

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年1月9日(2020.1.9)

【公表番号】特表2019-501132(P2019-501132A)

【公表日】平成31年1月17日(2019.1.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-002

【出願番号】特願2018-526675(P2018-526675)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/532	(2006.01)
G 0 1 N	33/536	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/18	Z N A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/15	

C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/04	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	
G 0 1 N	33/53	R
G 0 1 N	33/532	A
G 0 1 N	33/536	B
G 0 1 N	33/536	C
G 0 1 N	33/536	D
G 0 1 N	33/536	E

【手続補正書】**【提出日】**令和1年11月21日(2019.11.21)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**C1qに結合する抗体Fab断片であって、抗体Fab断片が重鎖ドメイン及び軽鎖ドメインを

含み、重鎖可変ドメインが配列番号1を含み、且つ軽鎖可変ドメインが配列番号2を含む、前記抗体Fab断片。

【請求項2】

重鎖ドメイン及び軽鎖ドメインを含む抗体Fab断片であって、重鎖ドメインが配列番号1のアミノ酸配列を含み、且つ軽鎖ドメインが配列番号2のアミノ酸配列を含む、前記抗体Fab断片。

【請求項3】

抗体Fab断片であって、抗体Fab断片が重鎖及び軽鎖の相補性決定領域（CDR）を含み、並びに

重鎖CDR1配列が配列番号1のアミノ酸残基26～35を含み、重鎖CDR2配列が配列番号1のアミノ酸残基50～66を含み、及び重鎖CDR3配列が配列番号1のアミノ酸残基99～110を含み、並びに

軽鎖CDR1配列が配列番号3のアミノ酸残基24～34を含み、軽鎖CDR2配列が配列番号3のアミノ酸残基50～56を含み、及び軽鎖CDR3配列が配列番号3のアミノ酸残基89～97を含む、前記抗体Fab断片。

【請求項4】

補体カスケードのタンパク質に結合する抗体Fab断片であって、重鎖可変ドメインが配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列を含み、且つ軽鎖可変ドメインが配列番号9～12から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号9～12から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、前記抗体Fab断片。

【請求項5】

重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む抗体Fab断片であって、重鎖可変ドメインが配列番号7のアミノ酸配列を含み、且つ軽鎖可変ドメインが配列番号11のアミノ酸配列を含む、前記抗体Fab断片。

【請求項6】

C1qタンパク質に特異的に結合する抗体Fab断片であって、
a)配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列、若しくは配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列に少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；及び／又は
b)配列番号9～12から選択されるアミノ酸配列、若しくは配列番号9～12から選択されるアミノ酸配列に少なくとも90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、前記抗体Fab断片。

【請求項7】

ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって產生される抗体M1と同じC1qエピトープに結合する、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

【請求項8】

ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって產生されるモノクローナル抗体M1のヒトC1q又はマウスC1qとの結合を阻害する、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

【請求項9】

IgGクラスのものである、請求項1～8のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

【請求項10】

IgGクラスがIgG1である、請求項9記載の抗体Fab断片。

【請求項11】

C1qに特異的に結合し、C1qの生物学的活性を中和する、請求項1～10のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

【請求項12】

生物学的活性が、(1)自己抗体へのC1q結合、(2)C1rへのC1q結合、(3)C1sへのC1q結合、(4)ホスファチジルセリンへのC1q結合、(5)ペントラキシン-3へのC1q結合、(6)C反応性タ

ンパク質(CRP)へのC1q結合、(7)球状C1q受容体(gC1qR)へのC1q結合、(8)補体受容体1(CR1)へのC1q結合、(9)ベータ-アミロイドへのC1q結合、(10)カルレティキュリンへのC1q結合、(11)アポトーシス細胞へのC1q結合、(12)神経細胞膜の構成成分へのC1q結合、(13)古典的補体活性化経路の活性化、(14)抗体及び補体依存性細胞傷害の活性化、(15)CH50溶血、(16)シナプス喪失、(17)B細胞抗体産生、(18)樹状細胞成熟、(19)T細胞増殖、(20)サイトカイン産生、(21)ミクログリア活性化、(22)アルサス反応、(23)シナプス若しくは神経終末の食作用、又は(24)補体受容体3(CR3/C3)を発現する細胞の活性化である、請求項1～11記載の抗体Fab断片。

