

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-554081

(P2023-554081A)

(43)公表日 令和5年12月26日(2023.12.26)

(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	Z N A 4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63	Z 4 C 0 8 4
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 C 0 8 5
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	4 C 0 8 7
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	4 H 0 4 5
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全104頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-537034(P2023-537034)	(71)出願人	520488148
(86)(22)出願日	令和3年12月15日(2021.12.15)		康▲諾▼▲亞▼生物医葯科技(成都)有限公司
(85)翻訳文提出日	令和5年6月16日(2023.6.16)		Keymed Biosciences Co., Ltd
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/138447		中華人民共和國、610200、四川省成都市双流区成都天府國際▼生物城中路18号生物▲産▼▲業▼孵化▲園▼デ
(87)国際公開番号	WO2022/127834		ィー2号楼3楼
(87)国際公開日	令和4年6月23日(2022.6.23)	(74)代理人	110000729
(31)優先権主張番号	202011485792.8		弁理士法人ユニアス国際特許事務所
(32)優先日	令和2年12月16日(2020.12.16)	(72)発明者	陳 博
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		中華人民共和國、610219、四川省成都市双流区成都天府國際生物城中路18号D2号楼
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 補体抑制剤の開発及び応用

(57)【要約】

本開示は、レクチン経路補体活性化に関連する疾患を診断、治療、又は、予防するための薬物又はキットの製造におけるMASP-2に結合する抗体又はその抗原結合部分、及び、当該抗体又はその抗原結合部分の使用を提供する。当該抗体は、ヒト、サル、マウス及びラットMASP-2の酵素活性ドメインCCP1-CCP2-SPを特異的に認識し、補体成分C4b及びC3コンバーゼC4b2aの生成を効果的に抑制することができる。

【選択図】 図1

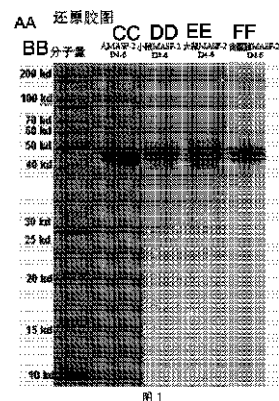


図1

AA Reduction gel image
BB Molecular weight
CC Human MASP-2
DD Mouse MASP-2
EE Rat MASP-2
FF Cynomolgus monkey MASP-2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミノ酸配列 SEQ ID NO. 7、8、9、17、18、26、27、28、36、37、38、46、47、60、65、66、67、79、85、86、94、95、96、104、105、113、114、126、127、128、136、137、138、141、149、150、151、165、183、192 又はその任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR、及び／又は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 12、13、14、21、22、23、31、32、33、41、42、43、50、51、52、57、70、71、72、82、91、108、109、110、117、118、123、131、132、133、144、145、146、154、155、156、161、162、168、173、174、201、202、207、216 又は任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR を含む、MASP-2 に結合する抗体又はその抗原結合部分。

10

【請求項 2】

アミノ酸配列 SEQ ID NO. 7、26、36、65、94、126、136、149、又は、その任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 8、17、27、37、46、66、85、95、104、113、127、137、150、165、183、192、又は、その任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR2、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 9、18、28、38、47、60、67、79、86、96、105、114、128、138、141、151、又は、その任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR3、及び／又は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 12、21、31、41、50、70、99、108、117、123、131、144、154、161、201、216、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 13、22、32、42、51、57、71、100、109、118、132、145、155、162、168、173、202、207、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR2、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 14、23、33、43、52、72、82、91、101、110、133、146、156、174、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR3 を含む、請求項 1 に記載の抗体又はその抗原結合部分。

20

【請求項 3】

(1) それぞれ SEQ ID NO. 7、8、9 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 12、13、14 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

30

(2) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、18 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 21、22、23 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(3) それぞれ SEQ ID NO. 26、27、28 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 31、32、33 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(4) それぞれ SEQ ID NO. 36、37、38 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 41、42、43 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

40

(5) それぞれ SEQ ID NO. 7、46、47 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、52 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(6) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、18 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 21、57、23 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(7) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、60 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、52 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

50

(8) それぞれSEQ ID NO. 65、66、67を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 70、71、72を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(9) それぞれSEQ ID NO. 7、17、47を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 50、51、52を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(10) それぞれSEQ ID NO. 7、17、79を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 50、51、82を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(11) それぞれSEQ ID NO. 36、85、86を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 41、42、43を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(12) それぞれSEQ ID NO. 36、85、86を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 41、42、91を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(13) それぞれSEQ ID NO. 94、95、96を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 99、100、101を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(14) それぞれSEQ ID NO. 7、104、105を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 108、109、110を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(15) それぞれSEQ ID NO. 26、113、114を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 117、118、33を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(16) それぞれSEQ ID NO. 94、95、96を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 123、100、101を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(17) それぞれSEQ ID NO. 126、127、128を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 131、132、133を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(18) それぞれSEQ ID NO. 136、137、138を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 131、132、133を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(19) それぞれSEQ ID NO. 7、17、141を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 144、145、146を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(20) それぞれSEQ ID NO. 149、150、151を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 154、155、156を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(21) それぞれSEQ ID NO. 7、17、9を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 161、162、14を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(22) それぞれSEQ ID NO. 7、165、9を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 144、168、14を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(23) それぞれSEQ ID NO. 7、17、9を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 144、173、174を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(24) それぞれSEQ ID NO. 136、183、138を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 216、132

10

20

30

40

50

、 1 3 3 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、

(2 5) それぞれ S E Q I D N O . 1 2 6、1 9 2、1 2 8 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、及び／又は、それぞれ S E Q I D N O . 2 1 6、1 3 2、1 3 3 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、

(2 6) それぞれ S E Q I D N O . 7、1 7、1 4 1 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、及び／又は、それぞれ S E Q I D N O . 2 0 1、2 0 2、1 4 6 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、

(2 7) それぞれ S E Q I D N O . 7、1 7、1 4 1 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、及び／又は、それぞれ S E Q I D N O . 2 0 1、2 0 7、1 4 6 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、から選ばれる重鎖と軽鎖との C D R 組み合わせを含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分。

10

【請求項 4】

アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5、1 5、2 4、3 4、4 4、5 3、5 8、6 3、7 3、7 7、8 3、9 2、1 0 2、1 1 1、1 1 9、1 2 4、1 3 4、1 3 9、1 4 7、1 5 7、1 6 3、1 6 9、1 7 5、1 7 7、1 7 9、1 8 1、1 8 4、1 8 6、1 8 8、1 9 0、1 9 3、1 9 5、1 9 7 又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び／又は、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 0、1 9、2 9、3 9、4 8、5 5、6 1、6 8、7 5、8 0、8 7、8 9、9 7、1 0 6、1 1 5、1 2 1、1 2 9、1 4 2、1 5 2、1 5 9、1 6 6、1 7 1、1 9 9、2 0 3、2 0 5、2 0 8、2 1 0、2 1 2、2 1 4 又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

20

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 0 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 5 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 9 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 2 4 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 2 9 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 3 4 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 3 9 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

30

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 4 4 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 4 8 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5 3 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5 5 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5 8 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 6 1 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

40

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 6 3 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 6 8 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 7 3 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 7 5 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 7 7 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 8 0 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

50

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 188 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 214 又はその任意の変異体の軽鎖可

50

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 7 7 又はその任意の変異体の重鎖可

変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 208 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 177 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 210 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 177 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 212 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 179 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 208 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 179 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 210 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 179 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 212 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 5】

請求項 1～4 のいずれかに記載の MASP-2 に結合する抗体又はその抗原結合部分を含む二重特異的又は多重特異的分子。

【請求項 6】

前記抗体又はその抗原結合部分は、ヒト化されたものである、請求項 1～4 のいずれかに記載の抗体又はその抗原結合部分、或は、請求項 5 に記載の二重特異的又は多重特異的分子。

【請求項 7】

請求項 1～4 のいずれかに記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 5 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、或は、請求項 6 に記載の抗体又はその抗原結合部分或は二重特異的又は多重特異的分子をコードする核酸であって、

好ましくは、前記核酸は、SEQ ID NO. 6、16、25、35、45、54、59、64、74、78、84、93、103、112、120、125、135、140、148、158、164、170、176、178、180、182、185、187、189、191、194、196、198 又はその任意の変異体から選ばれる抗体重鎖可変領域核酸配列、及び／又は、SEQ ID NO. 11、20、30、40、49、56、62、69、76、81、88、90、98、107、116、122、130、143、153、160、167、172、200、204、206、209、211、213、215 又はその任意の変異体から選ばれる抗体軽鎖可変領域核酸配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 6 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 11 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 16 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 20 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 25 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 30 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 35 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 40 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 45 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID N

10

20

30

40

50

50

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 200 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

50

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 204 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 206 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 176 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 209 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 176 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 211 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 176 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 213 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 178 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 209 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 178 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 211 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 178 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 213 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 209 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 211 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 213 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含む、核酸。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の核酸又は請求項 8 に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項 10】

請求項 1～4 のいずれかに記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 5 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、請求項 6 に記載の抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的又は多重特異的分子、請求項 7 に記載の核酸、請求項 8 に記載のベクター及び／又は請求項 9 に記載の細胞を含む、組成物。

【請求項 11】

抗炎症剤及び／又は鎮痛薬、抗再狭窄薬物、他の補体抑制剤、軟骨保護薬及び／又は痙攣抑制剤から選ばれる 1 種又は複数種の他の治療薬物をさらに含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

請求項 1～4 のいずれかに記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 5 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、請求項 6 に記載の抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的又は多重特異的分子、請求項 7 に記載の核酸分子、請求項 8 に記載のベクター、請求

10

20

30

40

50

項 9 に記載の細胞、及び／又は、請求項 10 又は 11 に記載の組成物を含む、キット。

【請求項 13】

レクチン経路補体活性化に関連する疾患を診断、治療、又は、予防するための薬物又はキットの製造における、請求項 1～4 のいずれかに記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 5 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、請求項 6 に記載の抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的又は多重特異的分子、請求項 7 に記載の核酸、請求項 8 に記載のベクター、請求項 9 に記載の細胞及び／又は請求項 10 又は 11 に記載の組成物の使用であって、

好ましくは、MASP-2 依存性補体活性化に関連する疾患は、MASP-2 依存補体による血管状況、虚血再灌流損傷、アテローム性動脈硬化症、炎症性胃腸疾患、肺部状況、インビトロ再灌流プロセス、骨格筋状況、腎臓状況、皮膚状況、臓器又は組織移植、神経系疾患又は損傷、血液疾患、泌尿生殖路状況、糖尿病、化学療法又は放射線療法、悪性腫瘍、内分泌障害、血液凝固障害、又は眼科の状況、細菌、真菌又はウイルス感染による補体活性化関連損傷及び疾患から選ばれ、

好ましくは、MASP-2 依存性補体活性化に関連する疾患は、自己免疫性炎症状況又は自己免疫疾患であり、好ましくは、自己免疫性炎症状況は、多発性硬化症（神経突起のミエリン被覆）、I 型真性糖尿病（膵臓）、橋本甲状腺炎（甲状腺）、悪性貧血（胃）、アジソン病（副腎）、重症筋無力症（神経筋接合部のアセチルコリン受容体）、関節リウマチ（関節裏側）、ブドウ膜炎（眼）、乾癬（皮膚）、ギラン＝バレー症候群（神経細胞）、グレーブス病（甲状腺）、全身性自己免疫疾患としては、全身性紅斑性狼瘡、糸球体腎炎（glomerulonephritis）、皮膚筋炎、喘息、湿疹、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis）、接触性皮膚炎、その他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、鼻炎、扁平苔癬、天疱瘡（Pemphigus）、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、脈管炎（vasculitides）、紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、動脈硬化症、原発胆汁性肝硬変、及びネフローゼ症候群から選ばれ、

好ましくは、MASP-2 依存性補体活性化に関連する疾患は、炎症性腸疾患、例えば、セリアック病（coeliac disease）、直腸炎、好酸球増加胃腸炎、肥満細胞症、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び、食物関連アレルギーから選ばれる、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、補体抑制剤及びその応用に関し、特にMASP-2 抑制性抗体及びその応用に関する。

【背景技術】

【0002】

マンナン結合レクチン関連セリンプロテイナーゼ 2（mannan-binding lectin-associated serine protease 2、MASP-2）は、セリンプロテイナーゼファミリーに属し、補体レクチン活性化経路における肝心な酵素である。MASP-2 は、N 末端のCUB1、EGF、CUB2、CCP1、CCP2 及びC 末端のSP 酵素活性ドメインなどの6つのドメインを含み、分子量が約75 kDa である。血液におけるMASP-2 は、N 末端のCUB1-EGF-CUB2 などの3つのドメインによりレクチン経路認識分子であるマンノース結合レクチン（MBL）、コレクチン11（CL-K1）及びフィコリン（Ficolin-1、Ficolin-2 及びFicolin-3）に結合して複合体を形成し、MBL、CL-K1 又はフィコリンがD-マンノース、N-アセチル-D-グルコサミン又はアセチルなどの病原体関連分子パターン（PAMPs）に結合した後、MASP-1 及びMASP-2 を順に活性化させ、活性化されたMASP-2 は、C4 及びC2 を切断し、切断により形成された断片C4b 及びC2a は、互いに作用してC3 コンバーターゼ（C4b2a）を生成し、C3 コンバーターゼ（C4b2a）は、C3 を活性化して、C5 コンバーターゼ（C4b2a3b

）の生成及び微生物溶解を引き起こす膜攻撃複合体（C5b-9）の形成をもたらす。C3及びC4の活性化形態（C3b及びC4b）は、外因性標的の表面に共有結合で沈着し、複数種の食細胞の補体受容体に認識され、対応する病原体に対して食作用を生じる。レクチン経路は、細菌、酵母菌、ウイルスなどの病原性微生物に対する生体の自然免疫において肝心な役割を果たす。

【0003】

特定の病理的条件で、細胞が損傷を受け、破裂した後、その内部のグリコシル化修飾が不完全な糖タンパク質（高マンノースの「前駆体」であるグリカンクラスターを含む）が放出され、MBLにより高親和性で認識され、補体の活性化を誘導し（Maynard et al., J. Biol. Chem. 257:3788-3794, 1982）、同様に、ガラクトース修飾欠損IgA抗体から形成する免疫複合体は、糸球体血管内壁などに沈着し、MBL-MASP-2により補体レクチン経路を活性化させ、炎症反応を引き起こす。過剰に活性化された炎症細胞から放出されるグランザイムは、近くの組織や器官に損傷を与える可能性があり、さらに、活性化された補体成分が近くの細胞に沈着し、補体膜攻撃複合体の産生及び細胞溶解につながる可能性がある。補体系は、IgA腎症（IgAN）、虚血再灌流障害、移植拒絶反応、関節リウマチ、心筋梗塞、脳卒中後の血行再建、ARDS、敗血症性ショック、熱傷後毛細血管漏出、心肺バイパス後の炎症、多発性硬化症、重症筋無力症、アルツハイマー病などの複数の急性又は慢性疾患の発症メカニズムに関与している。最近の研究では、新規なコロナウイルスCOVID-2019感染による肺、腎臓、及びその他の組織の損傷が、補体レクチン経路に関連し（Magro et al. Transl Res. 2020 Jun;220:1-13）、MASP-2の活性を抑制することでCOVID-2019の重症患者の死亡率を大幅に低下することができる（Rambaldi A et al. Immunobiology. 2020 Aug 9:152001）ことが示される。

【0004】

MASP-2は、レクチン経路においてC4を切断できる唯一のプロテイナーゼであり、健常なヒトの血液における濃度が、レクチン経路のMASP-1や他の補体成分の含有量よりも遥かに低い。Kidmose Rら（PNAS September 18, 2012 109(38)15425-15430）は、MASP-2がCCP2ドメインによりC4に結合することで、後者にアロステリック変化を起こさせ、酵素切断部位を露出させることを示した。CCP2ドメインの突然変異は、MASP-2の活性を完全に抑制することができる。

【発明の概要】

【0005】

本開示は、MASP-2依存補体活性化による有害作用を抑制するための抗MASP-2抑制性抗体に関する。

【0006】

一の態様において、本開示は、MASP-2に結合する抗体又はその抗原結合部分を提供する。

【0007】

一の態様において、本開示は、二重特異的抗体又はその抗原結合部分を提供する。

【0008】

一の態様において、本開示は、前記MASP-2に結合する抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的抗体又はその抗原結合部分をコードする核酸を提供する。

【0009】

一の態様において、本開示は、前記核酸を含むベクターを提供する。

【0010】

一の態様において、本開示は、前記ベクターを含む細胞を提供する。

【0011】

一の態様において、本開示は、前記抗体又はその抗原結合部分、コード核酸、ベクター

、細胞を含む組成物又はキットを提供する。

【0012】

一の態様において、本開示は、被験者に治療有効量の前記いずれかの態様に係る抗体又はその抗原結合断片、核酸、ベクター、細胞、及び／又は、組成物を投与するステップを含む、MASP-2依存性補体活性化に関連する疾患を治療する方法を提供する。

【0013】

一の態様において、本開示は、被験者のMASP-2依存性補体活性化に関連する疾患を治療する薬物又はキットの製造における、前記いずれかの態様に係る抗体又はその抗原結合断片、核酸、ベクター、細胞及び／又は薬物組成物の使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】MASP-2 D4-6組換えタンパク質のSDS-PAGE結果を示す図である。

【図2】ハイブリドーマの上清によるC4b沈着への抑制を示す図である。

【図3】ハイブリドーマクローンキメラ抗体によるC4b沈着への抑制を示す図である。

【図4】ハイブリドーマクローンキメラ抗体によるC3b沈着への抑制を示す図である。

【図5】ELISA検出候補キメラ抗体の異なる種属のMASP-2 D4-6への結合を示す図である。

【図6】ファージディスプレイライブラリーFab候補クローンによるC4b沈着への抑制を示す図である。

【図7】精製した後のファージディスプレイライブラリーFab候補クローンによるC4b沈着への抑制を示す図である。

【図8】突然変異後の28014クローンによるC4bへ沈着の抑制を示す図である。そのうち、Ser102は、野生型抗体を示し、その第102位がセリンである。Gly102、Tyr102、Ala102、Glu102、Gln102、Val102、Leu102及びHis102は、突然変異型抗体を示し、その第102位がセリンからそれぞれグリシン、チロシン、アラニン、グルタミン酸、グルタミン、バリン、ロイシン及びヒスチジンに突然変異された。

【図9】図9A、Bは、ヒト化MASP-2抗体によるC4b沈着への抑制を示す図である。

【図10】図10A、B、Cは、ヒト化MASP-2抗体によるC3b沈着への抑制を示す図である。

【図11】ELISA検出においてヒト化MASP-2抗体の異なる種属の抗原への結合を示す図である。

【図12】マウス溶血性尿毒症症候群モデルにおけるヒト化MASP-2抗体の薬効を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

I. 定義

本開示では、特に断らない限り、本明細書で使用される科学的及び技術的用語は、当業者に一般的に理解される意味を有する。また、本明細書で使用されるタンパク質及び核酸化学、分子生物学、細胞及び組織培養、微生物学、免疫学に関連する用語及び実験室の操作手順は、対応する分野で広く使用される用語及び日常手順である。一方、本発明をよりよく理解するために、関連用語の定義及び説明を以下に提供する。

【0016】

本発明は、MASP-2に特異的に結合する抗体（例えば、モノクローナル抗体）及びその抗原結合断片を提供する。具体的な態様において、本発明は、MASP-2に特異的に結合するモノクローナル抗MASP-2抗体であって、前記抗MASP-2抗体は、親抗体の変異体を含むモノクローナル抗MASP-2抗体を提供する。具体的な態様において、本発明は、MASP-2（例えば、ヒトMASP-2）に特異的に結合する抗体を提

10

20

30

40

50

供する。特定の態様において、本発明は、1つ又は複数のアミノ酸残基の修飾（例えば、重鎖可変領域のフレームワーク領域において5～13個のアミノ酸が置換されたこと）を含む抗MASP-2抗体であって、前記修飾を有しない親抗体に比べて、抗原への親和性が維持される抗MASP-2抗体を提供する。用語「MASP-2」とは、当業者に知られている任意のMASP-2分子を意味する。例えば、前記MASP-2は、哺乳動物に由来してもよく、例えば、MASP-2は、ヒトに由来してもよい。

【0017】

本明細書に使用される「MASP-2依存性補体活性化」という用語には、レクチン経路のMASP-2依存活性化が含まれ、生理的条件（即ち、 Ca^{2+} の存在する場合）で起こり、レクチン経路でC3コンバーターゼであるC4b2aの形成をもたらし、C3切断産物であるC3bの蓄積後C5コンバーターゼであるC4b2a(C3b)nの形成をもたらす。

【0018】

本明細書に使用される「MASP-2抑制性抗体」という用語とは、MASP-2に結合し、又は、直接にMASP-2に相互作用し、MASP-2依存補体活性化を効果的に抑制する任意の抗MASP-2抗体又はMASP-2に結合するその断片を指す。本開示に係る方法に用いるMASP-2抑制性抗体は、20%超え、例えば、30%超え、又は、40%超え、又は、50%超え、又は、60%超え、又は、70%超え、又は、80%超え、90%超え、95%超えのMASP-2依存補体活性化を減らすことができる。

【0019】

「レクチン経路」という用語とは、血清と非血清糖結合タンパク質（マンナン結合レクチン(MBL)とフィコリンを含む)との特異的結合による補体活性化を意味する。

【0020】

本明細書で使用されている「約」又は「およそ」という用語は、特に断らない限り、所定値又は範囲の±10%以内である。整数であると要求されている場合、当該用語は、所定値又は範囲の±10%以内で最も近い整数に切り上げ又は切り捨てなるものである。

【0021】

抗体鎖ポリペプチド配列に関して、「実質的に同一」という用語は、参照ポリペプチド配列に対して、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上の配列同一性を示す抗体鎖として理解され得る。核酸配列に関して、前記用語は、参照核酸配列に対して少なくとも60%超え、65%超え、70%超え、75%超え、80%超え、85%超え、90%超え、95%超え、96%超え、97%超え、98%超え、99%超え、又はそれより高い配列同一性を示すヌクレオチド配列であると理解され得る。

