノ酸ではないセリンであり、ポリペプチドは、抗体であり、番号付けは、KabattらにおけるEUインデックスに従う。一部の実施形態では、Fc領域は、S228P、L235E、M428LまたはN434S置換を含む。一部の実施形態では、Fc領域は、M428L置換を含む。一部の実施形態では、Fc領域は、N434S置換を含む。一部の実施形態では、Fc領域は、M428LおよびN434S置換を含む。一部の実施形態（embodiments）では、Fc領域は、M252Y、S254Tおよび／またはT256E置換を含む。

【0074】

一部の実施形態では、抗体は、下記のリストに提供される変異を伴ってまたは伴わずに、下記に示される定常領域を含む。

> IgG4 S228P L235E LS

【化3】

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVERESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
YRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK (配列番号 7)

> IgG4 S228P L235E YTE

【化 4】

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPPCPPCPAPEFEGGPSV
FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
YRVVSVLTVQLHQLDNLGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG (配列番号 8)

【0075】

一部の実施形態では、抗体は、本明細書において提供される定常領域を含み、ここで、
C末端リシン（K）アミノ酸は、欠失している。一部の実施形態では、抗体は、以下に示
される定常領域を含む。

> IgG4 S228P L235E LS-trunc

【化 5】

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPPCPPCPAPEFEGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
YRVVSVLTVQLHQLDNLGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLG (配列番号 57)

> IgG4 S228P L235E YTE-trunc

【化 6】

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPPCPPCPAPEFEGGPSV
FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
YRVVSVLTVQLHQLDNLGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG (配列番号 58)

【0076】

一部の実施形態では、抗体、例えば、軽鎖は、カップ定常領域、例えば、ヒト定常ドメ
インを含み、これは、以下の配列を含み得る。

> ヒトカップ定常ドメイン

【化 7】

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 65)

【0077】

本明細書で使用される場合、他に指示されない限り、「約」という用語は、それが修飾
する値の±5%を意味することが意図される。そのため、約100は、95～105を意
味する。

【0078】

一部の実施形態では、本明細書において記載される抗体は、抗原の存在を検出するた
めに使用される。本抗体は、抗原の存在を検出するための任意のデバイスまたは方法にお
いて使用することができる。一部の実施形態では、抗体は、C1sの活性形態を検出するた
めに使用される。一部の実施形態では、抗体は、C1sの不活性形態よりも優先的に（特
異的に）活性形態を検出するために使用される。

【0079】

抗体に関する「精製された」という用語は、その天然環境において分子と関連する他の

10

20

30

40

50

材料を実質的に含まない抗体を指す。例えば、精製されたタンパク質は、それが由来する細胞または組織由来の細胞材料または他のタンパク質を実質的に含まない。この用語は、単離されたタンパク質が、分析するために十分に純粋であるか、少なくとも70%~80% (w/w) 純粋、少なくとも80%~90% (w/w) 純粋、90~95% 純粋、および、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%または100% (w/w) 純粋である、調製物を指す。一部の実施形態では、抗体は、精製されている。

抗体コンジュゲート

【0080】

本明細書において提供される抗体はまた、化学部分にコンジュゲートされていてもよい。化学部分は、とりわけ、ポリマー、放射性核種または細胞傷害性因子であってもよい。一部の実施形態では、これは、抗体薬物コンジュゲートと称され得る。一部の実施形態では、化学部分は、対象の身体中での抗体分子の半減期を増加させるポリマーである。好適なポリマーとしては、限定されるものではないが、ポリエチレングリコール (PEG) (例えば、2 kDa、5 kDa、10 kDa、12 kDa、20 kDa、30 kDaまたは40 kDaの分子量を有するPEG)、デキストランおよびモノメトキシポリエチレングリコール (mPEG) が挙げられる。Lee, et al., (1999) (Bioconj. Chem. 10:973-981)は、PEGコンジュゲート化一本鎖抗体を開示している。Wen, et al., (2001) (Bioconj. Chem. 12:545-553)は、抗体を、放射性金属キレート剤 (ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) (diethylenetriaminopentaacetic acid)) に付着したPEGとコンジュゲートすることを開示している。化学部分の例としては、限定されるものではないが、有糸分裂阻害薬、例えば、カリケアマイシン (例えば、オゾガマイシン)、モノメチルアウリスチンE、メルタンシンなどが挙げられる。他の例としては、限定されるものではないが、生物学的に活性な微小管阻害剤、アルキル化剤およびDNA副溝結合剤が挙げられる。他の例は、本明細書および下記に提供される。化学部分は、連結基 (マレイミド)、切断可能リンカー、例えば、カテプシン切断可能リンカー (バリニン-シトルリン)、および一部の実施形態では、1つまたは複数のスペーサー (例えば、パラアミノベンジルカーバメート) を通して、抗体に連結され得る。

【0081】

本発明の抗体および抗体断片はまた、 ^{99}Tc 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{131}I 、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{51}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{226}Ra 、 ^{60}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{57}Se 、 ^{152}Eu 、 ^{67}Cu 、 ^{217}Bi 、 ^{211}At 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{109}Pd 、 ^{234}Th 、ならびに ^{40}K 、 ^{157}Gd 、 ^{55}Mn 、 ^{52}Tr および ^{56}Fe などの標識とコンジュゲートされていてもよい。

【0082】

抗体および抗体断片はまた、フルオロフォア、例えば、希土類元素キレート剤、フルオレセインおよびその誘導体、ローダミンおよびその誘導体、イソチオシアネート、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、o-フタルアルデヒド (phthalaldehyde)、フルオレスカミン、 ^{152}Eu 、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン、ルミナール標識、イソルミナール標識、芳香族アクリジニウムエステル標識、イミダゾール標識、アクリジニウム (acridinium) 塩標識、シュウ酸エステル標識、エクオリン標識、2,3-ジヒドロフタラジンジオン、ビオチン/アビジン、スピン標識、ならびに安定なフリーラジカルを含む、蛍光または化学発光標識とコンジュゲートされていてもよい。

【0083】

抗体分子はまた、細胞傷害性因子、例えば、ジフテリア毒素、Pseudomonas aeruginosa 外毒素A鎖、リシンA鎖、アブリンA鎖、モデシンA鎖、アルファ-サルシン、Aleurites fordii タンパク質および化合物 (例えば、脂肪酸)、ジアンチンタンパク質、Phytolacca americana タンパク質 PAPI、PAPII、およびPAP-S、momordica charantia 阻害剤、クルシン、クロチン、saponaria officinalis 阻害剤、ミトゲ

リン (mitogellin)、レストリクトシン、フェノマイシン、ならびにエノマイシンにコンジュゲートされていてもよい。

【0084】

Hunter, et al., (1962) Nature 144:945; David, et al., (1974) Biochemistry 13:1014; Pain, et al., (1981) J. Immunol. Meth. 40:219; および Nygren, J., (1982) Histochem. and Cytochem. 30:407によって記載された方法を含む、本発明の抗体分子をさまざまな部分にコンジュゲートするための当技術分野において公知の任意の方法が用いられ得る。抗体をコンジュゲートする方法は、慣習的なものであり、当技術分野において非常に周知である。

【0085】

一部の実施形態では、抗体（例えば、抗C1s抗体）が本明細書において提供される。一部の実施形態では、抗体は、C1sに結合する組換え抗体である。一部の実施形態では、抗体は、C1sの活性形態に結合する。一部の実施形態では、抗体は、C1sの不活性形態よりも優先的に活性形態に結合する。一部の実施形態では、抗体は、C1sの不活性形態に対するその親和性と比較して、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、100または200%高い親和性で活性形態に結合する。一部の実施形態では、C1sタンパク質は、ヒトC1sタンパク質、例えば、C1sの活性形態である。一部の実施形態では、抗体は、C1sタンパク質の不活性形態に特異的に結合しない。本明細書で使用される場合、「組換え抗体」という用語は、天然に存在しない抗体を指す。一部の実施形態では、「組換え抗体」という用語は、ヒト対象から単離されていない抗体を指す。一部の実施形態では、抗体は、proC1sと比較して、C1sの活性形態に、少なくとも100倍の親和性で結合する。

【0086】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、抗体または抗体断片は、Kabat番号付けに基づいてCDRを示す以下の表から選択されるペプチドを含む。

表2:

【表2】

Kabat CDRs						
Ab ID 番号	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
MAb1	ELSMH (配列番号 9)	TFDPEEGET IYAQKFQG (配列番号 10)	EGLAGRPFDS (配列番号 11)	RASQSISSW LA (配列 番号 12)	KASSLES (配列番号 13)	QQYNSYSWT (配列番号 14)
MAb2	DYYMS (配列番号 15)	YISRSGSTKY YADSVKG (配列番号 16)	DETDYALDY (配列番号 17)	QASQDISNY LN (配列 番号 18)	DASNLET (配列番号 19)	QQYEDLPLT (配列番号 20)
MAb3	DYGMS (配列番号 21)	GINWEGGST GYADSVKG (配列番号 22)	DEQLGGNYY YYYYMDV (配列番号 23)	RASQGIRN DLG (配列 番号 24)	TASNLQS (配列番号 25)	LQYNSYPLT (配列番号 26)

【0087】

上記で特定された表中のCDRは、Chothia CDRまたはIMGT CDRに従って言及することもできる。これらは、異なる抗体について、以下の表に示される。

表3:

10

20

30

40

50

【表 3】

CHOTHIA CDRS						
Ab ID 番号	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
MAb1	GDITLTEL (配列番号 27)	DPEEGE (配列番号 28)	EGLAGRPFDS (配列番号 11)	SQSISSW (配列番号 29)	KAS (配列番号 30)	YNSYSW (配列 番号 31)
MAb2	GFTFSDY (配列番号 32)	SRSGST (配列番号 33)	DETDYALDY (配列番号 17)	SQDISNY (配列番号 34)	DAS (配列番号 35)	YEDLPL (配列 番号 36)
MAb3	GFTFDDY (配列番号 37)	NWEGGS (配列番号 38)	DEQLGGNY YYYYMDV (配列番号 23)	SQGIRND (配列番号 39)	TAS (配列番号 40)	YNSYPL (配列 番号 41)

10

表 4:

【表 4】

IMGT CDRS						
Ab ID 番号	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
MAb1	GDITLTEL S (配列 番号 42)	FDPEEGET (配列番号 43)	VTEGLAGRPF DS (配列 番号 44)	QSISSW (配列番号 45)	KAS (配列番号 30)	QQYNSYSWT (配列番号 14)
MAb2	GFTFSDY Y (配列 番号 46)	ISRSGSTK (配列番号 47)	ARDETDYAL DY (配列 番号 48)	QDISNY (配列番号 49)	DAS (配列番号 35)	QQYEDLPLT (配列番号 20)
MAb3	GFTFDDY G (配列 番号 50)	INWEGGST (配列番号 51)	ARDEQLGGN YYYYYYMDV (配列番号 52)	QGIRND (配列番号 53)	TAS (配列番号 40)	LQYNSYPLT (配列番号 26)

20

【0088】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、上記の表に提供される重鎖または軽鎖 CDR を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号 12、13、14、18、19、20、24、25、26、29、30、31、34、35、36、39、40、41、45、49、53、またはその組合せの配列を有する軽鎖 L CDR を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 12 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 13 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 14 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 18 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 19 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 20 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 24 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 25 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 26 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 29 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 30 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 31 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 34 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 35 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 36 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 39 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 40 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 41 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 45 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 49 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 53 の配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖 L CDR は、配列番号 12、13、14、18、19、20、24、25、26、29、30、31、34、3

30

40

50

5、36、39、40、41、45、49および53の1つまたは複数の組合せである配列を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号9、10、11、15、16、17、21、22、23、27、28、32、33、37、38、42、43、44、46、47、48、50、51または52の配列を有する重鎖HCDRを含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号9の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号10の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号11の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号15の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号16の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号17の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号21の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号22の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号23の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号27の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号28の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号32の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号33の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号37の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号38の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号42の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号43の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号44の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号46の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号47の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号48の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号50の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号51の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号52の配列を含む。一部の実施形態では、重鎖HCDRは、配列番号9、10、11、15、16、17、21、22、23、27、28、32、33、37、38、42、43、44、46、47、48、50、51および52の1つまたは複数の組合せである配列を含む。本明細書全体にわたって実施形態において言及されるCDRが、異なるフォーマット、例えば、上記の表に示されるChothiaおよびIMGTによって特徴付けられるCDRと交換され得ることが理解されるべきである。

10

20

30

【0089】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、LCDR1、LCDR2およびLCDR3を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、LCDR1は、配列番号12の配列を有し、LCDR2は、配列番号13の配列を有し、LCDR3は、配列番号14の配列を有する。

【0090】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、LCDR1、LCDR2およびLCDR3を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、LCDR1は、配列番号12の配列を有し、LCDR2は、配列番号13の配列を有し、LCDR3は、配列番号20の配列を有する。

40

【0091】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、LCDR1、LCDR2およびLCDR3を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、LCDR1は、配列番号12の配列を有し、LCDR2は、配列番号13の配列を有し、LCDR3は、配列番号26の配列を有する。

【0092】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、LCDR1、LCDR2およびLCDR3を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、LCDR1は、配列番号12の配列を有し、LCDR2は、配列番号19の配列を有し、LCDR3は、配列番号14の配列を有する。

【0093】

50

【 0 0 9 4 】

【 0 0 9 5 】

【 0 0 9 6 】

【 0 0 9 7 】

【 0 0 9 8 】

【 0 0 9 9 】

【 0 1 0 0 】

【 0 1 0 1 】

【 0 1 0 2 】

【 0 1 0 3 】

【 0 1 0 4 】

【 0 1 0 5 】

【 0 1 0 6 】

【 0 1 0 7 】

【 0 1 0 8 】

【 0 1 0 9 】

【 0 1 1 0 】

【 0 1 1 1 】

【 0 1 1 2 】

【 0 1 1 3 】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、L C D R 1 は、配列番号 2 4 の配列を有し、L C D R 2 は、配列番号 2 5 の配列を有し、L C D R 3 は、配列番号 1 4 の配列を有する。

【0114】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、L C D R 1 は、配列番号 2 4 の配列を有し、L C D R 2 は、配列番号 2 5 の配列を有し、L C D R 3 は、配列番号 2 0 の配列を有する。

【0115】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、L C D R 1 は、配列番号 2 4 の配列を有し、L C D R 2 は、配列番号 2 5 の配列を有し、L C D R 3 は、配列番号 2 6 の配列を有する。

【0116】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 0 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 1 の配列を有する。

【0117】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 0 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 7 の配列を有する。

【0118】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 0 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 2 3 の配列を有する。

【0119】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 6 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 1 の配列を有する。

【0120】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 6 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 7 の配列を有する。

【0121】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 6 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 2 3 の配列を有する。

【0122】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 2 2 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 1 の配列を有する。

【0123】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 2 2 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 7 の配列を有する。

【0124】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 9 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 2 2 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 2 3 の配列を有する。

【0125】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 1 5 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 0 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 1 の配列を有する。

【0126】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 1 5 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 0 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 7 の配列を有する。

【0127】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 1 5 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 0 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 2 3 の配列を有する。

【0128】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 1 5 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 6 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 1 の配列を有する。

【0129】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 1 5 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 6 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 7 の配列を有する。

【0130】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 1 5 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 1 6 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 2 3 の配列を有する。

【0131】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 1 5 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 2 2 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 1 の配列を有する。

【0132】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を有する重鎖可変領域を含み、ここで、H C D R 1 は、配列番号 1 5 の配列を有し、H C D R 2 は、配列番号 2 2 の配列を有し、H C D R 3 は、配列番号 1 7 の配列を有する。

【0133】

10

20

30

40

50

【 0 1 3 4 】

【 0 1 3 5 】

【 0 1 3 6 】

【 0 1 3 7 】

【 0 1 3 8 】

【 0 1 3 9 】

【 0 1 4 0 】

【 0 1 4 1 】

【 0 1 4 2 】

【 0 1 4 3 】

明確にするために、軽鎖（表 5）および重鎖（表 6）C D R の非限定的な例示的な組合せを表す以下の表が提供される。

表 5:

【表 5 - 1】

	LCDR1	LCDR2	LCDR3
V _L A	配列番号 12	配列番号 13	配列番号 14
V _L B	配列番号 12	配列番号 13	配列番号 20
V _L C	配列番号 12	配列番号 13	配列番号 26
V _L D	配列番号 12	配列番号 19	配列番号 14
V _L E	配列番号 12	配列番号 19	配列番号 20
V _L F	配列番号 12	配列番号 19	配列番号 26
V _L G	配列番号 12	配列番号 25	配列番号 14
V _L H	配列番号 12	配列番号 25	配列番号 20
V _L I	配列番号 12	配列番号 25	配列番号 26
V _L J	配列番号 18	配列番号 13	配列番号 14
V _L K	配列番号 18	配列番号 13	配列番号 20
V _L L	配列番号 18	配列番号 13	配列番号 26
V _L M	配列番号 18	配列番号 19	配列番号 14
V _L N	配列番号 18	配列番号 19	配列番号 20

10

20

【表 5 - 2】

V _L O	配列番号 18	配列番号 19	配列番号 26
V _L P	配列番号 18	配列番号 25	配列番号 14
V _L Q	配列番号 18	配列番号 25	配列番号 20
V _L R	配列番号 18	配列番号 25	配列番号 26
V _L S	配列番号 24	配列番号 13	配列番号 14
V _L T	配列番号 24	配列番号 13	配列番号 20
V _L U	配列番号 24	配列番号 13	配列番号 26
V _L V	配列番号 24	配列番号 19	配列番号 14
V _L W	配列番号 24	配列番号 19	配列番号 20
V _L X	配列番号 24	配列番号 19	配列番号 26
V _L Y	配列番号 24	配列番号 25	配列番号 14
V _L Z	配列番号 24	配列番号 25	配列番号 20
V _L AB	配列番号 24	配列番号 25	配列番号 26