【請求項1～3】

ヒト化されている、請求項1～12のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

【請求項1～4】

その対応する全長抗体に比較して短い半減期を有する、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

【請求項1～5】

請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体Fab断片を発現する宿主細胞。

【請求項1～6】

請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体Fab断片の重鎖及び／又は軽鎖領域をコードする、単離されたDNA配列。

【請求項1～7】

請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体Fab断片をコードする核酸配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項1～8】

請求項1～13記載の宿主細胞を培養すること、及び抗体Fab断片を単離することを含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体Fab断片を生産する方法。

【請求項1～9】

請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体Fab断片及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項1～20】

シナプス喪失を患う患者においてシナプス喪失を阻害するための医薬の製造における、請求項1～13のいずれか一項から選択される抗体Fab断片の使用。

【請求項1～21】

該患者が、神経変性障害、中枢神経系障害又は末梢神経系障害の結果としてシナプス喪失を患っている、請求項2～10記載の使用。

【請求項1～22】

神経変性障害がアルツハイマー病である、請求項2～1記載の使用。

【請求項1～23】

それを必要とする個体における補体活性化に関連する疾患の治療のための医薬の製造における、請求項1～13のいずれか一項から選択される抗体Fab断片の使用。

【請求項1～24】

補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、請求項2～3記載の使用。

【請求項1～25】

神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、請求項2～4記載の使用。

【請求項1～26】

神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、縫内障、筋緊張性ジストロフィー、ギラン・バレー症候群(GBS)、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡、脊髄性筋萎縮症、ダウン症候群、パーキンソン病、及びハンチントン病から選択される、請求項2～4又は2～5に記載の使用。

【請求項1～27】

補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、補体関連眼疾患又は代謝性

障害である、請求項2_4記載の使用。

【請求項28】

炎症性疾患、自己免疫疾患、補体関連眼疾患又は代謝性障害が、糖尿病、肥満、関節リウマチ(RA)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、慢性開放隅角線内障、急性閉塞隅角線内障、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性(AMD)、脈絡膜血管新生(CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、ファン・ヒッペル-リンダウ病、眼のヒストプラスマ症、視神經脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、レーベル遺伝性視神経症、視神経炎、ベーチェット網膜症、虚血性視神経症、網膜血管炎、ANCA血管炎、ブルチャエル網膜症、シェーグレンドライアイ疾患、ドライAMD、サルコイドーシス、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、多発性硬化症、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺窮迫症候群(COPD)、喘息、誤嚥性肺炎、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡並びに筋炎から選択される、請求項2_7記載の使用。

【請求項29】

補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍隨伴症候群、血管炎病、低補体血症性蕁麻疹様血管炎(HUV)、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡及び筋炎から選択される自己免疫疾患である、請求項2_4記載の使用。

【請求項30】

請求項1～1_3のいずれか一項に記載の抗体Fab断片、及びそのような治療を必要とする個体において補体活性化に関連する疾患を治療又は予防するための抗体Fab断片を使用するための説明書を含む添付文書を含むキット。

【請求項31】

補体活性化に関連する疾患を発症する対象者のリスクを決定するためのキットの調製における請求項1～1_3のいずれか一項に記載の抗体Fab断片の使用であって、抗体断片は検出可能な標識を結合しており、且つ補体活性化に関連する疾患を発症するリスクが、参照との比較でC1qの量を比べることに基づき特徴づけられる、前記使用。

【請求項32】

対象者が補体活性化に関連する疾患を発症するリスクを減少させるための医薬の製造における請求項1～1_3のいずれか一項に記載の抗C1q抗体断片の使用であって、抗C1q抗体断片が補体活性化に関連する疾患の発症を予防するか又はそのリスクを減少させ、それによって補体活性化に関連する将来の疾患を予防するか又はそのリスクを減少させる、前記使用。