【0022】

配列の「相同性」又は「同一性」は、本分野で周知されている意味を有し、開示された技術を使用して、2つの核酸又はポリペプチド分子又は領域間の配列同一性の百分率を計算することができる。ポリヌクレオチド又はポリペプチドの全長に沿って、又は当該分子の領域に沿って配列同一性を測定することができる。2つのポリヌクレオチド又はポリペプチド間の相同性を測定する方法は、多数あるが、「相同性」という用語は、当業者に周知である(Carrillo, H. & Lipman, D., SIAM J Appl Math 48:1073 (1988))。

【0023】

「置換型」変異体は、天然配列中の少なくとも1つのアミノ酸残基が除去され、その同じ位置に異なるアミノ酸が挿入された変異体である。前記置換は、分子内で1つのアミノ酸のみが置換されている単一の置換、又は同じ分子に2つ以上のアミノ酸が置換されている複数の置換であり得る。複数の置換は、連続する部位に存在する。同様に、1つのアミノ酸は、複数の残基に置換されてもよく、そのような変異体は、置換及び挿入の両方を含む。「挿入型」変異体は、1つ以上のアミノ酸が天然配列の特定の位置にあるアミノ酸に直接隣接して挿入された変異体である。アミノ酸に直接隣接することは、当該アミノ酸の

α -カルボキシル又は α -アミノ官能基に結合することを意味する。「欠失型」変異体は、天然アミノ酸配列中の1つ以上のアミノ酸が除去された変異体である。通常、欠失型変異体は、分子の特定の領域に1つ又は2つのアミノ酸が欠失しているものである。

【0024】

抗体の可変ドメインに関して、「可変」という用語は、特定の標的に対する特定の抗体の特異的認識及び結合に使用される、抗体の間で配列が大きく異なる関連する分子の特定の部分を指す。しかしながら、可変性は、抗体の可変ドメイン全体に均等に分布していない。可変性は、すべての軽鎖及び重鎖の可変ドメイン内にある、相補性決定領域(CDRs、即ちCDR1、CDR2、及びCDR3)又は超可変領域と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメイン内でより高い程度に保存される部分は、フレームワーク(FR)領域又はフレームワークシーケンスと呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の各可変ドメインは、それぞれ、3つのCDRsによって連結し、 β -シート配置を主にする4つのFR領域を含み、CDRsは、 β -シート構造に連結するループを形成し、前記ループは、ある場合には β -シート構造の一部を形成する。各鎖のCDRsは、通常、FR領域によって隣接して連結されており、他の鎖からのCDRにより、抗体の標的結合部位(エピトープ又は決定基)の形成に寄与する。本明細書で使用される免疫グロブリンアミノ酸残基の番号付けは、特に断らない限り、Kabattらの免疫グロブリンアミノ酸残基番号付けシステムに従う。1つのCDRは、関連するエピトープに特異的に結合する能力を有し得る。

【0025】

本明細書で使用される抗体の「抗体断片」又は「抗原結合断片」とは、全長未満であるが、抗原に結合する前記抗体の可変領域(例えば、1つ又は複数のCDR及び／又は1つ又は複数の抗体結合部位)の少なくとも一部を含むことで、結合特異性及び前記全長の抗体の特異的結合能力の少なくとも一部が保持されている全長抗体の任意の部分の部分を指す。従って、抗原結合断片とは、抗体断片が由来する抗体と同一の抗原に結合する抗原結合部分を含む抗体断片を指す。抗体断片は、全長抗体の酵素触媒処理に産生された抗体誘導体、ならびに合成に産生された誘導体、例えば、組換えに産生された誘導体を含む。抗体は、抗体断片を含む。抗体断片の実例として、Fab、Fab'、F(ab')₂、1本鎖Fv(scFv)、Fv、dsFv、ダイアボディ、Fd、及びFd'断片、並びに修飾断片を含む他の断片が挙げられるが、これらに限定されない(例えば、Methods in Molecular Biology, Vol 207: Recombinant Antibodies for Cancer Therapy Methods and Protocols (2003); Chapter 1; p 3-25, Kipriyanovを参照)。前記断片は、例えば、ジスルフィド結合及び／又はペプチドリンカーによって連結された複数の鎖を含み得る。抗体断片は、通常、50個以上のアミノ酸又は約50個のアミノ酸を含み、典型的には200個以上のアミノ酸又は約200個のアミノ酸を含む。抗原結合断片は、抗体フレームワーク(例えば、対応する領域を置換することで)に挿入されるときに免疫特異的に(即ち、少なくとも $10^7 \sim 10^8 \text{ M}^{-1}$ のKa又は少なくとも約 $10^7 \sim 10^8 \text{ M}^{-1}$ のKaを示す)抗原に結合する抗体をもたらす任意の抗体断片を含む。「機能的断片」又は「抗体のアナログ」は、前記受容体がりガンドに結合する能力又はシグナル伝達を開始する能力を抑制する又は実質的に低下させる断片又はアナログである。本明細書で使用される機能的断片は、通常、「抗体断片」と同じ意味を有し、抗体に関して、前記受容体のリガンドに結合する能力又はシグナル伝達を開始する能力を抑制する又は実質的に低下させる断片、例えば、Fv、Fab、F(ab')₂などを指し得る。「Fv」断片は、1つの重鎖の可変ドメイン及び1つの軽鎖の可変ドメインの非共有結合によって形成された二量体(V_H-V_L二量体)からなる。該立体配置では、インタクトな抗体の場合と同様に、各可変ドメインの3つのCDRsが相互作用し、V_H-V_L二量体の表面の標的結合部位を決定する。前記の6つのCDRsは、インタクトな抗体に標的結合特異性を与える。しかしながら、単一の可変ドメイン(又は標的に特異的な3つのCDRsのみを含むFvの半分)でも、標的を認識し、結合する機能を

持つことができる。

【0026】

本明細書で使用される「二重特異的抗体」(Bispecific antibody、BsAb)という用語は、2つの異なる抗原決定基に特異的に結合することができる抗体及び／又は抗原結合分子を指し、通常、二重特異性抗体及び／又は抗原結合分子は、それぞれが異なる抗原決定基に対して特異性を有する、2つの抗原結合部位を含む。いくつかの実施形態において、前記二重特異性抗体及び／又は抗原結合分子は、2つの抗原決定基、特に2つの異なる細胞に発現される2つの抗原決定基に同時に結合することができる。

【0027】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」とは、同一の抗体の集団を指し、モノクローナル抗体集団中の個々の抗体分子各々が、他の抗体分子と同一であることを意味する。この特性は、複数の異なる配列を持つ抗体を含む抗体のポリクローナル群の特性と逆である。モノクローナル抗体は、多くの周知の方法で調製することができる(Smith et al. (2004) J. Clin. Pathol. 57, 912-917、及び、Nelson et al., J Clin Pathol (2000), 53, 111-117)。例えば、モノクローナル抗体は、B細胞を不死化することで調製でき、例えば、骨髄腫細胞と融合してハイブリドーマ細胞株を産生することで、又はEBVなどのウイルスによるB細胞の感染によって調製することができる。組換え技術は、抗体をコードするヌクレオチドの人工配列を保有するプラスミドで宿主細胞を形質転換することで、インビトロで宿主細胞のクローン集団から抗体を調製することもできる。

【0028】

本明細書で使用される「ハイブリドーマ」又は「ハイブリドーマ細胞」という用語は、抗体産生リンパ球と非抗体産生がん細胞との融合によって産生される(通常、骨髄腫又はリンパ腫細胞である)細胞又は細胞株を指す。当業者に知られているように、ハイブリドーマは、増殖し、かつ特定のモノクローナル抗体を産生し、継続的に供給することができる。ハイブリドーマを産生するための方法は、当分野で知られている。「ハイブリドーマ」又は「ハイブリドーマ細胞」という用語が言及される場合、ハイブリドーマのサブクローン及び子孫細胞も含む。

【0029】

本明細書で使用される場合、全長抗体は、2つの全長重鎖(例えば、VH-CH1-CH2-CH3又はVH-CH1-CH2-CH3-CH4)及び2つの全長軽鎖(VL-CL)及びヒンジ領域を有する抗体であり、例えば、抗体を分泌するB細胞によって天然に産生される抗体、合成的に産生される同じドメインを有する抗体である。

【0030】

「キメラ抗体」という用語は、可変領域配列が1つの種に由来し、定常領域配列が別の種に由来する抗体、例えば、可変領域配列がマウス抗体に由来し、定常領域配列がヒト抗体に由来する抗体を指す。

【0031】

「ヒト化」抗体とは、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含む、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、又はそれらの断片(例えば、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂又は抗体の他の抗原に結合するサブ配列)である、非ヒト(例えば、マウス)の抗体形態を指す。好ましくは、ヒト化抗体が、ヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)であって、レシピエント抗体の相補性決定領域(CDR)の残基が、所望の特異性、親和性及び能力を有するマウス、ラット又はウサギなどの非ヒト種(ドナー抗体)のCDR残基で置換された、ヒト免疫グロブリンである。

【0032】

また、ヒト化において、VH及び／又はVLのCDR1、CDR2及び／又はCDR3領域内のアミノ酸残基を突然変異させることで、抗体の1つ以上の結合特性(例えば、親和性)を改善することも可能である。例えば、PCRに媒介される突然変異を行うことで

10

20

30

40

50

突然変異を導入することができ、抗体結合又は他の機能的特性に対する影響は、本明細書に記載のインビトロ又はインビボ試験により評価することができる。通常、保存的突然変異が導入される。このような突然変異は、アミノ酸の置換、追加、又は欠失であってもよい。また、CDR内の突然変異は、通常、1つ又は2つを超えない。従って、本開示に係るヒト化抗体は、CDR内に1つ又は2つのアミノ酸突然変異を含む抗体をさらに含む。

【0033】

本明細書で使用される「CDR」という用語は、相補性決定領域 (complementarity-determining region) を指し、抗体分子の各重鎖及び軽鎖は、3つのCDRを有することが知られている。CDRは、超可変領域とも呼ばれ、抗体の各重鎖及び軽鎖の可変領域に存在し、CDRの一次構造において変動性の極めて高い部位がある。本明細書では、重鎖のCDRは、重鎖に由来するアミノ末端配列のアミノ末端のCDR1、CDR2、及びCDR3で示され、軽鎖のCDRは、軽鎖に由来するアミノ末端配列のアミノ末端のCDR1、CDR2、及びCDR3で示される。これらの部位は、三次構造で互いに隣接しており、抗体に結合する抗原の特異性を決定する。

【0034】

本明細書で使用される「エピトープ」という用語は、抗体のパラトープが結合する、抗原上の任意の抗原決定基を指す。エピトープ決定基は、通常、アミノ酸又は糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面群を含み、通常、特定の三次元構造特徴及び特定の電荷特徴を有する。

【0035】

本明細書で使用される抗体又はその抗原結合断片に関して、「特異的に結合する」又は「免疫特異的に結合する」という用語は、本明細書で交換可能に使用され、抗体又は抗原結合断片の、抗体と抗原の抗体結合サイトとの間の非共有相互作用によって同種抗原と1つ以上の非共有結合を形成する能力を指す。前記抗原は、単離された抗原であってもよく、腫瘍細胞に存在してもよい。通常、抗原に免疫特異的結合する（又は特異的に結合する）抗体は、約 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 又は約 $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ 又はそれ以上の親和定数 K_a (1×10^{-7} 又は $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 又はそれ以下の解離定数 (K_d)) で前記抗原に結合する。親和定数は、抗体反応の標準的な動力学的方法、例えば、免疫測定、表面プラズモン共鳴 (SPR) (Rich and Myszk a (2000) Curr. Opin. Biotechnol. 11: 54、Englebienne (1998) Analyst. 123: 1599)、等温滴定熱量測定法 (ITC) 又は本分野で周知の他の動力学の相互作用測定によって測定することができ、抗体の結合親和性を算出するための例示的なSPR及びITC方法が記載されている米国特許第7,229,619号を参照)。結合速度のリアルタイム検出及びモニタリングのための装置及び方法は既知であり、市販から購入可能である (Malmqvist (2000) Biochem. Soc. Trans. 27: 335を参照)。

【0036】

本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」及び「核酸分子」という用語は、2つ以上の連結しているヌクレオチド又はヌクレオチド誘導体を含むオリゴマー又はポリマーを指し、通常、リン酸ジエステル結合で結合しているデオキシリボ核酸 (DNA) 及びリボ核酸 (RNA) を含む。本明細書で使用される「核酸分子」という用語は、DNA分子、RNA分子を含むことを意図する。核酸分子は、一本鎖又は二本鎖であってもよく、且つcDNAであってもよい。

【0037】

本明細書で使用される単離された核酸分子は、核酸分子の天然の供給源に存在するその他の核酸分子から単離された核酸分子である。例えば、cDNA分子の「単離された」核酸分子は、組換え技術によって調製される場合、その他の細胞性物質又は培地を実質的に含まず、又は化学的に合成される場合、化学前駆体又はその他の化学成分を実質的に含まない。本明細書で提供される例示的な単離された核酸分子は、提供される抗体又は抗原結合断片をコードする単離された核酸分子を含む。

【0038】

本明細書で使用される核酸配列、領域、エレメント又はドメインに関して「作動可能に連結されている」とは、核酸領域が互いに機能的に関連していることを意味する。例えば、プロモーターは、核酸の転写を調整又は媒介できるように、ポリペプチドをコードする核酸に作動可能に連結され得る。

【0039】

本明細書に記載の配列表における前記配列の「保存的配列修飾」、即ち、ヌクレオチド配列にコードされるか又はアミノ酸配列を含む抗体と抗原との結合を排除しないヌクレオチド及びアミノ酸配列修飾も提供される。これらの保存的配列修飾は、保存的ヌクレオチド及びアミノ酸の置換、及び、ヌクレオチド及びアミノ酸の付加及び欠失を含む。例えば、本分野で周知の標準技術（例えば、部位特異的変異及びPCR媒介性変異誘発）により修飾を本明細書に記載の配列表に導入することができる。保存的配列修飾は、保存的アミノ酸置換を含み、アミノ酸残基は、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換される。類似の側鎖を有するアミノ酸残基ファミリーは、本分野において定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン及びヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非帯電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、β分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を含む。従って、抗GCD20抗体、抗BCMA抗体、又は、抗PC3抗体における予測される非必須アミノ酸残基は、好ましくは、同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸残基で置換される。抗原結合を排除しないヌクレオチド及びアミノ酸の保存的置換を同定する方法は、本分野において周知である（例えば、Blommesteinら, Biochem. 32:1180-1187 (1993); Kobayashiら, Protein Eng. 12(10):879-884 (1999); 及びBurksら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997)を参照）。

【0040】

他の選択として、別の実施形態において、突然変異は、例えば、飽和変異誘発によって、抗MASP-2抗体をコードする配列の全部又は一部に沿ってランダムに導入することができ、得られる修飾抗MASP-2抗体を、改善された結合活性についてスクリーニングすることができる。

【0041】

本明細書で使用される「発現」は、ポリヌクレオチドの転写及び翻訳によってポリペプチドを生成するプロセスを指す。ポリペプチドの発現レベルは、例えば、宿主細胞から産生されたポリペプチドの量を決定する方法を含む、当分野で周知の任意の方法を使用して評価することができる。このような方法は、ELISAによる細胞溶解物中のポリペプチドの定量、ゲル電気泳動の後クーマシーブルー染色、Lowryタンパク質アッセイ、及び、Bradfordタンパク質アッセイを含むことができるが、これらに限定されない。

【0042】

本明細書で使用される「宿主細胞」は、ベクターを受け取り、維持し、複製し、並びに増幅するために使用される細胞である。宿主細胞は、さらに、ベクターによってコードされるポリペプチドを発現するために使用することができる。宿主細胞が分裂すると、ベクターに含まれる核酸は、複製されて、核酸が増幅される。宿主細胞は、真核細胞であってもよく、原核細胞であってもよい。好適な宿主細胞として、CHO細胞、様々なCOS細胞、HeLa細胞、HEK細胞、例えば、HEK293細胞を含むが、これらに限定されない。

【0043】

本明細書で使用される「ベクター」は、複製可能な核酸であり、ベクターを適切な宿主細胞に形質転換すると、当該ベクターから1つ又は複数の異種タンパク質を発現させることができる。ベクターは、通常、制限消化及び連結によって、ポリペプチド又はその断片をコードする核酸を導入できるベクターを含む。ベクターは、ポリペプチドをコードする核酸を含むベクターをさらに含む。ベクターは、核酸の増幅のために、又は核酸にコードされるポリペプチドの発現／提示のために、ポリペプチドをコードする核酸を宿主細胞に導入するために使用される。ベクターは、通常、エピソームのままであるが、遺伝子又はその一部がゲノムに組み込まれている染色体に設計してもよい。また、酵母人工染色体及び哺乳動物人工染色体などの人工染色体であるベクターも考えられる。このようなビヒクルの選択及び使用は、当業者に周知である。

10

【0044】

本明細書で使用されるベクターは、「ウイルスベクター」又は「ウイルスのベクター」をさらに含む。ウイルスのベクターは、外因性遺伝子を（ビヒクル又はシャトル（shuttle）として）細胞に移すために、外因性遺伝子に作動可能に連結した、操作されたウイルスである。

【0045】

本明細書で使用される「発現ベクター」は、DNAを発現することができるベクターを含み、上記DNAは、例えば、プロモーター領域の、DNA断片の発現に影響を与える調節配列に作動可能に連結する。このような追加の断片は、プロモーター及びターミネーター配列を含むことがあり、任意選択で、1つ以上の複製起点、1つ以上の選択可能マーカ、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル等を含むことができる。発現担体は、一般的に、プラスミド又はウイルスDNAに由来するか、又は両方のエレメントを含有することができる。従って、発現担体は、組換えDNA又はRNA構築物、例えば、プラスミド、ファージ、組換えウイルス、又は他のベクターを指し、好適な宿主細胞に導入された場合、クローニングされたDNAの発現をもたらす。好適な発現ベクターは、当業者に周知であり、真核細胞及び／又は原核細胞において複製可能な発現ベクター、及びエピソームのままである発現ベクター又は宿主細胞ゲノムに組み込まれる発現ベクターを含む。

20

【0046】

本明細書で使用される疾患又は疾患の症状を有する個体を「治療する」とは、上記個体の症状が、部分的又は全体的に寛解するか、又は治療後そのまま変化しないことを意味する。従って、治療は、予防、治療及び／又は治癒を含む。予防は、潜在的な疾患の防止及び／又は症状の悪化若しくは疾患の進行の防止を指す。治療は、提供される任意の抗体若しくはその抗原結合断片、及び本明細書において提供される組成物の任意の薬学的用途をさらに含む。

30

【0047】

本明細書で使用される「治療効果」は、個体の治療によって得られる効果を意味し、疾患若しくは疾患状態の症状の変化、通常、疾患若しくは疾患状態の改良若しくは改善、又は疾患若しくは疾患状態の治癒である。

【0048】

本明細書で使用される「治療有効量」又は「治療有効用量」は、対象への投与後に治療効果を達成するのに少なくとも十分な、薬剤、化合物、物質又は化合物を含有する組成物の量を指す。従って、それは、疾患又は病症の症状を防止、治癒、改善、抑制又は部分的に抑制するために必要な量である。

40

【0049】

本明細書で使用される「予防有効量」又は「予防有効用量」は、対象への投与時に、例えば、疾患又は症状の発生又は再発の防止又は遅延、疾患又は症状の発生又は再発の可能性の低減など、所望の予防効果を有する物質、化合物、材料又は化合物を含有する組成物の量を指す。完全の予防有効用量は、1回の用量を投与することで達成する必要はなく、一連の用量が投与されたときのみ達成されてもよい。従って、予防有効量は、1回又は複数回の投与で投与し得る。

50

【0050】

本明細書で使用される「患者」という用語は、ヒトなどの哺乳動物を指す。

【0051】

II. 具体的な実施態様

【0052】

一の態様において、本開示は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 7、8、9、17、18、26、27、28、36、37、38、46、47、60、65、66、67、79、85、86、94、95、96、104、105、113、114、126、127、128、136、137、138、141、149、150、151、165、183、192、又は、その任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR、及び／又は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 12、13、14、21、22、23、31、32、33、41、42、43、50、51、52、57、70、71、72、82、91、108、109、110、117、118、123、131、132、133、144、145、146、154、155、156、161、162、168、173、174、201、202、207、216 又は任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR、を含む MASP-2 に結合する抗体又はその抗原結合部分を提供する。

10

【0053】

前記態様に係る抗体又はその抗原結合部分によれば、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 7、26、36、65、94、126、136、149、又は、その任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 8、17、27、37、46、66、85、95、104、113、127、137、150、165、183、192、又は、その任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR2、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 9、18、28、38、47、60、67、79、86、96、105、114、128、138、141、151、又は、その任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR3、及び／又は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 12、21、31、41、50、70、99、108、117、123、131、144、154、161、201、216、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 13、22、32、42、51、57、71、100、109、118、132、145、155、162、168、173、202、207、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR2、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 14、23、33、43、52、72、82、91、101、110、133、146、156、174、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR3 を含む。

20

30

【0054】

前記態様に係る抗体又はその抗原結合部分によれば、

(1) それぞれ SEQ ID NO. 7、8、9 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 12、13、14 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(2) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、18 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 21、22、23 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

40

(3) それぞれ SEQ ID NO. 26、27、28 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 31、32、33 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(4) それぞれ SEQ ID NO. 36、37、38 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 41、42、43 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(5) それぞれ SEQ ID NO. 7、46、47 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、52 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(6) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、18 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及

50

び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 21、57、23 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(7) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、60 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、52 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(8) それぞれ SEQ ID NO. 65、66、67 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 70、71、72 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(9) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、47 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、52 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(10) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、79 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、82 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(11) それぞれ SEQ ID NO. 36、85、86 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 41、42、43 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(12) それぞれ SEQ ID NO. 36、85、86 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 41、42、91 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(13) それぞれ SEQ ID NO. 94、95、96 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 99、100、101 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(14) それぞれ SEQ ID NO. 7、104、105 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 108、109、110 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(15) それぞれ SEQ ID NO. 26、113、114 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 117、118、33 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(16) それぞれ SEQ ID NO. 94、95、96 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 123、100、101 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(17) それぞれ SEQ ID NO. 126、127、128 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 131、132、133 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(18) それぞれ SEQ ID NO. 136、137、138 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 131、132、133 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(19) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、141 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 144、145、146 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(20) それぞれ SEQ ID NO. 149、150、151 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 154、155、156 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(21) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、9 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 161、162、14 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