30

40

表 6:

50

【表 6－1】

	HCDR1	HCDR2	HCDR3
V _H A	配列番号 9	配列番号 10	配列番号 11
V _H B	配列番号 9	配列番号 10	配列番号 17
V _H C	配列番号 9	配列番号 10	配列番号 23
V _H D	配列番号 9	配列番号 16	配列番号 11
V _H E	配列番号 9	配列番号 16	配列番号 17
V _H F	配列番号 9	配列番号 16	配列番号 23
V _H G	配列番号 9	配列番号 22	配列番号 11
V _H H	配列番号 9	配列番号 22	配列番号 17
V _H I	配列番号 9	配列番号 22	配列番号 23
V _H J	配列番号 15	配列番号 10	配列番号 11
V _H K	配列番号 15	配列番号 10	配列番号 17
V _H L	配列番号 15	配列番号 10	配列番号 23
V _H M	配列番号 15	配列番号 16	配列番号 11
V _H N	配列番号 15	配列番号 16	配列番号 17

【表 6－2】

V _H O	配列番号 15	配列番号 16	配列番号 23
V _H P	配列番号 15	配列番号 22	配列番号 11
V _H Q	配列番号 15	配列番号 22	配列番号 17
V _H R	配列番号 15	配列番号 22	配列番号 23
V _H S	配列番号 21	配列番号 10	配列番号 11
V _H T	配列番号 21	配列番号 10	配列番号 17
V _H U	配列番号 21	配列番号 10	配列番号 23
V _H V	配列番号 21	配列番号 16	配列番号 11
V _H W	配列番号 21	配列番号 16	配列番号 17
V _H X	配列番号 21	配列番号 16	配列番号 23
V _H Y	配列番号 21	配列番号 22	配列番号 11
V _H Z	配列番号 21	配列番号 22	配列番号 17
V _H AB	配列番号 21	配列番号 22	配列番号 23

【0144】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、（i）LCDR1、LCDR2 および LCDR3 配列の前述の列挙した組合せのいずれか1つを有する軽鎖、ならびに（ii）HCDR1、HCDR2 および HCDR3 配列の前述の列挙した組合せのいずれか1つを有する重鎖を含む。以下の組合せは、上記の表5および6に関して提供される。そ

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

30

40

50

20

30

40

【 0 1 5 6 】

20

【 0 1 5 7 】

50

【 0 1 5 8 】

30

【 0 1 5 9 】

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

40

50

20

30

50

10

20

30

40

50

の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L V$ および $V_H Z$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L W$ および $V_H Z$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L X$ および $V_H Z$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Y$ および $V_H Z$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Z$ および $V_H Z$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A B$ および $V_H Z$ を含む。

【0171】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L B$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L C$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L D$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L E$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L F$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L G$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L H$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L I$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L J$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L K$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L L$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L M$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L N$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L O$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L P$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Q$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L R$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L S$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L T$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L U$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L V$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L W$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L X$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Y$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Z$ および $V_H A B$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A B$ および $V_H A B$ を含む。異なるCDRモチーフは、上記の表に示されていないものを含む任意の組合せで組み合わせることができる。例えば、以下の実施形態は、そのような組合せの非限定的な例として提供される。

【0172】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、(i) 軽鎖LCDR1、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、軽鎖LCDR1配列が、配列番号12のアミノ酸配列を有し、軽鎖LCDR2が、配列番号13のアミノ酸配列を有し、軽鎖LCDR3配列が、配列番号14のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、ならびに(ii) 重鎖HCDR1、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、重鎖HCDR1配列が、配列番号9のアミノ酸配列を有し、重鎖HCDR2配列が、配列番号10のアミノ酸配列を有し、重鎖HCDR3配列が、配列番号11のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む。

【0173】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、(i) 軽鎖LCDR1、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、軽鎖LCDR1配列が、配列番号18のアミノ酸配列を有し、軽鎖LCDR2が、配列番号19のアミノ酸配列を有し、軽鎖LCDR3配列が、配列番号20のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、ならびに

(i i) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有し、重鎖 H C D R 2 配列が、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有し、重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む。

【 0 1 7 4 】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、(i) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 L C D R 2 が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、ならびに (i i) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有し、重鎖 H C D R 2 配列が、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有し、重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む。

10

【 0 1 7 5 】

先行する段落は、K a b a t システムに基づく C D R に対して参照し得るが、同等の C D R 配列を、I M G T および C H O T H I A 指定から使用することができる。

【 0 1 7 6 】

明確にするために、I M G T 指定を使用する軽鎖 (表 7) および重鎖 (表 8) C D R の非限定的な例示的な組合せを表す以下の表が提供される。

表 7:

20

30

40

50

【表 7 - 1】

組み合わせ	LCDR1	LCDR2	LCDR3
V _L Aa	配列番号 45	配列番号 30	配列番号 14
V _L Ba	配列番号 45	配列番号 30	配列番号 20
V _L Ca	配列番号 45	配列番号 30	配列番号 26
V _L Da	配列番号 45	配列番号 35	配列番号 14
V _L Ea	配列番号 45	配列番号 35	配列番号 20
V _L Fa	配列番号 45	配列番号 35	配列番号 26
V _L Ga	配列番号 45	配列番号 40	配列番号 14
V _L Ha	配列番号 45	配列番号 40	配列番号 20
V _L Ia	配列番号 45	配列番号 40	配列番号 26
V _L Ja	配列番号 49	配列番号 30	配列番号 14
V _L Ka	配列番号 49	配列番号 30	配列番号 20
V _L La	配列番号 49	配列番号 30	配列番号 26
V _L Ma	配列番号 49	配列番号 35	配列番号 14
V _L Na	配列番号 49	配列番号 35	配列番号 20
V _L Oa	配列番号 49	配列番号 35	配列番号 26
V _L Pa	配列番号 49	配列番号 40	配列番号 14
V _L Qa	配列番号 49	配列番号 40	配列番号 20
V _L Ra	配列番号 49	配列番号 40	配列番号 26
V _L Sa	配列番号 53	配列番号 30	配列番号 14
V _L Ta	配列番号 53	配列番号 30	配列番号 20
V _L Ua	配列番号 53	配列番号 30	配列番号 26
V _L Va	配列番号 53	配列番号 35	配列番号 14
V _L Wa	配列番号 53	配列番号 35	配列番号 20

【表 7 - 2】

V _L Xa	配列番号 53	配列番号 35	配列番号 26
V _L Ya	配列番号 53	配列番号 40	配列番号 14
V _L Za	配列番号 53	配列番号 40	配列番号 20
V _L ABa	配列番号 53	配列番号 40	配列番号 26

表 8:

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

組み合わせ	HCDR1	HCDR2	HCDR3
V _H Aa	配列番号 42	配列番号 43	配列番号 44
V _H Ba	配列番号 42	配列番号 43	配列番号 48
V _H Ca	配列番号 42	配列番号 43	配列番号 52
V _H Da	配列番号 42	配列番号 47	配列番号 44
V _H Ea	配列番号 42	配列番号 47	配列番号 48
V _H Fa	配列番号 42	配列番号 47	配列番号 52
V _H Ga	配列番号 42	配列番号 51	配列番号 44
V _H Ha	配列番号 42	配列番号 51	配列番号 48
V _H Ia	配列番号 42	配列番号 51	配列番号 52
V _H Ja	配列番号 46	配列番号 43	配列番号 44
V _H Ka	配列番号 46	配列番号 43	配列番号 48
V _H La	配列番号 46	配列番号 43	配列番号 52
V _H Ma	配列番号 46	配列番号 47	配列番号 44
V _H Na	配列番号 46	配列番号 47	配列番号 48
V _H Oa	配列番号 46	配列番号 47	配列番号 52
V _H Pa	配列番号 46	配列番号 51	配列番号 44
V _H Qa	配列番号 46	配列番号 51	配列番号 48
V _H Ra	配列番号 46	配列番号 51	配列番号 52
V _H Sa	配列番号 50	配列番号 43	配列番号 44
V _H Ta	配列番号 50	配列番号 43	配列番号 48
V _H Ua	配列番号 50	配列番号 43	配列番号 52
V _H Va	配列番号 50	配列番号 47	配列番号 44
V _H Wa	配列番号 50	配列番号 47	配列番号 48

【表 8 - 2】

V _H Xa	配列番号 50	配列番号 47	配列番号 52
V _H Ya	配列番号 50	配列番号 51	配列番号 44
V _H Za	配列番号 50	配列番号 51	配列番号 48
V _H ABa	配列番号 50	配列番号 51	配列番号 52

【0177】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、(i) L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列の前述の列挙した組合せのいずれか1つを有する軽鎖、ならびに (i i) H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列の前述の列挙した組合せのいずれか1つを有する重鎖を含む。以下の組合せは、上記の表7および表8に関して提供される。そのため、例えば、V_LAaおよびV_HAaを含む抗体またはその抗体結合断片は、配列

【 0 1 7 8 】

30

【 0 1 7 9 】

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

30

40

50

20

30

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

30

40

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

30

50

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L X a$ および $V_H Z a$ を含む。
 一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Y a$ および $V_H Z a$ を含む。
 一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Z a$ および $V_H Z a$ を含む。
 一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A B a$ および $V_H Z a$ を含む。

【0203】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L B a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L C a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L D a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L E a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L F a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L G a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L H a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L I a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L J a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L K a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L L a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L M a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L N a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L O a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L P a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Q a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L R a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L S a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L T a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L U a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L V a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L W a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L X a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Y a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Z a$ および $V_H A B a$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A B a$ および $V_H A B a$ を含む。

【0204】

同等の CDR はまた、CHOTHIA 指定から使用されてもよい。明確にするために、IMGT 指定を使用する軽鎖（表 9）および重鎖（表 10）CDR の非限定的な例示的な組合せを表す以下の表が提供される。

表 9

10

20

30

40

50

【表 9 – 1】

組み合わせ	LCDR1	LCDR2	LCDR3
V _L Ab	配列番号 29	配列番号 30	配列番号 31
V _L Bb	配列番号 29	配列番号 30	配列番号 36
V _L Cb	配列番号 29	配列番号 30	配列番号 41
V _L Db	配列番号 29	配列番号 35	配列番号 31
V _L Eb	配列番号 29	配列番号 35	配列番号 36
V _L Fb	配列番号 29	配列番号 35	配列番号 41
V _L Gb	配列番号 29	配列番号 40	配列番号 31
V _L Hb	配列番号 29	配列番号 40	配列番号 36
V _L Ib	配列番号 29	配列番号 40	配列番号 41
V _L Jb	配列番号 34	配列番号 30	配列番号 31
V _L Kb	配列番号 34	配列番号 30	配列番号 36
V _L Lb	配列番号 34	配列番号 30	配列番号 41
V _L Mb	配列番号 34	配列番号 35	配列番号 31
V _L Nb	配列番号 34	配列番号 35	配列番号 36
V _L Ob	配列番号 34	配列番号 35	配列番号 41
V _L Pb	配列番号 34	配列番号 40	配列番号 31
V _L Qb	配列番号 34	配列番号 40	配列番号 36
V _L Rb	配列番号 34	配列番号 40	配列番号 41
V _L Sb	配列番号 39	配列番号 30	配列番号 31
V _L Tb	配列番号 39	配列番号 30	配列番号 36
V _L Ub	配列番号 39	配列番号 30	配列番号 41
V _L Vb	配列番号 39	配列番号 35	配列番号 31
V _L Wb	配列番号 39	配列番号 35	配列番号 36

【表 9 – 2】

V _L Xb	配列番号 39	配列番号 35	配列番号 41
V _L Yb	配列番号 39	配列番号 40	配列番号 31
V _L Zb	配列番号 39	配列番号 40	配列番号 36
V _L ABb	配列番号 39	配列番号 40	配列番号 41

表 10

10

20

30

40

50

【表 1 0 – 1】

組み合わせ物	HCDR1	HCDR2	HCDR3
V _H Ab	配列番号 27	配列番号 28	配列番号 11
V _H Bb	配列番号 27	配列番号 28	配列番号 17
V _H Cb	配列番号 27	配列番号 28	配列番号 23
V _H Db	配列番号 27	配列番号 33	配列番号 11
V _H Eb	配列番号 27	配列番号 33	配列番号 17
V _H Fb	配列番号 27	配列番号 33	配列番号 23
V _H Gb	配列番号 27	配列番号 38	配列番号 11
V _H Hb	配列番号 27	配列番号 38	配列番号 17
V _H Ib	配列番号 27	配列番号 38	配列番号 23
V _H Jb	配列番号 32	配列番号 28	配列番号 11
V _H Kb	配列番号 32	配列番号 28	配列番号 17
V _H Lb	配列番号 32	配列番号 28	配列番号 23
V _H Mb	配列番号 32	配列番号 33	配列番号 11
V _H Nb	配列番号 32	配列番号 33	配列番号 17
V _H Ob	配列番号 32	配列番号 33	配列番号 23
V _H Pb	配列番号 32	配列番号 38	配列番号 11
V _H Qb	配列番号 32	配列番号 38	配列番号 17
V _H Rb	配列番号 32	配列番号 38	配列番号 23
V _H Sb	配列番号 37	配列番号 28	配列番号 11
V _H Tb	配列番号 37	配列番号 28	配列番号 17
V _H Ub	配列番号 37	配列番号 28	配列番号 23
V _H Vb	配列番号 37	配列番号 33	配列番号 11
V _H Wb	配列番号 37	配列番号 33	配列番号 17

【表 1 0 – 2】

V _H Xb	配列番号 37	配列番号 33	配列番号 23
V _H Yb	配列番号 37	配列番号 38	配列番号 11
V _H Zb	配列番号 37	配列番号 38	配列番号 17
V _H ABb	配列番号 37	配列番号 38	配列番号 23

【0 2 0 5】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、（i）LCDR1、LCDR2 および LCDR3 配列の前述の列挙した組合せのいずれか1つを有する軽鎖、ならびに（ii）HCDR1、HCDR2 および HCDR3 配列の前述の列挙した組合せのいずれか1つを有する重鎖を含む。以下の組合せは、上記の表9および表10に関して提供される。そのため、例えば、V_LA b および V_HA b を含む抗体またはその抗体結合断片は、配

【 0 2 0 6 】

30

【 0 2 0 7 】

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

30

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

50

【 0 2 1 8 】

30

【 0 2 1 9 】

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

- 20

30

- 40

50

20

30

50

。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L V b$ および $V_H Z b$ を含む。
 。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L W b$ および $V_H Z b$ を含む。
 。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L X b$ および $V_H Z b$ を含む。
 。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Y b$ および $V_H Z b$ を含む。
 。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Z b$ および $V_H Z b$ を含む。
 。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A B b$ および $V_H Z b$ を含む。

【0232】

一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L B b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L C b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L D b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L E b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L F b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L G b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L H b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L I b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L J b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L K b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L L b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L M b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L N b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L O b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L P b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Q b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L R b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L S b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L T b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L U b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L V b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L W b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L X b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Y b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L Z b$ および $V_H A B b$ を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、 $V_L A B b$ および $V_H A B b$ を含む。

【0233】

一部の実施形態では、軽鎖可変領域 $L C D R 1$ は、他の軽鎖 $L C D R 1$ 配列のいずれかと置き換えられる。一部の実施形態では、軽鎖可変領域 $L C D R 2$ は、他の軽鎖 $L C D R 2$ 配列のいずれかと置き換えられる。一部の実施形態では、軽鎖可変領域 $L C D R 3$ は、他の軽鎖 $L C D R 3$ 配列のいずれかと置き換えられる。一部の実施形態では、重鎖可変領域 $H C D R 1$ は、他の重鎖 $H C D R 1$ 配列のいずれかと置き換えられる。一部の実施形態では、重鎖可変領域 $H C D R 2$ は、他の重鎖 $H C D R 2$ 配列のいずれかと置き換えられる。一部の実施形態では、重鎖可変領域 $H C D R 3$ は、他の重鎖 $H C D R 3$ 配列のいずれかと置き換えられる。

【0234】

一部の実施形態では、 $K a b a t$ 、 $I M G T$ または $C H O T H I A$ 指定のいずれかからの任意の $L C D R 1$ 、 $L C D R 2$ および $L C D R 3$ 対形成は、 $K a b a t$ 、 $I M G T$ または $C H O T H I A$ 指定のいずれかからの任意の $H C D R 1$ 、 $H C D R 2$ および $H C D R 3$ 対形成と対形成してもよい。例えば、表6～10に列挙した指定を使用して、抗体または