【請求項33】

シナプス喪失を患う患者においてシナプス喪失を阻害するための、請求項1～1_3のいずれか一項から選択される抗体Fab断片を含む組成物。

【請求項34】

該患者が、神経変性障害、中枢神経系障害又は末梢神経系障害の結果としてシナプス喪失を患っている、請求項3_3記載の組成物。

【請求項35】

神経変性障害がアルツハイマー病である、請求項3_4記載の組成物。

【請求項36】

それを必要とする個体における補体活性化に関連する疾患の治療のための、請求項1～1_3のいずれか一項から選択される抗体Fab断片を含む組成物。

【請求項37】

補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、請求項36記載の組成物。

【請求項38】

神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、請求項37記載の組成物。

【請求項39】

神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、縫内障、筋緊張性ジストロフィー、ギラン・バレー症候群(GBS)、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡、脊髄性筋萎縮症、ダウン症候群、パーキンソン病、及びハンチントン病から選択される、請求項37又は38に記載の組成物。

【請求項40】

補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、補体関連眼疾患又は代謝性障害である、請求項37記載の組成物。

【請求項41】

炎症性疾患、自己免疫疾患、補体関連眼疾患又は代謝性障害が、糖尿病、肥満、関節リウマチ(RA)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、慢性開放隅角縫内障、急性閉塞隅角縫内障、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性(AMD)、脈絡膜血管新生(CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、ファン・ヒッペル-リンダウ病、眼のヒストプラスマ症、視神經脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、レーベル遺伝性視神經症、視神經炎、ベーチェット網膜症、虚血性視神經症、網膜血管炎、ANCA血管炎、ブルチャエル網膜症、シェーグレンドライアイ疾患、ドライAMD、サルコイドーシス、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、多発性硬化症、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺窮迫症候群(COPD)、喘息、誤嚥性肺炎、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡並びに筋炎から選択される、請求項40記載の組成物。

【請求項42】

補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、低補体血症性尋麻疹様血管炎(HUV)、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡及び筋炎から選択される自己免疫疾患である、請求項37記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0052】

いくつかの実施形態では、抗体Fab断片は、その対応する全長抗体に比較して短い半減期を有する。

本発明はまた、以下に関する。

[項目1]

C1qに結合する抗体Fab断片。

[項目2]

重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、項目1記載の抗体Fab断片であって、重鎖可変ドメインが配列番号1を含み、且つ軽鎖可変ドメインが配列番号3を含む、前記抗体Fab断片。

[項目3]

抗体Fabであって、抗体Fab断片が重鎖及び軽鎖の相補性決定領域（CDR）を含み、並びに

重鎖CDR1配列が配列番号1のアミノ酸残基26～35を含み、重鎖CDR2配列が配列番号1のアミノ酸残基50～66を含み、及び重鎖CDR3配列が配列番号1のアミノ酸残基99～110を含み、並びに

軽鎖CDR1配列が配列番号3のアミノ酸残基24～34を含み、軽鎖CDR2配列が配列番号3のアミノ酸残基50～56を含み、及び軽鎖CDR3配列が配列番号3のアミノ酸残基89～97を含む、前記抗体Fab。

[項目4]

補体カスケードのタンパク質に結合する抗体Fab断片であって、重鎖可変ドメインが配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、前記抗体Fab断片。

[項目5]

軽鎖可変ドメインが配列番号9～12から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号9～12から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、項目4記載の抗体Fab断片。

[項目6]

C1qタンパク質に特異的に結合する抗体Fab断片であって、

a)配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列、若しくは配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列に少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；及び／又は

b)配列番号9～12から選択されるアミノ酸配列、若しくは配列番号9～12から選択されるアミノ酸配列に少なくとも90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、前記抗体Fab断片。

[項目7]

ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって產生される抗体M1と同じC1qエピトープに結合する、項目1～6のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目8]

ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって產生されるモノクローナル抗体M1のヒトC1q又はマウスC1qとの結合を阻害する、項目1～7のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目9]

ヒトC1q及びマウスC1qの両方に特異的に結合する、項目1～7のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目10]