(22) それぞれ SEQ ID NO. 7、165、9 を含む重鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 144、168、14 を含む軽鎖 CDR1、CDR2 及び CDR3 配列、

10

20

30

40

50

(23) それぞれSEQ ID NO. 7、17、9を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 144、173、174を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(24) それぞれSEQ ID NO. 136、183、138を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 216、132、133を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(25) それぞれSEQ ID NO. 126、192、128を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 216、132、133を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(26) それぞれSEQ ID NO. 7、17、141を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 201、202、146を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、

(27) それぞれSEQ ID NO. 7、17、141を含む重鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、及び／又は、それぞれSEQ ID NO. 201、207、146を含む軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3配列、から選ばれる重鎖と軽鎖のCDR組み合わせを含む。

【0055】

前記抗体又はその抗原結合部分によれば、アミノ酸配列SEQ ID NO. 5、15、24、34、44、53、58、63、73、77、83、92、102、111、119、124、134、139、147、157、163、169、175、177、179、181、184、186、188、190、193、195、197又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び／又は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 10、19、29、39、48、55、61、68、75、80、87、89、97、106、115、121、129、142、152、159、166、171、199、203、205、208、210、212、214又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 5又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列SEQ ID NO. 10又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 15又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列SEQ ID NO. 19又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 24又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列SEQ ID NO. 29又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 34又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列SEQ ID NO. 39又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 44又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列SEQ ID NO. 48又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 53又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列SEQ ID NO. 55又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 58又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列SEQ ID NO. 61又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列SEQ ID NO. 63又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列SEQ ID NO. 68又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

10

20

30

40

50

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 163 又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 166 又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列 S

50

10

20

30

40

50

含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 179 又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 210 又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 179 又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 212 又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含む。

【0056】

一の態様において、本開示は、前記いずれかの態様に係る抗体又はその抗原結合部分を含む、二重特異的又は多重特異的分子を提供する。

【0057】

本開示のいくつかの好ましい実施形態において、抗体又はその抗原結合部分は、ヒト化されたものである。

【0058】

一の態様において、本開示は、前記いずれかの態様に係る抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的又は多重特異的分子をコードする核酸分子を提供する。

【0059】

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、SEQ ID NO. 6、16、25、35、45、54、59、64、74、78、84、93、103、112、120、125、135、140、148、158、164、170、176、178、180、182、185、187、189、191、194、196、198、又は、その任意の変異体から選ばれる抗体重鎖可変領域核酸配列、及び／又は、SEQ ID NO. 11、20、30、40、49、56、62、69、76、81、88、90、98、107、116、122、130、143、153、160、167、172、200、204、206、209、211、213、215、又は、その任意の変異体から選ばれる抗体軽鎖可変領域核酸配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 6 又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 11 又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 16 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 20 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 25 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 30 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 35 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 40 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 45 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 49 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 54 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 56 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 59 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 62 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

10

20

30

40

50

20

30

40

50

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 158 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 160 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 176 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配

50

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 178 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 213 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

50

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 209 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 211 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

いくつかの好ましい実施形態において、核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 213 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含む。

10

【0060】

一の態様において、本開示は、前記いずれかの態様に係る抗体又はその抗原結合部分と少なくとも60%超え、65%超え、70%超え、75%超え、80%超え、85%超え、90%超え、95%超え、96%超え、97%超え、98%超え、99%超え、又は、それより高い配列同一性を有する、MASP-2に結合する抗体又はその抗原結合部分を提供する。

【0061】

一の態様において、本開示は、前記いずれかの態様に係る抗体又はその抗原結合部分をコードする核酸分子、又は、それと少なくとも60%超え、65%超え、70%超え、75%超え、80%超え、85%超え、90%超え、95%超え、96%超え、97%超え、98%超え、99%超え、又は、それより高い配列同一性を有する、核酸分子を提供する。

20

【0062】

一の態様において、本開示は、前記いずれかの態様に係る核酸を含む、ベクターを提供する。

【0063】

一の態様において、本開示は、前記いずれかの態様に係るベクターを含む、細胞を提供する。

30

【0064】

一の態様において、本開示は、前記抗体又はその抗原結合部分、二重特異的又は多重特異的分子、核酸、ベクター及び／又は細胞を含む、組成物を提供する。

【0065】

本開示に係る抗体は、様々なMASP-2が不利に発現又は表現された様々疾患の治療又は診断ツールとして有用である。

【0066】

本開示に係るMASP-2抑制剤を用いてMASP-2依存性補体活性化に関連する疾患を治療する方法は、被験者に治療有効量の前記いずれかの態様に係る抗体又はその抗原結合断片、核酸分子、ベクター、細胞、或いは、薬物組成物を投与するステップを含む。

40

【0067】

MASP-2依存補体活性化は、MASP-2依存補体による血管状況、虚血再灌流損傷、アテローム性動脈硬化症、炎症性胃腸疾患、肺部状況、インビトロ再灌流プロセス、骨格筋状況、腎臓状況、皮膚状況、臓器又は組織移植、神経系疾患又は損傷、血液疾患、泌尿生殖路状況、糖尿病、化学療法又は放射線療法、悪性腫瘍、内分泌障害、血液凝固障害、又は眼科の状況を含む、多くの急性及び慢性疾患状態の病因を促進することが示されている。従って、本開示に係るMASP-2抑制性抗体は、前記疾患及び状況の治療に用いられる。

【0068】

本開示の一つの好ましい実施形態の臨床状況は、慢性炎症性疾患である。慢性炎症性疾患と

50

して、例えば、自己免疫性炎症状況であってもよい。

【0069】

自己免疫性炎症状況（ここで、「自己免疫失調」とも呼ばれる）は、特定の器官または組織に本質的に限定されるもの、及び全身に影響を与えるものに、大まかに分類できる。器官特異的障害（及び影響を受ける臓器）の例としては、多発性硬化症（神経突起のミエリン被覆）、Ⅰ型真性糖尿病（膵臓）、橋本甲状腺炎（甲状腺）、悪性貧血（胃）、アジソン病（副腎）、重症筋無力症（神経筋接合部のアセチルコリン受容体）、関節リウマチ（関節裏側）、ブドウ膜炎（眼）、乾癬（皮膚）、ギラン・バレー症候群（神経細胞）、及びグレーブス病（甲状腺）が挙げられる。全身性自己免疫疾患としては、全身性紅斑性狼瘡、糸球体腎炎（glomerulonephritis）、及び、皮膚筋炎を含む。

10

【0070】

本開示の一実施形態において、好ましい臨床状況は、関節リウマチ又は全身性紅斑性狼瘡から選ばれるものである。

【0071】

自己免疫失調の他の実例として、喘息、湿疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、その他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、鼻炎、扁平苔癬、天疱瘡（Pemphigus）、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、ブドウ膜炎（uriticaritis）、血管性浮腫、脈管炎（vasculitides）、紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、動脈硬化症、原発胆汁性肝硬変、及びネフローゼ症候群が挙げられる。関係する疾患としては、炎症性腸疾患、例えば、セリアック病（coeliacdisease）、直腸炎、好酸球増加胃腸炎、肥満細胞症、炎症性腸疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎、並びに食物関連アレルギーを含む。

20

【0072】

本開示の他の一実施形態において、臨床状況は、プログラム細胞死や壊死などによる細胞の大規模な（massive）喪失を特徴としている。壊死又はプログラム細胞死は、複数の要因に誘発される可能性がある。

【0073】

本開示の好ましい実施形態において、臨床状況は、虚血性／再灌流性損傷である。虚血は、脳卒中、心筋梗塞、大手術、又は臓器移植後など複数の原因に引き起こされる可能性がある。従って、臨床状況は、例えば、脳卒中、心筋梗塞、大手術、又は臓器移植に引き起こされる虚血性／再灌流性損傷である可能性がある。

30

【0074】

従って、臨床状況は、PTCA（経皮腔内冠動脈形成術）又はCABG（冠動脈バイパス移植術）の結果としての虚血性／再灌注性損傷である可能性がある。さらに、臨床状況は、急性心筋梗塞又は脳虚血の結果としての虚血性／再灌注性損傷である可能性がある。

【0075】

MASP-2抑制剤を含む薬物の投与用量は、一般的に、被治療者の年齢、体重、身長、性別、一般的な病状、及び病歴によって異なる。例えば、約0.010~10.0mg/kg、好ましくは0.010~1.0mg/kg、より好ましくは0.010~0.1mg/kgである被治療者体重の用量範囲でMASP-2抑制剤、例えば、MASP-2抗体を投与する。いくつかの実施形態において、組成物は、抗MASP-2抗体とMASP-2抑制ペプチドとの組み合わせを含む。

40

【0076】

MASP-2抑制剤を含む組成物及び方法は、任意に、MASP-2抑制剤の活性を強化するか、又は、関連する治療機能を相加的又は相乗的に提供する1つ又は複数の他の治療薬を含んでもよい。例えば、1種又は複数種のMASP-2抑制剤は、1種又は複数種の抗炎症剤及び／又は鎮痛薬と併用することができる。所望の治療結果を得るために、他の薬物の含有量及び選択を決定することができる。適当な抗炎症薬及び／又は鎮痛薬としては：セロトニン受容体アンタゴニスト；セロトニン受容体アゴニスト；ヒスタミン受容体アンタゴニスト；ブラジキニン受容体アンタゴニスト；カリクレイン抑制剤；ニューロ

50

キニン1及びニューロキニン2受容体サブタイプアンタゴニストを含むタキキニン受容体アンタゴニスト；カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体アンタゴニスト；インターロイキン受容体アンタゴニスト；PLA2アイソフォーム抑制剤及びPLCYアイソフォーム抑制剤を含むホスホリパーゼ抑制剤、シクロオキシゲナーゼ（COX）抑制剤（COX-1、COX-2又は非選択的なCOX-1及びCOX-2抑制剤のいずれかであり得る）、リポキシゲナーゼ（lipoxygenase）抑制剤を含むアラキドン酸代謝産物に対する合成経路において活性な酵素の抑制剤；エイコサノイドEP-1受容体サブタイプアンタゴニスト及びエイコサノイドEP-4受容体サブタイプアンタゴニストならびにトロンボキサン受容体サブタイプアンタゴニストを含むプロスタノイド受容体アンタゴニスト；ロイコトリエンB4受容体サブタイプアンタゴニスト及びロイコトリエンD4受容体サブタイプアンタゴニストを含むロイコトリエン受容体アンタゴニスト； μ -オピオイド、 δ -オピオイド及び κ -オピオイド受容体サブタイプアゴニストを含むオピオイド受容体アゴニスト；P2X受容体アンタゴニスト及びP2Y受容体アゴニストを含むプリン受容体アゴニストならびにプリン受容体アンタゴニスト；アデノシン三リン酸（ATP）感受性カリウムチャネルオープナー；MAPキナーゼ抑制剤；ニコチン性アセチルコリン抑制剤；ならびに、 α アドレナリン受容体アゴニスト（ α -1、 α -2、非選択的 α -1及び α -2アゴニストを含む）を含む。

10

【0077】

再狭窄の予防又は処置において使用されるとき、本発明のMASP-2阻害薬剤は、同時投与のために1つ以上の抗再狭窄剤と併用され得る。適当な抗再狭窄剤としては：トロンビン抑制剤及びトロンビン受容体アンタゴニスト、アデノシン三リン酸（ADP）受容体アンタゴニスト（プリン受容体1受容体アンタゴニストとしても知られる）、トロンボキサン抑制剤及びトロンボキサン受容体アンタゴニスト及び血小板膜糖タンパク質受容体アンタゴニストを含む抗血小板薬；セレクチン抑制剤及びインテグリン抑制剤を含む、細胞接着分子の抑制剤；抗走化性剤；インターロイキン受容体アンタゴニスト；ならびに、タンパク質キナーゼC（PKC）抑制剤及びタンパク質チロシンホスファターゼ、細胞内のタンパク質チロシンキナーゼ抑制剤の調節因子、srcホモロジー2（SH2）ドメインの抑制剤及びカルシウムチャネルアンタゴニストを含む細胞内シグナル伝達抑制剤が挙げられる。

20

【0078】

本開示に係るMASP-2抑制剤は、1種又は複数種の他の補体抑制剤と併用し得る。現在、補体抑制剤は、ヒトにおける使用が承認されていないが、一部の薬物はインビボで補体を遮断することが証明されている。これらの薬物の多くは、有毒であるか、又は、部分抑制剤であり、これらの薬物の使用は研究ツールとしての使用に限定されている。K76COOH及びメシル酸ナファモスタットは、移植動物モデルにおいてある程度の治療効果を持つ2種類の薬物である。低分子量ヘパリンもまた、効果的に補体活性を調節することが研究に示されている。これらの小分子抑制剤は、本開示に係るMASP-2抑制剤と併用する薬物として用いると考えられる。

30

【0079】

他の天然に存在する補体抑制剤は、本開示に係るMASP-2抑制剤と併用することができる。補体の生物学的抑制剤として、可溶性補体因子1（sCR1）が含まれる。これは、ヒト細胞の外膜に見られる天然に存在する抑制剤である。他の膜抑制剤として、DAF、MCP及びCD59が含まれる。組換え形態のインビトロ及びインビボでの抗補体活性を測定した。sCR1は、異種移植において有効であることが示され、補体系（副経路及び古典経路の両方）は、新しく移植された臓器を通る血液灌流の数分以内に機能亢進性拒絶症候群に対する誘発をもたらす。sCR1の使用は、移植された臓器の生存期間を保護及び延長し、補体経路は、臓器の生存メカニズムに関係づけられることを表明する。

40

【0080】

本開示に係る組成物との併用に適する他の補体抑制として、例えば、Alexion Pharmaceuticals, Inc. New Havenが開発しているモノクロ

50

ーナル抗体 (MoAb) Connecticut、及び、抗プロパジンモノクローナル抗体 (MoAb) をさらに含む。

【0081】

本発明のMASP-2阻害薬剤は、関節炎（例えば、変形性関節症及び関節リウマチ）の処置において使用されるとき、1つ以上の軟骨保護剤（軟骨同化の1つ以上の促進剤及び／又は軟骨異化の1つ以上の抑制剤ならびに同時投与に適した同化剤と異化阻害薬剤の両方が挙げられ得る）と併用され得る。適当な同化促進軟骨保護剤としては、IL-4、IL-10、IL-13、rhIL-4、rhIL-10及びrhIL-13ならびにキメラIL-4、IL-10またはIL-13を含むインターロイキン（IL）受容体アゴニスト；TGF-β、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3を含むトランスフォーミング成長因子-βスーパーファミリーアゴニスト、BMP-2、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7（OP-1）及びOP-2／BMP-8を含む骨形態形成タンパク質、GDF-5、GDF-6及びGDF-7を含む成長分化因子、組換えTGF-β及びBMPならびにキメラTGF-β及びBMP；IGF-Iを含むインスリン様成長因子；及びbFGFを含む線維芽細胞成長因子が挙げられる。適当な異化阻害性軟骨保護剤としては、可溶性ヒトIL-1受容体（shuIL-1R）、rshuIL-1R、rhIL-1ra、抗IL-1抗体、AF11567及びAF12198を含むインターロイキン-1（IL-1）受容体アンタゴニスト（IL-1ra）；sTNFR1及びsTNFRII、組換えTNF可溶性受容体を含む可溶性受容体ならびにキメラrhTNFRを含むキメラTNF可溶性受容体を含む腫瘍壊死因子（TNF）受容体アンタゴニスト（TNF-α）：Fc、Fc融合可溶性受容体及び抗TNF抗体；DuP697、SC-58451、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ニメスリド、ジクロフェナク、メロキシカム、ピロキシカム、NS-398、RS-57067、SC-57666、SC-58125、フロスリド（flosulide）、エトドラク、L-745,337及びDFUT-614を含むシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2特異的）抑制剤；ERK1、ERK2、SAPK1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK2d、SAPK3の抑制剤を含み、SB203580、SB203580iodo、SB202190、SB242235、SB220025、RWJ67657、RWJ68354、FR133605、L-167307、PD98059、PD169316を含む、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）抑制剤；コーヒ酸フェニルエチルエステル（CAPE）、DM-CAPE、SN-50ペプチド、ヒメニアルジシン（hymenialdisine）及びピロリドンジチオカルバメートを含む核因子κB（NFκB）の抑制剤；NG-モノメチル-L-アルギニン、1400W、ジフェニレンヨージウム、S-メチルイソチオ尿素、S-（アミノエチル）イソチオ尿素、L-N6-（1-イミノエチル）リシン、1,3-PBITU、2-エチル-2-チオプソイド尿素、アミノグアニジン、Nω-ニトロ-L-アルギニン及びNω-ニトロ-L-アルギニンメチルエステルを含む一酸化窒素シンターゼ（NOS）抑制剤、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11、MMP-12、MMP-13、MMP-14及びMMP-15の抑制剤を含むマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）の抑制剤ならびにU-24522、ミノサイクリン、4-Abz-Gly-Pro-D-Leu-D-Ala-NH₂、Ac-Arg-Cys-Gly-Val-Pro-Asp-NH₂、rhuman TIMP1、rhuman TIMP2及びホスホラミドン；αVβ3 MoAb LM609及びエキスタチンを含むインテグリンアゴニスト及びインテグリンアンタゴニストを含む細胞接着分子；F-Met-Leu-Phe受容体、IL-8受容体、MCP-1受容体及びMIP1-I／RANTES受容体を含む抗走化性剤；（a）（i）カルフォスチンC、G-6203及びGF109203Xを含むタンパク質キナーゼC（PKC）抑制剤（アイソザイム）と（ii）タンパク質チロシンキナーゼ抑制剤の両方を含むタンパク質キナーゼ抑制剤；（b）細胞内タンパク質チロシンホスファターゼ（PTPアーゼ）の調節因子；及び（c）SH2ドメイン（srcホモロジー2ドメイン）の抑制剤を含む細胞内シグナル伝達抑制剤が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0082】

いくつかの応用について、本開示に係るMASP-2抑制剤を痙攣抑制剤と併用することは、有利である可能性がある。例えば、泌尿生殖器系に応用する場合、少なくとも1種の平滑筋痙攣抑制剤及び／又は少なくとも1種の抗炎症剤を含むことは、有利である可能性があるが、血管手術の場合、少なくとも1種の血管痙攣抑制剤及び／又は少なくとも1種の抗炎症剤及び／又は少なくとも1種の抗再狭窄薬を含むことは、有利である可能性がある。痙攣抑制剤の適切な実例として、5-セロトニン2受容体サブタイプ拮抗剤；タキキニン受容体拮抗剤；一酸化窒素供与体；ATP感受性カリウムチャネルオープナー；カルシウムチャネル拮抗剤、及び、内皮血管収縮ペプチド受容体拮抗剤を含む。

【0083】

本開示の一つの実施形態において、単一の用量又は複数の用量で抗体を投与する。

【0084】

本開示によれば、複数の用量で前記抗体を投与する場合、好ましくは、3回以上の用量、4回以上の用量、5回以上の用量、6回以上の用量、7回以上の用量、8回以上の用量、9回以上の用量、又は、10回以上の用量、かつ好ましくは30回以下の用量、25回以下の用量、20回以下の用量、15回以下の用量、又は、10回以下の用量で前記抗体を投与する。好ましくは、7日以上、10日以上、14日以上、又は、20日以上、の時間間隔で前記抗体の用量を投与する。好ましくは、7～30日、10～20日、かつ好ましくは約14日の時間間隔で前記抗体の用量を投与する。

【0085】

一の態様において、本開示は、被験者のMASP-2依存性補体活性化に関連する疾患を治療するための薬物の製造における、前記いずれかの態様に係る抗体又はその抗原結合断片、核酸分子、ベクター、細胞、或いは、薬物組成物の使用を提供する。

【0086】

一の態様において、本開示は、前記抗体又はその抗原結合部分、二重特異的又は多重特異的分子、核酸分子、ベクター、細胞及び／又は組成物を含む、キットを提供する。

【0087】

一の態様において、本開示は、例えば、本開示に係る抗体、その断片、ホモログ、その誘導体、核酸、ベクター、細胞、組成物等、例えば、標識つき又は細胞毒性を有するコンジュゲート、及び、抗体取扱説明書、特定の種類の細胞を殺すコンジュゲートなどを含むキットをさらに含む。当該取扱説明書は、抗体、コンジュゲートなどのインビトロ、インビボ又はエクスビボでの使用ガイドを含んでもよい。抗体は、液体又は固体形態であってもよく、通常、凍結乾燥されている。当該キットは、さらに緩衝液、再構成溶液などのその他の適当な試薬及び予定使用に応じて必要な他の成分を含んでもよい。所定の量でパッケージ化された試薬とそれらの治療使用又は診断アッセイ使用などの使用に用いる取扱説明書との組み合わせも考えられる。抗体が標識されている場合、例えば、酵素で標識されている場合、当該キットは、基質及び酵素に必要な補因子（例えば、検出可能な発色団又はフルオロフォアを提供する基質前駆体）を含んでもよい。さらに、安定剤、緩衝液（例えば、ブロッキング緩衝液又は溶解緩衝液）などの他の添加剤も含まれ得る。様々な試薬の相対量を変化させて、試薬溶液の濃縮物を提供することができ、これにより、ユーザーの柔軟性、スペースの節約、試薬の節約などを提供する。これらの試薬は、乾燥粉末の形で提供することもでき、通常、凍結乾燥されたものとして提供され、賦形剤を含むため、溶解すると適切な濃度の試薬の溶液を提供することができる。

【0088】

一の態様において、本開示は、MASP-2依存性補体活性化に関連する疾患を診断、治療或予防するための薬物又はキットの製造における前記抗体又はその抗原結合部分、二重特異的又は多重特異的分子、核酸分子、ベクター、細胞及び／又は組成物の使用を提供する。

【0089】

また、本発明に係る抗体は、免疫アッセイ、精製方法及び免疫グロブリン又はその断

10

20

30

40

50

片を用いる他の方法に用いられてもよい。このような使用は、当業者に周知である。

【0090】

対応的に、本開示は、本開示に係る抗MASP-2抗体又はその断片を含む組成物をさらに提供し、前記抗体は、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤と都合よく組み合わせることができ、これは、本分野の公知手段である。

【0091】

本開示に使用される「薬物組成物」という用語は、さまざまな調製物の製剤を指す。治療有効量の多価抗体を含む製剤は、無菌液体溶液、液体懸濁液、又は、凍結乾燥形態であり、任意に安定剤又は賦形剤を含んでもよい。