抗体断片は、 $V_L A$ および $V_H A$ 、 $V_H B$ 、 $V_H C$ 、 $V_H D$ 、 $V_H E$ 、 $V_H F$ 、 $V_H G$ 、 $V_H H$ 、 $V_H I$ 、 $V_H J$ 、 $V_H K$ 、 $V_H L$ 、 $V_H M$ 、 $V_H N$ 、 $V_H O$ 、 $V_H P$ 、 $V_H Q$ 、 $V_H R$ 、 $V_H S$ 、 $V_H T$ 、 $V_H U$ 、 $V_H V$ 、 $V_H W$ 、 $V_H X$ 、 $V_H Y$ 、 $V_H Z$ 、 $V_H A B$ 、 $V_H A a$ 、 $V_H B a$ 、 $V_H C a$ 、 $V_H D a$ 、 $V_H E a$ 、 $V_H F a$ 、 $V_H G a$ 、 $V_H H a$ 、 $V_H I a$ 、 $V_H J a$ 、 $V_H K a$ 、 $V_H L a$ 、 $V_H M a$ 、 $V_H N a$ 、 $V_H O a$ 、 $V_H P a$ 、 $V_H Q a$ 、 $V_H R a$ 、 $V_H S a$ 、 $V_H T a$ 、 $V_H U a$ 、 $V_H V a$ 、 $V_H W a$ 、 $V_H X a$ 、 $V_H Y a$ 、 $V_H Z a$ 、 $V_H A B a$ 、 $V_H A b$ 、 $V_H B b$ 、 $V_H C b$ 、 $V_H D b$ 、 $V_H E b$ 、 $V_H F b$ 、 $V_H G b$ 、 $V_H H b$ 、 $V_H I b$ 、 $V_H J b$ 、 $V_H K b$ 、 $V_H L b$ 、 $V_H M b$ 、 $V_H N b$ 、 $V_H O b$ 、 $V_H P b$ 、 $V_H Q b$ 、 $V_H R b$ 、 $V_H S b$ 、 $V_H T b$ 、 $V_H U b$ 、 $V_H V b$ 、 $V_H W b$ 、 $V_H X b$ 、 $V_H Y b$ 、 $V_H Z b$ 、または $V_H A B b$ のいずれか1つを含み得る。上記の例が、単に例示目的のためのものであって、決して限定することを意味しないことが理解されるべきである。そのため、 $V_L A$ について列挙した上記の実施形態が、 $V_L B$ 、 $V_L C$ 、 $V_L D$ 、 $V_L E$ 、 $V_L F$ 、 $V_L G$ 、 $V_L H$ 、 $V_L I$ 、 $V_L J$ 、 $V_L K$ 、 $V_L L$ 、 $V_L M$ 、 $V_L N$ 、 $V_L O$ 、 $V_L P$ 、 $V_L Q$ 、 $V_L R$ 、 $V_L S$ 、 $V_L T$ 、 $V_L U$ 、 $V_L V$ 、 $V_L W$ 、 $V_L X$ 、 $V_L Y$ 、 $V_L Z$ 、 $V_L A B$ 、 $V_L A a$ 、 $V_L B a$ 、 $V_L C a$ 、 $V_L D a$ 、 $V_L E a$ 、 $V_L F a$ 、 $V_L G a$ 、 $V_L H a$ 、 $V_L I a$ 、 $V_L J a$ 、 $V_L K a$ 、 $V_L L a$ 、 $V_L M a$ 、 $V_L N a$ 、 $V_L O a$ 、 $V_L P a$ 、 $V_L Q a$ 、 $V_L R a$ 、 $V_L S a$ 、 $V_L T a$ 、 $V_L U a$ 、 $V_L V a$ 、 $V_L W a$ 、 $V_L X a$ 、 $V_L Y a$ 、 $V_L Z a$ 、 $V_L A B a$ 、 $V_L A b$ 、 $V_L B b$ 、 $V_L C b$ 、 $V_L D b$ 、 $V_L E b$ 、 $V_L F b$ 、 $V_L G b$ 、 $V_L H b$ 、 $V_L I b$ 、 $V_L J b$ 、 $V_L K b$ 、 $V_L L b$ 、 $V_L M b$ 、 $V_L N b$ 、 $V_L O b$ 、 $V_L P b$ 、 $V_L Q b$ 、 $V_L R b$ 、 $V_L S b$ 、 $V_L T b$ 、 $V_L U b$ 、 $V_L V b$ 、 $V_L W b$ 、 $V_L X b$ 、 $V_L Y b$ 、 $V_L Z b$ および $V_L A B b$ についても当てはまり、すべてのそのような組合せが本開示の範囲内であることが理解されるべきである。

10

20

30

40

50

【0235】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、 $H C D R 1$ 、 $H C D R 2$ および $H C D R 3$ は、それぞれ、配列番号9、配列番号10および配列番号11から、それぞれ、配列番号27、配列番号28および配列番号11から、またはそれぞれ、配列番号42、配列番号43および配列番号44から選択され、 $L C D R 1$ 、 $L C D R 2$ および $L C D R 3$ は、それぞれ、配列番号12、配列番号13および配列番号14から、それぞれ、配列番号29、配列番号30および配列番号31から、またはそれぞれ、配列番号45、配列番号30および配列番号14から選択される。

【0236】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、 $H C D R 1$ 、 $H C D R 2$ および $H C D R 3$ は、それぞれ、配列番号15、配列番号16および配列番号17から、それぞれ、配列番号32、配列番号33および配列番号17から、またはそれぞれ、配列番号46、配列番号47および配列番号48から選択され、 $L C D R 1$ 、 $L C D R 2$ および $L C D R 3$ は、それぞれ、配列番号18、配列番号19および配列番号20から、それぞれ、配列番号34、配列番号35および配列番号36から、またはそれぞれ、配列番号49、配列番号35および配列番号20から選択される。

【0237】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、 $H C D R 1$ 、 $H C D R 2$ および $H C D R 3$ は、それぞれ、配列番号21、配列番号22および配列番号23から、それぞれ、配列番号37、配列番号38および配列番号23から、またはそれぞれ、配列番号50、配列番号51および配列番号52から選択され、 $L C D R 1$ 、 $L C D R 2$ および $L C D R 3$ は、それぞれ、配列番号24、配列番号25および配列番号26から、それぞれ、配列番号39、配列番号40および配列番号41から、またはそれぞれ、配列番号53、配列番号40および配列番号26から選択される。

【0238】

一部の実施形態では、抗体は、以下の配列の1つを有する重鎖可変領域ペプチド、またはそのバリエーションを含む。

表 11:

【表 1 1 - 1】

配列番号	AB ID 番号	配列
1	MAB1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDTLTELSMHWVRQ APGKGLEWMGTFDPEEGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTD YMESSLRSED TAVYYCVTEGLAGRPFD SWGQGT LVTVSS
3	MAB2	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYSRSGSTKYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDET DYALDYWGQGT LVTVSS

10

【表 1 1 - 2】

配列番号	AB ID 番号	配列
5	MAB3	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGM SWVRQA PGKGLEWVSGINWEGGSTGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCARDEQLGGNYYYYYYMDVWGKGT TVTVSS

【0 2 3 9】

一部の実施形態では、抗体は、以下の配列の 1 つを有する軽鎖可変領域ペプチド、またはそのバリエーションを含む。

20

表 12:

【表 1 2】

配列番号	AB ID 番号	配列
2	MAB1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD FYCQQYNSYSWTFGGGTKVEIK
4	MAB2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISSLQ PEDIATYYCQQYEDLPLTFGGGTKVEIK
6	MAB3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYTASNLSQGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCLQYNSYPLTFGGGTKVEIK

30

【0 2 4 0】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、またはその任意のバリエーションの 1 つまたは複数から選択される配列を含む。

【0 2 4 1】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1、3 もしくは 5 の V_H ペプチド、またはその任意のバリエーションを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1、3 または 5 に対して少なくとも 85 % の同一性を有する V_H ペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1、3 または 5 に対して少なくとも 85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % の同一性を有する V_H ペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1、3 または 5 の V_H ペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1 の V_H ペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1 に対して少なくとも 85 % の同一性を有する V_H ペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1 に対して少なくとも 85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、

40

50

95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するV_Hペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号3のV_Hペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号3に対して少なくとも85%の同一性を有するV_Hペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号3に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するV_Hペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号5のV_Hペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号5に対して少なくとも85%の同一性を有するV_Hペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号5に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するV_Hペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号2、4もしくは6のV_Lペプチド、またはその任意のバリエーションを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号2、4または6に対して少なくとも85%の同一性を有するV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号2、4または6に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号2、4または6のV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号2に対して少なくとも85%の同一性を有するV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号2に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4のV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4に対して少なくとも85%の同一性を有するV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号6のV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号6に対して少なくとも85%の同一性を有するV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号6に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するV_Lペプチドを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_HペプチドおよびV_Lペプチドを含み、ここで、V_Hペプチドは、配列番号1、3もしくは5の配列、またはそのバリエーションを含み、V_Lペプチドは、配列番号2、4もしくは6の配列、またはそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_HペプチドおよびV_Lペプチドを含み、ここで、V_Hペプチドは、配列番号1、3または5に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有し、V_Lペプチドは、配列番号2、4または6に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有する。これらの実施形態の一部では、V_Hペプチドは、配列番号1、3または5の配列を含み、V_Lペプチドは、配列番号2、4または6の配列を含む。

【0242】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片の重鎖は、配列番号1に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、9

10

20

30

40

50

4 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %または100 %の同一性を有する重鎖可変領域を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号9、配列番号27または配列番号42のHCDR1配列を維持し、配列番号10、配列番号28または配列番号43のHCDR2配列を維持し、配列番号11または配列番号44のHCDR3配列を維持し、配列番号12、配列番号29または配列番号45のLCDR1配列を維持し、配列番号13または配列番号30のLCDR2配列を維持し、配列番号14または配列番号31のLCDR3配列を維持する。

【0243】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片の重鎖は、配列番号3に対して少なくとも85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %または100 %の同一性を有する重鎖可変領域を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号15、配列番号32または配列番号46のHCDR1配列を維持し、配列番号16、配列番号33または配列番号47のHCDR2配列を維持し、配列番号17または配列番号48のHCDR3配列を維持し、配列番号18、配列番号34または配列番号49のLCDR1配列を維持し、配列番号19または配列番号35のLCDR2配列を維持し、配列番号20または配列番号36のLCDR3配列を維持する。

10

【0244】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片の重鎖は、配列番号5に対して少なくとも85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %または100 %の同一性を有する重鎖可変領域を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号21、配列番号37または配列番号50のHCDR1配列を維持し、配列番号22、配列番号38または配列番号51のHCDR2配列を維持し、配列番号23または配列番号52のHCDR3配列を維持し、配列番号24、配列番号39または配列番号53のLCDR1配列を維持し、配列番号25または配列番号40のLCDR2配列を維持し、配列番号26または配列番号41のLCDR3配列を維持する。

20

【0245】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片の軽鎖は、配列番号2に対して少なくとも85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %または100 %の同一性を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号9、配列番号27または配列番号42のHCDR1配列を維持し、配列番号10、配列番号28または配列番号43のHCDR2配列を維持し、配列番号11または配列番号44のHCDR3配列を維持し、配列番号12、配列番号29または配列番号45のLCDR1配列を維持し、配列番号13または配列番号30のLCDR2配列を維持し、配列番号14または配列番号31のLCDR3配列を維持する。

30

【0246】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片の軽鎖は、配列番号4に対して少なくとも85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %または100 %の同一性を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号15、配列番号32または配列番号46のHCDR1配列を維持し、配列番号16、配列番号33または配列番号47のHCDR2配列を維持し、配列番号17または配列番号48のHCDR3配列を維持し、配列番号18、配列番号34または配列番号49のLCDR1配列を維持し、配列番号19または配列番号35のLCDR2配列を維持し、配列番号20または配列番号36のLCDR3配列を維持する。

40

【0247】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片の軽鎖は、配列番号6に対して少なくとも85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、9

50

4 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %または100 %の同一性を有する軽鎖可変領域を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号21、配列番号37または配列番号50のHCDR1配列を維持し、配列番号22、配列番号38または配列番号51のHCDR2配列を維持し、配列番号23または配列番号52のHCDR3配列を維持し、配列番号24、配列番号39または配列番号53のLCDR1配列を維持し、配列番号25または配列番号40のLCDR2配列を維持し、配列番号26または配列番号41のLCDR3配列を維持する。

【0248】

VHおよびVL配列は、限定されるものではないが、scFvフォーマットを含む任意のフォーマットであり得、ここで、VHおよびVL領域は、ペプチドリンカーで連結されている。本明細書において提供されるさまざまなペプチドを連結するために使用され得るペプチドリンカーの例としては、限定されるものではないが、(GGGGS)_n (配列番号54)、(GGGGA)_n (配列番号55)、またはその任意の組合せが挙げられ、ここで、それぞれのnは、独立して、1～5である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、1である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、2である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、3である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、4である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、5である。一部の実施形態では、可変領域は、ペプチドリンカーで連結されていない。一部の実施形態では、抗体は、配列番号1および配列番号2を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号3および配列番号4を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号5および配列番号6を含む。

【0249】

本明細書において提供される場合、本明細書において記載される異なるペプチド(VHまたはVL)は、ペプチドリンカーで連結され得るか、またはペプチドリンカーで連結され得ず、代わりに連続配列を形成し得る。一部の実施形態では、重鎖可変領域および軽鎖可変領域は、リンカーによって連結されていない。一部の実施形態では、重鎖可変領域および軽鎖可変領域は、ペプチドリンカーを介して連結されている。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、(GGGGS)_n (配列番号54)、(GGGGA)_n (配列番号55)の配列、またはその任意の組合せを含み、ここで、それぞれのnは、独立して、1～5である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、1である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、2である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、3である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、4である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、5である。連結されたペプチドフォーマットは、V_H-Z-V_LまたはV_L-Z-V_Hの式によって表すことができ、ここで、Zは、ペプチドリンカーである。一部の実施形態では、Zは、(GGGGS)_n (配列番号54)、(GGGGA)_n (配列番号55)、またはその任意の組合せであり、ここで、それぞれのnは、独立して、1～5である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、1である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、2である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、3である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、4である。一部の実施形態では、それぞれのnは、独立して、5である。

【0250】

一部の実施形態では、VHおよびVLポリペプチドは、Fc領域、例えば、「IgG4S228P L235E LS」または「IgG4 S228P L235E YTE」に連結されている。一部の実施形態では、Fc領域は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、Fc領域は、「IgG4 S228P L235E LS」である。一部の実施形態では、Fc領域は、「IgG4 S228 L235E YTE」である。

【0251】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、VHペプチドおよびVLペプチドを含み、ここで、VHペプチドは、配列番号1、3または5の配列に対して少なくとも

85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含み、V_Lペプチドは、配列番号2、4または6の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含む。一部の実施形態では、V_Hペプチドは、配列番号1の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含む。一部の実施形態では、V_Hペプチドは、配列番号1の配列を含む。一部の実施形態では、V_Hペプチドは、配列番号3の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含む。一部の実施形態では、V_Hペプチドは、配列番号3の配列を含む。一部の実施形態では、V_Hペプチドは、配列番号5の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含む。一部の実施形態では、V_Hペプチドは、配列番号5の配列を含む。一部の実施形態では、V_Lペプチドは、配列番号2の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含む。一部の実施形態では、V_Lペプチドは、配列番号2の配列を含む。一部の実施形態では、V_Lペプチドは、配列番号4の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含む。一部の実施形態では、V_Lペプチドは、配列番号4の配列を含む。一部の実施形態では、V_Lペプチドは、配列番号6の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含む。一部の実施形態では、V_Lペプチドは、配列番号6の配列を含む。

10

20

【0252】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_HペプチドおよびV_Lペプチドを含み、ここで、V_Hペプチドは、配列番号1、3または5の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含み、V_Lペプチドは、配列番号2、4または6の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含み、但し、V_HペプチドおよびV_Lペプチドは、配列番号12、13、14、18、19、20、24、25、26、29、30、31、34、35、36、39、40、41、45、49もしくは53の配列を有する軽鎖LC_{DR}、および／または配列番号9、10、11、15、16、17、21、22、23、27、28、32、33、37、38、42、43、44、46、47、48、50、51もしくは52の配列を有する重鎖HC_{DR}を含む。一部の実施形態では、V_HまたはV_L鎖中のC_{DR}は、本明細書において提供される組合せに示される通りである。

30

【0253】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_HペプチドおよびV_Lペプチドを含み、ここで、V_Hペプチドは、配列番号1、3または5の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含み、V_Lペプチドは、配列番号2、4または6の配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含み、但し、V_Lペプチドは、配列番号12、18、24、29、34、39、45、49または53から選択される配列を有するLC_{DR}1、配列番号13、19、25、30、35または40から選択される配列を有するLC_{DR}2、および配列番号14、20、26、31、36または41から選択される配列を有するLC

40

50

D R 3 を含み、V_H ペプチドは、配列番号 9、15、21、27、32、37、42、46 または 50 から選択される配列を有する H C D R 1、配列番号 10、16、22、28、33、38、43、47 または 51 から選択される配列を有する H C D R 2、および配列番号 11、17、23、44、48 または 52 から選択される配列を有する H C D R 3 を含む。

【0254】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 1、3 または 5 の配列に対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 同一である配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 2、4 または 6 の配列に対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 同一である配列を含み、但し、V_L ペプチドは、配列番号 12、18、24、29、34、39、45、49 または 53 から選択される配列を有する L C D R 1 であって、L C D R 1 が多くて 1 つの保存的アミノ酸置換を含む、L C D R 1、配列番号 13、19、25、30、35 または 40 から選択される配列を有する L C D R 2 であって、L C D R 2 が多くて 1 つの保存的アミノ酸置換を含む、L C D R 2、および配列番号 14、20、26、31、36 または 41 から選択される配列を有する L C D R 3 であって、L C D R 3 が多くて 1 つの保存的アミノ酸置換を含む、L C D R 3 を含み、V_H ペプチドは、配列番号 9、15、21、27、32、37、42、46 または 50 から選択される配列を有する H C D R 1 であって、H C D R 1 が多くて 1 つの保存的アミノ酸置換を含む、H C D R 1、配列番号 10、16、22、28、33、38、43、47 または 51 から選択される配列を有する H C D R 2 であって、H C D R 2 が多くて 1 つの保存的アミノ酸置換を含む、H C D R 2、および配列番号 11、17、23、44、48 または 52 から選択される配列を有する H C D R 3 であって、H C D R 3 が多くて 1 つの保存的アミノ酸置換を含む、H C D R 3 を含む。

【0255】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片 (antigen-binding fragment) は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含み、ここで、軽鎖の軽鎖可変領域は、配列番号 1 に対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の同一性を有し、重鎖の重鎖可変領域は、配列番号 2 に対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の同一性を有し、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 9、配列番号 27 または配列番号 42 の H C D R 1 配列を維持し、配列番号 10、配列番号 28 または配列番号 43 の H C D R 2 配列を維持し、配列番号 11 または配列番号 44 の H C D R 3 配列を維持し、配列番号 12、配列番号 29 または配列番号 45 の L C D R 1 配列を維持し、配列番号 13 または配列番号 30 の L C D R 2 配列を維持し、配列番号 14 または配列番号 31 の L C D R 3 配列を維持する。