ラットC1q、イヌC1q、アカゲザルC1q、若しくはカニクイザルC1q、又はその組み合わせに結合する、項目1～7のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目11]

ヒトC1q、マウスC1q及び／又はラットC1q、並びに以下のもの：イヌC1q、アカゲザルC1q及びカニクイザルC1qのうち少なくとも1つに結合する、項目1～7のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目12]

IgGクラスのものである、項目1～11のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目13]

IgGクラスがIgG1である、項目12記載の抗体Fab断片。

[項目14]

脳浸透性を増加させるように操作されている、項目1～13のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目15]

10pMから20pM又は1pMから10pM未満の範囲のヒトC1qに対する解離定数（K_D）を有する、

項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目 1 6]

1pMから200pMの範囲のマウスC1qに対する解離定数 (K_D) を有する、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目 1 7]

C1qに特異的に結合し、C1qの生物学的活性を中和する、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目 1 8]

生物学的活性が、(1)自己抗体へのC1q結合、(2)C1rへのC1q結合、(3)C1sへのC1q結合、(4)ホスファチジルセリンへのC1q結合、(5)ペントラキシン-3へのC1q結合、(6)C反応性タンパク質(CRP)へのC1q結合、(7)球状C1q受容体(gC1qR)へのC1q結合、(8)補体受容体1(CR1)へのC1q結合、(9)ベータ-アミロイドへのC1q結合、(10)カルレティキュリンへのC1q結合、(11)アポトーシス細胞へのC1q結合、又は(12)神経細胞膜の構成成分へのC1q結合である、項目 1 7 記載の抗体Fab断片。

[項目 1 9]

生物学的活性が、(1)古典的補体活性化経路の活性化、(2)抗体及び補体依存性細胞傷害の活性化、(3)CH50溶血、(4)シナプス喪失、(5)B細胞抗体産生、(6)樹状細胞成熟、(7)T細胞増殖、(8)サイトカイン産生、(9)ミクログリア活性化、(10)アルサス反応、(11)シナプス若しくは神経終末の食作用、又は(12)補体受容体3(CR3/C3)を発現する細胞の活性化である、項目 1 7 又は 1 8 に記載の抗体Fab断片。

[項目 2 0]

CH50溶血がヒト、マウス、ラット、イヌ、アカゲザル及び / 又はカニクイザルのCH50溶血を含む、項目 1 9 記載の抗体Fab断片。

[項目 2 1]

少なくとも約50% ~ 少なくとも約90% のCH50溶血を中和することができる、項目 1 9 又は 2 0 に記載の抗体Fab断片。

[項目 2 2]

150ng未満、100ng未満、50ng未満又は20ng未満の用量で少なくとも50% のCH50溶血を中和することができる、項目 1 9 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目 2 3]

6:1未満 ~ 1:1又は2:1未満 ~ 1:1の範囲の結合化学量論 (binding stoichiometry) でC1qに結合し生物学的機能を阻害する、項目 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片

。

[項目 2 4]

ヒト化されている、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。

[項目 2 5]

項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片を発現する宿主細胞。

[項目 2 6]

項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片の重鎖及び / 又は軽鎖領域をコードする、単離されたDNA配列。

[項目 2 7]

項目 2 6 記載の1つ以上のDNA配列を含む、クローニングベクター又は発現ベクター。

[項目 2 8]

項目 2 6 記載の1つ以上のクローニングベクター又は発現ベクターを含む、項目 2 5 記載の宿主細胞。

[項目 2 9]

項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片をコードする核酸配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

[項目 3 0]

項目 3 0 記載の宿主細胞を培養すること、及び抗体Fab断片を単離することを含む、項

目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片を生産する方法。

[項目 3 1]

項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の抗体Fab断片及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[項目 3 2]

有害性シナプス喪失を患有患者に項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項から選択される抗体Fab断片を投与することを含む、シナプス喪失を阻害する方法。

[項目 3 3]

該患者が、神経変性障害、中枢神経系障害又は末梢神経系障害の結果としてシナプス喪失を患っている、項目 3 2 記載の方法。

[項目 3 4]