【0092】

前記実施形態に係る治療薬は、改善された移転、送達、耐性などを提供するために製剤に組み込まれる適切な薬学的に許容される担体、賦形剤及び他の試薬とともに投与されることが理解される。医薬品化学者らに知られている薬局方には、多数の適切な製剤が記載されている。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (第15版, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1975))、特にそのうちのBlaug、Seymourの第87章が挙げられる。これらの製剤として、例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゲル、ワックス、油、脂質、(カチオン性又はアニオン性)脂質含有担体(例如LipofectinTM)、DNAコンジュゲート、無水スラリー、水中油型及び油中水型エマルジョン、エマルジョンポリエチレングリコール(さまざまな分子量のポリエチレングリコール)、半固体ゲル、及びポリエチレングリコールを含む半固体混合物が挙げられる。前述の混合物は、いずれも製剤における有効成分が製剤に不活化されず、生理学的適合性があり、投与経路に耐えるという条件で、本発明に係る治療又は治療方法に適用される。

【0093】

別の実施形態において、MASP-2に対する抗体は、当分野で知られているMASP-2のローカリゼーション及び／又は定量化に関連する方法に用いられる(例えば、適切な生体試料におけるMASP-2及び／又はMASP-2のレベルの決定、診断方法、タンパク質イメージングなどに用いられる)。特定の実施形態において、MASP-2又はその誘導体、断片、類似体又は同族体に特異的な、抗体に由来する抗原結合ドメインを含む抗体は、薬学的に活性な化合物(以下、「治療剤」と呼ばれる)として使用される。

【0094】

別の実施形態において、免疫アフィニティー、クロマトグラフィー又は免疫沈降などの標準的な技術により、MASP-2に特異的な抗体を使用し、MASP-2ポリペプチドを単離し得る。MASP-2タンパク質に対する抗体(又はその断片)は、生体試料におけるタンパク質を検出することに用いられる。いくつかの実施形態において、例えば、特定の治療レジメンの有効性を決定するために、臨床試験手順の一部として生体試料におけるMASP-2を検出する。抗体を検出可能な物質にコンジュゲートする(即ち、物理的に結合する)ことは、検出に有利である。検出可能な物質として、さまざまな酵素、補欠分子族、蛍光材料、発光材料、生物発光材料、放射性材料が挙げられる。適切な酵素の例として、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β-ガラクトシダーゼ又はアセチルコリンエステラーゼを含み、適切な補欠分子族複合体の例として、ストレプトアビジン／ビオチンとアビジン／ビオチンを含み、適切な蛍光物質の例として、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミノフルオレセイン、塩化ダンシルアミド、又は、フィコエリトリンを含み、発光材料の例として、ルミノールを含み、生物発光材料の例として、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンを含み、適切な放射性材料の例として、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、又は、³Hを含む。

【0095】

別の実施形態において、本開示に係る抗体は、試料中のMASP-2又はそのタンパク質断片の存在を検出するための試薬として使用することができる。いくつかの実施形態に

10

20

30

40

50

において、抗体は、検出可能な標識を含む。抗体は、ポリクローナル抗体、又は、より好ましくはモノクローナル抗体である。インタクトな抗体又はその断片（例えば、Fab、scFv又はF(ab')₂）を使用する。抗体に関する「標識」という用語は、検出可能な物質を抗体にコンジュゲートする（即ち、物理的に結合する）ことで当該抗体を直接に標識し、及び、直接に標識された別の試薬との反応によって当該抗体を間接に標識することを含む。間接に標識する例として、蛍光で標識された二次抗体による一次抗体の検出、及び、蛍光で標識されたストレプトアビジンによる検出を可能にするためのビオチンによる抗体の末端標識が挙げられる。「生体試料」という用語は、被験者から単離された組織、細胞、及び生体流体、並びに被験者の体内に存在する組織、細胞、及び流体を含むことを意図している。従って、「生体試料」という用語は、血清、血漿、又はリンパ液を含む、血液及び血液中の画分又は成分を含む。言い換えれば、前記実施形態に係る検出方法は、インビトロ及びインビボで、生体試料における分析物であるmRNA、タンパク質、又はゲノムDNAの検出に用いられる。例えば、分析物であるmRNAのインビトロ検出技術は、ノーザンハイブリダイゼーション及びインサイチュハイブリダイゼーションを含む。分析物であるタンパク質のインビトロ検出技術として、酵素結合免疫吸着試験（ELISA）、ウエスタンブロッティング、免疫沈降、及び免疫蛍光を含む。分析物であるゲノムDNAのインビトロ検出技術は、サザンハイブリダイゼーションを含む。イムノアッセイの実施手順は、例えば、「ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology」, 第42巻, J. R. Crowthier (編集) Human Press, Totowa, N. J., 1995; 「Immunoassay」, E. Diamandis & T. Christopoulos, Academic Press, Inc., San Diego, Calif., 1996、及び、「Practice and Theory of Enzyme Immunoassays」, P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985に記載されている。また、分析物であるタンパク質のインビボ検出技術は、標識された抗分析物タンパク質抗体を被験者に導入することを含む。例えば、抗体を放射性標識で標識し、そして、被験者体内の当該放射性標識の存在及び位置を、標準的な画像技術により検出する。

10

20

30

40

50

【0096】

本明細書に係る抗体及びその誘導体、断片、類似体及び同族体は、投与に適した医薬組成物に組み込むことができる。このような組成物の調製に関する原理、考慮事項、及び、組成成分を選択するためのガイドラインは、当分野で周知である。

【0097】

このような組成物は、通常、抗体及び薬学的に許容される担体を含む。抗体の断片を用いる場合、好ましくは、標的タンパク質の結合ドメインに特異的に結合する最小限の抑制断片である。例えば、抗体の可変領域配列に基づいて、標的タンパク質配列に結合する能力を保持するペプチド分子を設計することができる。このようなペプチドは、化学合成及び／又は組換えDNA技術により産生することができる（例えば、Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993)を参照）。

【0098】

本明細書に使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、医薬品投与に許容される任意及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含むことを意図している。適切な薬学的に許容される担体は、最新版のRemington's Pharmaceutical Sciencesに記載されており、これは、当分野の標準の参考書誌であり、参照により本明細書に組み込まれる。このような担体又は希釈剤の好ましい例として、水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロス溶液、及び5%ヒト血清アルブミンを含むが、これらに限定されない。リポソーム及び固定化油などの非水性ベクターも使用することができる。このような媒体及び試薬を薬学的に活性な物質に使用することは、当分野で周知されているものである。抗体と相容しな

い通常の培地又は試薬以外、組成物におけるその使用が想定されている。

【0099】

前記実施形態の薬物組成物を、それらの意図された投与経路に適合するように調製される。投与経路の例として、例えば、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（即ち、局所）、経粘膜、及び直腸投与を含む。非経口、皮内又は皮下投与用溶液又は懸濁液として、注射用無菌希釈剤、例えば、水、塩溶液、固定油、ポリエチレングリコール系、グリセロール、プロピレングリコール又は他の合成溶媒、抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール又はp-ヒドロキシ安息香酸メチル、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウム、キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、緩衝液、例えば、酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩、及び浸透圧調節剤、例えば、塩化ナトリウム又はデキストロースを含む。pHは、酸又は塩基、例えば、塩酸や水酸化ナトリウムで調整できる。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、ガラス又はプラスチック製の複数回投与用バイアルに包装することができる。

10

【0100】

注射使用に適する薬物組成物として、無菌水性溶液（ここで、水溶性である）又は分散体、及び無菌の注射液又は分散体を即時調製するための無菌粉末を含む。静脈内投与に適する薬学的に許容される担体として、生理食塩水、無菌水、Cremophor ELTM（BASF, Parsippany, N. J.）又は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）を含む。すべての場合において、組成物は、無菌でなければならず、注射しやすい流動性を有しなければならない。また、製造及び保管の条件で安定している必要があり、細菌や真菌などの微生物の汚染作用を防止できる必要がある。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコールなど）を含む溶媒又は分散媒体、及び、それらの適切な混合物であってもよい。コーティング、例えば、レシチンを利用し、分散体の場合に所望の粒子サイズを維持し、また、界面活性剤を利用し、適切な流動性を維持することができる。微生物作用の防止は、パラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどの様々な抗菌剤及び抗真菌剤により達成することができる。多くの場合、糖、ポリオール（例えば、マンニトール、ソルビトール）、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の延長は、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、ゼラチンなどの吸収を遅らせる試薬を組成物に含むことで達成できる。

20

30

【0101】

必要に応じて、抗体を必要な量で上記に挙げられた成分の1種又は組み合わせ（必要に応じて）の適切な溶媒に組み込むことで無菌注射液を調製し、そしてフィルターして消毒する。通常、抗体を、塩基性分散媒体及び上記に挙げられたものからの他の必要成分を含む無菌担体に組み込むことで分散体を調製する。無菌注射液を調製するための無菌粉末について、調製方法として、前記成分の無菌濾過溶液からの、活性成分及び任意の追加の所望の成分を含む、粉末の真空乾燥及び凍結乾燥を得る。

【0102】

吸入投与について、推進薬、例えば、二酸化炭素等のガスを適切に供給する加圧容器又は分配器又は噴霧器より、エアロゾル噴霧形式で化合物を送達する。

40

【0103】

また、経粘膜的又は経皮的手段により全身投与をすることであってもよい。経粘膜又は経皮投与について、製剤にバリアを透過することに適する浸透剤を使用する。このような浸透剤は、当分野で周知されており、例えば、経粘膜投与用洗剤、胆汁酸塩、フシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、点鼻薬又は坐剤を使用することで達成できる。経皮投与について、1つ又は複数の抗体を、当技術分野で周知されているペースト、軟膏、ゲル、又はクリームに調製することができる。

【0104】

化合物は、さらに、（例えば、カカオバター又は他のグリセリドなどの従来の坐剤ベースを有する）坐剤又は保持型浣腸剤の形態で調製し直腸送達することができる。

50

【0105】

一実施形態において、前記抗体は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含む徐放性／制御放出製剤など、身体に急速に排泄されないことを防ぐ担体を用いて調製することができる。生分解する可能な、生体適合性を有するポリマーとして、例えば、エチレン-酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸を使用することができる。このような製剤を調製するための方法は、当業者にとって自明である。

【0106】

投与の容易性及び用量の均一性のために、単位剤形で非経口組成物を調製ことは特に有利である。本明細書で使用される単位剤形とは、治療される被験者の単回用量に適する物理的に分離されている単位を指し、各単位は、必要な薬学的担体と組み合わせて所望の治療効果を生じるように計算された特定量の1種又は複数種の前記抗体を含む。前記実施形態の単位剤形の仕様は、抗体の固有の特性及び達成しようとする具体的な治療効果、並びに個体を治療するためのこのような抗体の調製技術に固有の制限に決定され、かつそれに直接的に依存される。

10

【0107】

前記薬物組成物は、投与取扱説明書とともに容器、パック、又はディスペンサーに入れてもよい。

【0108】

本明細書に係る製剤は、治療しようとする具体的な状態に応じて1種を超える前記抗体、好ましくは相補的活性を有するが互いに悪影響を及ぼさない抗体をさらに含んでもよい。また、又は、これ以外、組成物は、組成物の機能を増強する試薬、例えば、細胞毒素、サイトカイン、化学療法剤、又は成長抑制剤を含んでもよい。このような分子は、意図された目的に有効量で適切に組み合わせて存在し得る。例えば、キットに組み合わせて存在してもよく、使用時に組み合わせて存在してもよい。

20

【0109】

一実施形態において、1種又は複数種の前記抗体は、併用療法で、即ち、他の試薬、例えば、治療薬（病理的状态又は障害を治療するための、例えば、様々な形態のがん、自己免疫障害及び炎症性疾患）と併用する。本明細書で使用される「併用」という用語は、実質的に同時に、同時に、又は順に試薬を投与することを指す。順に投与すると、好ましくは、第2化合物の投与を開始する時、2つの化合物における第1化合物が依然として治療部位で有効濃度で検出することができる。ある場合、「併用」は、キットに本開示に係る抗体及び他の治療薬を同時に含んでもよい。

30

【0110】

例えば、併用治療は、本開示に係る1種又は複数種の抗体と1種又は複数種の追加の治療剤（例えば、1種又は複数種のサイトカイン及び成長因子阻害剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、代謝阻害剤、酵素阻害剤及び／又は細胞毒素又は細胞増殖阻害剤、以下でより詳しく説明する。）との同時調製及び／又は同時投与を含む。このような併用療法は、投与された治療剤を低い投与用量で利用することができるため、様々な単一療法に関連する可能な毒性又は合併症を回避することができる。

40

【0111】

本開示は、試験により、本開示が提供する高親和性でMASP-2に結合し、かつレクチンによる補体活性化を抑制することができる複数種のモノクローナル抗体及びその変異体は、特異的にヒト、サル、マウス及びラットMASP-2の酵素活性ドメインCCP1-CCP2-SPを認識し、低濃度条件でもC4b及びC3コンバーゼC4b2aの生成を効果的に抑制することができ、その遮断活性は、従来の抗体に比べて50～200倍高いことを実証した。アカゲザルにて行われた前毒性研究の結果、動物は、高用量な新規なMASP-2抗体に良好な容認性を備え、毒性反応が一切なく、その治療効果及び安全性は、同種類の抗体よりも優れることを示した。

【0112】

50

明確かつ簡潔に説明するために、技術特徴を同じ又は別個の実施形態の一部として本明細書に記載されているが、本発明の範囲は、説明されるすべて又はいくつかの特徴の組み合わせでなる実施形態を含んでもよいと理解される。

【0113】

実施例

【0114】

実施例 1、レクチン経路 MASP-2 活性検出

血漿における MBL が N-アミノガラクトース又はマンノースの繰り上げした構造を認識した後、セリンプロテイナーゼ MASP-1 及び MASP-2 を順に活性化させることができ、活性化された MASP-2 が補体成分 C4 及び C2 を切断し、形成された C4b は、ウェルプレートに沈着し、抗 C4b 抗体に認識され、C4 及び C2 の切断産物から形成された C3 コンバーターゼ C4b2a が補体成分 C3 を切断した後、形成された C3b は、ウェルプレートに沈着し、抗 C3b 抗体に認識される。従って、レクチン活性化反応における C4b 又は C3b の産生を検出することにより、血清における MASP-2 に対する MASP-2 抗体の抑制活性を示すことができる。

【0115】

C4 切断活性測定

イミューノプレートにマンナン (Sigma, M7504) 20 µg/ml を添加し、4 °C で一晚コーティングした。2 % BSA において室温で 60 分間ブロックした後、0.5 % 希釈ヒト血清を添加し、4 °C で一晚インキュベートした。洗浄した後、異なる濃度の MASP-2 抗体 (初期濃度 30 µg/ml、5 倍勾配希釈、合計 9 個の勾配で希釈した。) 50 µl/ウェルを添加し、4 °C で 30 分間予備インキュベートした後、2 µg/ml ヒト C4 タンパク質 (Comptech、#A105) 50 µl を添加し、37 °C で 90 分間反応させた。プレートを洗浄した後、1:1000 希釈された Biotin 標識ヒト C4b ポリクローナル抗体 (ASSAYPRO、#11223-05021) を添加し、室温で 90 分間インキュベートし、1:5000 ペルオキシダーゼ-ストレプトアビジン (Jackson ImmunoResearch 016-030-084) を添加し、室温で 60 分間インキュベートし、TMB 発色液を添加し、37 °C で遮光して約 10 分間発色させた後、反応を終了し、OD 値を読み取った。

【0116】

C3 コンバーターゼ活性測定

イミューノプレートにマンナン 20 µg/ml を添加し、4 °C で一晚コーティングした。2 % BSA において室温で 60 分間ブロックした後、0.5 % ヒト血清で希釈の MASP-2 抗体 (初期濃度 60 µg/ml、5 倍勾配希釈、合計 9 個の勾配で希釈された) を添加し、37 °C で 90 分間反応させた後、1:500 ウサギ抗ヒト C3/C3b/C3c ポリクローナル抗体 (Proteintech、#21337-1-AP) を添加し、室温で 60 分間インキュベートし、1:5000 HRP 標識ヤギ抗ウサギ二次抗体 (Jackson ImmunoResearch 111-035-144) を添加し、室温で 60 分間インキュベートし、TMB 発色液を添加し、37 °C で遮光して約 10 分間発色させた後、反応を終了し、OD 値を読み取った。

【0117】

実施例 2、MASP-2 組換えタンパク質の製造

ヒト MASP-2 酵素活性ドメイン CCP1-CCP2-SP をコードする配列を真核発現プラスミドにクローニングし、精製の利便性のために、N 末端に his6 タグを融合し、HEK293E 細胞にトランスフェクトし、7 日培養した後、培地上清液を集め、ニッケルキレートカラムにより精製してヒト MASP-2 D4-6 組換えタンパク質 (SEQ ID NO. 1) を得た。同様に、それぞれカニクイザル MASP-2 D4-6 (SEQ ID NO. 2)、マウス MASP-2 D4-6 (SEQ ID NO. 3) 及びラット MASP-2 D4-6 (SEQ ID NO. 4) 組換えタンパク質を得た。図 1 は、ヒト、カニクイザル、マウス及びラット MASP-2 D4-6 組換えタン

パク質の SDS-PAGE 結果を示した。

【0118】

実施例 3、動物免疫及びハイブリドーマ抗体の製造

6 週齢 BALB/c メスマウスを選択し、ヒト又はカニクイザル MASP-2 D4-6 組換えタンパク質を用い、フロイントアジュバントと等体積に混合し、皮下又はフットパッド免疫を行った。初回免疫の 2 週間後に追加免疫を行い、免疫されたマウスの血清力価が 1:100000 になった後、ショック免疫を行い、3 日後、マウスの脾臓及び末梢リンパ節を取り、B 細胞を単離した。

【0119】

適量の B 細胞を取り、SP2/0 細胞と融合させ、HAT 含有 DMEM 完全培地にスクリーニングし、ハイブリドーマ細胞を 5% CO₂、37℃ の条件で 5~7 日培養した。ヒト又はカニクイザル MASP-2 D4-6 組換えタンパク質 (1 µg/mL) をコーティングし、ELISA によりハイブリドーマ培養上清を検出し、ヒト又はカニクイザルの MASP-2 を交差認識できるモノクローナル抗体は、合計で 778 個になった。上清を収穫し、C4 切断活性測定により、そのうち、61 個のクローンは、有意な MASP-2 抑制活性を示した (図 2 に示した)。

【0120】

ハイブリドーマスクリーニングの結果に基づき、TRNzol 分解法により、候補ハイブリドーマモノクローナル細胞の RNA を抽出し、そして逆転写して一本鎖 cDNA を合成し、これを鋳型として増幅してハイブリドーマモノクローナル細胞中の抗体の可変領域配列を得た。

【0121】

MASP-2 抗体の可変領域配列は、以下の通りであった。

【表 1】

表 1、MASP-2 マウス抗体の可変領域配列

MASP-2 マウス抗 体	HCVR		HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR		LCDR1	LCDR2	LCDR3
	アミノ 酸 配列	ヌクレ オチド 配列	アミノ酸 配列	アミノ酸 配列	アミノ酸 配列	アミノ 酸 配列	ヌクレ オチド 配列	アミノ 酸配列	アミノ 酸配列	アミノ 酸配列
1B2	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3B9	15	16	7	17	18	19	20	21	22	23
4F8	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
5J11	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
9P13	44	45	7	46	47	48	49	50	51	52
10H9	53	54	7	17	18	55	56	21	57	23
10L3	58	59	7	17	60	61	62	50	51	52
11F8	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
11G8	73	74	7	17	47	75	76	50	51	52
14K22	77	78	7	17	79	80	81	50	51	82
16A15	83	84	36	85	86	87	88	41	42	43
16A17	83	84	36	85	86	89	90	41	42	91
20J6	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101
21E1	102	103	7	104	105	106	107	108	109	110
24G17	111	112	26	113	114	115	116	117	118	33
25L15	119	120	94	95	96	121	122	123	100	101
28O14	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133

【0122】

クローン：1B2

重鎖 VH のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 5 に示し、そのコード核酸を SEQ ID NO. 6 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID NO. 7、8、9 に示す。

10

20

30

40

50

【化 1】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
 DVQLQESGPGGLVKPSQSLSLTCTVTGYSTSDYAWNWIRQFSGDKLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRLS
 -----FR3----->CDR3 <---FR4--->
 ITRDTSKNQFFLHLSSVTTEDTATYFCARYWGDYWGHTTLTVSS

【0123】

核酸配列

G A T G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
 C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T 10
 A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
 G T T T T C A G G A G A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G C
 T A C A G T G G T T C C A C T A G C T A T A A C C C A T C T C T C A A A A G T C
 G A A T C T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
 C C T G C A C T T G A G T T C T G T G A C T A C T G A G G A C A C A G C C A C A
 T A T T T C T G T G C A A G A T A T T G G G G C G A C T A C T G G G G C C A C G
 G C A C C A C T C T C A C A G T C T C C T C A

【0124】

軽鎖 V K のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 10 に示し、そのコード核酸を SEQ
 ID NO. 11 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID 20
 NO. 12、13、14 に示す。

【化 2】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <-----
 DSVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASHNVGTNVAWFQQKPGQSPKGLIYSASYRSSGVPDRFTGSGSGT
 -----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
 DFTLTISNVQSEDLAEYFCLOYNSNPLTFGGGKLEVK

【0125】

核酸配列

G A C A G T G T G A T G A C C C A G T C T C A A A A A T T C A T G T C C A C A 30
 T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G C G T C A C C T G C A A G G C C A G T C
 A C A A T G T G G G T A C T A A T G T A G C C T G G T T T C A A C A G A A A C C
 A G G A C A A T C T C C T A A A G G A C T G A T T T A C T C G G C A T C C T A C
 C G G T C C A G T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T
 C T G G G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G C A A T G T G C A G T C
 T G A A G A C T T G G C A G A G T A T T T C T G T C T A C A A T A T A A C A G C
 A A T C C T C T G A C G T T C G G T G G A G G C A C C A A G C T G G A G G T C A
 A G

【0126】

クローン：3B9

重鎖 V H のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 15 に示し、そのコード核酸を SEQ
 ID NO. 16 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID 40
 NO. 7、17、18 に示す。