【0256】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片 (antigen-binding fragment) は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含み、ここで、軽鎖の軽鎖可変領域は、配列番号 3 に対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の同一性を有し、重鎖の重鎖可変領域は、配列番号 4 に対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の同一性を有し、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 15、配列番号 32 または配列番号 46 の H C D R 1 配列を維持し、配列番号 16、配列番号 33 または配列番号 47 の H C D R 2 配列を維持し、配列番号 17 または配列番号 48 の H C D R 3 配列を維持し、配列番号 18、配列番号 34 または配列

番号 49 の L C D R 1 配列を維持し、配列番号 19 または配列番号 35 の L C D R 2 配列を維持し、配列番号 20 または配列番号 36 の L C D R 3 配列を維持する。

【0257】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片 (antigen-binding fragment) は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含み、ここで、軽鎖の軽鎖可変領域は、配列番号 5 に対して少なくとも 85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % または 100 % の同一性を有し、重鎖の重鎖可変領域は、配列番号 6 に対して少なくとも 85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % または 100 % の同一性を有し、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 21、配列番号 37 または配列番号 50 の H C D R 1 配列を維持し、配列番号 22、配列番号 38 または配列番号 51 の H C D R 2 配列を維持し、配列番号 23 または配列番号 52 の H C D R 3 配列を維持し、配列番号 24、配列番号 39 または配列番号 53 の L C D R 1 配列を維持し、配列番号 25 または配列番号 40 の L C D R 2 配列を維持し、配列番号 26 または配列番号 41 の L C D R 3 配列を維持する。

10

【0258】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 1 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 2 の配列を含む。

【0259】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 1 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 4 の配列を含む。

20

【0260】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 1 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 6 の配列を含む。

【0261】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 3 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 2 の配列を含む。

30

【0262】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 3 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 4 の配列を含む。

【0263】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 3 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 6 の配列を含む。

【0264】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 5 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 2 の配列を含む。

40

【0265】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 5 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号 4 の配列を含む。

【0266】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、V_H ペプチドおよび V_L ペプチドを含み、ここで、V_H ペプチドは、配列番号 5 の配列を含み、V_L ペプチドは、配列番号

50

号 6 の配列を含む。
【 0 2 6 7 】
一部の実施形態では、抗体は、可変領域および定常ドメインを含む、下記に示される重鎖を含む。
表 13：
【 表 1 3 - 1 】

配列番号	AB ID 番号	配列
66	定常ドメインPEおよびLS変異を有するMAB1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGTFDPEEGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCVTEGLAGRPFDSWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG
67	定常ドメインPEおよびYTE変異を有するMAB1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGTFDPEEGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCVTEGLAGRPFDSWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG

10

20

30

40

50

【表 13-2】

配列番号	AB ID 番号	配列
68	定常ドメインPEおよび LS変異を有するMAB2	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISRSGSTKYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDETDYALDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG
69	定常ドメインPEおよび YTE変異を有するMAB2	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISRSGSTKYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDETDYALDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG
70	定常ドメインPEおよび LS突然変異変異を 有するMAB3	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQA PGKGLEWVSGINWEGGSTGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCARDEQLGGNYYYYYYYMDVWGKGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTK TYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG
71	定常ドメインPEおよび YTE突然変異変異 を有するMAB3	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQA PGKGLEWVSGINWEGGSTGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCARDEQLGGNYYYYYYYMDVWGKGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTK TYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG

10

20

30

【0268】

一部の実施形態では、抗体は、可変領域および定常ドメイン、例えば、ヒトカップ定常ドメインを含む、下記に示される軽鎖を含む。

表14:

40

【表 1 4】

配列番号	AB ID 番号	配列
72	MAB1と カッパ定常ドメイン	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESQVPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQQYNSY SWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPY REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
73	MAB2と カッパ定常ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNLETGVPSRFGSGSGTDFITISSLQPEDIA YYCQQYEDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
74	MAB3と カッパ定常ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYTASNLSQGVPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDFAT YYCLQYNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

10

【0 2 6 9】

一部の実施形態では、本明細書において提供される実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片は、公知の任意の定常ドメイン、例えば、限定されるものではないが、IgG定常ドメインを含んでいてもよい。一部の実施形態では、定常ドメインは、本明細書において提供される通りである。一部の非限定的な実施形態では、定常ドメインは、限定されるものではないが、配列番号7、8、57、58、65、または本明細書において提供されるそのバリエーションを含む群から選択される。一部の実施形態では、定常ドメインは、限定されるものではないが、配列番号7、8、57、58、65、または本明細書において提供されるそのバリエーションを含む群から選択される配列に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98または99%の配列同一性を有する。

20

【0 2 7 0】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号66または配列番号67に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98または99%の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB1の重鎖および軽鎖CDRの配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号66または配列番号67に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号9、配列番号27または配列番号42のHC DR1配列を維持し、配列番号10、配列番号28または配列番号43のHC DR2配列を維持し、配列番号11または配列番号44のHC DR3配列を維持し、配列番号12、配列番号29または配列番号45のLC DR1配列を維持し、配列番号13または配列番号30のLC DR2配列を維持し、配列番号14または配列番号31のLC DR3配列を維持する。

30

【0 2 7 1】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号68または配列番号69に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98または99%の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB2の重鎖および軽鎖CDRの配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号68または配列番号69に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号15、配列番号32または配列番号46のHC DR1配列を維持し、配列番号16、配列番号33または配列番号47のHC DR2配列を維持し、配列番号17または配列番号48のHC DR3配列を維持し、配列番号18、配列番号

40

50

34または配列番号49のLCDR1配列を維持し、配列番号19または配列番号35のLCDR2配列を維持し、配列番号20または配列番号36のLCDR3配列を維持する。

【0272】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号70または配列番号71に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98または99%の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB3の重鎖および軽鎖CDRの配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号70または配列番号71に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号21、配列番号37または配列番号50のHCDR1配列を維持し、配列番号22、配列番号38または配列番号51のHCDR2配列を維持し、配列番号23または配列番号52のHCDR3配列を維持し、配列番号24、配列番号39または配列番号53のLCDR1配列を維持し、配列番号25または配列番号40のLCDR2配列を維持し、配列番号26または配列番号41のLCDR3配列を維持する。

10

【0273】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号72に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98または99%の配列同一性を有する軽鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB1の重鎖および軽鎖CDRの配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号72に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有する軽鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号9、配列番号27または配列番号42のHCDR1配列を維持し、配列番号10、配列番号28または配列番号43のHCDR2配列を維持し、配列番号11または配列番号44のHCDR3配列を維持し、配列番号12、配列番号29または配列番号45のLCDR1配列を維持し、配列番号13または配列番号30のLCDR2配列を維持し、配列番号14または配列番号31のLCDR3配列を維持する。

20

30

【0274】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号73に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98または99%の配列同一性を有する軽鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB2の重鎖および軽鎖CDRの配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号73に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有する軽鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号15、配列番号32または配列番号46のHCDR1配列を維持し、配列番号16、配列番号33または配列番号47のHCDR2配列を維持し、配列番号17または配列番号48のHCDR3配列を維持し、配列番号18、配列番号34または配列番号49のLCDR1配列を維持し、配列番号19または配列番号35のLCDR2配列を維持し、配列番号20または配列番号36のLCDR3配列を維持する。

40

【0275】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号74に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98または99%の配列同一性を有する軽鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB3の重鎖および軽鎖CDRの配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号74に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配

50

列同一性を有する軽鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 21、配列番号 37 または配列番号 50 の HCDR1 配列を維持し、配列番号 22、配列番号 38 または配列番号 51 の HCDR2 配列を維持し、配列番号 23 または配列番号 52 の HCDR3 配列を維持し、配列番号 24、配列番号 39 または配列番号 53 の LCDR1 配列を維持し、配列番号 25 または配列番号 40 の LCDR2 配列を維持し、配列番号 26 または配列番号 41 の LCDR3 配列を維持する。

【0276】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 72 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する軽鎖、および配列番号 66 または配列番号 67 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する重鎖 (MAB1 の HC) を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB1 の重鎖および軽鎖 CDR の配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 72 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する軽鎖、および配列番号 66 または配列番号 67 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 9、配列番号 27 または配列番号 42 の HCDR1 配列を維持し、配列番号 10、配列番号 28 または配列番号 43 の HCDR2 配列を維持し、配列番号 11 または配列番号 44 の HCDR3 配列を維持し、配列番号 12、配列番号 29 または配列番号 45 の LCDR1 配列を維持し、配列番号 13 または配列番号 30 の LCDR2 配列を維持し、配列番号 14 または配列番号 31 の LCDR3 配列を維持する。

【0277】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 73 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する軽鎖、および配列番号 68 または配列番号 69 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB2 の重鎖および軽鎖 CDR の配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 73 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する軽鎖、および配列番号 68 または配列番号 69 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 15、配列番号 32 または配列番号 46 の HCDR1 配列を維持し、配列番号 16、配列番号 33 または配列番号 47 の HCDR2 配列を維持し、配列番号 17 または配列番号 48 の HCDR3 配列を維持し、配列番号 18、配列番号 34 または配列番号 49 の LCDR1 配列を維持し、配列番号 19 または配列番号 35 の LCDR2 配列を維持し、配列番号 20 または配列番号 36 の LCDR3 配列を維持する。

【0278】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 74 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する軽鎖 (MAB3 の LC)、および配列番号 70 または配列番号 71 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、MAB3 の重鎖および軽鎖 CDR の配列を維持する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 74 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する軽鎖、および配列番号 71 または配列番号 72 に対して少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 % の配列同一性を有する重鎖を含み、ここで、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 21、配列番号 37 または配列番号 50 の HCDR1 配列を維持し、配列番号 22、配列番号 38

または配列番号 51 の H C D R 2 配列を維持し、配列番号 23 または配列番号 52 の H C D R 3 配列を維持し、配列番号 24、配列番号 39 または配列番号 53 の L C D R 1 配列を維持し、配列番号 25 または配列番号 40 の L C D R 2 配列を維持し、配列番号 26 または配列番号 41 の L C D R 3 配列を維持する。

【0279】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 72 の配列を有する軽鎖、および配列番号 66 または配列番号 67 の配列を含む重鎖を含む。

【0280】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 73 の配列を有する軽鎖、および配列番号 68 または配列番号 69 の配列を含む重鎖を含む。

【0281】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 74 の配列を有する軽鎖、および配列番号 70 または配列番号 71 の配列を含む重鎖を含む。

【0282】

本明細書において提供される場合、抗体またはその抗原結合断片は、配列のバリエーションであり得る。したがって、一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片のバリエーションが提供される。一部の実施形態では、バリエーションは、置換、欠失、挿入、またはその組合せから選択される変異を含む。一部の実施形態では、バリエーションは、1～20 の変異を含む。一部の実施形態では、バリエーションは、1～10 の変異を含む。一部の実施形態では、バリエーションは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 の変異を含む。一部の実施形態では、バリエーションは、少なくとも 1 つの変異を含む。したがって、一部の実施形態では、バリエーションは、最大で 20 またはそれよりも多くの変異を含む。一部の実施形態では、バリエーションは、1～10 の変異を含み、変異は、置換、欠失、挿入、またはその組合せから選択される。一部の実施形態では、バリエーションは、1～10 の変異を含み、変異は、保存的置換である。保存的置換の例は、本明細書において提供される通りである（表 1）。さらに、当業者は、「保存的置換」という用語に包含される置換を認識および理解する。そのような置換は、本開示の範囲内である。

【0283】

抗体または抗原結合断片は、本明細書において定義および提供される抗体断片を含み得る。一部の実施形態では、抗体結合断片は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、抗体断片は、s c F v 抗体、F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ')₂ 断片である。一部の実施形態では、抗体断片は、s c F v 抗体である。一部の実施形態では、抗体断片は、F a b 断片である。一部の実施形態では、抗体断片は、F a b ' 断片である。一部の実施形態では、抗体断片は、F (a b ')₂ 断片である。

【0284】

抗体の配列は、ヒト I g G 抗体を得るために改変することができる。本明細書において提供される配列の変換は、他の種類の抗体を得るために改変することができる。C D R はまた、他の抗体、タンパク質または分子と連結されて、C 1 s に結合する抗体断片を作出することができる。これは、抗体薬物コンジュゲート（「A D C」）または多重特異性分子の形態であり得る。配列は、本明細書において記載されるキメラ抗体に作製することもできる。

【0285】

一部の実施形態では、抗体は、本明細書において提供される配列を含むアミノ酸配列、またはその断片を含む。一部の実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗体は、ポリクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。一部の実施形態では、抗体は、本明細書において提供される 1 つまたは複数のアミノ酸配列、その抗原結合断片、またはそのヒト I g G バリエーションを含む。「そのヒト I g G バリエーション」は、出発抗体がヒト I g G 抗体ではない場合に、ヒト I g G で

あるように改変されている抗体を指す。

【0286】

本明細書において記載される場合、公知配列を有する抗体の産生は、常習的であり、任意の方法によって行うことができる。したがって、一部の実施形態では、抗体またはその断片をコードする核酸分子が提供される。一部の実施形態では、核酸は、本明細書において提供される配列をコードする。抗体は、キメラ抗体またはヒト抗体であるように改変することもできる。抗体は、注射用医薬組成物において使用することもできる。本明細書においても記載されるように、抗体は、単離された抗体または操作された抗体であり得る。

【0287】

一部の実施形態では、単離された核酸分子が提供される。一部の実施形態では、核酸分子は、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片 (antigen binding fregament) をコードする。一部の実施形態では、核酸分子は、本明細書において提供される重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖、軽鎖またはその任意の組合せを含む抗体またはその抗原結合断片をコードする。一部の実施形態では、可変重鎖をコードする核酸分子は、下記に示される通りである。

表 15:

【表 15 - 1】

配列番号	AB ID 番号	配列
59	MAB1	CAAGTTCAACTGGTTCAAAGCGGGGCCGAGGTAAAGAAG CCAGGCGCTTCTGTGAAAAGTCAGTTGCAAGGTGAGTGGG GATACATTGACCGAGCTGAGTATGCACTGGGTCCGGCAA GCTCCTGGCAAGGGTTTGAATGGATGGGTACTTTTGACC CGGAGGAGGGAGAGACCATCTACGCGCAAAAATTCCAAG GTAGGGTGACCATGACGAGGATACCAGCACGGATACTG CTTACATGGAGCTCAGCTCCCTCAGAAGTGAAGATACTGC CGTCTACTACTGTGTGACCGAGGGTTTGGCCGGGCGCCCCG TTTGATTTCATGGGGGCAGGGGACGCTGGTAACGGTCTCG AGT
61	MAB2	CAGGTGCAGCTTGTTGAAAGTGGTGGGGGTTTGGTTAAAC CTGGCGGTTCCCTTCGACTTAGCTGCGCGGCGTCAGGGTT CACATTCTCAGATTATTACATGTCTTGGATTTCGGCAAGCC CCTGGTAAGGGACTGGAGTGGGTAAGCTACATATCTCGG TCAGGAAGTACAAAGTACTATGCAGATTCACTGAAGGGC AGGTTTACGATTAGCCGAGACAACGCAAAGAAGTCTCTTT ATCTGCAGATGAATTCAGTGAAGAGCAGAAGATAACCGCTG TCTATTATTGTGCCAGAGACGAGACCGATTACGCTCTTGA CTACTGGGGCCAAGGTACGCTGGTTACGGTCTCGAGT

【表 15 - 2】

配列番号	AB ID 番号	配列
63	MAB3	GAAGTCCAGCTTGTTGAGTCTGGCGGAGGGGTGGTTAGG CCAGGAGGTTCCCTTAGGCTTTCCTGTGCGGCATCAGGAT TTACCTTCGATGACTACGGAATGTCATGGGTACGACAAGC TCCCGGCAAAGGCCTCGAATGGGTTTCTGGCATCAACTGG GAGGGCGGTTCCACTGGCTACGCGGACTCAGTTAAGGGT AGGTTACACCATAAGCAGGGACAATGCGAAGAACTCACTG TATCTCCAAATGAACAGTCTCCGCGCCGAGGATACAGCCC TTTACTATTGTGCACGAGATGAGCAATTGGGGGGGAATTA TTATTATTACTATTACATGGACGTGTGGGGTAAAGGAACG ACCGTCACAGTCTCGAGT

【0288】

一部の実施形態では、可変軽鎖をコードする核酸分子は、下記に示される通りである。

表 16:

10

20

30

40

50

【表 1 6】

配列番号	AB ID 番号	配列
60	MAB1	GACATACAAATGACTCAATCACCCCTCTACACTTTCCGCCT CTGTCGGCGACAGGGTAACGATAACTTGCCGGGCAAGTC AATCAATCAGCTCCTGGCTTGCTTGGTATCAACAAAAACC AGGCAAGGCACCTAAGCTCCTCATTTACAAGGCGTCATCA CTTGAATCAGGGGTGCCTTCACGATTTCAGCGGATCAGGAT CTGGTACTGAATTCACCTCTGACCATTTCAAGTCTTCAGCC TGATGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTACAATAGC TACTCATGGACGTTTCGGGCAGGGTACTAAAGTCGAGATT AAA
62	MAB2	GACATTCAGATGACGCAAAGCCCTCTAGCTTGTCGCTA GTGTGGGTGACAGGGTCACCATTACCTGCCAGGCTTCACA AGACATCAGTAATTACCTCAACTGGTATCAGCAGAAACCT GGGAAGGCCCTAAGCTGTTGATTTACGATGCTAGTAACT TGGAGACCGGGTACCCAGCAGATTTAGCGGGAGCGGAA GTGGTACGGATTTTACGTTTACCATTAGCAGCTTGCAGCC CGAGGACATCGCTACATATTACTGTCAGCAGTATGAGGA CCTCCCTCTTACCTTCGGCGGTGGAACGAAAGTTGAGATT AAG
64	MAB3	GACATACAGATGACTCAGTCCCCAAGTAGTCTGAGCGCCT CTGTCGGCGACCGCGTTACCATTACTTGCCGGGCGAGTCA AGGGATACGCAACGATTTGGGTTGGTATCAGCAAAAGCC CGGAAAGGCCCAAAGCGGCTGATATACACCGCCTCAAA CCTCCAGTCTGGAGTTCCATCAAGGTTTAGTGATCTGGA TCTGGCACTGAGTTTACTCTCACTATAAGCTCCCTTCAGC CTGAAGACTTCGCAACTTATTATTGCTTGACAGTATAATAG TTATCCACTCACTTTTGGCGGTGGCACCAAAGTGGAGATT AAG