神経変性障害がアルツハイマー病である、項目 3 3 記載の方法。

[項目 3 5]

さらに神経前駆体又は神経新生エンハンサーの投与を含む、項目 3 2 記載の方法。

[項目 3 6]

抗体Fab断片がC1qに結合して補体活性化を阻害する、項目 3 2 記載の方法。

[項目 3 7]

そのような治療を必要とする個体における補体活性化に関連する疾患を治療又は予防する方法であって、項目 3 1 記載の抗体Fab断片を投与することを含む、前記方法。

[項目 3 8]

補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、項目 3 7 記載の方法。

[項目 3 9]

神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、項目 3 8 記載の方法。

。

[項目 4 0]

神経変性障害が、補体受容体3(CR3)/C3又は補体受容体CR1に依存性であるシナプス喪失に関連する、項目 3 8 又は 3 9 に記載の方法。

[項目 4 1]

神経変性障害が、病理学的活性依存性のシナプス刈り込みに関連する、項目 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 2]

神経変性障害が、ミクログリアによるシナプス食作用に関連する、項目 3 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 3]

神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、縫内障、筋緊張性ジストロフィー、ギラン・バレー症候群(GBS)、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡、脊髄性筋萎縮症、ダウン症候群、パーキンソン病、及びハンチントン病から選択される、項目 3 8 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 4]

補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、補体関連眼疾患又は代謝性障害である、項目 3 8 記載の方法。

[項目 4 5]

炎症性疾患、自己免疫疾患、補体関連眼疾患又は代謝性障害が、糖尿病、肥満、関節リウマチ(RA)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、慢性開放隅角縫内障、急性閉塞隅角縫内障、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性(AMD)、脈絡膜血管新生(CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、フォン・ヒッペル-リンダウ病、眼のヒストプラスマ症、視神經

脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、レーベル遺伝性視神経症、視神経炎、ベーチェット網膜症、虚血性視神経症、網膜血管炎、ANCA血管炎、ブルチエル網膜症、シェーグレンドライアイ疾患、ドライAMD、サルコイドーシス、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、多発性硬化症、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺窮迫症候群(COPD)、喘息、誤嚥性肺炎、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡並びに筋炎から選択される、項目44記載の方法。

[項目46]

補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、低補体血症性尋麻疹様血管炎(HUV)、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡及び筋炎から選択される自己免疫疾患である、項目38記載の方法。

[項目47]

項目1～24のいずれか一項に記載の抗体Fab断片、及びそのような治療を必要とする個体において補体活性化に関連する疾患を治療又は予防するための抗体Fab断片を使用するための説明書を含む添付文書を含むキット。

[項目48]

(a)検出可能な標識を結合している抗C1q抗体断片を対象者に投与すること；
(b)対象者におけるC1qの量又は位置を測定するために、検出可能な標識を検出すること；及び
(c)C1qの量又は位置を参照と比較し、ここで補体活性化に関連する疾患を発症するリスクが、参照との比較でC1qの量を比べることに基づき特徴づけされることを含む、補体活性化に関連する疾患を発症する対象者のリスクを決定する方法。

[項目49]

検出可能な標識が核酸、オリゴヌクレオチド、酵素、放射性同位元素、ビオチン又は蛍光標識を含む、項目48記載の方法。

[項目50]

検出可能な標識が、X線、CT、MRI、超音波、PET及びSPECTのための造影剤を使用して検出される、項目49記載の方法。

[項目51]

蛍光標識が、フルオレセイン、ローダミン、シアニン色素及びBODIPYから選択される、項目49記載の方法。

[項目52]

抗C1q抗体断片を投与することを含む、対象者が補体活性化に関連する疾患を発症するリスクを減少させる方法であって、抗C1q抗体断片が補体活性化に関連する疾患の発症を予防するか又はそのリスクを減少させ、それによって補体活性化に関連する将来の疾患を予防するか又はそのリスクを減少させる、前記方法。

[項目53]

抗体Fab断片がその対応する全長抗体に比べて短い半減期を有する、項目1～52のいずれか一項に記載の抗体Fab断片。