【化 3】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
 DVQLQESGPGGLVRPSQSLSLTCTVTGYSTSDYAWNWIRQFPNGKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRLS
 -----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
 ITRDTSKNQFFLQLNSVSSADTATYYCAIISTAVDFDYWGQGTTLTVSS

【0127】

10

20

30

40

50

核 酸 配 列

G A T G T A C A A C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A G A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G T
T A C A G T G G T C G C A C T A G T T A C A A C C C C T C T C T C A A A A G T C
G A C T C T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A G T T C T G C G G A C A C A G C C A C G
T A T T A C T G T G C A A T T A T T T C T A C G G C A G T A G A C T T T G A C T
A C T G G G G C C A A G G C A C C A C T C T C A C A G T C T C C T C A

10

【 0 1 2 8 】

軽鎖 V K のアミノ酸配列を S E Q I D N O . 1 9 に示し、そのコード核酸を S E Q
I D N O . 2 0 に示し、その C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 をそれぞれ S E Q I D
N O . 2 1、2 2、2 3 に示す。

【 化 4 】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
QTVLTQSPAISASLGERVTMTCTASSSVSSSYLLWYQQKPGSSPKLWIYSTSKLASGVPVRFSGSGSG
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
TSYSLTISSMEADDAATYYCLQYNRSPLTFGAGTKLELK

20

【 0 1 2 9 】

核 酸 配 列

C A A A C T G T T C T C A C C C A G T C T C C A G C A A T C A T G T C T G C A
T C T C T A G G G G A A C G G G T C A C C A T G A C C T G C A C T G C C A G C T
C A A G T G T A A G T T C C A G T T A C T T G C T C T G G T A C C A G C A G A A
G C C A G G A T C C T C C C C C A A A C T C T G G A T T T A T A G C A C A T C C
A A G T T G G C T T C T G G A G T C C C A G T T C G C T T C A G T G G C A G T G
G G T C T G G G A C C T C T T A C T C T C T C A C A A T C A G C A G C A T G G A
G G C T G A C G A T G C T G C C A C T T A T T A C T G C C T C C A G T A T A A T
C G T T C C C C G C T C A C G T T C G G T G C T G G G A C C A A G C T G G A G C
T G A A A

30

【 0 1 3 0 】

クローン：4 F 8

重鎖 V H のアミノ酸配列を S E Q I D N O . 2 4 に示し、そのコード核酸を S E Q
I D N O . 2 5 に示し、その C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 をそれぞれ S E Q I D
N O . 2 6、2 7、2 8 に示す。

【 化 5 】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
EVQLQESGPGLVKPSQSLSLACTVTGYSI TSDYAWHWIRQFPGNKLEWMG FISISGRTNYPPLTSRIS
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
ITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCAR SYDYWFGYWGQGLTVTSA

40

【 0 1 3 1 】

核 酸 配 列

G A G G T C C A G C T G C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C G C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G C A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T T C A T A A G C
T A C A G T G G T A G A A C T A A C T A C A A C C C A C C T C T C A C A A G T C
G A A T C T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T

50

CCTGCAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACA
TATTACTGTGCAAGATCATATGATTACTGGTTTGGTTATT
GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

【0132】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 29に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 30に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 31、32、33に示す。

【化6】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
NVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLEWYMQKPGQSPKLLIYTVSRRFSGVDPDRFSG
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
SGSGTDFTLKISRVEADLGVYYCFQGSHPVPTFGAGTKLELK

10

【0133】

核酸配列

AATGTTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCT
AGTCTTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTTGCAGATCTAGTCT
AGAGTCTTTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAAATG
GTACATGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCT
TACACAGTTTTCCAGACGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGT
TCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTCACACTCAAGAT
CAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTATTGCT
TTTCAAGGTTTACATGTTTCCGGTTCACGTTTCGGTGCTGGGA
CCAAGCTGGAGCTGAAA

20

【0134】

クローン：5J11

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 34に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 35に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 36、37、38に示す。

【化7】

30

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
DVQLQESGPGLVKPSQSLTCTVTGYSITSDYAWKWIRQFPGNKLEWMGYISYSGSTSYNPSLKRIS
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
ITRDTSKNQFFLHLQSVTIEDTATYYCAILGYFAMDYWGQGPVTVSS

【0135】

核酸配列

GATGTACAACCTTCAGGAGTCTGGGACCTGGCCTGGTGAAA
CCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGCACCTGTCACTGGCT
ACTCAATCACCAAGTGATTATGCCTGGAAGTGGATCCGGGCA
GTTTCCAGGAACAACACTGGAGTGGATGGGCTACATAAGT
TACAGTGGCAGCACTAGCTACAACCCCTTCTCTCAAAGGTC
GAATCTCTATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAGTTTTT
CCTGCACCTTGCAATCTGTGACTATTGAGGACACAGCCACC
TATTACTGTGCAATACTAGGTTACTTTGCTATGGACTACT
GGGGGCAAGGAACCCAGTCAACCGTCTCCTCA

40

【0136】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 39に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 40に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 41、42、43に示す。

50

【化 8】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRVDVAWYQQKSGQSPKSLIYLASNRHTGVPDRFTGSGSGT
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
DFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWSYPLTFGGGTKLEIK

【0137】

核酸配列

G A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A A A A A T T C A T G T C C A C T
T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G C A T C A C C T G C A A G G C C A G T C 10
A G A A T G T T C G T G T T G A C G T T G C C T G G T A T C A A C A G A A A T C
A G G G C A G T C T C C T A A A T C A C T G A T T T A C T T G G C A T C C A A C
C G G C A C A C T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T T A G C A A T G T G C A A T C
T G A A G A C C T G G C A G A T T A T T T C T G T C T A C A A C A T T G G A G T
T A T C C T C T G A C G T T C G G T G G A G G C A C C A A G C T G G A A A T C A
A A

【0138】

クローン：9P13

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 44に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 45に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 7、46、47に示す。 20

【化 9】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
DVQLQESGPGLVKPSQSLSTCTVTGYSTTSDYAWNWIRQFPGNLTLEWMGYISYSGRTSYNPSLIGRIS
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
ITRDTTKNQFFLQLNSVSTEDTATYYCAKLAGGHGMDYWGQGTSVTVSS

【0139】

核酸配列

G A T G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A C A T T G G A G T G G A T G G G C T A T A T A A G T
T A T A G T G G T A G G A C T A G C T A C A A C C C A T C T C T G A T A G G T C
G A A T C T C A A T C A C T C G A G A C A C A A C C A A G A A C C A G T T C T T
T C T G C A G T T G A A T T C T G T G T C T A C T G A G G A C A C A G C C A C A
T A T T A C T G T G C A A A A T T G G C C G G A G G A C A T G G G A T G G A C T
A C T G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C C G T C T C C T C A 40

【0140】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 48に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 49に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 50、51、52に示す。 40

【化 10】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
NIVMTQSQQFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGT
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
DFTLTISNVQSEDLAEYFCLQYNSYLTFGSGTKLELK

【0141】

50

核酸配列

A A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A A C A A T T C A T G T C C A C A
T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G C G T C A C C T G C A A G G C C A G T C
A G A A T G T G G A T A C T A A T G T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A C C
A G G A C A A T C T C C T A A A G C A C T G A T T T A C T C G G C A T C C T A C
C G G T A C A G T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A A T G T G C A G T C
T G A A G A C T T G G C A G A A T A T T T C T G T C T G C A A T A T A A T A G T
T A C C T C A C G T T C G G T T C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A A A

【0142】

10

クローン：10H9

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 53に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 54に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 7、17、18に示す。

【化11】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
DVQLQESGPGGLVRPSQSLSLTCTVTGYSTSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRLS
-----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
VTRDTSKNQFFLQLNSVNAADTATYYCAIISTAVDFDYWGQGTTLTVSS

20

【0143】

核酸配列

G A T G T A C A A C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A G A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G T
T A C A G T G G T C G C A C T A G C T A C A A C C C C T C T C T C A A G A G T C
G A C T C T C T G T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A A T G C T G C G G A C A C A G C C A C G
T A T T A C T G T G C A A T T A T T T C T A C G G C A G T A G A C T T T G A C T
A C T G G G G C C A A G G C A C C A C T C T C A C A G T C T C C T C A

30

【0144】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 55に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 56に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 21、57、23に示す。

【化12】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <-----
QIVLTQSPAISASLGERVTMTCTASSSVSSSYLLWYQQKPGSSPKLWIYSSSKLASGVPVRFSGSGSG
-----FR3-----> CDR3 <----FR4-->
TSYSLTISSMEAEDAATYYCLQYNRSPLTFGAGTKLELK

40

【0145】

核酸配列

C A A A T T G T T C T C A C C C A G T C T C C A G C A A T C A T G T C T G C A
T C T C T A G G G G A A C G G G T C A C C A T G A C C T G C A C T G C C A G C T
C A A G T G T A A G T T C C A G T T A C T T G C T C T G G T A C C A G C A G A A
G C C A G G A T C C T C C C C C A A A C T C T G G A T T T A T A G C T C A T C C
A A G T T G G C T T C T G G A G T C C C A G T T C G C T T C A G T G G C A G T G
G G T C T G G G A C C T C T T A C T C T C T C A C A A T C A G C A G C A T G G A
G G C T G A A G A T G C T G C C A C T T A T T A C T G C C T C C A G T A T A A T

50

CGTTCCCCGCTCACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

【0146】

クローン：10L3

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 58に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 59に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 7、17、60に示す。

【化13】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <---
DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRIS
-----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
ITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCAKLGGGHGMDYWGQGTSTVTVSS

10

【0147】

核酸配列

GATGTGCAGCTTTCAGGAGTTCGGGACCTGGGCCTGGGTGAAA
CCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGCT
ACTCAATCACCAAGTGATTATGCCTGGAACTGGATCCGGGCA
GTTTCCAGGAAACAAATTGGAGTGGATGGGCTACATAAGT
TATAGTGGTAGGACTAGCTACAACCCATCTCTGAAAAGTC
GAATCTCAATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAGTTCTT
CCTGCAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACA
TATTACTGTGCAAAATTGGGCGGGAGGACATGGGGATGGACT
ACTGGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCTCTCA

20

【0148】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 61に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 62に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 50、51、52に示す。

【化14】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
IVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTD
----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
FTLTISNVQSEDLAEYFCLQYNSYLTFGSGTKLELK

30

【0149】

核酸配列

ACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTTCATGTCCACAT
CAGTAGGAGACAGGGTTCAGCGTCACTGCAAGGCCAGTCA
GAATGTGGATACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCA
GGGCAATCTCCTAAAGCGCTGATTTACTCGGCATCCTACC
GTTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTTCACAGGCAGTGGATC
TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTCT
GAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCTGCAATATAACAGCT
ACCTCACGTTTCGGTTCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

40

【0150】

クローン：11F8

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 63に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 64に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 65、66、67に示す。

50

【化 1 5】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
 QVTLKESGPGILKPSQTLILTCSFSGFSLNTSGMGVGVWIRQPSGKLEWLAHIWWDDDDKDYNPSLKSQV
 -----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
 TISKDTSTNQVFLKITSVDTADGATYYCVRDTTFLDAMDYWGQGTSVTVSS

【0 1 5 1】

核酸配列

C A A G T T A C T C T A A A A G A G T C T G G C C C T G G G A T A T T G A A G
 C C C T C A C A G A C C C T C A T T C T G A C T T G T T C T T T C T C T G G G T 10
 T T T C A C T G A A C A C T T C T G G T A T G G G T G T A G G C T G G A T T C G
 T C A G C C T T C A G G G A A G G G T C T G G A G T G G C T G G C A C A C A T T
 T G G T G G G A T G A T G A T A A G G A C T A T A A C C C A T C C C T G A A G A
 G C C A A G T C A C A A T C T C C A A G G A T A C C T C C A C A A A C C A G G T
 G T T C C T C A A G A T C A C C A G T G T G G A C A C T G C A G A T G G T G C C
 A C T T A C T A C T G T G T T C G A G A T A C T A C G T T T T T A G A T G C T A
 T G G A C T A C T G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C C G T C T C C T C
 A

【0 1 5 2】

軽鎖 V K のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 68 に示し、そのコード核酸を SEQ
 ID NO. 69 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID
 NO. 70、71、72 に示す。 20

【化 1 6】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <-----
 DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHRNGNTFLEWYLQKPGQSPKLLIYRVSNRFSGVPDRFSG
 -----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
 SSGSGTDFTLKISRVEADLGVIYCFFGSHVPFTFGSGTKLEIK

【0 1 5 3】

核酸配列

G A T G T T T T G A T G A C C C A A A C T C C A C T C T C C C T G C C T G T C
 A G T C T T G G A G A T C A A G C C T C C A T C T C T T G C A G G T C T A G T C
 A G A G C A T T G T A C A T C G T A A T G G A A A C A C C T T T T T A G A A T G
 G T A C C T G C A G A A A C C A G G C C A G T C T C C A A A G C T C C T G A T C
 T A C A G G G T T T C C A A C C G A T T T T C T G G G G T C C C A G A C A G G T
 T C A G T G G C A G T G G A T C A G G G A C A G A T T T C A C A C T C A A G A T
 C A G C A G A G T G G A G G C T G A G G A T C T G G G A G T T T A T T A C T G C
 T T T C A A G G T T C A C A T G T T C C A T T C A C G T T C G G C T C G G G G A
 C A A A G T T G G A A A T A A A A 30

【0 1 5 4】

クローン：1 1 G 8

重鎖 V H のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 73 に示し、そのコード核酸を SEQ
 ID NO. 74 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID
 NO. 7、17、47 に示す。 40

【化 1 7】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
 DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQLPGNKLEWVGYISYSGRTSYNPSLKSRIS
 -----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
 ITRDITKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCAKLAGGHGMDYWGQGTSVTVSS

【0155】

核酸配列

G A T G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T A C C A G G A A A C A A A T T G G A G T G G G T G G G C T A T A T A A G T
T A T A G T G G T A G G A C T A G C T A C A A C C C A T C T C T G A A A A G T C
G A A T C T C A A T C A C T C G A G A C A C A A C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A C T A C T G A G G A C A C A G C C A C A
T A T T A C T G T G C A A A G T T G G C C G G G G G A C A T G G G A T G G A C T
A C T G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C C G T C T C C T C A

10

【0156】

軽鎖V Kのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 75に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 76に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 50、51、52に示す。

【化18】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
NIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIHSASYRYSGVPDRFTGSGSGT
----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
DFILTISNVQSEDLAEYFCLQYNSYLTFGSGTKLELK

20

【0157】

核酸配列

A A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A A A A A T T C A T G T C C A C A
T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G C G T C A C C T G C A A G G C C A G T C
A G A A T G T G G A T A C T A A T G T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A C C
A G G G C A A T C T C C T A A A G C A C T G A T T C A C T C G G C A T C C T A C
C G G T A C A G T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A T T C T C A C C A T C A G T A A T G T G C A G T C
T G A A G A C T T G G C A G A G T A T T T C T G T C T G C A A T A T A A C A G C
T A C C T C A C G T T C G G T T C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A A A

30

【0158】

クローン：14K22

重鎖V Hのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 77に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 78に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 7、17、79に示す。

【化19】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
DVQLQESGPGLVKPSQSLSTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYYISYSGRTSYNPSLKSRIS
-----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
ITRDTSKNQFFLHLNSVTEDTATYFCAVLGLYFDYWGQGTPLTVSS

40

【0159】

核酸配列

G A T G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G C
T A C A G T G G T A G A A C T A G C T A C A A C C C A T C T C T C A A A A G T C
G A A T C T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T

50

CCTGCACTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACA
TATTTCTGTGCAGTACTGGGACTCTACTTTGACTACTGGG
GCCAAGGCACCCCTCTCACAGTCTCCTCA

【0160】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 80に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 81に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 50、51、82に示す。

【化20】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVDPDRFTGSGSGT
----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
DFTLTISNVQSEDLAEYFCHQFNSNPLTFGAGTKLELK

10

【0161】

核酸配列

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTTCATGTCCACA
TCAGTAGGAGACAGGGTTCAGCGTTCACCTGCAAAGCCAGTC
AGAATGTGGATACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACC
AGGGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGCATCCTAC
CGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTTCACAGGCAGTGGAT
CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTC
TGAAGACTTTGGCAGAATATTTCTGTCACCAATTTAACAGC
AATCCTCTCACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGA
AA

20

【0162】

クローン：16A15

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 83に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 84に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 36、85、86に示す。

【化21】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
DVQLQESGPGLVKPSQSLTCTVTGYSITSDYAWKWIRQFPGNKLEWMGYISYSGSTSYHPSLKGRI
-----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
ITRDTSKNQFFLQLNSVTADDTATYYCAILGYAMDYWGQTSVTVSS

30

【0163】

核酸配列

GATGTGCAGCTTTCAGGAGTCTGGGACCTGGCCTGGTGAAA
CCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGCT
ACTCAATCACCAAGTGAATTATGCCTGGAAATGGATCCGGCA
GTTTCCAGGAACAACAACTGGAATGGATGGGCTACATAAGC
TACAGTGGTTCCACTAGCTATCACCCATCTCTCAAAGGTC
GAATCTCCATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAAGTTCTT
CCTGCAGTTGAATTCTGTGACTGCTGACGACACAGCCACA
TATTACTGTGCAATATTAGGTTACTATGCTATGGACTACT
GGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

40

【0164】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 87に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 88に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 41、42、43に示す。

50

【化 2 2】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRVDVAWYQQKSGQSPRALIYLASNRHTGVPDRFTGSGSGT
----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
DFTLTITNVQSEDLADYFCLQHWSYPLTFGGGTKLEIK

【0 1 6 5】

核酸配列

G A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A A A A A T T C A T G T C C A C A
T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G T A T C A C C T G C A A G G C C A G T C 10
A G A A T G T T C G T G T T G A C G T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A T C
A G G G C A G T C T C C T A G A G C A C T G A T T T A C T T G G C A T C C A A C
C G G C A C A C T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T T A C C A A T G T G C A A T C
T G A G G A C C T G G C A G A T T A T T T C T G T C T A C A A C A T T G G A G T
T A T C C T C T G A C G T T C G G T G G A G G C A C C A A G C T G G A A A T C A
A A

【0 1 6 6】

クローン：1 6 A 1 7

重鎖 V H のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 83 に示し、そのコード核酸を SEQ ID NO. 84 に示し、その CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 をそれぞれ SEQ ID NO. 36、85、86 に示す。 20

【化 2 3】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWKWIRQFPGNKLEWMGYISYSGSTSYPSLKGRIS
-----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
ITRDTSKNQFFLQLNSVTADDTATYYCAILGYAMDYWGQTSVTVSS

【0 1 6 7】

核酸配列

G A T G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A A T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A A T G G A T G G G C T A C A T A A G C
T A C A G T G G T T C C A C T A G C T A T C A C C C A T C T C T C A A A G G T C
G A A T C T C C A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A C T G C T G A C G A C A C A G C C A C A
T A T T A C T G T G C A A T A T T A G G T T A C T A T G C T A T G G A C T A C T
G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C C G T C T C C T C A 40

【0 1 6 8】

軽鎖 V K のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 89 に示し、そのコード核酸を SEQ ID NO. 90 に示し、その CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 をそれぞれ SEQ ID NO. 41、42、91 に示す。 40

【化 2 4】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRVDVAWYQQKSGQSPRALIYLASNRHTGVPDRFTGSGSGT
----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
DFTLTITNVQSEDLADYFCPQHWSYPLTFGGGTKLEIK

【0 1 6 9】

核酸配列

G A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A A A A A T T C A T G T C C A C A
T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G T A T C A C C T G C A A G G C C A G T C
A G A A T G T T C G T G T T G A C G T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A T C
A G G G C A G T C T C C T A G A G C A C T G A T T T A C T T G G C A T C C A A C
C G G C A C A C T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T T A C C A A T G T G C A A T C
T G A G G A C C T G G C A G A T T A T T T C T G T C C A C A A C A T T G G A G T
T A T C C T C T G A C G T T C G G T G G A G G C A C C A A G C T G G A A A T C A
A A

10

【0170】

クローン：20J6

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 92に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 93に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 94、95、96に示す。

【化25】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
KVKLVESGGDLVKPGGSLKISCTASGFTFSNYAMSWIRQTPDKRLEWVATVSSGGPYTYYPDSVKGRFT
-----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
ISRDNAENTLYLQMSLSRSDDTAIYYCARQIYSDYDVTYWGQGTILVTVSA

20

【0171】

核酸配列

A A A G T G A A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G A C T T A G T G A A G
C C T G G A G G G T C C C T G A A A A T C T C C T G T A C A G C C T C T G G A T
T C A C T T T C A G T A A C T A T G C C A T G T C T T G G A T T C G C C A G A C
T C C G G A C A A G A G G C T G G A G T G G G T C G C A A C C G T T A G T A G T
G G T G G T C C T T A C A C C T A C T A T C C A G A C A G T G T G A A G G G G C
G A T T C A C C A T C T C C A G A G A C A A T G C C G A A A A C A C C C T G T A
C C T G C A A A T G A G C A G T C T G A G G T C T G A T G A C A C G G C C A T A
T A T T A C T G T G C A A G G C A G A T C T A C T C T G A T T A C G A C G T C A
C T T A C T G G G G C C A A G G G A C T C T G G T C A C T G T C T C T G C A

30

【0172】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 97に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 98に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 99、100、101に示す。

【化26】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <-----
QIVLSQSPAILSASPGETVTMTCRASSVSFMYWLQQKPGSSPQPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTS
----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
YSLTITRVEAEDAATYYCQQWSFRPWTFGGGTKLEIK

40

【0173】

核酸配列

C A A A T T G T T C T C T C C C A G T C T C C A G C A A T C C T G T C T G C A
T C T C C A G G G G A G A C G G T C A C A A T G A C T T G C A G G G C C A G T T
C A A G T G T A A G T T T C A T G T A C T G G C T C C A G C A G A A G C C A G G
T T C C T C C C C C C A A C C C T G G A T T T A T G C C A C A T C C A A C C T G
G C T T C T G G A G T C C C T G C T C G C T T C A G T G G C A G T G G G T C T G
G G A C C T C T T A C T C C C T C A C A A T C A C C A G A G T G G A G G C T G A