10

20

【0289】

一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 59、配列番号 61 または配列番号 63 の配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 59 の配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 61 の配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 63 の配列を含む。一部の実施形態では、配列番号 60、配列番号 62 または配列番号 64 の配列を含む核酸分子が提供される。一部の実施形態では、配列番号 60 の配列を含む核酸分子が提供される。一部の実施形態では、配列番号 62 の配列を含む核酸分子が提供される。一部の実施形態では、配列番号 64 の配列を含む核酸分子が提供される。配列番号 59、60、61、62、63 および 64 の配列（および本明細書において提供される他のヌクレオチド配列）は例示的な配列であって、決して限定することを意味するものではないことが理解されるべきである。コドンの縮重の性質に起因して、他の核酸分子を使用することができる。一部の実施形態では、核酸分子は、細菌系における発現のためにコドン最適化される。一部の実施形態では、核酸分子は、真核細胞系または真核細胞における発現のためにコドン最適化される。一部の実施形態では、核酸分子は、本明細書において提供されるポリペプチドをコードする DNA または RNA 分子である。一部の実施形態では、RNA 分子は、mRNA 分子である。したがって、一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 59、配列番号 61 または配列番号 63 と実質的に類似する配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 59、配列番号 61 または配列番号 63 に対して少なくとも 60% の同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 59、配列番号 61 または配列番号 63 に対して少なくとも 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% もしくは 100% の同一性、または挙げられた同一性パーセントのいずれか内の任意の同一性パーセントを有する配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 60、配列番号 62 または配列番号 64 と実質的に類似する配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 60、配列番号 62 または配列番号 64 に対して少なくとも 60% の同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 60、配列番号 62 または配列番号 64 に対し

30

40

50

て少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%もしくは100%の同一性、または挙げられた同一性パーセントのいずれか内の任意の同一性パーセントを有する配列を含む。

【0290】

一部の実施形態では、発現ベクターが提供される。一部の実施形態では、発現ベクターは、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸分子を含む。一部の実施形態では、発現ベクターは、本明細書において提供される核酸分子を含む。ベクターは、当技術分野において公知の任意のベクターであってもよい。一部の実施形態では、ベクターは、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミドである。一部の実施形態では、ベクターは、ウイルスである。

10

【0291】

一部の実施形態では、抗体、その断片、領域または誘導体の「誘導体」が提供され、その用語は、免疫グロブリン断片に機能的に似ている分子種を生じるランケットまたは改変された遺伝子によってコードされるタンパク質を含む。改変としては、限定されるものではないが、植物および細菌毒素などの細胞傷害性タンパク質をコードする遺伝子配列の付加が挙げられる。改変は、蛍光または化学発光タグなどのレポータータンパク質を含むこともできる。断片および誘導体は、任意の様式で生成することができる。

【0292】

これらの抗体またはその抗原結合断片の特定は、類似の結合特徴、および本出願の実施形態に匹敵する治療的または診断的有用性を有する追加のモノクローナル抗体を作成するために必要な情報を提供する。

20

【0293】

抗体は、本明細書において提供される例に従って作成することができる。配列がいったん公知になると、抗体は、公知の方法に従って作成することもできる。抗体は、異なる種類に変換することもでき、例えば、ヒトIgGなどに変換される。抗体をヒト抗体に変換することによって、ヒト対象は、抗体を外来物として特定しないはずである。非ヒトIgG抗体のヒトIgG抗体への変換は、周知であり、ネイティブ配列がいったん公知になると、常習的に行うことができる。本明細書において考察されるように、抗体は、公知の方法に従って改変することができる。そのような方法は、例えば、Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy". Nature 332 (6162): 332-333; Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vasquez M, Kumar S. (2004)に記載されており、これは、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0294】

一部の実施形態では、宿主細胞が提供される。一部の実施形態では、宿主細胞は、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片を含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸分子を含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、限定されるものではないが、配列番号59、60、61、62、63、64、本明細書において提供されるその任意のバリエーション、またはその任意の組合せを含む群から選択される核酸分子を含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、ベクターを含み、前記ベクターは、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸分子を含む (comprising comprises)。一部の実施形態では、ベクターは、限定されるものではないが、配列番号59、60、61、62、63、64、本明細書において提供されるその任意のバリエーション、またはその任意の組合せを含む群から選択される核酸分子を含む。

40

【0295】

一部の実施形態では、宿主細胞は、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片を産生する。一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断

50

片は、宿主細胞によって産生される。

【0296】

一部の実施形態では、ポリペプチドを産生する方法が提供される。一部の実施形態では、ポリペプチドは、本明細書において提供される重鎖可変領域、本明細書において提供される軽鎖可変領域、またはその組合せを含む。一部の実施形態では、方法は、宿主細胞を、宿主細胞が重鎖可変領域、軽鎖可変領域、またはその組合せを含むポリペプチドを発現するような条件下で、成長させるステップ、および重鎖可変領域、軽鎖可変領域、またはその組合せを含むポリペプチドを精製し、それによってポリペプチドを産生するステップを含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、本明細書において提供される宿主細胞である。

10

【0297】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を産生する方法が提供される。一部の実施形態では、抗体は、ヒトC1sに結合する。一部の実施形態では、抗原結合断片は、ヒトC1sに結合する。一部の実施形態では、方法は、宿主細胞を、宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域および／または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む1つまたは複数のポリペプチドを発現するような条件下で、成長させ、それによって抗体または抗体の抗原結合断片を産生するステップ、ならびに抗体または抗体の抗原結合断片を精製するステップを含む。一部の実施形態では、1つまたは複数のポリペプチドは、免疫グロブリン重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数のポリペプチドは、免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数のポリペプチドは、免疫グロブリン重鎖可変領域および免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、本明細書において提供される宿主細胞である。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、本明細書において提供される通りである。

20

【0298】

キメラ抗体の抗原結合領域をコードするヌクレオチド配列に寄与するポリペプチドまたは抗体産生細胞は、霊長類などの非ヒト細胞またはヒト細胞の形質転換によって産生することもできる。例えば、抗体を産生するBリンパ球は、エプスタインバーウイルスなどのウイルスに感染させ、形質転換して、不死化抗体産生細胞を得ることができる(Kozbor et al., Immunol. Today 4:72-79 (1983))。あるいは、Bリンパ球は、当技術分野において周知であるように、トランスフォーミング遺伝子を提供すること、または遺伝子産物を形質転換することによって、形質転換することができる。例えば、上記のAusubel、上記のHarlowおよび上記のColliganを参照されたく、これらの参考文献の内容は、参照により、全体的に本明細書に組み込まれる。細胞融合は、免疫学の分野の当業者にとって周知の標準的な手順によって達成され、例えば、産生細胞は、B細胞を不死化骨髓腫細胞と融合することによって作成されたハイブリドーマでもあり得る。融合パートナー細胞系、ならびに融合し、ハイブリドーマを選択し、およびmAbについてスクリーニングするための方法は、当技術分野において周知である。例えば、上記のAusubel、上記のHarlowおよび上記のColliganを参照されたく、これらの参考文献の内容は、参照により、全体的に本明細書に組み込まれる。

30

【0299】

本明細書において記載される抗体をコードする核酸配列は、本明細書において記載される可変領域の少なくとも1つをコードする、ゲノムDNAもしくはcDNA、またはRNA（例えば、mRNA）であり得る。V領域抗原結合セグメントをコードするDNAの起源として染色体遺伝子断片の使用に対する便利な代替は、例えば、Liu et al. (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 84:3439 (1987))およびJ. Immunology 139:3521 (1987)によって報告されるような、キメラ免疫グロブリン遺伝子の構築のためのcDNAの使用であり、これらの参考文献は、全体的に、参照により、本明細書に組み込まれる。cDNAの使用は、宿主細胞に適切な遺伝子発現エレメントを、所望のタンパク質の合成を達成するために、遺伝子と組み合わせることを必要とする。cDNA配列の使用は、cDNA配列が、適切なRNAスプライシング系を欠く細菌または他の宿主において発現

40

50

され得る点で、ゲノム配列（イントロンを含有する）よりも有利である。

【0300】

例えば、V領域抗原結合セグメントをコードするcDNAは、本明細書において提供されるアミノ酸配列の使用に基づいて、公知の方法を使用して提供され得るC1sを、検出し、結合し、または中和することが可能である。遺伝コードは縮重であるので、1つよりも多くのコドンを使用して、特定のアミノ酸をコードすることができる（Watson, et al., 上記）。遺伝コードを使用して、1つまたは複数の異なるオリゴヌクレオチドを特定することができ、そのそれぞれは、アミノ酸をコードすることができるであろう。特定のオリゴヌクレオチドが、実際には、実際のXXXコード配列を構築する確率は、抗体または断片を発現する真核細胞または原核細胞において、異常な塩基対形成の関係、および特定のコドンが実際に使用される（特定のアミノ酸をコードするため）頻度を考慮することによって推定することができる。そのような「コドン使用頻度ルール」は、Lathe, et al., J. Molec. Biol. 183:112 (1985)によって開示されている。Latheの「コドン使用頻度ルール」を使用して、抗体の可変領域または定常領域の配列をコードすることができる理論的な「最も確からしい」ヌクレオチド配列を含有する単一のオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドのセットが特定される。

10

【0301】

本明細書において記載される可変領域は、ヒト定常領域またはマウス定常領域を含む任意の種類の定常領域と組み合わせることができる。抗体、断片および領域の定常（C）領域をコードするヒト遺伝子は、公知の方法によって、ヒト胎児肝臓ライブラリーに由来し得る。ヒトC領域遺伝子は、ヒト免疫グロブリンを発現および産生するものを含む任意のヒト細胞に由来し得る。ヒトCH領域は、ガンマ、μ、α、δまたはεを含むヒトH鎖の公知のクラスまたはアイソタイプ、ならびにG1、G2、G3およびG4などのそのサブタイプのいずれかに由来し得る。H鎖アイソタイプは、抗体のさまざまなエフェクター機能、ならびにFcRnとの相互作用による抗体のリサイクルに関与し、CH領域の選択は、所望のエフェクター機能、例えば、補体結合、または抗体依存性細胞傷害（ADCC）の活性によって導かれる。好ましくは、CH領域は、ガンマ1（IgG1）、ガンマ3（IgG3）、ガンマ4（IgG4）またはμ（IgM）に由来する。ヒトCL領域は、ヒトL鎖アイソタイプのカッパまたはラムダのいずれかに由来し得る。

20

【0302】

ポリペプチドまたはタンパク質（抗体またはその抗原結合断片を含む）を精製する方法は、当技術分野において公知であり、任意のそのような方法は、本出願の範囲内である。さらに、宿主細胞は、上記に挙げた例によって限定されない。任意の好適な細胞を使用して、本開示のポリペプチドまたはタンパク質を作成することができる。

30

【0303】

医薬組成物

【0304】

一部の実施形態では、医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片を含む。

【0305】

一部の実施形態では、本明細書において提供される抗C1s抗体または他のタンパク質の医薬組成物または無菌組成物を調製するために、本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片または他のタンパク質は、薬学的に許容される担体または賦形剤と混合される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)を参照されたい。

40

【0306】

本明細書において提供される治療剤または抗体の製剤は、例えば、凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液または懸濁液の形態で、許容される担体、賦形剤または安定剤と混合することによって調製されてもよい（例えば、Hardman, et al. (2001) Goodman an

50

d Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NYを参照されたい)。一部の実施形態では、抗体は、pH 5～6の酢酸ナトリウム溶液中、適切な濃度に希釈され、NaClまたはスクロースが、張度のために添加される。ポリソルベート20またはポリソルベート80などの追加の剤は、安定性を増強するために、添加されてもよい。

10

【0307】

単独でまたは別の薬剤と組み合わせて投与される抗体組成物の毒性および治療有効性は、例えば、LD₅₀（集団の50%が致死する用量）およびED₅₀（集団の50%において治療的に有効な用量）を決定するために、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。毒性作用と治療効果との間の用量比は、治療指数（LD₅₀/ED₅₀）である。特定の態様では、高い治療指数を示す抗体が望ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトにおける使用のための投薬量の範囲を製剤化するのに使用することができる。そのような化合物の投薬量は、好ましくは、殆ど毒性がないか、毒性がないED₅₀を含む循環濃度の範囲内である。投薬量は、用いられる剤形および投与の経路に応じて、この範囲内で変更され得る。

20

【0308】

一部の実施形態では、組成物は、Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (November 1, 2002))に従って、対象に投与される。

【0309】

投与の方式は変更することができる。好適な投与の経路としては、経口、直腸、経粘膜、経腸、非経口、筋肉内、皮下、皮内、髄内、髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、眼内、吸入、ガス注入、局所、皮膚、経皮または動脈内が挙げられる。一部の実施形態では、組成物は、注射用医薬組成物である。一部の実施形態では、組成物は、静脈内または皮下注射のために製剤化される。一部の実施形態では、組成物は、静脈内注射のために製剤化される。一部の実施形態では、組成物は、皮下注射のために製剤化される (id formulated)。

30

【0310】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、注射によってなどの侵襲的経路によって投与することができる。一部の実施形態では、抗体もしくはその抗原結合断片、またはその医薬組成物は、静脈内、皮下、筋肉内、動脈内、関節内（例えば、関節炎の関節に）、腫瘍内に、または吸入、エアロゾル送達によって、投与される。非侵襲的経路（例えば、経口；例えば、丸剤、カプセル剤または錠剤における）による投与も、本実施形態の範囲内である。

40

【0311】

一部の実施形態では、抗C1s抗体またはその抗原結合断片は、限定されるものではないが、本明細書において提供される障害を処置するために使用される任意の治療薬などの少なくとも1つの追加の治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体は、本明細書において提供される障害のための別の処置と組み合わせて投与される。

【0312】

組成物は、当技術分野において公知の医療デバイスを用いて投与することができる。例えば、本発明の医薬組成物は、例えば、プレフィルドシリンジまたはオートインジェクタ

50

一を含む、皮下注射針による注射によって投与することができる。

【0313】

医薬組成物はまた、無針皮下注射デバイス、例えば、米国特許第6,620,135号；同第6,096,002号；同第5,399,163号；同第5,383,851号；同第5,312,335号；同第5,064,413号；同第4,941,880号；同第4,790,824号または同第4,596,556号に開示されるデバイスを用いて投与されてもよい。

【0314】

医薬組成物はまた、注入によって投与されてもよい。医薬組成物を投与する周知の埋込物およびモジュール形態の例としては、制御された速度で医薬を分注するための埋込可能なマイクロ注入ポンプを開示する米国特許第4,487,603号；正確な注入速度で医薬を送達するための医薬注入ポンプを開示する米国特許第4,447,233号；連続的な薬物送達のための可変流量の埋込可能な注入器具を開示する米国特許第4,447,224号；マルチチャンパー区画を有する浸透圧薬物送達システムを開示する米国特許第4,439,196号が挙げられる。多くの他のそのような埋込物、送達システムおよびモジュールは、当業者に周知である。

【0315】

あるいは、例えば、多くの場合、デポー製剤または持続放出製剤で、免疫病理学によって特徴付けられる関節炎の関節または病原体誘発性病変への直接的な抗体の注射を介して、抗体は、全身的様式ではなく局所的様式で投与されてもよい。さらにまた、抗体は、標的化薬物送達システム、例えば、標的化する、例えば、免疫病理学によって特徴付けられる関節炎の関節または病原体誘発性病変を標的化する組織特異的抗体でコーティングされたりリポソームで、投与されてもよい。リポソームは、罹患組織を標的とし、罹患組織によって選択的に取り込まれる。

【0316】

投与レジメンは、治療用抗体の血清または組織代謝回転速度、症状のレベル、治療用抗体の免疫原性、および生物学的マトリックスにおける標的細胞の影響の受け易さ (accessibility) を含むいくつかの要因に依存する。好ましくは、投与レジメンは、望ましくない副作用を同時に最小化しながら、標的疾患状態の改善をもたらすのに十分な治療用抗体を送達する。したがって、送達される生物製剤の量は、一部分では、特定の治療用抗体、および処置される状態の重症度に依存する。治療用抗体の適切な用量を選択するガイドンスが利用可能である (例えば、Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602を参照されたい)。

【0317】

適切な用量の決定は、例えば、処置に影響を及ぼす当技術分野において公知のまたはそれが疑われるパラメーターまたは因子を使用して、臨床医によって行われ得る。一般に、用量は、幾分最適用量未満の量で開始し、これは、任意の負の副作用と比べて所望のまたは最適な効果が達成されるまで、その後の小増分ずつ増量する。重要な診断尺度としては、例えば、炎症の症状または産生する炎症性サイトカインのレベルという尺度が挙げられる。一般に、使用される生物製剤が、処置のために標的にされる動物と同じ種に由来することが望ましく、それによって、試薬に対する任意の免疫応答が最小化される。ヒト対象