50

A G A T G C T G C C A C T T A T T A C T G T C A A C A G T G G A G T T T T A G A
C C G T G G A C G T T C G G T G G A G G C A C C A A G C T G G A A A T C A A A
【0174】

クローン：21E1

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 102に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 103に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 7、104、105に示す。

【化27】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <---
DVQLQESGPGGLVKPSQSLSLTCTVTGFSI TSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGY YSISGRTNYPSLKSRFS
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
ITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCAR SYDYWFPYWGQGLTVTVSA

10

【0175】

核酸配列

G A T G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
T C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G C
T A C A G T G G T A G A A C T A A C T A C A A C C C A T C T C T C A A A A G T C
G A T T C T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A C T A C T G A G G A C A C A G C C A C A
T A T T A C T G T G C A A G A T C A T A T G A T T A C T G G T T T C C T T A C T
G G G G C C A A G G G A C T C T G G T C A C T G T C T C T G C A

20

【0176】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 106に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 107に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 108、109、110に示す。

【化28】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DVLMTQTPLSLPVS LGDQASIS CSSQSIVHSNGNTFLEWYLQKPGQSPKLLIY KVSNRFSGVPDRFSG
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
SGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYYC FQGSHIPVTFGAGTKLELK

30

【0177】

核酸配列

G A T G T T T T G A T G A C C C A A A C T C C A C T C T C C C T G C C T G T C
A G T C T T G G A G A T C A A G C C T C C A T C T C T T G C A G A T C T A G T C
A G A G C A T T G T A C A T A G T A A T G G A A A C A C C T T T T T G G A A T G
G T A C C T G C A G A A A C C A G G C C A G T C T C C A A A G C T C C T G A T C
T A C A A A G T T T C C A A C C G A T T T T C T G G G G T C C C A G A C A G G T
T C A G T G G C A G T G G A T C A G G G A C A G A T T T C A C A C T C A A G A T
C A G C A G A G T G G A G G C T G A G G A T C T G G G A G T T T A T T A C T G C
T T T C A A G G T T C A C A T A T T C C G G T C A C G T T C G G T G C T G G G A
C C A A G C T G G A G C T G A A A

40

【0178】

クローン：24G17

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 111に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 112に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 26、113、114に示す。

50

【化 2 9】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
 EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGFSI TSDYAWHWWIRQFPGNKLEWMG FINYSGRTNYPNPSLTSRIS
 -----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
 IIRDTSKNQFLLQLNSVTTEDTATYYCAR SYDFWFGYWGQGLVTVSA

【0 1 7 9】

核酸配列

G A G G T C C A G C T G C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
 C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T 10
 T C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G C A C T G G A T C C G G C A
 G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T T C A T A A A C
 T A C A G T G G T A G A A C T A A C T A C A A C C C A T C T C T C A C A A G T C
 G A A T C T C T A T C A T T C G G G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
 C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A C T A C T G A G G A C A C A G C C A C A
 T A T T A C T G T G C A A G A T C A T A T G A T T T C T G G T T T G G T T A T T
 G G G G C C A A G G G A C T C T G G T C A C T G T C T C T G C A

【0 1 8 0】

軽鎖 V K のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 115 に示し、そのコード核酸を SE
 Q ID NO. 116 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID 20
 NO. 117、118、33 に示す。

【化 3 0】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
 NVLMTQSPLSLPVSLGDAQSIS RSSQSIVHSNGNTYLEWYMQKPGQSPKLLIY TVSKRFSGVDPDRFSG
 ----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
 SGSGTDFTLKISRVEAEDLGYYC FQGSHPVPTFGAGTKLELK

【0 1 8 1】

核酸配列

A A T G T T T T G A T G A C C C A A A G T C C A C T C T C C C T G C C T G T C 30
 A G T C T T G G A G A T C A A G C C T C C A T C T C T T G C A G A T C T A G T C
 A G A G T A T T G T A C A T A G T A A T G G A A A C A C C T A T T T A G A A T G
 G T A T A T G C A G A A A C C A G G C C A G T C T C C A A A G C T C C T G A T C
 T A C A C A G T T T C C A A A C G A T T T T C T G G G G T C C C A G A C A G G T
 T C A G T G G C A G T G G A T C A G G G A C A G A T T T C A C A C T C A A G A T
 C A G C A G A G T G G A G G C T G A G G A T C T G G G A G T T T A T T A T T G C
 T T T C A A G G T T C A C A T G T T C C G G T C A C G T T C G G T G C T G G G A
 C C A A G C T G G A G C T G A A A

【0 1 8 2】

クローン：25L15

重鎖 V H のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 119 に示し、そのコード核酸を SE
 Q ID NO. 120 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID 40
 NO. 94、95、96 に示す。

【化 3 1】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
 KVKLVESGGDLVKPGGSLKISCAASGFTF SNYAMSWIRQTPDKRLEWVA TVSSGGFPYTYYPDSVKGRFRT
 -----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
 ISRDNAENTLYLQMSLRSDDTAIYYCAR QIYSDYDVTYWGQGLVTVSA

【0 1 8 3】

10

20

30

40

50

核酸配列

A A A G T G A A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G A C T T A G T G A A G
C C T G G A G G G T C C C T G A A A A T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T
T C A C T T T C A G T A A C T A T G C C A T G T C T T G G A T T C G C C A G A C
T C C G G A C A A G A G G C T G G A G T G G G T C G C A A C C G T T A G T A G T
G G T G G T C C T T A C A C C T A C T A T C C A G A C A G T G T G A A G G G G C
G A T T C A C C A T C T C C A G A G A C A A T G C C G A A A A C A C C C T G T A
C C T G C A A A T G A G C A G T C T G A G G T C T G A T G A C A C G G C C A T T
T A T T A C T G T G C A A G G C A G A T C T A C T C T G A T T A C G A C G T C A
C T T A C T G G G G C C A A G G G A C T C T G G T C A C T G T C T C T G C A

10

【0184】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 121に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 122に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 123、100、101に示す。

【化32】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
QIVLSQSPAILSASPGETVTMTCRVSSSVSYMYWLQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTS
----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
YSLTITRVEAEDAATYYCQQWSFRPWTFGGGTKLEIK

20

【0185】

核酸配列

C A A A T T G T T C T C T C C C A G T C T C C A G C A A T C C T G T C T G C A
T C T C C A G G G G A G A C G G T C A C A A T G A C T T G C A G G G T C A G T T
C A A G T G T A A G T T A C A T G T A C T G G C T C C A A C A G A A G C C A G G
A T C C T C C C C C A A A C C C T G G A T T T A T G C C A C A T C C A A C C T G
G C T T C T G G A G T C C C T G C T C G C T T C A G T G G C A G T G G G T C T G
G G A C C T C T T A C T C C C T C A C A A T C A C C A G A G T G G A G G C T G A
A G A T G C T G C C A C T T A T T A C T G T C A G C A G T G G A G T T T T A G A
C C G T G G A C G T T C G G T G G A G G C A C C A A G C T G G A A A T C A A A

30

【0186】

クローン：28014

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 124に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 125に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 126、127、128に示す。

【化33】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
QVQLQQSGTELARPGASVRMSCKASGYTFRSHTMHWVKQRPQGLEWIGYINPSTGYINYNQKFKDKAT
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
LTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYSYYYGMDYWGQGTSTVSS

40

【0187】

核酸配列

C A G G T C C A G C T G C A G C A G T C T G G G A C T G A A C T G G C A A G A
C C T G G G G C C T C A G T G A G G A T G T C C T G C A A G G C T T C T G G C T
A C A C C T T T A G G A G T C A C A C G A T G C A C T G G G T A A A A C A G A G
G C C T G G A C A G G G T C T G G A A T G G A T T G G A T A C A T T A A T C C T
A G C A C T G G T T A T A T T A A T T A C A A T C A G A A G T T C A A G G A C A
A G G C C A C A T T G A C T G C A G A C A A A T C C T C C A G C A C A G C C T A
C A T G C A A C T G A G C A G C C T G A C A T C T G A G G A C T C T G C A G T C

50

T A T T A C T G T G C A A G A A G T A A C T A C T C T T A T T A C T A T G G T A
T G G A C T A C T G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C C G T C T C C T C
A

【0188】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 129に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 130に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 131、132、133に示す。

【化34】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASQDVNTAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
DFTFTISSLQAEDLAVYYCQQHYNIPLTFGAGTKLELK

10

【0189】

核酸配列

G A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A C A A A T T C A T G T C C A C A
T C A G T G G G A G A C A G G G T C A C C A T C A C C T G C A A G G C C A G T C
A G G A T G T A A A T A C T G C T G T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A C C
A G G A C A A T C T C C T A A A C T A C T G A T T T A C T C G G C A T C C T A C
C G G T A C A C T G G G G T C C C T G A T C G C T T C A C T G G C A G T G G A T
C T G G G A C G G A T T T C A C T T T C A C C A T C A G C A G T T T A C A G G C
T G A A G A C C T G G C A G T T T A T T A C T G T C A G C A A C A T T A T A A T
A T T C C G C T C A C G T T C G G T G C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A
A A

20

【0190】

前記抗体の軽鎖可変領域をヒト軽鎖定常領域含有ベクターにクローニングし、重鎖可変領域をヒト重鎖定常領域含有ベクターにクローニングし、プラスミドをCHO-S細胞にコトランスフェクトし、インタクトなIgG抗体を発現により培地中に分泌させ、37℃で、5%CO₂、125rpmで7日間発現した後、上清を採取し、Protein Aクロマトグラフィーにより精製し、キメラIgGを得、IgG濃度を分光光度法により測定した。対照抗体17D20__3521N11(OMS646)は、文献US20120282263に従って合成した。

30

【0191】

実施例1の方法に従い、各キメラ抗体のC4切断反応に対する抑制活性を検出し、OD450nmの値を読み取り、データ収集後、GraphPad Prism5ソフトウェアで結果を計算した。その結果を図3に示し、キメラ10L3、3B9、16A17、4F18、25L15、28O14及び1B2は、C4切断活性測定において、対照抗体に比べて、MASP-2に対する抑制活性が有意に高いと示す。

【0192】

親和性評価

96ウェルイミュープレートにヒトMASP-2 D4-6組換えタンパク質1μg/mLをコーティングし、4℃で一晩インキュベートした。2%スキムミルク、室温で1時間ブロックした後、勾配希釈されたMASP-2抗体としてのキメラ10L3、3B9、16A17、4F18、25L15、28O14及び1B2(初期濃度30μg/mL、1:4勾配希釈)を添加し、室温で60分間インキュベートし、1:4000の比率で希釈されたGoat anti-human Fc-HRPを添加し、室温で60分間インキュベートした。TMBで10分間発色させた後、濃硫酸を添加し、反応を終了させ、OD450nmを測定し、GraphPad Prism 5ソフトウェアで結果を算出した。

40

【0193】

50

結果を図 5 に示し、キメラ抗体は、いずれもヒト、カニクイザル、ラット、マウス M A S P - 2 に結合した（表 2）。

【表 2】

表 2、M A S P - 2 抗体の様々な種属のタンパク質への結合

EC50 (nM)	ヒト MASP-2	カニクイザル MASP-2	ラット MASP-2	マウス MASP-2
1B2	0.015	0.014	1.439	0.947
3B9	0.025	0.038	1.624	4.393
4F18	0.004	0.003	0.127	0.287
10L3	0.022	0.016	30.19	30.90
16A17	0.014	0.014	4.296	1.973
25L15	0.012	0.008	0.021	0.023
28O14	0.033	0.043	-	-

10

20

30

40

50

【0194】

表面プラズモン共鳴技術（S P R / B i a c o r e T 2 0 0）を採用し、0.1 μ g / ml の抗体を P r o t e i n A チップ表面に捕捉し、捕捉時間を 40 秒間に、流速を 10 μ l / min に設定し、ベースラインが安定になるまでチップを緩衝液で濯ぎ、そして、勾配希釈された抗原は、30 μ l / min の流速でチップを流し、結合時間を 120 秒間に、解離時間を 600 秒間に設計し、L a n g m u i r 1 : 1 k i n e t i c s モデルでフィッティングして平衡解離定数（K D）を得た。候補抗体の様々な種の M A S P - 2 抗原への親和性を表 3 に示した。

【表 3】

表 3、M A S P - 2 抗体の様々な種属のタンパク質へのアフィニティー

KD(nM)	ヒト MASP-2	カニクイザル MASP-2	ラット MASP-2	マウス MASP-2
1B2	0.002	0.078	微弱	632
3B9	0.067	0.051	1043	476
4F18	0.108	24.76	2471	218
10L3	0.070	1.290	微弱	214
16A17	0.008	0.063	微弱	487
25L15	0.120	0.920	167	499
28O14	0.090	0.010	162	767
対照抗体	21.1	8.750	88.5	225

【0195】

実施例 4、ファージ抗体ライブラリー構築及びスクリーニング

実施例 3 で得られた免疫マウス B 細胞の一部を用いて、全 R N A を抽出し、軽鎖、重鎖の特異的プライマーを利用してそれぞれ逆転写し、抗体 c D N A ライブラリーを得た。抗体可変領域断片を可変領域プライマーにより特異的に増幅させ、酵素消化によりファージプラスミドにクローリングし、M 1 3 ファージに基づく抗体 F a b ファージディスプレイライブラリーを構築し、ライブラリー容量は、 1×10^{10} であった。

【0196】

古典的なファージパニング法でライブラリーをスクリーニングした。免疫チューブ（I m m u n o t u b e）上に M A S P - 2 D 4 - 6 組換えタンパク質をコーティングし、各スクリーニング反応に約 1×10^{12} のファージを添加し、インキュベート及びパニ

ングを行った。2サイクルのパニングを経て、モノクローンを選択し、U型96ウェルプレートに接種し、培養及び誘導発現を行い、培養上清を採取し、MASP-2組換えタンパク質をELISAで検出した。ヒト、カニクイザル、ラット及びマウスMASP-2を交差認識できるモノクローナルFab抗体を合計494個得、そのうち、34個のクローンは、MASP-2に触媒されるC4b沈着を抑制することができた(図6)。

【0197】

前記抑制活性を有するFabクローンを再び誘導発現した後、精製してFab抗体を得、C4切断活性測定によってMASP-2抗体の抑制活性を検出した。結果を図7に示し、そのうち、モノクローナル抗体3H6、14F11、16B11、20C8、21A3及び21B1は、濃度が0.01 μ g/mlを超える時、MASP-2に触媒されるC4b沈着の抑制活性が最も顕著でした。

【0198】

表面プラズモン共鳴技術(SPR/Biacore T200)を採用し、Protein Aチップを利用してAnti-Flag抗体を捕捉し、Flagタグを含有する精製Fab抗体10 μ g/mlをチップ表面に捕捉し、捕捉時間を40秒間に、流速を10 μ l/minに設定し、ベースラインが安定になるまでチップを緩衝液で濯ぎ、そして、勾配希釈されたMASP-2抗原を検体として順に注入し、Fabの異なる種の抗原への親和性を測定した。Biacore T200 Evaluation software 3.1ソフトウェアでLangmuir 1:1 kineticsモデルでデータをフィッティングした。表4は、モノクローナル16B11及び14F11の様々な種のMASP-2抗原への親和性を示した。

【表4】

表4、MASP-2抗体(Fab)の抗原へのアフィニティー

MASP-2	16B11			14F11		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
ヒト	2.15E+06	8.75E-05	4.07E-11	9.48E+05	1.63E-04	1.72E-10
カニクイザル	1.66E+06	1.81E-04	1.09E-10	2.46E+10	1.14E+02	4.66E-09
マウス	4.61E+06	8.11E-03	1.76E-09	6.44E+07	1.16E+00	1.80E-08
ラット	1.84E+06	9.31E-03	5.06E-09	3.34E+06	1.82E-03	5.46E-10

【0199】

サンガーシーケンシングでFab抗体の可変領域配列を、以下の通りであった。

【表5】

表5、MASP-2マウス抗体の可変領域配列

MASP-2 マウス抗 体	HCVR		HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR		LCDR1	LCDR2	LCDR3
	アミノ酸 配列	ヌクレオチド 配列	アミノ酸 配列	アミノ酸 配列	アミノ酸 配列	アミノ酸 配列	ヌクレオチド 配列	アミノ酸 配列	アミノ酸 配列	アミノ酸 配列
3H6	134	135	136	137	138	129	130	131	132	133
16B11	139	140	7	17	141	142	143	144	145	146
14F11	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156
20C8	157	158	7	17	9	159	160	161	162	14
21A3	163	164	7	165	9	166	167	144	168	14
21B1	169	170	7	17	9	171	172	144	173	174

【0200】

クローン：3H6

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 134に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 135に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 136、137、138に示す。

10

20

30

40

50

【化 3 5】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
 QVQLQQSGTELARPGASVKMSCKASGYTFATYSIHWVKQRPGGLEWIGYINPSSGYTNYNQKFRDKAT
 -----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
 LTADRSSNTAYMQLSLTSSEDSAVYYCARVYYTFYHAMDYWGQGTSTVTVSS

【0 2 0 1】

核酸配列

C A G G T C C A G C T G C A G C A G T C T G G G A C T G A A C T G G C A A G A
 C C T G G G G C C T C A G T G A A G A T G T C C T G C A A G G C T T C T G G C T 10
 A C A C C T T T G C T A C C T A C T C G A T A C A C T G G G T A A A A C A G A G
 G C C T G G G C A G G G T C T G G A A T G G A T T G G A T A C A T T A A T C C T
 A G C A G T G G T T A T A C T A A T T A C A A T C A G A A G T T C A G G G A C A
 A G G C C A C A T T G A C T G C A G A C A G A T C C T C C A A C A C A G C C T A
 C A T G C A A C T G A G C A G C C T G A C A T C T G A G G A C T C T G C A G T C
 T A T T A C T G T G C A A G A G T C T A C T A T A C T T T T T A C C A T G C T A
 T G G A C T A C T G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C C G T C T C C T C
 A

【0 2 0 2】

軽鎖 V K のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 129 に示し、そのコード核酸を SEQ ID NO. 130 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID NO. 131、132、133 に示す。 20

【化 3 6】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <-----
 DIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASQDVNTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
 ----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
 DFTFTISSLQAEDLAVYYCQQHYNIPLTFGAGTKLELK

【0 2 0 3】

核酸配列

G A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A C A A A T T C A T G T C C A C A
 T C A G T G G G A G A C A G G G T C A C C A T C A C C T G C A A G G C C A G T C
 A G G A T G T A A A T A C T G C T G T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A C C
 A G G A C A A T C T C C T A A A C T A C T G A T T T A C T C G G C A T C C T A C
 C G G T A C A C T G G G G T C C C T G A T C G C T T C A C T G G C A G T G G A T
 C T G G G A C G G A T T T C A C T T T C A C C A T C A G C A G T T T A C A G G C
 T G A A G A C C T G G C A G T T T A T T A C T G T C A G C A A C A T T A T A A T
 A T T C C G C T C A C G T T C G G T G C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A
 A A 30

【0 2 0 4】

クローン：16B11

重鎖 V H のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 139 に示し、そのコード核酸を SEQ ID NO. 140 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID NO. 7、17、141 に示す。 40

【化 3 7】

<-----FR1-----> CDR1 <----FR2-----> CDR2 <--
 QMQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRIS
 -----FR3-----> CDR3<----FR4---->
 ITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARHYGDYWGQGTTLTVSS

【0205】

核酸配列

C A G A T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G C
T A C A G T G G T A G G A C T A G C T A C A A C C C A T C T C T C A A A A G T C
G A A T C T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A C T A C T G A G G A C A C A G C C A C A
T A T T A C T G T G C A A G A C A C T A C G G A G A C T A C T G G G G C C A A G
G C A C C A C T C T C A C A G T C T C C T C A

10

【0206】

軽鎖V Kのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 142に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 143に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 144、145、146に示す。

【化38】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIVMTQSQKLMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRNSGVPDRFTGSGSGT
----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
DFTLTISNVQSEDLAEYFCQQFNTNPLTFGSGTKLEIK

20

【0207】

核酸配列

G A C A T T G T G A T G A C T C A G T C T C A A A A A C T C A T G T C C A C A
T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G C G T C A C C T G C A A G G C C A G T C
A G A A T G T G G G T A C T A A T G T A G C C T G G T A T C A A C A G A A A C C
A G G G C A A T C T C C T A A A G C A C T G A T T T A C T C G G C A T C C T A C
C G G A A C A G T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G T T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A A T G T G C A G T C
T G A A G A C T T G G C A G A G T A T T T C T G T C A G C A A T T T A A C A C C
A A T C C T C T C A C G T T C G G C T C G G G G A C A A A G T T G G A A A T A A
A A

30

【0208】

クローン：14F11

重鎖V Hのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 147に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 148に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 149、150、151に示す。

【化39】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
QVQLQQSGPQLLRPGASVKISCKASGFSTTNHWIHWVKQRPGGLEWIGMIDPSDSETGLNQKFRDKAT
-----FR3-----> CDR3 <----FR4---->
LTVDKSSSTAYMHLNSPTSEDSAVYYCARLGIHDSYIYAMDFWGQTSVTVSS

40

【0209】

核酸配列

C A G G T T C A G C T G C A G C A G T C T G G G C C T C A G C T A C T T A G G
C C T G G G G C T T C A G T G A A G A T A T C C T G C A A G G C T T C T G G T T
T C T C A T T C A C C A A C C A C T G G A T A C A C T G G G T G A A A C A G A G
G C C T G G A C A A G G T C T T G A G T G G A T T G G C A T G A T T G A T C C T
T C C G A T A G T G A A A C T G G C C T C A A T C A G A A G T T C A G G G A C A

50

A G G C C A C A T T G A C T G T A G A C A A G T C C T C C A G C A C A G C C T A
C A T G C A C C T C A A C A G C C C G A C A T C T G A G G A C T C T G C G G T C
T A T T A C T G T G C A A G A T T G G G A A T C C A T G A T G G T T A C T A C A
T C T A T G C T A T G G A C T T T T G G G G T C A A G G A A C C T C A G T C A C
C G T C T C C T C A

【0210】

軽鎖V Kのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 152に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 153に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 154、155、156に示す。

【化40】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
NIVMTQSPKSMSSVGERVTLSCKASENVGTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSAT
----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
DFTLTISVQAEDLADYHCCGQSYSYPLTFGAGTKLELK