の場合では、例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体が望ましいことがある。

【0318】

抗体またはその抗原結合断片は、持続注入によって、または例えば、毎日、週に1～7回、毎週、隔週、毎月、隔月または年に4回投与される用量によって、提供することができる。一部の実施形態では、総毎週用量は、一般に、少なくとも $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、より一般に、少なくとも $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.25 \text{mg}/\text{kg}$ 、 $1.0 \text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.0 \text{mg}/\text{kg}$ 、 $5.0 \text{mg}/\text{ml}$ 、 $10 \text{mg}/\text{kg}$ 、 $25 \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50 \text{mg}/\text{kg}$ またはそれよりも多い（例えば、Yang, et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold, et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu, et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456; Portielji, et al. (20003) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144を参照されたい）。用量はまた、対象の血清中の抗体の所定の標的濃度、例えば、0.1、0.3、1、3、10、30、100、300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ またはそれよりも高くを達成するように提供されてもよい。他の実施形態では、完全ヒト抗体は、10、20、50、80、100、200、500、1000または2500 $\text{mg}/\text{対象}$ で、毎週、隔週、「4週間ごと」、毎月、隔月または年に4回の基準で、皮下または静脈内投与される。

10

【0319】

本明細書で使用される場合、「阻害する」または「処置する」または「処置」は、障害に関連する症状の発生の延期、および／またはそのような障害の症状の重症度の低減を含む。この用語はさらに、既存の未制御のまたは望まない症状を軽減すること、追加の症状を防止すること、およびそのような症状の根本原因を軽減することまたは防止することを含む。そのため、この用語は、有益な結果が、障害、疾患もしくは症状を有するか、またはそのような障害、疾患もしくは症状を発生する潜在性を有する脊椎動物対象にもたらされたことを表す。

20

【0320】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」、「治療有効用量」および「有効量」という用語は、単独でまたは追加の治療剤と組み合わせて細胞、組織または対象に投与された場合に、疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状、またはそのような疾患もしくは状態の進行の測定可能な改善を引き起こすのに有効である、抗体またはその抗原結合断片の量を指す。治療有効用量はさらに、症状の少なくとも部分的な軽減、例えば、関連する病状の処置、治癒、防止もしくは軽減、またはそのような状態の処置、治癒、防止もしくは軽減の速度の増加をもたらすのに十分な結合化合物の量を指す。単独で投与される活性成分が個体に適用される場合、治療有効用量は、その成分単独のものを指す。組合せに適用される場合、治療有効用量は、組み合わせて、連続的にまたは同時に投与されるかにかかわらず、治療効果をもたらす活性成分の組み合わせた量を指す。治療薬の有効量は、少なくとも10%、通常、少なくとも20%、好ましくは、少なくとも約30%、より好ましくは、少なくとも40%、最も好ましくは、少なくとも50%の診断尺度またはパラメータの改善をもたらす。有効量は、主観的尺度が疾患の重症度を評価するために使用される場合では、主観的尺度の改善をもたらすこともできる。一部の実施形態では、それが腫瘍または胃腫瘍を処置または軽減するために使用することができる量である場合、量は、治療有効量である。

30

40

【0321】

「対象」という用語は、全体を通して使用される場合、任意の生物、例えば、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）を含む動物、および例えば、ヒトを含む。一実施形態では、対象は、ヒトである。対象は、患者とも称され得る。一部の実施形態では、対象は、それを必要とする対象である。「それを必要とする」対象は、処置されるべきであって、そのような状態を処置する特定の意図で処置される状態について、処置を必要とするとして特定されている対象を指す。状態は、例えば、本明細書において記載

50

される状態のいずれかであり得る。

【0322】

一部の実施形態では、方法は、本明細書において記載される1つまたは複数の抗体または抗体の抗原結合断片の治療有効量または予防有効量を、感受性の対象またはC1sが観察される病理を引き起こすことが公知である状態を示す対象に投与するステップを含む。限定されるものではないが、scFv、FabおよびF(ab')₂断片ならびに本明細書において提供される抗体の他の形態を含む、抗体の任意の活性形態を投与することができる。

【0323】

本開示は、補体媒介疾患または障害を有する個体を処置する方法であって、本明細書において開示される実施形態のいずれかの抗C1s抗体またはその医薬組成物を個体に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、個体は、哺乳動物である。一部の実施形態では、個体は、ヒトである。一部の実施形態では、投与は、静脈内である。一部の実施形態では、投与は、髄腔内である。一部の実施形態では、投与は、(a) 補体活性化の低減、(b) 認知機能の改善、(c) ニューロン喪失の低減、(d) ニューロンにおけるホスホータウレベルの低減、(e) グリア細胞活性化の低減、(f) リンパ球浸潤の低減、(g) マクロファージ浸潤の低減、(h) 抗体沈着の低減、(i) グリア細胞喪失の低減、(j) 乏突起膠細胞喪失の低減、(k) 樹状細胞浸潤の低減、(l) 好中球浸潤の低減、(m) 赤血球溶解の低減、(n) 赤血球ファゴサイトーシスの低減、(o) 血小板ファゴサイトーシスの低減、(p) 血小板溶解の低減、(q) 移植片生存の改善、(r) マクロファージ媒介ファゴサイトーシスの低減、(s) 視覚の改善、(t) 運動制御の改善、(u) 血栓形成の改善、(v) 凝固の改善、(w) 腎臓機能の改善、(x) 抗体媒介補体活性化の低減、(y) 自己抗体媒介補体活性化の低減、(z) 貧血の改善、(aa) 脱髄の低減、(ab) 好酸球増加の低減、(ac) 自己抗体媒介水疱形成の低減、(ad) 自己抗体誘発性掻痒(pruritis)の低減、(ae) 自己抗体誘発性エリマトーデスの低減、(af) 自己抗体媒介皮膚びらの低減、(ag) 輸血反応に起因する赤血球破壊の低減、(ah) 同種抗体に起因する赤血球溶解の低減、(ai) 輸血反応に起因する溶血の低減、(aj) 同種抗体媒介血小板溶解の低減、および(ak) 輸血反応に起因する血小板溶解の低減からなる群から選択される転帰をもたらす。一部の実施形態では、グリア細胞活性化の低減は、アストロサイト活性化の低減またはミクログリア活性化の低減を含む。

10

20

30

【0324】

一部の実施形態では、C1s媒介障害を有する対象を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片、または本明細書において提供される抗体もしくはその抗原結合断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それによってC1s媒介障害を処置するステップを含む。本明細書において提供される実施形態のいずれかの抗体もしくはその抗原結合断片、または本明細書において提供される実施形態のいずれかの医薬組成物は、補体媒介疾患または障害を有する個体において、補体C1s活性を阻害する。一部の実施形態では、個体は、哺乳動物である。一部の実施形態では、個体は、ヒトである。一部の実施形態では、投与は、静脈内である。一部の実施形態では、投与は、髄腔内である。一部の実施形態では、投与は、(a) 補体活性化の低減、(b) 認知機能の改善、(c) ニューロン喪失の低減、(d) ニューロンにおけるホスホータウレベルの低減、(e) グリア細胞活性化の低減、(f) リンパ球浸潤の低減、(g) マクロファージ浸潤の低減、(h) 抗体沈着の低減、(i) グリア細胞喪失の低減、(j) 乏突起膠細胞喪失の低減、(k) 樹状細胞浸潤の低減、(l) 好中球浸潤の低減、(m) 赤血球溶解の低減、(n) 赤血球ファゴサイトーシスの低減、(o) 血小板ファゴサイトーシスの低減、(p) 血小板溶解の低減、(q) 移植片生存の改善、(r) マクロファージ媒介ファゴサイトーシスの低減、(s) 視覚の改善、(t) 運動制御の改善、(u) 血栓形成の改善、(v) 凝固の改善、(w) 腎臓機能の改善、(x) 抗体媒介補体活性化の低減、(y) 自己抗体媒介補体活性化の低減、(z) 貧血の改善、

40

50

(a a) 脱髄の低減、(a b) 好酸球増加の低減、(a c) 自己抗体媒介水疱形成の低減、(a d) 自己抗体誘発性掻痒の低減、(a e) 自己抗体誘発性エリテマトーデスの低減、(a f) 自己抗体媒介皮膚びらの低減、(a g) 輸血反応に起因する赤血球破壊の低減、(a h) 同種抗体に起因する赤血球溶解の低減、(a i) 輸血反応に起因する溶血の低減、(a j) 同種抗体媒介血小板溶解の低減、および(a k) 輸血反応に起因する血小板溶解の低減からなる群から選択される転帰をもたらす。一部の実施形態では、グリア細胞活性化の低減は、アストロサイト活性化の低減またはミクログリア活性化の低減を含む。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、限定されるものではないが、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症 (ITP)、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応を含む群から選択される。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、溶血である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、寒冷凝集素症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、免疫性血小板減少症 (ITP) である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、重症筋無力症 (Myastenia Gravis) である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、糸球体症 (Glomerulopathies) である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、非定型溶血性尿毒症症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、抗リン脂質抗体症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、移植拒絶反応である。

10

【0325】

一部の実施形態では、本明細書において提供される実施形態のいずれかの抗体もしくはその抗原結合断片、または本明細書において提供される実施形態のいずれかの抗体もしくはその抗原結合断片を含む医薬組成物は、補体媒介疾患または障害の処置における使用のためのものである。一部の実施形態では、補体媒介障害は、限定されるものではないが、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症 (ITP)、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応を含む群から選択される。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、溶血である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、寒冷凝集素症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、免疫性血小板減少症 (ITP) である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、重症筋無力症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、糸球体症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、非定型溶血性尿毒症症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、抗リン脂質抗体症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、移植拒絶反応である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、限定されるものではないが、溶血および寒冷凝集素症を含む群から選択される。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、溶血である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、寒冷凝集素症である。

20

30

【0326】

本開示は、補体媒介疾患または障害を有する個体の処置のための医薬の製造における、実施形態のいずれかの抗C1s抗体の使用を提供する。したがって、一部の実施形態では、抗体もしくはその結合断片または医薬組成物は、医薬としての使用のために提供される。一部の実施形態では、抗体またはその結合断片は、医薬としての使用のために提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、医薬としての使用のために提供される (is provided)。一部の実施形態では、抗体またはその結合断片は、本明細書において提供される抗体または抗原結合断片である。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書において提供される抗体または抗原結合断片を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書において提供される通りである。一部の実施形態では、医薬は、C1s 媒介疾患または障害の処置における使用のためのものである。一部の実施形態では、補体媒介障害は、限定されるものではないが、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症 (ITP)、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、溶血である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、寒冷凝集素症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、免疫性血小板減少症 (ITP) である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、重症筋無力症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、糸球体症である。一部の実施

40

50

形態では、C1s 媒介障害は、非定型溶血性尿毒症症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、抗リン脂質抗体症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、移植拒絶反応である。

【0327】

一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体もしくは抗原結合断片、または本明細書において提供される医薬組成物の使用が提供される。一部の実施形態では、使用は、C1a 媒介障害の処置のためのものである。一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体または抗原結合断片の使用であって、C1a 媒介障害の処置のための使用が提供される。一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体または抗原結合断片を含む医薬組成物の使用であって、C1a 媒介障害の処置のための使用が提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書において提供される通りである。実施形態のいずれかの抗体またはその医薬組成物は、補体媒介疾患または障害を有する個体において、補体 C1s 活性を阻害する。一部の実施形態では、補体媒介障害は、限定されるものではないが、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症（ITP）、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、溶血である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、寒冷凝集素症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、免疫性血小板減少症（ITP）である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、重症筋無力症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、糸球体症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、非定型溶血性尿毒症症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、抗リン脂質抗体症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、移植拒絶反応である。

10

20

【0328】

本開示は、補体 C1s 活性を阻害するための医薬の製造における、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物の使用を提供する。一部の実施形態では、本開示は、補体媒介疾患または障害を有する個体における補体 C1s 活性を阻害するための医薬の製造における、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物の使用を提供する。一部の実施形態では、補体媒介障害は、限定されるものではないが、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症（ITP）、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応である。

30

【0329】

本開示は、薬物療法における使用のための、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物を提供する。

【0330】

本開示は、補体媒介疾患または障害を有する個体を処置するための、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、補体媒介障害は、限定されるものではないが、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症（ITP）、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、溶血である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、寒冷凝集素症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、免疫性血小板減少症（ITP）である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、重症筋無力症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、糸球体症である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、非定型溶血性尿毒症症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、抗リン脂質抗体症候群である。一部の実施形態では、C1s 媒介障害は、移植拒絶反応である。

40

【0331】

本開示は、補体 C1s タンパク質活性を阻害するための、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物を提供する。本開示は、補体媒介疾患または障害を有する個体における補体 C1s タンパク質活性を阻害するための、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、補体媒介障害は、限定され

50

るものではないが、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症（ITP）、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応である。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、溶血である。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、寒冷凝集素症である。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、免疫性血小板減少症（ITP）である。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、重症筋無力症である。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、糸球体症である。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、非定型溶血性尿毒症症候群である。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、抗リン脂質抗体症候群である。一部の実施形態では、C1s媒介障害は、移植拒絶反応である。

【0332】

本開示は、個体における補体媒介疾患または障害を診断するための方法であって、（a）個体から得られた生体試料における補体C1sタンパク質の量を決定するステップであって、決定するステップが、（i）生体試料を実施形態のいずれかの抗C1s抗体と接触させること、および（ii）試料中に存在する補体C1sタンパク質への抗体の結合を定量することを含む、ステップ、ならびに（b）補体C1sタンパク質の量を正常な対照個体における補体C1sタンパク質の量を示す正常な対照値と比較するステップであって、生体試料におけるC1sタンパク質の量と正常対照値との間の有意差が、個体が補体媒介疾患または障害を有することを示す、ステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、生体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液、間質液、眼液、滑液、固形組織試料、組織培養試料および細胞試料からなる群から選択される。

【0333】

本開示は、個体における補体媒介疾患または障害の進行をモニターするための方法であって、（a）第1の時点で個体から得られた生体試料における補体C1sタンパク質の第1の量を決定するステップ、（b）第2の時点で個体から得られた生体試料における補体C1sタンパク質の第2の量を決定するステップ、および（c）補体C1sタンパク質の第2の量を補体C1sタンパク質の第1の量と比較するステップを含む、方法を提供する。決定するステップは、（i）生体試料を実施形態のいずれかの抗C1s抗体と接触させること、および（ii）試料中に存在する補体C1sタンパク質への抗体の結合を定量することを含む。一部の実施形態では、第1の時点は、処置レジメンの開始前の時点であり、第2の時点は、処置レジメンの開始後の時点である。一部の実施形態では、生体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液、間質液、眼液、滑液、固形組織試料、組織培養試料および細胞試料からなる群から選択される。

【0334】

本開示は、個体から得られた生体試料における補体C1sタンパク質を検出するための *in vitro* 方法であって、（a）生体試料を実施形態のいずれかの抗C1s抗体と接触させるステップ、および（b）試料中に存在する補体C1sタンパク質への抗体の結合を検出するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、生体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液、間質液、眼液、滑液、固形組織試料、組織培養試料および細胞試料からなる群から選択される。一部の実施形態では、方法は、定量的である。

【0335】

本開示は、*in vivo* で生きている個体における補体C1sタンパク質を検出するための方法であって、（a）実施形態のいずれかの抗C1s抗体を個体に投与するステップ、および（b）イメージング法を使用して、個体における補体C1sタンパク質への抗体の結合を検出するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、結合は、個体において、補体媒介疾患または障害によって変化した部位で検出される。一部の実施形態では、結合は、個体の脳において検出される。実施形態の一部では、抗体は、イメージング法における使用に好適な造影剤を含む。一部の実施形態では、イメージング法は、磁気共鳴画像法、陽電子放射断層撮影およびIVIS計測手段からなる群から選択される。一部の実施形態では、方法は、定量的である。

【0336】

一部の実施形態では、生体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液、間質液、眼液、滑液、固形組織試料、組織培養試料および細胞試料からなる群から選択される。

【0337】

一部の実施形態では、本開示の方法は、個体が、補体媒介疾患または障害を有すると疑われる、補体媒介疾患もしくは障害を有すると診断されている、または補体媒介疾患もしくは障害を発生する遺伝的素因を有することを提供する。

【0338】

本開示は、(a) 実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体、および (b) レシピエント個体への移植について意図される臓器または組織を維持する 1 つまたは複数の作用物質 (agent) を含む溶液を含む組成物を提供する。一部の実施形態では、溶液は、臓器保存液または組織保存液である。一部の実施形態では、溶液は、臓器灌流液または組織灌流液である。一部の実施形態では、溶液は、i) 塩、ii) 浮腫を低減する薬剤、iii) 酸素フリーラジカルスカベンジャー、および iii) エネルギー供給系の成分を含む。一部の実施形態では、組成物は、ラクトビオン酸カリウム、 KH_2PO_4 、 MgSO_4 、ラフィノース、アデノシン、グルタチオン、アロプリノールおよび／またはヒドロキシエチルデンブンを含む。

【0339】

本開示は、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物を含む臓器保存液または組織保存液を提供する。

【0340】

本開示は、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物を含む臓器灌流液または組織灌流液を提供する。

【0341】

本開示は、移植用の臓器または組織を維持するための方法であって、臓器または組織を、(a) 実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体、および (b) 実施形態のいずれかの臓器保存液もしくは組織保存液、または実施形態のいずれかの臓器灌流液もしくは組織灌流液を含む組成物と接触させるステップを含む、方法を提供する。

【0342】

本開示は、(a) 実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体、および (b) 実施形態のいずれかの臓器保存液もしくは組織保存液、または実施形態のいずれかの臓器灌流液もしくは組織灌流液を含む組成物中で維持された単離された臓器または組織を提供する。一部の実施形態では、臓器は、眼、心臓、腸、腎臓、肝臓、肺、脾臓、胃および胸腺からなる群から選択される。一部の実施形態では、組織は、骨、骨髄、角膜、心臓弁、ランゲルハンス島、腱、皮膚および静脈からなる群から選択される。