10

【0211】

核酸配列

A A C A T T G T A A T G A C C C A A T C T C C C A A A T C C A T G T C C A T G
T C A G T A G G A G A G A G G G T C A C C T T G A G C T G C A A G G C C A G T G
A G A A T G T G G G T A C T T A T G T A T C C T G G T A T C A A C A G A A A C C
A G A G C A G T C T C C T A A A C T G C T G A T A T A C G G G G C A T C C A A C
C G G T A C A C T G G G G T C C C C G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T
C T G C A A C A G A T T T C A C T C T G A C C A T C A G C A G T G T G C A G G C
T G A A G A C C T T G C A G A T T A T C A C T G T G G A C A G A G T T A C A G C
T A T C C G C T C A C G T T C G G T G C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A
A A

20

【0212】

クローン：20C8

重鎖V Hのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 157に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 158に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 7、17、9に示す。

30

【化41】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <--
EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRIS
-----FR3-----> CDR3<---FR4--->
ITRDTSKNQFFLQLISVTTEDTATYYCARYWGDYWGQGTTLTVSS

核酸配列

G A G G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C T C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A G C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G T
T A C A G T G G T A G A A C T A G C T A C A A C C C A T C T C T C A A A A G T C
G A A T C T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A T T T C T G T G A C T A C T G A G G A C A C A G C C A C A
T A T T A T T G T G C A A G A T A T T G G G G C G A C T A C T G G G G C C A A G
G C A C C A C T C T C A C A G T C T C C T C A

40

【0213】

軽鎖V Kのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 159に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 160に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ

50

ＩＤ ＮＯ．１６１、１６２、１４に示す。

【化４２】

```
<-----FR1----->   CDR1   <-----FR2----->   CDR2 <-----
DIVMTQSQKFISTSIGDRVSVTCKASQDVGGHVAWFQQRPQGSPKPLIYSATFRHSGVPDRFTGSGSGT
----FR3----->   CDR3   <----FR4---->
DFTLTISNLQSEDLAEYVCLQYNSNPLTFGPGTKLELK
```

【０２１４】

核酸配列

```
G A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A A A A A T T C A T C T C C A C A
T C A A T A G G A G A C A G G G T C A G C G T C A C C T G C A A G G C C A G T C
A G G A T G T G G G T G G A C A T G T G G C C T G G T T T C A A C A G A G A C C
C G G G C A A T C T C C T A A A C C T C T G A T T T A T T C G G C A A C C T T C
C G G C A C A G T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C G G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G T A A T C T A C A G T C
T G A G G A C T T G G C A G A A T A T G T C T G T C T G C A A T A T A A C A G T
A A T C C A C T C A C G T T C G G T C C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A
A A
```

10

【０２１５】

クローン：２１Ａ３

重鎖ＶＨのアミノ酸配列をSEQ ID NO．１６３に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO．１６４に示し、そのCDR１、CDR２及びCDR３をそれぞれSEQ ID NO．７、１６５、９に示す。

20

【化４３】

```
<-----FR1----->   CDR1   <-----FR2----->   CDR2   <--
DVQLQESGPGVLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGRTSYNPLYKSRIS
-----FR3----->   CDR3<----FR4---->
ITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARYWGDIWGQGTTLTVSS
```

【０２１６】

核酸配列

```
G A T G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G C
T A C A G T G G T C G C A C T A G C T A C A A C C C A T A T C T C A A A A G T C
G A A T T T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A C T A C T G A G G A C A C A G C C A C A
T A T T A C T G T G C A A G A T A T T G G G G C G A C T A C T G G G G C C A A G
G C A C C A C T C T C A C A G T C T C C T C A
```

30

40

【０２１７】

軽鎖ＶＫのアミノ酸配列をSEQ ID NO．１６６に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO．１６７に示し、そのCDR１、CDR２及びCDR３をそれぞれSEQ ID NO．１４４、１６８、１４に示す。

【化４４】

```
<-----FR1----->   CDR1   <-----FR2----->   CDR2 <-----
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYKQKPGQSPKALIYSASYRHSGVPDRFTGSGSGT
----FR3----->   CDR3   <----FR4---->
DFTLTISNVQSEDLAEYFCLQYNSNPLTFGAGTKLELK
```

50

【0218】

核酸配列

G A C A T T G T G A T G A C C C A G T C T C A A A A A T T C A T G T C C A C A
T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G C G T C A C C T G C A A G G C C A G T C
A G A A T G T G G G T A C T A A T G T A G C C T G G T A T A A A C A G A A A C C
A G G G C A A T C T C C T A A A G C A C T G A T T T A C T C G G C A T C C T A C
C G G C A C A G T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T
C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A A T G T G C A G T C
T G A A G A C T T G G C A G A G T A T T T C T G T C T G C A A T A T A A C A G C
A A T C C T C T C A C G T T C G G T G C T G G G A C C A A G C T G G A G C T G A
A A

10

【0219】

クローン：21B1

重鎖VHのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 169に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 170に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 7、17、9に示す。

【化45】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <---
DVQLQESGPGLVKPSQSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKS
-----FR3-----> CDR3<---FR4--->
ITRDTSKNQFFLQLNSVTAEDTATYYCARYWGDYWGQGTTLTVSS

20

【0220】

核酸配列

G A T G T G C A G C T T C A G G A G T C G G G A C C T G G C C T G G T G A A A
C C T T C T C A G T C T C T G T C C C T C A C C T G C A C T G T C A C T G G C T
A C T C A A T C A C C A G T G A T T A T G C C T G G A A C T G G A T C C G G C A
G T T T C C A G G A A A C A A A C T G G A G T G G A T G G G C T A C A T A A G C
T A C A G T G G T C G C A C T A G C T A C A A C C C A T C T C T C A A A A G T C
G A A T C T C T A T C A C T C G A G A C A C A T C C A A G A A C C A G T T C T T
C C T G C A G T T G A A T T C T G T G A C T G C T G A G G A C A C A G C C A C A
T A T T A C T G T G C A A G A T A T T G G G G C G A C T A C T G G G G C C A A G
G C A C C A C T C T C A C A G T C T C C T C A

30

【0221】

軽鎖VKのアミノ酸配列をSEQ ID NO. 171に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 172に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 144、173、174に示す。

【化46】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWFQQKPGQSPKALIYSTSYRSGV
-----FR3-----> CDR3 <---FR4--->
DFTLTISNVQSEDLAEYFCQGFNSNPLTFGGGTKLELK

40

【0222】

核酸配列

G A C A T T G T G A T G A C A C A G T C T C A A A A A T T C A T G T C C A C A
T C A G T A G G A G A C A G G G T C A G C G T C A C C T G C A A G G C C A G T C
A G A A T G T G G G T A C T A A T G T A G C C T G G T T T C A A C A G A A A C C
A G G G C A A T C T C C T A A A G C A C T G A T T T A C T C G A C A T C C T A C
C G G T C C A G T G G A G T C C C T G A T C G C T T C A C A G G C A G T G G A T

50

CTGGGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTCT
TGAAGACTTGGCAGAGTACTTCTGTCTCAGCAATTTTAACAGC
AATCCTCTCACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAGCTGA
AA

【0223】

実施例5、MASP-2抗体のヒト化

親和性の高く、活性の強いマウス抗28O14、3H6及び16B11を選択し、可変領域配列のヒト化を行った。まず、クローン28O14重鎖CDR3グリコシル化部位NYSに部位特異的変異を行い、変異体は、E.coli.の原核生物でFabとして発現され、親和性検出によれば、28O14重鎖CDR3グリコシル化部位が除去された後、第102位がセリンからアラニンに突然変異したS-A変異体（Ala102）は、MASP-2結合活性に影響を与えないことを示した（図8に示した）。

【0224】

マウス抗体配列及びヒト抗体生殖系配列について、アラインメントを行い、同一性が高く、抗体構造のコアを維持するキーマミノ酸配列が完全に同じ、ヒトでの出現頻度が高いヒト生殖系軽鎖遺伝子を見つけ、マウス抗体CDR移植を行い、コンピューターでホモロジーモデリングを行い、CDR領域及びその周囲のフレームワークアミノ酸配列を分析し、分子表面電荷又は疎水性領域の集中分布を回避した。ヒト化設計により合計3つの重鎖と6つの軽鎖の16B11変異体、4つの重鎖と1つの軽鎖の3H6変異体、4つの重鎖及び1つの軽鎖の28O14変異体、及び、3つの重鎖と6つの軽鎖の16B11変異体を得た。

【0225】

ヒト化配列は、以下の通りであった。

【表6】

表6、MASP-2ヒト化抗体の重鎖可変領域の配列

MASP-2 ヒト化抗体	HCVR		HCDR1	HCDR2	HCDR3
	アミノ酸配列	ヌクレオチド配列	アミノ酸配列	アミノ酸配列	アミノ酸配列
h16B11 H1	175	176	7	17	141
h16B11 H2	177	178	7	17	141
h16B11 H3	179	180	7	17	141
h3H6 H1	181	182	136	183	138
h3H6 H2	184	185	136	183	138
h3H6 H3	186	187	136	183	138
h3H6 H4	188	189	136	183	138
h28O14 H1	190	191	126	192	128
h28O14 H2	193	194	126	192	128
h28O14 H3	195	196	126	192	128
h28O14 H4	197	198	126	192	128

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7、MASP-2 ヒト化抗体の軽鎖可変領域の配列

MASP-2 ヒト化抗体	LCVR		LCDR1	LCDR2	LCDR3
	アミノ酸配列	ヌクレオチド配列	アミノ酸配列	アミノ酸配列	アミノ酸配列
h16B11 K1	199	200	201	202	146
h16B11 K2	203	204	201	202	146
h16B11 K3	205	206	201	207	146
h16B11 K4	208	209	201	202	146
h16B11 K5	210	211	201	202	146
h16B11 K6	212	213	201	207	146
h28O14 K1	214	215	216	132	133
h3H6 K1	214	215	216	132	133

10

【0226】

h16B11:

h16B11 H1

h16B11 H1 のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 175 に示し、そのコード核酸を SEQ ID NO. 176 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID NO. 7、17、141 に示す。

20

【化 47】

```

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
-
QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWN WIRQPPGKGLEWIGYISYSGRTSYNPSLKS RVTISR D
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4---->
TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHYGDYWGQGT LVT VSS

```

【0227】

核酸配列

```

CAGATG CAGCTG CAAGAGTCTGGACCTGGACTGGTCAAG
CCCAGC GAGACA CTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCT
ACAGCA TCACAAGCGACTACGCCTGGAACTGGATCAGACA
GCCTCC CTGGCAAAGGCCTCGAGTGGATCGGCTACATCAGC
TACAGC GGCAGAAACCAGCTACAACCCAGCCTGAAGTCCA
GAGTGACCATCAGCAGAGACACCAGCAAGAACCAGTTCTC
CCTGAAGCTGAGCAGCGTGACAGCCGCCGATACAGCCGTG
TACTACTGCGCTAGACACTACGGCGATTACTGGGGGCCAGG
GAACCCCTGGTCA CAGTGT CATCT

```

30

【0228】

h16B11 H2

h16B11 H2 のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 177 に示し、そのコード核酸を SEQ ID NO. 178 に示し、その CDR1、CDR2 及び CDR3 をそれぞれ SEQ ID NO. 7、17、141 に示す。

40

【化 48】

```

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
-
QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWN WIRQPPGKGLEWIGYISYSGRTSYNPSLKS RVTISR D
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4---->
TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHYGDYWGQGT LVT VSS

```

50

【0229】

核酸配列

C A G C T C C A G C T G C A A G A G T C T G G A C C T G G A C T G G T C A A G
C C C A G C G A G A C A C T G A G C C T G A C C T G T A C C G T G T C C G G C T
A C A G C A T C A C A A G C G A C T A C G C C T G G A A C T G G A T C A G A C A
G C C T C C T G G C A A A G G C C T C G A G T G G A T C G G C T A C A T C A G C
T A C A G C G G C A G A A C C A G C T A C A A C C C C A G C C T G A A G T C C A
G A G T G A C C A T C A G C A G A G A C A C C A G C A A G A A C C A G T T C T C
C C T G A A G C T G A G C A G C G T G A C A G C C G C C G A T A C A G C C G T G
T A C T A C T G C G C T A G A C A C T A C G G C G A T T A C T G G G G C C A G G
G A A C C C T G G T C A C A G T G T C A T C T

10

【0230】

h16B11 H3

h16B11 H3のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 179に示し、そのコード
核酸をSEQ ID NO. 180に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれ
ぞれSEQ ID NO. 7、17、141に示す。

【化49】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
-
QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIROPKGLWIGYISYSGRTSYNPSLKS RVTISVD
-----FR3----->CDR3<-----FR4---->
TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHYGDYWGQGLTVTVSS

20

【0231】

核酸配列

C A G C T C C A G C T G C A A G A G T C T G G A C C T G G A C T G G T C A A G
C C C A G C G A G A C A C T G A G C C T G A C C T G T A C C G T G T C C G G C T
A C A G C A T C A C A A G C G A C T A C G C C T G G A A C T G G A T C A G A C A
G C C T C C T G G C A A A G G C C T C G A G T G G A T C G G C T A C A T C A G C
T A C A G C G G C A G A A C C A G C T A C A A C C C C A G C C T G A A G T C C A
G A G T G A C C A T C A G C G T A G A C A C C A G C A A G A A C C A G T T C T C
C C T G A A G C T G A G C A G C G T G A C A G C C G C C G A T A C A G C C G T G
T A C T A C T G C G C T A G A C A C T A C G G C G A T T A C T G G G G C C A G G
G A A C C C T G G T C A C A G T G T C A T C T

30

【0232】

h3H6:

h3H6 H1

h3H6 H1のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 181に示し、そのコード核酸
をSEQ ID NO. 182に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれ
SEQ ID NO. 136、183、138に示す。

40

【化50】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
-
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFATYSIHWVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTNYNQKFQG RVTLTAD
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4---->
KSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVYYTFYHAMDYWGQGT TVTVSS

【0233】

核酸配列

C A G G T T C A G C T G G T T C A G T C T G G C G C C G A A G T G A A G A A A

50

CCTGGGCAGCAGCGTGGAAGGTGTCTCTGCAAGGCTAGCGGGCT
ACACCTTTCGCCACCTACAGCATCCACTGGGTCCGACAGGC
TCCAGGACAGGGACTTTGAGTGGATGGGCTACATCAACCCC
AGCTCTGGCTACACCAACTACAACCAGAAATTCCAGGGGCC
GCGTGACCCCTCACAGCCGACAAAGTCTACAAGCACCGGCCTA
CATGGAAGCTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGGCCGTG
TACTACTGCGCCAGAGTGTACTACACATTTCTACCACGCCA
TGGACTACTGGGGGCCAGGGGCACAACAGTGACCGTTAGCTC
T

【0234】

h3H6 H2

h3H6 H2のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 184に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 185に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 136、183、138に示す。

【化51】

<-----FR1-----> CDR1<-----FR2-----> CDR2 <-----
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFATYSIHWVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTNYNQKFOGRVTLTAD
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
ESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVYYTFYHAMDYWGQGTTVTVSS

【0235】

核酸配列

CAGGTTTCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGGCCGAAGTGGAAGAAA
CCTGGGCAGCAGCGTGGAAGGTGTCTCTGCAAGGCTAGCGGGCT
ACACCTTTCGCCACCTACAGCATCCACTGGGTCCGACAGGC
TCCAGGACAGGGACTTTGAGTGGATGGGCTACATCAACCCC
AGCTCTGGCTACACCAACTACAACCAGAAATTCCAGGGGCC
GCGTGACCCCTCACAGCCGACGAGTCTACAAGCACCGGCCTA
CATGGAAGCTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGGCCGTG
TACTACTGCGCCAGAGTGTACTACACATTTCTACCACGCCA
TGGACTACTGGGGGCCAGGGGCACAACAGTGACCGTTAGCTC
T

【0236】

h3H6 H3

h3H6 H3のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 186に示し、そのコード核酸をSEQ ID NO. 187に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれSEQ ID NO. 136、183、138に示す。

【化52】

<-----FR1-----> CDR1<-----FR2-----> CDR2 <-----
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFATYSIHWVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTNYNQKFOGRVTTITAD
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
KSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVYYTFYHAMDYWGQGTTVTVSS

【0237】

核酸配列

CAGGTTTCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGGCCGAAGTGGAAGAAA
CCTGGGCAGCAGCGTGGAAGGTGTCTCTGCAAGGCTAGCGGGCT
ACACCTTTCGCCACCTACAGCATCCACTGGGTCCGACAGGC
TCCAGGACAGGGACTTTGAGTGGATGGGCTACATCAACCCC
AGCTCTGGCTACACCAACTACAACCAGAAATTCCAGGGGCC

G C G T G A C C A T C A C A G C C G A C A A G T C T A C A A G C A C C G C C T A
C A T G G A A C T G A G C A G C C T G A G A A G C G A G G A C A C C G C C G T G
T A C T A C T G C G C C A G A G T G T A C T A C A C A T T C T A C C A C G C C A
T G G A C T A C T G G G G C C A G G G C A C A A C A G T G A C C G T T A G C T C
T

【0238】

h3H6 H4

h3H6 H4のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 188に示し、そのコード核酸
をSEQ ID NO. 189に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれ
SEQ ID NO. 136、183、138に示す。

10

【化53】

<-----FR1-----> CDR1<-----FR2-----> CDR2 <-----
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFATYSIHWVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTNYNQKFOGRVITITAD
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
ESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVYYTFYHAMDYWGQGT TVTVSS

【0239】

核酸配列

C A G G T T C A G C T G G T T C A G T C T G G C G C C G A A G T G A A G A A A
C C T G G C A G C A G C G T G A A G G T G T C C T G C A A G G C T A G C G G C T
A C A C C T T C G C C A C C T A C A G C A T C C A C T G G G T C C G A C A G G C
T C C A G G A C A G G G A C T T G A G T G G A T G G G C T A C A T C A A C C C C
A G C T C T G G C T A C A C C A A C T A C A A C C A G A A A T T C C A G G G C C
G C G T G A C C A T C A C A G C C G A C G A G T C T A C A A G C A C C G C C T A
C A T G G A A C T G A G C A G C C T G A G A A G C G A G G A C A C C G C C G T G
T A C T A C T G C G C C A G A G T G T A C T A C A C A T T C T A C C A C G C C A
T G G A C T A C T G G G G C C A G G G C A C A A C A G T G A C C G T T A G C T C
T

20

【0240】

h28014:

h28014 H1

h28014 H1のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 190に示し、そのコード
核酸をSEQ ID NO. 191に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれ
ぞれSEQ ID NO. 126、192、128に示す。

30

【化54】

<-----FR1-----> CDR1<-----FR2-----> CDR2 <-----
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFRSHTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYINYNQKFOGRVTLTAD
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
KSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSNYAYYYGMDYWGQGT TVTVSS

40

【0241】

核酸配列

C A G G T T C A G C T G G T T C A G T C T G G C G C C G A A G T G A A G A A A
C C T G G C A G C A G C G T G A A G G T G T C C T G C A A G G C T A G C G G C T
A C A C C T T C A G A T C C C A C A C C A T G C A C T G G G T C C G A C A G G C
T C C A G G A C A G G G A C T T G A G T G G A T G G G C T A C A T C A A C C C C
A G C A C C G G C T A T A T C A A C T A C A A C C A G A A A T T C C A G G G C C
G C G T G A C C C T C A C A G C C G A C A A G T C T A C A A G C A C C G C C T A
C A T G G A A C T G A G C A G C C T G A G A A G C G A G G A C A C C G C C G T G
T A C T A C T G C G C C A G A A G C A A C T A C G C C T A C T A C T A C G G C A

50

T G G A C T A C T G G G G C C A G G G C A C C A C A G T G A C A G T C T C T T C
T

【0242】

h28014 H2

h28014 H2のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 193に示し、そのコード
核酸をSEQ ID NO. 194に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれ
ぞれSEQ ID NO. 126、192、128に示す。

【化55】

<-----FR1-----> CDR1<-----FR2-----> CDR2 <-----
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFRSHTMHWVRQAPGQGLEWMGYYINPSTGYINYNQKFQGRVTLTAD
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
ESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSNYAYYYGMDYWGQGT TTVTVSS

10

【0243】

核酸配列

C A G G T T C A G C T G G T T C A G T C T G G C G C C G A A G T G A A G A A A
C C T G G C A G C A G C G T G A A G G T G T C C T G C A A G G C T A G C G G C T
A C A C C T T C A G A T C C C A C A C C A T G C A C T G G G T C C G A C A G G C
T C C A G G A C A G G G A C T T G A G T G G A T G G G C T A C A T C A A C C C C
A G C A C C G G C T A T A T C A A C T A C A A C C A G A A A T T C C A G G G C C
G C G T G A C C C T C A C A G C C G A C G A G T C T A C A A G C A C C G C C T A
C A T G G A A C T G A G C A G C C T G A G A A G C G A G G A C A C C G C C G T G
T A C T A C T G C G C C A G A A G C A A C T A C G C C T A C T A C T A C G G C A
T G G A C T A C T G G G G C C A G G G C A C C A C A G T G A C A G T C T C T T C
T

20

【0244】

h28014 H3

h28014 H3のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 195に示し、そのコード
核酸をSEQ ID NO. 196に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれ
ぞれSEQ ID NO. 126、192、128に示す。

【化56】

<-----FR1-----> CDR1<-----FR2-----> CDR2 <-----
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFRSHTMHWVRQAPGQGLEWMGYYINPSTGYINYNQKFQGRVTTITAD
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
KSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSNYAYYYGMDYWGQGT TTVTVSS

30

【0245】

核酸配列

C A G G T T C A G C T G G T T C A G T C T G G C G C C G A A G T G A A G A A A
C C T G G C A G C A G C G T G A A G G T G T C C T G C A A G G C T A G C G G C T
A C A C C T T C A G A T C C C A C A C C A T G C A C T G G G T C C G A C A G G C
T C C A G G A C A G G G A C T T G A G T G G A T G G G C T A C A T C A A C C C C
A G C A C C G G C T A T A T C A A C T A C A A C C A G A A A T T C C A G G G C C
G C G T G A C C A T C A C A G C C G A C A A G T C T A C A A G C A C C G C C T A
C A T G G A A C T G A G C A G C C T G A G A A G C G A G G A C A C C G C C G T G
T A C T A C T G C G C C A G A A G C A A C T A C G C C T A C T A C T A C G G C A
T G G A C T A C T G G G G C C A G G G C A C C A C A G T G A C A G T C T C T T C
T