【0343】

本開示は、臓器または組織における補体 C1s 活性を阻害するための *in vitro* 方法であって、臓器または組織を、実施形態のいずれかの抗 C1s 抗体またはその医薬組成物と接触させるステップを含む、方法を提供する。

【0344】

個体の処置は、治療有効量の本明細書において記載される抗体の投与を含み得る。抗体は、キット、例えば、本明細書で提供されるキットで提供され得る。抗体は、単独で、または本明細書において提供されるような別の治療剤、鎮痛剤または診断剤との混合物中で使用または投与され得る。C1s に結合することができる抗体もしくはその断片、またはレシピエント患者において C1s に対して保護することができる抗体を患者に提供する際に、投与される薬剤の投薬量は、患者の年齢、体重、身長、性別、全般的病状、以前の病歴などのような要因に応じて変わる。

【0345】

C1s 活性に関連する状態を処置することができる抗体、または C1s 関連病理を処置するための使用は、C1s 関連症状または病理の低減、解決または軽減に影響を及ぼすの

10

20

30

40

50

に十分な量で対象に提供されることが意図される。そのような病理の例は、本明細書において提供される。

【0346】

したがって、一部の実施形態では、C1s媒介障害を有する対象を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、障害は、本明細書において提供される通りである。

【0347】

本明細書において提供される場合、抗体またはその抗原結合断片は、他の治療薬とともに投与することができる。これらは、同時にまたは逐次的に投与することができる。

【0348】

本明細書において記載される実施形態を行うために有用であるキットも提供される。本キットは、上記の抗体を含有するか、または上記の抗体に関連して包装された第1の容器を含むことができる。キットはまた、実施形態を行うために必要なまたは好都合な溶液を含有するか、または関連した溶液を包装した別の容器を含んでもよい。容器は、ガラス、プラスチックまたはホイル製であり得、バイアル、ボトル、パウチ、管、バッグなどであり得る。キットはまた、書面情報、例えば、実施形態を行うための手順、または分析情報、例えば、第1の容器手段に含有された試薬の量を含有していてもよい。容器は、書面情報を伴う、別の容器器具、例えば、ボックスまたはバッグであってもよい。

【0349】

一部の実施形態では、C1sタンパク質に結合する抗体が提供される。一部の実施形態では、抗体は、本明細書において提供される抗体または抗原結合断片である。一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、本明細書において提供されるアミノ酸配列、または本明細書において提供されるそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、抗体は、単離されている。一部の実施形態では、抗体は、C1sの活性形態に特異的に結合する。

【0350】

一部の実施形態では、抗体は、C1sタンパク質の活性形態の機能を阻害または中和する。本明細書で使用される場合、「中和する」という用語は、タンパク質の活性または機能が阻害されることを意味する。阻害は、完全または部分的であり得る。一部の実施形態では、タンパク質の活性または機能は、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、95または99%阻害される。阻害パーセントは、抗体の非存在下でのタンパク質の機能または活性に基づき得る。一部の実施形態では、抗体は、C1sによって促進される機能を阻害する。

番号付け実施形態

【0351】

一部の実施形態では、以下の実施形態が提供される。

1. (a) 重鎖HCDR1、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖HCDR1配列が、配列番号9のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR2が、配列番号10のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR3配列が、配列番号11のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖LCDR1、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖LCDR1配列が、配列番号12のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR2配列が、配列番号13のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR3配列が、配列番号14のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、

(b) 重鎖HCDR1、HCDR2およびHCDR3配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖HCDR1配列が、配列番号15のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR2が、配列番号16のアミノ酸配列を有し、前記重鎖HCDR3配列が、配列番号17のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (i i) 軽鎖LCDR1、LCDR2およびLCDR3配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖LCDR1配列が、配列番号18のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖LCDR2配列が

10

20

30

40

50

、配列番号 35 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 20 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、あるいは
(c) 重鎖 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 配列を含む重鎖可変領域であって、前記重鎖 H C D R 1 配列が、配列番号 50 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 2 が、配列番号 51 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 H C D R 3 配列が、配列番号 52 のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーション、ならびに (ii) 軽鎖 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域であって、前記軽鎖 L C D R 1 配列が、配列番号 53 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 2 配列が、配列番号 40 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 L C D R 3 配列が、配列番号 26 のアミノ酸配列を有する、軽鎖可変領域、または前述のいずれかのバリエーションを含む抗体またはその抗原結合断片。

10

4. a. 前記 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、それぞれ、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 から、それぞれ、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 11 から、およびそれぞれ、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44 から選択され、前記 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 から、それぞれ、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31 から、およびそれぞれ、配列番号 45、配列番号 30、配列番号 14 から選択され、または
b. 前記 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、それぞれ、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17 から、それぞれ、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 17 から、およびそれぞれ、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48 から選択され、前記 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20 から、それぞれ、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36 から、およびそれぞれ、配列番号 49、配列番号 35、配列番号 20 から選択され、または
c. 前記 H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、それぞれ、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23 から、それぞれ、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 23 から、およびそれぞれ、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52 から選択され、前記 L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26 から、それぞれ、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41 から、およびそれぞれ、配列番号 53、配列番号 40、配列番号 26 から選択される、
抗体またはその抗原結合断片。

20

30

5. 前記重鎖が、
a. 配列番号 1 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D 2 および L C D R 3 の配列を維持する、重鎖可変領域、あるいは
b. 配列番号 3 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のサブパート b に示される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D 2 および L C D R 3 の配列を維持する、重鎖可変領域、あるいは
c. 配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D 2 および L C D R 3 の配列を維持する、重鎖可変領域を含む、
実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

40

6. 前記軽鎖が、
a. 配列番号 2 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する軽鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D 2 および L C D R 3 の配列を維持する、軽鎖可変領域、あるいは

50

b. 配列番号4に対して少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートbに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2およびLCDR3の配列を維持する、軽鎖可変領域、あるいは

c. 配列番号6に対して少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートcに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2およびLCDR3の配列を維持する、軽鎖可変領域

を含む、

実施形態1～4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

10

7. 前記抗体またはその抗原結合断片が、

a. 配列番号2に対して少なくとも90%の配列同一性を有する前記軽鎖の軽鎖可変領域、および配列番号1に対して少なくとも90%の配列同一性を有する前記重鎖の重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートaに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2およびLCDR3の配列を維持する、軽鎖可変領域および重鎖可変領域、あるいは

b. 配列番号4に対して少なくとも90%の配列同一性を有する前記軽鎖の軽鎖可変領域、および配列番号3に対して少なくとも90%の配列同一性を有する前記重鎖の重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートbに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2およびLCDR3の配列を維持する、軽鎖可変領域および重鎖可変領域、あるいは

20

c. 配列番号6に対して少なくとも90%の配列同一性を有する前記軽鎖の軽鎖可変領域、および配列番号5に対して少なくとも90%の配列同一性を有する前記重鎖の重鎖可変領域であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートcに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2およびLCDR3の配列を維持する、軽鎖可変領域および重鎖可変領域

を含む、

実施形態1～4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

8. 前記軽鎖可変領域が、配列番号2を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号1を含む、実施形態7に記載の抗体またはその抗原結合断片。

30

9. a. 前記重鎖が、配列番号66または配列番号67に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートaに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2およびLCDR3の配列を維持し、または

b. 前記重鎖が、配列番号68または配列番号69に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートbに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2およびLCDR3の配列を維持し、または

c. 前記重鎖が、配列番号70または配列番号71に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートcに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCD2およびLCDR3の配列を維持する、

40

実施形態1～4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

10. 前記軽鎖が、

a. 前記軽鎖が、配列番号72に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートaに示されるHCDR1、HCDR2、HCDR2、LCDR1、LCDR2およびLCD3の配列を維持する、軽鎖、あるいは

b. 前記軽鎖が、配列番号73に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態1～4のいずれか一項に記載のサブパートbに示さ

50

れる H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D R 2 および L C D 3 の配列を維持する、軽鎖、あるいは

c. 前記軽鎖が、配列番号 7 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D R 2 および L C D 3 の配列を維持する、軽鎖

を含む、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 1. a. 前記軽鎖が、配列番号 7 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、前記重鎖が、配列番号 6 6 または配列番号 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のサブパート a に示される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D 2 および L C D R 3 の配列を維持し、あるいは

b. 前記軽鎖が、配列番号 7 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、前記重鎖が、配列番号 6 8 または配列番号 6 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のサブパート b に示される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D 2 および L C D R 3 の配列を維持し、あるいは

c. 前記軽鎖が、配列番号 7 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、前記重鎖が、配列番号 7 0 または配列番号 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、前記抗体またはその抗原結合断片が、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のサブパート c に示される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 2、L C D R 1、L C D 2 および L C D R 3 の配列を維持する、

実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 2. 前記軽鎖が、配列番号 7 2 を含み、前記重鎖が、配列番号 6 6 または配列番号 6 7 を含み、

前記軽鎖が、配列番号 7 3 を含み、前記重鎖が、配列番号 6 8 または配列番号 6 9 を含み、あるいは

前記軽鎖が、配列番号 7 4 を含み、前記重鎖が、配列番号 7 0 または配列番号 7 1 を含み、実施形態 1 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 3. 抗体結合断片が、s c F v 抗体、F a b 断片、F a b ' 断片または F (a b ')₂ 断片である、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 4. 前記抗体が、モノクローナル抗体である、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 5. 前記抗体が、ヒト化抗体である、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 6. 以下の配列：配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、またはそのバリエーションの 1 つまたは複数から選択される配列を含む、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 7. 配列番号 2、4 もしくは 6 の V_L ペプチド、またはその任意のバリエーションを含む、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 8. 配列番号 1、3 もしくは 5 の V_H ペプチド、またはその任意のバリエーションを含む、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

1 9. 本明細書において提供される定常領域を含む、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

2 0. 前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、リンカーによって連結されていない、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

2 1. 前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、ペプチドリンカーで連結されている、先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

2 2. 前記ペプチドリンカーが、(G G G G S)_n (配列番号 5 4)、(G G G G A)_n (配列番号 5 5) の配列、またはその任意の組合せを含み、それぞれの n は、独立して

10

20

30

40

50

、1～5である、実施形態21に記載の抗体またはその抗原結合断片。

23. 先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片のバリエーションであって、前記バリエーションが、1～10の置換、欠失または挿入を有する、バリエーション。

24. 先行する実施形態のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片のバリエーションであって、前記バリエーションが、1～10の保存的置換を有する、バリエーション。

25. C1sに結合する組換え抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、本明細書において提供されるアミノ酸配列またはそのバリエーションを含む、組換え抗体またはその抗原結合断片。

26. 先行する実施形態のいずれかに記載の抗体もしくはその抗原結合断片、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖または軽鎖をコードする単離された核酸分子。

27. 配列番号59、配列番号61または配列番号63を含む、実施形態26に記載の単離された核酸配列。

28. 配列番号59を含む、実施形態27に記載の単離された核酸配列。

29. 配列番号60、配列番号62または配列番号64を含む、実施形態26に記載の単離された核酸配列。

30. 配列番号60を含む、実施形態29に記載の単離された核酸配列。

31. 実施形態26～30のいずれか一項に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

32. 実施形態26～30のいずれか一項に記載の核酸分子または実施形態31に記載のベクターを含む宿主細胞。

33. 実施形態32に記載の宿主細胞によって産生される抗体または抗原結合断片。

34. 実施形態1～25のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物。

35. 静脈内または皮下注射のために製剤化されている、実施形態34に記載の医薬組成物。

36. 注射用医薬組成物である、実施形態34に記載の医薬組成物。

37. 重鎖可変領域または軽鎖可変領域を含むポリペプチドを産生する方法であって、

(a) 実施形態32に記載の宿主細胞を、前記宿主細胞が前記重鎖可変領域または前記軽鎖可変領域を含む前記ポリペプチドを発現するような条件下で、成長させるステップ、および

(b) 前記重鎖可変領域または前記軽鎖可変領域を含む前記ポリペプチドを精製するステップ

を含む、方法。

38. ヒトC1sに結合する抗体または前記抗体の抗原結合断片を産生する方法であって、

(a) 実施形態32に記載の宿主細胞を、前記宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域および／または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む1つまたは複数のポリペプチドを発現するような条件下で、成長させ、それによって前記抗体または前記抗体の前記抗原結合断片を産生するステップ、ならびに

(b) 前記抗体または前記抗体の前記抗原結合断片を精製するステップ

を含む、方法。

39. C1s媒介障害を有する対象を処置する方法であって、実施形態1～25もしくは33のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または実施形態34～36のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与するステップを含む、方法。

40. 前記障害が、溶血、寒冷凝集素症、免疫性血小板減少症(ITP)、重症筋無力症、糸球体症、非定型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群または移植拒絶反応である、実施形態39に記載の方法。

41. C1s媒介障害、例えば、本明細書において提供されるC1s媒介障害、例えば、溶血、寒冷凝集素症の処置における使用のための、実施形態1～25もしくは33のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または前記抗体もしくはその抗原結

10

20

30

40

50

合断片を含む医薬組成物。

42. 医薬としての使用のための、実施形態1～25もしくは33のいずれか一項に記載の抗体もしくはその結合断片、または前記抗体もしくはその抗原結合断片を含む医薬組成物。

43. C1s媒介障害、例えば、本明細書において提供されるC1s媒介障害の処置における使用のための、実施形態42に記載の抗体もしくはその結合断片または医薬組成物。

44. C1s媒介障害、例えば、本明細書において提供されるC1s媒介障害の処置のための、実施形態1～25もしくは33のいずれか一項に記載の抗体もしくはその結合断片、または前記抗体もしくはその抗原結合断片を含む医薬組成物の使用。

10

【0352】

本主題を、ここに、以下の実施例を参照して記載する。これらの実施例は、単に説明の目的で提供され、特許請求の範囲は、これらの実施例に限定されることとして決して解釈されるべきではなく、むしろ、本明細書において提供される教示の結果として明白になるありとあらゆる変形形態を包含すると解釈されるべきである。当業者は、本質的に類似する結果を得るために変更または改変することができる各種の重要ではないパラメーターを容易に認識するであろう。

【実施例】

【0353】

(実施例1)

20

【0354】

モノクローナル抗体の産生

【0355】

ヒト免疫グロブリン可変ドメイントランスジェニックマウス (Alloy Therapeutics) を、Lake Pharmaで、独自のアジュバントを使用して、膝経路を介して、週に1回、4週間、ヒトC1s (活性形態、Complement Technologies カタログ番号A104、用量あたり10ug) で免疫した。血清力価を、1ug/mlのC1sコーティングMaxisorbプレートを用いるELISAアッセイを使用して、経時的にモニターした。マウスは、Uniprot P09871のアミノ酸358～688の第2のCCPドメインおよびセリンプロテアーゼドメインからなるC1sの断片の組換えCCP2-SPで最終ブーストを受けた。最高の力価のマウスを殺し、流入領域リンパ節由来のリンパ球を採取した。1億個のリンパ球を、形質細胞富化および単一細胞スクリーニングのために、Single Cell Technologies (SCT) に移した。3000万個のリンパ球を、Lake Pharmaで、融合してハイブリドーマを作成した。

30

【0356】

電気融合によって産生されたハイブリドーマを、ウェルあたり2.0個ハイブリドーマの平均密度で、8つの384ウェルプレートに蒔いた。上清を、C1sおよびproC1sへの結合について、ELISAによってスクリーニングした (Complement Technologies カタログ番号A103)。C1sへの強い結合およびproC1sに対するより低いシグナルに基づいて、192の系統を、増殖および二次スクリーニングのために選択した。

40

【0357】

(実施例2)

ハイブリドーマヒットの特徴付け

【0358】

確認された結合プロファイルを有する上清を、基質としてN-カルボベンジルオキシ-Lys-チオベンジルエステル (ZKSbzL) (Bachem、カタログ番号M1300) を使用してC1s酵素活性の阻害について50%希釈で試験し、ならびにClassical Pathway (CP) Wieslabキット (Eagle Bioscience)

50

n c e s C O M P L C P 3 1 0) において1:2希釈で試験した。いずれかのアッセイにおいて阻害シグナルを有するハイブリドーマをサブクローニングし、増やし、使用済みの上清からIgGを精製し、重鎖および軽鎖可変ドメインを決定した。ハイブリドーマからの精製IgGを、C P W i e s l a bアッセイにおいて、様々な濃度で試験して、効力を決定した。組換え的に発現された抗C1s抗体TNT009またはTNT020、抗C5抗体エクリズマブ、ならびにヒト血漿C1INHを、参照標準として使用した。

【0359】

(実施例3)

単一形質細胞スクリーニング

【0360】

免疫されたマウスから採取され、SCTに移されたリンパ球を、形質細胞について富化し、これを、マイクロ流体デバイスに分配し、3時間培養した。分泌された抗体を、スライド上に捕捉し、蛍光標識されたC1sおよびproC1sを用いて調べた。バーコード化プライマーをウェルに添加し、細胞を、IgG可変ドメインのNext-Genシーケンシングのために処理した。さまざまなパターンのC1sおよびproC1s染色シグナルを表す48の固有の配列を、IgGとして発現させ、精製された抗体を、C P W i e s l a bキットにおいて阻害活性について300nMで試験し、>80%の阻害を示した16の系統を得た。これらを、様々な濃度でC P W i e s l a bアッセイにおいてさらに試験して、C P 阻害の効力を決定した(図1)。

【0361】

(実施例4)

C3b沈着およびRBC溶解アッセイ

【0362】

C3b沈着: 血管外溶血をもたらすC3b沈着を阻害する抗体の能力を評価するために、選択した抗体を、5%のヒト血清の存在下、ウサギ抗ヒトRBC血清で感作されたヒト赤血球(RBC)に対するC3b沈着の阻害について、Flow Contract Site (Bothell, WA) によって試験した。MAB1の4つのFcバリエーションを、C1s阻害抗体TNT009およびTNT020、ならびにC5阻害抗体ラブリズマブと一緒に試験した。本発明のリード抗体は、0.63~3.92nMの範囲のIC50値で、用量依存性の様式でC3b沈着を阻害した(図2)。予想通り、カスケードにおいてC1sの下流にあるので、ラブリズマブは、阻害を示さなかった。TNT009およびTNT020も、それぞれ、5.0および6.5nMのIC50値で、阻害活性を示した。

【0363】

RBC溶解: 血管内溶解を阻害する抗体の能力の尺度として、O-陰性ヒト赤血球(RBC)を、Gelatin Veronal緩衝液(GVB)で3回洗浄し、1:60希釈のウサギ抗ヒトRBC抗体(LS Bio LS-C63000-2)で30分間感作し、遠心分離し、GVB++(GVB+0.15mMのCaCl₂、0.5mMのMgCl₂)に再懸濁した。様々な濃度の抗補体抗体とともにブレインキュベートした正常ヒト血清(Quidel A113)を、10%の最終血清濃度まで添加し、37°Cで1時間インキュベートした。溶血反応を、EDTAを20mMの最終濃度まで添加することによって停止し、540nmでの上清の吸光度を、プレートリーダーにおいて読み取った。試験試料の溶解を、水で溶解した試料(100%溶解)のパーセンテージとして計算した。図3に示されるように、MAB1バリエーションは、TNT009、TNT020およびエクリズマブよりも強くRBC溶解を阻害した。

【0364】

(実施例5)

proC1sに対する選択性の評価

【0365】

古典的経路の良好な阻害を実証したハイブリドーマおよび単一細胞ヒットを、Bio sensor Tools (Salt Lake City, UT) でSPRによって、選

10

20

30

40

50

択性について評価した。この目的で、`proC1s`の非切断バージョン (`proC1s__RQ`) を使用して、実験操作の間に、`proC1s`の部分的活性化に起因する影響を回避した。試験 `IgGs` を、抗 `Fc` 表面で捕捉し、`C1s` または `proC1s__RQ` の結合を、さまざまな濃度で評価した。動態パラメーターおよび平衡解離定数を、データのグローバルフィッティングによって得た (図 4)。2つのハイブリドーマ由来クローン (`MAB1` および `MAB3`) および1つの単一細胞由来クローン (`MAB2`) は、好ましい選択性、ならびに古典的経路の阻害の効力を示した。

【0366】

(実施例6)

配列改変

【0367】

リード抗体の可変ドメイン配列を、`NG` (脱アミド化リスク) および `DG` (異性化リスク) などの構造上の欠点について調査し、バリエーションを、発現させ、精製し、`CP Wieslab` アッセイにおいて活性について試験した。それぞれの場合で、欠点 (`liability`) が除去され、機能的効力が維持されたバリエーションを特定した。

【0368】

免疫原性のリスクを低減することによって可変ドメイン配列をさらに改変するために、最も近いヒト生殖細胞系列遺伝子を特定し、生殖細胞系列に変換された非生殖細胞系列フレームワーク領域残基を有するバリエーションを、発現させ、試験した。機能的効力を維持し、最もよく生殖細胞系列化され、欠点が直された構築物を、`MAB1`、`MAB2` および `MAB3` と命名した。

【0369】

リード抗体の `Fc` 領域を、いくつかの方法で操作した。`IgG4` および `IgG2/4` キメラスキャフォールドを試験して、エフェクター機能を回避し、半減期延長変異 (`XenCorLS` または `MedImmuneYTE`) を導入して、薬物動態学的特性を改善した。

【0370】

(実施例7)

カニクイザルにおける薬物動態

【0371】

リード抗体および `TNT009` を、標的媒介クリアランスの影響が明確に見られるであろう比較的低い用量 ($0.05 \sim 0.1 \text{ mg/kg}$) で、カニクイザルに投与した。公開データと一致して、 0.1 mg/kg の `TNT009` は、迅速なクリアランスおよび短い半減期 (約 0.2 日) を有していたが、より選択的なリード `4O11`、`5L3` および `sc191` は、約 14 日の半減期を有していた。`LS` および `YTE` 改変バリエーションは、半減期をさらに 18 ~ 23 日まで延長した。

【0372】

(実施例8)

セリンプロテアーゼ特異性

【0373】

リード抗体を、`Reaction Biology (Malvern, PA)` で、関連するセリンプロテアーゼのパネルの阻害活性について試験した。パネルは、`C1r`、プロテイン `C`、カテプシン `G`、キマーゼ、第 `VIIa` 因子、第 `Xa` 因子、第 `XIa` 因子、グランザイム `B`、カリクレイン `1`、血漿カリクレイン、マトリパーゼ (`Matrilipase`) `2`、プラスミン、トロンビン、`TPA` およびウロキナーゼから構成された。酵素および基質濃度を、予備的アッセイにおいて最適化し、それに続いてリード抗体をスクリーニングした。 $1 \mu\text{M}$ の濃度のリード抗体による阻害は、すべての場合で 50 % 未満であった。加えて、リード抗体を、`MASP1`、`MASP2`、`MASP3` および因子 `D` の阻害についての代替として、補体レクチン経路および代替経路 `Wieslab` キットにおいて試験した。

【0374】

10

20

30

40

50

本明細書において引用されたすべての参考文献は、それぞれ個々の刊行物、データベースエントリー（例えば、Genbank配列またはGeneIDエントリー）、特許出願または特許が、参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されているのと同じ範囲で、参照により本明細書に組み込まれる。この参照による組み込みの陳述は、そのような引用が、参照による組み込みの専用の陳述に直接隣接していない場合でも、そのそれぞれが37 C. F. R. § 1. 57 (b) (2)に従って明確に特定される、それぞれおよびあらゆる個々の刊行物、データベースエントリー（例えば、Genbank配列またはGeneIDエントリー）、特許出願または特許に関して、37 C. F. R. § 1. 57 (b) (1)に準じて、出願人によって意図される。参照による組み込みの専用の陳述の包含は、明細書内にもしあれば、この一般的な参照による組み込みの陳述を決して弱めるものではない。本明細書における参考文献の引用は、参考文献が関連する先行技術であるという承認として意図するものではなく、これがこれらの刊行物または文書の内容または日付についての任意の承認を構成するものでもない。

10

【0375】

本実施形態は、本明細書において記載される具体的な実施形態によって範囲が限定されるべきではない。実際に、本明細書において記載されたものに加えて、さまざまな改変は、前述の記載および添付の図から当業者に明らかになる。そのような改変は、実施形態および任意の添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

【0376】

本明細書は、当業者が実施形態を実行できるようにするのに十分であると考えられる。本明細書において示され、記載されたものに加えて、さまざまな改変は、前述の記載から当業者に明らかになり、本開示および任意の添付の特許請求の範囲の範囲内である。

20

【図面】

【図1】

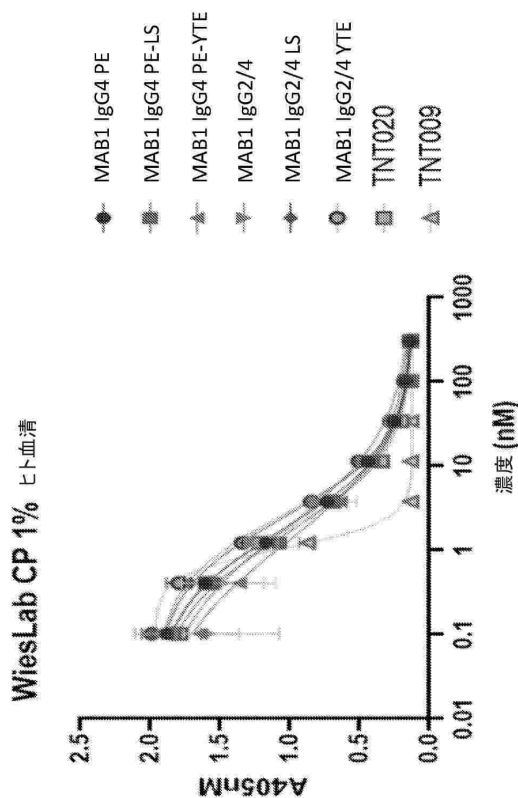


Figure 1

【図2】

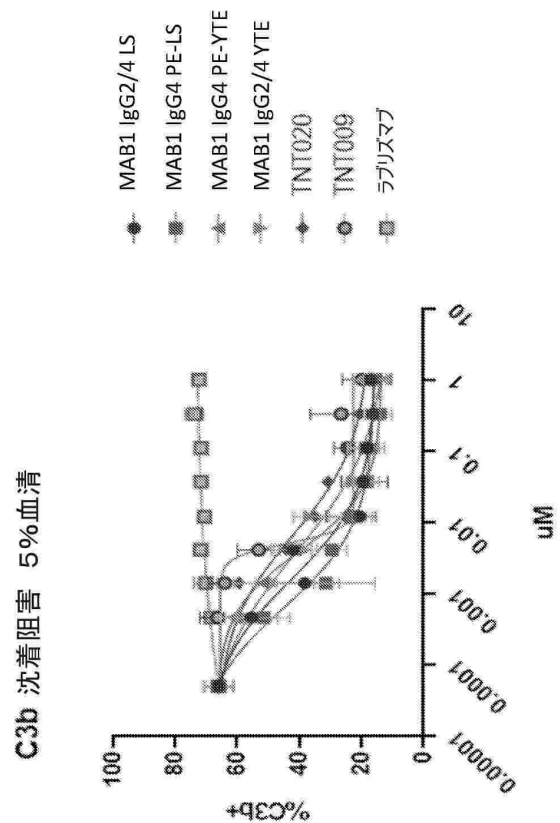


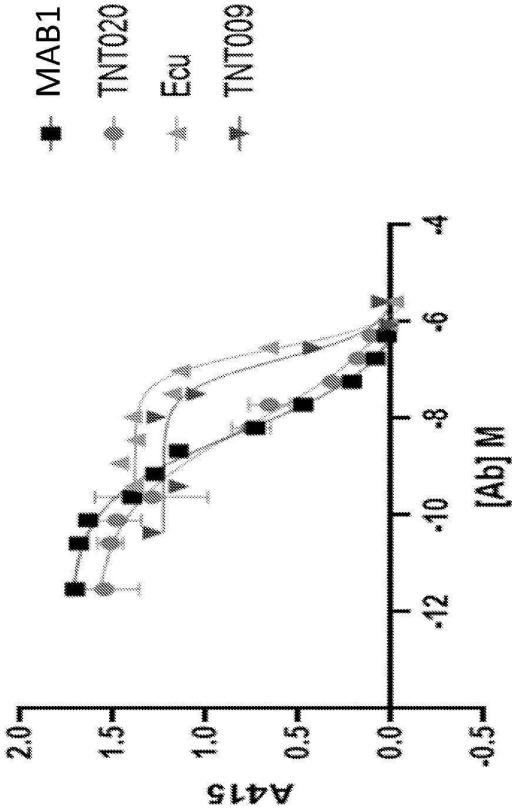
Figure 2

30

40

50

【図 3】



【配列表】

2024518844000001.app

【図 4】

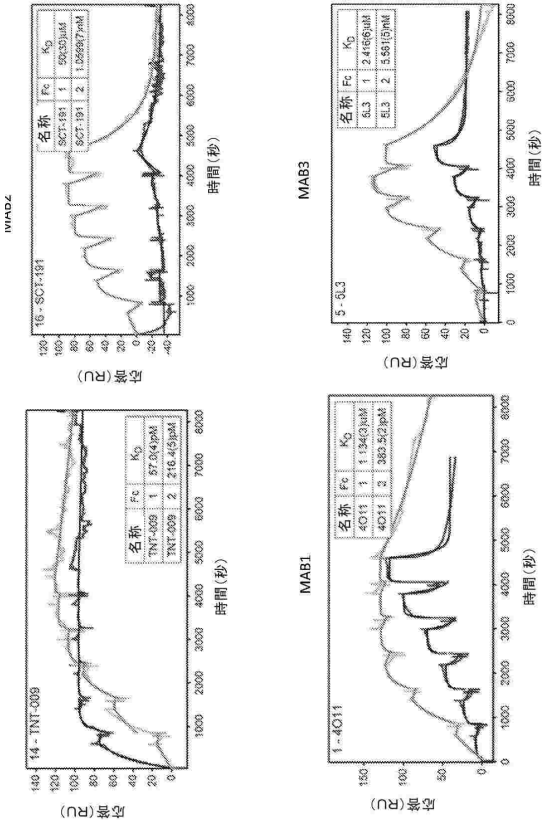


Figure 3

Figure 4

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/30189

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 39/395; C07K 16/18; A61P 7/00; A61P 13/12; A61P 21/04; A61P 37/06 (2022.01)

ADD.

CPC - INV. C07K 16/18; A61K 39/395; A61P 7/00; A61P 13/12; A61P 21/04; A61P 37/06

ADD. A61K 2039/55518; C07K 2317/31; C07K 2317/92

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2019/0010233 A1 (PHARMAEXPLORER LIMITED) 10 January 2019; claims 1, 3.b	1, 4-12, 25
A	XIE, "A highly resolved spatial and functional map of the ruminant gastrointestinal microbiome". Unpublished. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/MBQ444434.1?report=genbank&log\$=protop&blast_rank=5&RID=KSGSN91A016. 20 November 2020; Entire Document	1, 4-12, 25
A	ROWLEY, "A Protein Epitope Targeted by the Antibody Response to Kawasaki Disease". Pediatrics, Northwestern. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/QFR44669.1?report=genbank&log\$=protop&blast_rank=4&RID=KSGT7U2T016. 10 January 2019; Entire Document	1, 4-12, 25
A	DOMBROWSKI, "Direct Submission". Marine Science Institute, The University of Texas at Austin. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/KXJ50480.1?report=genbank&log\$=protop&blast_rank=1&RID=KSGU0VB5016. 09 February 2016; Entire Document	1, 4-12, 25

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 October 2022 (04.10.2022)

Date of mailing of the international search report

NOV 10 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/30189

Box No. 1 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:
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
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 forming part of 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/US22/30189

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 13-24, 26-44
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***-Please See Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Groups I+, Claims 1-12 & 25 SEQ ID NOs: 9-14 (HCDRs 1-3 and LCDRs 1-3 sequences), SEQ ID NOs: 1-2 (heavy and light chain variable region sequences), SEQ ID NOs: 66 and 72 (heavy and light chain sequences).

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/30189

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

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

Groups I+, Claims 1-12 & 25 SEQ ID NOs: 9-14 (HCDRs1-3 and LCDRs1-3 sequences), SEQ ID NOs: 1-2 (heavy and light chain variable region sequences), SEQ ID NOs: 66 and 72 (heavy and light chain sequences) are directed to antibodies or an antigen binding fragment thereof, specifically recombinant antibodies or an antigen binding fragment thereof that bind to C1s.

The methods of Claims 1 (in-part), 4 (in-part), 5-12 (each in-part), and 25 (in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they comprise an antibody encompassing SEQ ID NOs: 9-14 (first exemplary HCDRs1-3 and LCDRs1-3 sequences), SEQ ID NOs: 1-2 (first exemplary heavy and light chain variable region sequences), and SEQ ID NOs: 66 and 72 (first exemplary heavy and light chain sequences).

Applicant is invited to elect additional antibody sequences, with specified SEQ ID NO: for each, to be searched. Additional sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention. If different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be SEQ ID NOs: 15-20 (HCDRs1-3 and LCDRs1-3 sequences), SEQ ID NOs: 3-4 (heavy and light chain variable region sequences), SEQ ID NOs: 68 and 73 (heavy and light chain sequences).

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

No technical features are shared between the antibody sequences of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical feature of an antibody or an antigen binding fragment thereof, wherein the antibody or antibody fragment comprises a heavy chain variable region comprising heavy chain HCDR1, HCDR2, and HCDR3 sequences; and a light chain variable region comprising light chain LCDR1, LCDR2, and LCDR3 sequences; and a recombinant antibody or an antigen binding fragment thereof that binds to a C1s; this shared technical feature is previously disclosed by US 2016/0090425 A1 to ANNEXON, INC. (hereinafter "Rosenthal").

Rosenthal discloses recombinant antibodies that bind to C1s, comprising a light chain variable domain and a heavy chain variable domain comprising LCDRs1-3 and HCDRs1-3 (Abstract; paragraphs [0011], [0050]; Claim 1).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions are found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Rosenthal, unity of invention is lacking.

Claim 25 is objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6, because Claim 25 is indefinite for the following reason(s): claim 25 recites "an amino acid sequence, or a variant thereof, as provided for herein" which constitutes improper omnibus language under rule 6.3(a) and does not clearly define metes and bounds. For the purposes of this examination, claim 25 has been interpreted as "A recombinant antibody or an antigen binding fragment thereof that binds to a C1s, wherein the antibody or antigen binding fragment thereof comprises an amino acid sequence of an antibody or antigen-binding fragment thereof of any of claims 1-4."

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63	Z
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
C 0 7 K 1/14 (2006.01)	C 0 7 K 1/14	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	

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,N
E,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,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,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,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ベディアン, バヘ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, クレセント ストリート 2 0 3,
ビルディング ナンバー 1 7, スイート ナンバー 1 0 2 ビー

F ターム (参考) 4B064 AG27 CA02 CA05 CA06 CA08 CA10 CA19 CC24 CE01 DA01
4B065 AA01X AA01Y AA57X AA57Y AA72X AA72Y AA83X AA83Y AA90X AA90Y
AB01 AC14 BA02 BC01 BD14 CA44
4C085 AA14 AA16 BB11 BB41 BB43 CC23 GG04
4H045 AA10 AA20 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 FA74