40

【0246】

h28014 H4

50

h 2 8 0 1 4 H 4 のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 197 に示し、そのコード
核酸を SEQ ID NO. 198 に示し、その CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 をそれ
ぞれ SEQ ID NO. 126、192、128 に示す。

【化 5 7】

```

<-----FR1-----> CDR1<-----FR2-----> CDR2 <-----
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFRSHTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYINYNQKFOGRVTTITAD
-----FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
ESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSNYAYYYGMDYWGQGTTVTVSS

```

【0 2 4 7】

10

核酸配列

```

C A G G T T C A G C T G G T T C A G T C T G G C G C C G A A G T G A A G A A A
C C T G G C A G C A G C G T G A A G G T G T C C T G C A A G G C T A G C G G C T
A C A C C T T C A G A T C C C A C A C C A T G C A C T G G G T C C G A C A G G C
T C C A G G A C A G G G A C T T G A G T G G A T G G G C T A C A T C A A C C C C
A G C A C C G G C T A T A T C A A C T A C A A C C A G A A A T T C C A G G G C C
G C G T G A C C A T C A C A G C C G A C G A G T C T A C A A G C A C C G C C T A
C A T G G A A C T G A G C A G C C T G A G A A G C G A G G A C A C C G C C G T G
T A C T A C T G C G C C A G A A G C A A C T A C G C C T A C T A C T A C G G C A
T G G A C T A C T G G G G C C A G G G C A C C A C A G T G A C A G T C T C T T C
T

```

20

【0 2 4 8】

h 1 6 B 1 1 :

h 1 6 B 1 1 K 1

h 1 6 B 1 1 K 1 のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 199 に示し、そのコード
核酸を SEQ ID NO. 200 に示し、その CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 をそれ
ぞれ SEQ ID NO. 201、202、146 に示す。

【化 5 8】

```

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTNVAWYQKPGKAPKALIYSASYRESGVPSRFSGSGSGTDFTL
--FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
TISSLQPEDFATYFCQQFNTNPLTFGGGTKVEIK

```

30

【0 2 4 9】

核酸配列

```

G A C A T C C A G A T G A C A C A G A G C C C T A G C A G C C T G T C T G C C
A G C G T G G G A G A C A G A G T G A C C A T C A C C T G T A G A G C C A G C C
A G A A C G T G G G C A C A A A C G T G G C C T G G T A T C A G C A G A A G C C
T G G C A A G G C T C C C A A G G C G C T G A T C T A C A G C G C C A G C T A C
A G A G A G A G C G G C G T G C C A T C T A G A T T C A G C G G C T C T G G C T
C T G G C A C C G A C T T C A C C C T G A C A A T C T C T A G C C T G C A G C C
T G A G G A C T T C G C T A C C T A C T T C T G C C A G C A G T T C A A C A C A
A A C C C T C T G A C C T T C G G C G G A G G C A C C A A G G T G G A A A T C A
A G

```

40

【0 2 5 0】

h 1 6 B 1 1 K 2

h 1 6 B 1 1 K 2 のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 203 に示し、そのコード
核酸を SEQ ID NO. 204 に示し、その CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 をそれ
ぞれ SEQ ID NO. 201、202、146 に示す。

50

【化 5 9】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----FR3----->
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRESGVPSRFSGSGSGTDFTL
 --FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
 TISSLQPEDFATYFCQQFNTNPLTFGGGTKVEIK

【0 2 5 1】

核 酸 配 列

G A C A T C C A G A T G A C A C A G A G C C C T A G C A G C C T G T C T G C C
 A G C G T G G G A G A C A G A G T G A C C A T C A C C T G T A G A G C C A G C C 10
 A G A A C G T G G G C A C A A A C G T G G C C T G G T A T C A G C A G A A G C C
 T G G C A A G G C T C C C A A G C T G C T G A T C T A C A G C G C C A G C T A C
 A G A G A G A G C G G C G T G C C A T C T A G A T T C A G C G G C T C T G G C T
 C T G G C A C C G A C T T C A C C C T G A C A A T C T C T A G C C T G C A G C C
 T G A G G A C T T C G C T A C C T A C T T C T G C C A G C A G T T C A A C A C A
 A A C C C T C T G A C C T T C G G C G G A G G C A C C A A G G T G G A A A T C A
 A G

【0 2 5 2】

h 1 6 B 1 1 K 3

h 1 6 B 1 1 K 3 のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 205 に示し、そのコード 20
 核酸を SEQ ID NO. 206 に示し、その CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 をそれ
 ぞれ SEQ ID NO. 201、207、146 に示す。

【化 6 0】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----FR3----->
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRQSGVPSRFSGSGSGTDFTL
 --FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
 TISSLQPEDFATYFCQQFNTNPLTFGGGTKVEIK

【0 2 5 3】

核 酸 配 列

G A C A T C C A G A T G A C A C A G A G C C C T A G C A G C C T G T C T G C C
 A G C G T G G G A G A C A G A G T G A C C A T C A C C T G T A G A G C C A G C C 30
 A G A A C G T G G G C A C A A A C G T G G C C T G G T A T C A G C A G A A G C C
 T G G C A A G G C T C C C A A G G C G C T G A T C T A C A G C G C C A G C T A C
 A G A C A G A G C G G C G T G C C A T C T A G A T T C A G C G G C T C T G G C T
 C T G G C A C C G A C T T C A C C C T G A C A A T C T C T A G C C T G C A G C C
 T G A G G A C T T C G C T A C C T A C T T C T G C C A G C A G T T C A A C A C A
 A A C C C T C T G A C C T T C G G C G G A G G C A C C A A G G T G G A A A T C A
 A G

【0 2 5 4】

h 1 6 B 1 1 K 4

h 1 6 B 1 1 K 4 のアミノ酸配列を SEQ ID NO. 208 に示し、そのコード 40
 核酸を SEQ ID NO. 209 に示し、その CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 をそれ
 ぞれ SEQ ID NO. 201、202、146 に示す。

【化 6 1】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----FR3----->
 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQNVGTNVAWYQQKPGQAPRALIYSASYRESGIPARFSGSGSGTEFTL
 --FR3-----> CDR3 <-----FR4----->
 TISSLQSEDFAVYFCQQFNTNPLTFGGGTKVEIK

【0255】

核酸配列

GAGATCGTGATGACACAGAGCCCCGCCACACTGAGTG TG
TCTCCAGGCGAAAGAGCTACCCCTGAGCTGTAGAGCCTCTC
AGAACGTGGGCACAAACGTGGCCTGGGTATCAGCAGAAAGCC
TGGACAGGCTCCCAGAGCGCTGATCTACAGCGCCAGCTAC
AGAGAGTCTGGCATCCCTGCTAGATTTCAGCGGGCTCTGGCT
CTGGCACCGAGTTTCAACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGAG
CGAGGACTTTCGCCCGTGTACTTCTGCCAGCAGTTTCAACACA
AACCCCTCTGACCTTTCGGCGGGAGGCAACCAAGGTGGAAATCA
AG

10

【0256】

h16B11 K5

h16B11 K5のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 210に示し、そのコード
核酸をSEQ ID NO. 211に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれ
ぞれSEQ ID NO. 201、202、146に示す。

【化62】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQNVGTNVAWYQQKPGQAPRLLIYSASYRESGIPARFSGSGSGTEFTL
--FR3-----> CDR3 <-----FR4---->
TISSLQSEDFAVYFCQQFNTNPLTFGGGTKVEIK

20

【0257】

核酸配列

GAGATCGTGATGACACAGAGCCCCGCCACACTGAGTG TG
TCTCCAGGCGAAAGAGCTACCCCTGAGCTGTAGAGCCTCTC
AGAACGTGGGCACAAACGTGGCCTGGGTATCAGCAGAAAGCC
TGGACAGGCTCCCAGACTGCTGATCTACAGCGCCAGCTAC
AGAGAGTCTGGCATCCCTGCTAGATTTCAGCGGGCTCTGGCT
CTGGCACCGAGTTTCAACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGAG
CGAGGACTTTCGCCCGTGTACTTCTGCCAGCAGTTTCAACACA
AACCCCTCTGACCTTTCGGCGGGAGGCAACCAAGGTGGAAATCA
AG

30

【0258】

h16B11 K6

h16B11 K6のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 212に示し、そのコード
核酸をSEQ ID NO. 213に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれ
ぞれSEQ ID NO. 201、207、146に示す。

【化63】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQNVGTNVAWYQQKPGQAPRALIYSASYRQSGIPARFSGSGSGTEFTL
--FR3-----> CDR3 <-----FR4---->
TISSLQSEDFAVYFCQQFNTNPLTFGGGTKVEIK

40

【0259】

核酸配列

GAGATCGTGATGACACAGAGCCCCGCCACACTGAGTG TG
TCTCCAGGCGAAAGAGCTACCCCTGAGCTGTAGAGCCTCTC
AGAACGTGGGCACAAACGTGGCCTGGGTATCAGCAGAAAGCC
TGGACAGGCTCCCAGAGCGCTGATCTACAGCGCCAGCTAC

50

A G A C A G T C T G G C A T C C C T G C T A G A T T C A G C G G C T C T G G C T
C T G G C A C C G A G T T C A C C C T G A C A A T C A G C A G C C T G C A G A G
C G A G G A C T T C G C C G T G T A C T T C T G C C A G C A G T T C A A C A C A
A A C C C T C T G A C C T T C G G C G G A G G C A C C A A G G T G G A A A T C A
A G

【0260】

h28014:

h28014 K1

h28014 K1のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 214に示し、そのコード
核酸をSEQ ID NO. 215に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれ
ぞれSEQ ID NO. 216、132、133に示す。

10

【化64】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL
--FR3-----> CDR3 <---FR4--->
TISSLQPEDFATYYCQQHYNIPLTFGGGTKVEIK

【0261】

核酸配列

G A C A T C C A G A T G A C A C A G A G C C C T A G C A G C C T G T C T G C C
A G C G T G G G A G A C A G A G T G A C C A T C A C C T G T A G A G C C A G C C
A G G A C G T G A A C A C A G C C G T G G C T T G G T A T C A G C A G A A G C C
T G G C A A G G C C C C T A A G C T G C T G A T C T A C A G C G C C A G C T A C
A G A T A C A C C G G C G T G C C C T C T A G A T T C A G C G G C T C T G G C T
C T G G C A C C G A C T T C A C C C T G A C A A T C T C T A G C C T G C A G C C
T G A G G A C T T C G C C A C C T A C T A C T G C C A G C A G C A C T A C A A C
A T C C C T C T G A C C T T C G G C G G A G G C A C C A A G G T G G A A A T C A
A G

20

【0262】

h3H6 K:

h3H6 K1

h3H6 K1のアミノ酸配列をSEQ ID NO. 214に示し、そのコード核酸
をSEQ ID NO. 215に示し、そのCDR1、CDR2及びCDR3をそれぞれ
SEQ ID NO. 216、132、133に示す。

30

【化65】

<-----FR1-----> CDR1 <-----FR2-----> CDR2 <-----
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL
--FR3-----> CDR3 <---FR4--->
TISSLQPEDFATYYCQQHYNIPLTFGGGTKVEIK

40

【0263】

核酸配列

G A C A T C C A G A T G A C A C A G A G C C C T A G C A G C C T G T C T G C C
A G C G T G G G A G A C A G A G T G A C C A T C A C C T G T A G A G C C A G C C
A G G A C G T G A A C A C A G C C G T G G C T T G G T A T C A G C A G A A G C C
T G G C A A G G C C C C T A A G C T G C T G A T C T A C A G C G C C A G C T A C
A G A T A C A C C G G C G T G C C C T C T A G A T T C A G C G G C T C T G G C T
C T G G C A C C G A C T T C A C C C T G A C A A T C T C T A G C C T G C A G C C
T G A G G A C T T C G C C A C C T A C T A C T G C C A G C A G C A C T A C A A C
A T C C C T C T G A C C T T C G G C G G A G G C A C C A A G G T G G A A A T C A

50

A G

【0264】

軽鎖、重鎖をそれぞれ完全配列合成した後、抗体κ鎖定常領域Cκ又はヒトIgG4定常領域CH1-CH3を含有する真核発現ベクターにクローニングし、軽鎖、重鎖プラスミドを組み合わせて対合した後、CHO-S細胞にトランスフェクトし、37℃で5～6日発現し、培養上清を採取し、Protein Aカラムにより精製した。

【0265】

実施例6、ヒト化抗体のMASP-2抑制活性

C4切断活性測定

実施例1におけるC4切断測定法に従い、異なる濃度のMASP-2抗体（初期濃度30μg/ml、5倍勾配希釈、合計9つの勾配を希釈した）50μl/ウェルを、反応ウェルに添加し、4℃で30分間反応させた。2μg/ml純粋なC4タンパク質（CompTech）50μlを添加し、37℃の恒温でインキュベーターにおいて90分間反応させ、C4b抗体を添加し、C4b沈着を検出した。図9A、9B及び表8から分かるように、ヒト化抗体は、いずれもMASP-2活性を有意に抑制することができた。

【表8】

表8、MASP-2ヒト化抗体のC4b沈着に対する阻害活性

ヒト化抗体	重鎖可変領域	軽鎖可変領域	IC50(nM)
h3H6 H1K1	h3H6 H1	h3H6 K1	0.014
h3H6 H2K1	h3H6 H2	h3H6 K1	0.086
h3H6 H3K1	h3H6 H3	h3H6 K1	0.017
h3H6 H4K1	h3H6 H4	h3H6 K1	0.090
h28O14 H1K1	h28O14 H1	h28O14 K1	0.083
h28O14 H2K1	h28O14 H2	h28O14 K1	0.324
h28O14 H3K1	h28O14 H3	h28O14 K1	0.064
h28O14 H4K1	h28O14 H4	h28O14 K1	0.338
h16B11 H1K1	h16B11 H1	h16B11 K1	0.020
h16B11 H1K2	h16B11 H1	h16B11 K2	0.051
h16B11 H1K3	h16B11 H1	h16B11 K3	0.021
h16B11 H2K1	h16B11 H2	h16B11 K1	0.020
h16B11 H2K2	h16B11 H2	h16B11 K2	0.032
h16B11 H2K3	h16B11 H2	h16B11 K3	0.012
h16B11 H3K1	h16B11 H3	h16B11 K1	0.098
h16B11 H3K2	h16B11 H3	h16B11 K2	1.691
h16B11 H3K3	h16B11 H3	h16B11 K3	0.440
対照抗体			0.909

【0266】

C3コンバーゼ活性の測定

実施例1におけるC3コンバーゼ活性測定法で異なる濃度のMASP-2抗体（初期濃度30μg/ml、5倍勾配で希釈し、合計9つの勾配希釈した）50μl/ウェルを反応ウェルに添加し、37℃で90分間反応させた。1:500でC3b抗体を添加し、C3b沈着を検出した。図10A、10B、10C及び表9から分かるように、各ヒト化抗体は、いずれもC3bの沈着を抑制することができた。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9、MASP-2 ヒト化抗体の C3b 沈着に対する阻害活性

ヒト化抗体	重鎖可変領域	軽鎖可変領域	IC50(nM)
h3H6 H1K1	h3H6 H1	h3H6 K1	0.030
h3H6 H2K1	h3H6 H2	h3H6 K1	0.151
h3H6 H3K1	h3H6 H3	h3H6 K1	0.034
h3H6 H4K1	h3H6 H4	h3H6 K1	0.151
h28O14 H1K1	h28O14 H1	h28O14 K1	0.146
h28O14 H2K1	h28O14 H2	h28O14 K1	0.483
h28O14 H3K1	h28O14 H3	h28O14 K1	0.161
h28O14 H4K1	h28O14 H4	h28O14 K1	0.506
h16B11 H1K1	h16B11 H1	h16B11 K1	0.014
h16B11 H1K2	h16B11 H1	h16B11 K2	0.040
h16B11 H1K3	h16B11 H1	h16B11 K3	0.023
h16B11 H2K3	h16B11 H2	h16B11 K3	0.018
h16B11 H2K1	h16B11 H2	h16B11 K1	0.017
h16B11 H2K2	h16B11 H2	h16B11 K2	0.028
h16B11 H3K1	h16B11 H3	h16B11 K1	0.060
h16B11 H3K2	h16B11 H3	h16B11 K2	0.399
h16B11 H3K3	h16B11 H3	h16B11 K3	0.112
h16B11 H1K4	h16B11 H1	h16B11 K4	0.015
h16B11 H1K5	h16B11 H1	h16B11 K5	0.024
h16B11 H1K6	h16B11 H1	h16B11 K6	0.018
h16B11 H2K4	h16B11 H2	h16B11 K4	0.015
h16B11 H2K5	h16B11 H2	h16B11 K5	0.032
h16B11 H2K6	h16B11 H2	h16B11 K6	0.018
h16B11 H3K4	h16B11 H3	h16B11 K4	0.052
h16B11 H3K5	h16B11 H3	h16B11 K5	0.440
h16B11 H3K6	h16B11 H3	h16B11 K6	0.071
対照抗体			3.692

10

20

【0267】

実施例 7、MASP-2 ヒト化抗体の親和性

(1) ヒト化MASP-2 抗体の様々な種の抗原への親和性のELISA検出

96 ウェルイミュープレートにヒトMASP-2 D4-6 組換えタンパク質 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ をコーティングし、 4°C で一晩インキュベートした。2% スキムミルクに室温で1時間ブロックし、勾配希釈されたMASP-2 抗体（初期濃度 $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、1:4 で勾配希釈した）を添加し、室温で60分間インキュベートし、1:4000 比率で希釈されたヤギ抗-ヒトFc-HRP を添加し、室温で60分間インキュベートした。TMB で10分間発色させ、濃硫酸を添加して反応を終了させ、OD 450 nm を測定し、Graph Pad Prism 5 ソフトウェアで結果を算出した。

30

【0268】

結果を図11に示し、MASP-2 ヒト化抗体は、いずれもヒト、カニクイザル、ラット、マウスMASP-2 に結合し、かつ親和性が同程度でした。

40

【0269】

(2) ヒト化抗体のヒトやマウスMASP-2 への親和性のBIAcore検出

$0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の抗体をProtein A チップ表面に捕捉し、捕捉時間を40秒間に、流速を $10 \mu\text{L}/\text{min}$ に設定し、ベースラインが安定になるまでチップを緩衝液で洗浄し、そして勾配希釈された抗原を流速 $30 \mu\text{L}/\text{min}$ でチップを流し、結合時間を120秒間に、解離時間を600秒間に設定し、フィッティングして平衡解離定数 (KD) を得た。親和性測定数値を表10に示した。

50

【表 10】

表 10、MASP-2 抗体のMASP-2 へのアフィニティー

MASP-2 抗体	ヒト MASP-2 -D4-6			マウス MASP-2 -D4-6		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
h16B11 H1K1	3.26E+06	3.77E-07	1.16E-13	4.66E+06	1.38E-02	2.95E-09
h16B11 H1K2	5.00E+06	1.46E-06	2.92E-13	9.36E+06	1.18E-01	1.26E-08
h16B11 H1K3	6.35E+06	1.91E-07	3.01E-14	6.88E+06	3.71E-02	5.39E-09
h16B11 H1K4	4.33E+06	4.97E-05	1.15E-11	5.00E+06	8.47E-03	1.69E-09
h16B11 H1K5	3.81E+06	1.40E-04	3.69E-11	6.24E+06	6.42E-02	1.03E-08
h16B11 H1K6	4.60E+06	5.74E-05	1.25E-11	5.88E+06	2.16E-02	3.68E-09
h16B11 H2K1	4.91E+06	3.35E-05	6.83E-12	4.75E+06	1.44E-02	3.04E-09
h16B11 H2K2	4.66E+06	1.41E-04	3.02E-11	6.91E+06	8.71E-02	1.26E-08
h16B11 H2K3	5.23E+06	5.04E-05	9.63E-12	5.54E+06	3.42E-02	6.18E-09
h16B11 H2K4	4.23E+06	5.14E-05	1.22E-11	4.78E+06	8.63E-03	1.81E-09
h16B11 H2K5	3.88E+06	1.34E-04	3.46E-11	6.10E+06	5.95E-02	9.76E-09
h16B11 H2K6	4.67E+06	6.30E-05	1.35E-11	5.44E+06	2.25E-02	4.13E-09
h16B11 H3K1	3.61E+06	1.21E-04	3.34E-11	6.97E+06	6.73E-02	9.65E-09
h16B11 H3K2	3.51E+06	6.77E-04	1.93E-10	1.43E+09	2.76E+01	1.93E-08
h16B11 H3K3	3.63E+06	1.66E-04	4.57E-11	1.23E+07	1.90E-01	1.54E-08
h16B11 H3K4	2.97E+06	1.20E-04	4.03E-11	5.26E+06	6.06E-02	1.15E-08
h16B11 H3K5	3.04E+06	5.66E-04	1.87E-10	2.76E+06	9.55E-02	3.47E-08
h16B11 H3K6	3.07E+06	1.74E-04	5.66E-11	8.07E+06	1.80E-01	2.22E-08

10

20

【0270】

実施例 8、志賀毒素 2 誘導マウス溶血性尿毒症症候群モデル

STX2 の cDNA プラスミド (Sino Biological、カタログ番号: E G 4 0 0 1 9 - G) を鋳型として、E. coli O157:H7 の STX2A (Arg 23 - Lys 319) 及び STX2B (Ala 20 - Asp 89) 遺伝子断片をそれぞれ PCR 増幅し、原核発現プラスミドにクローニングし、そのうち、精製を容易にするために STX2A タンパク質 N 末端に twin strep タグを融合させ、また、両者の間にエンテロキナーゼ切断部位 DDDDK を追加した。構築された STX2 発現プラスミドを TG1 大腸菌コンピテントセルに形質転換し、モノクローンを選択し、細菌培地に入れ、IPTG を加えて一晚誘導し、培養し、細菌を収集し、PPB 及び 5mM MgSO₄ 溶液を順に添加し、細菌細胞壁を溶解し、遠心分離し、ペリプラズム腔内のタンパク質発現溶液を収集し、Strep-Tactin X (Sino HaiGene、カタログ番号: C 0 4 0 2) により精製して志賀毒素 STX2 タンパク質を得、タンパク質収集液に EK エンテロキナーゼを添加し、25℃で一晚インキュベートし、twin strep タグを切断した。

30

40

【0271】

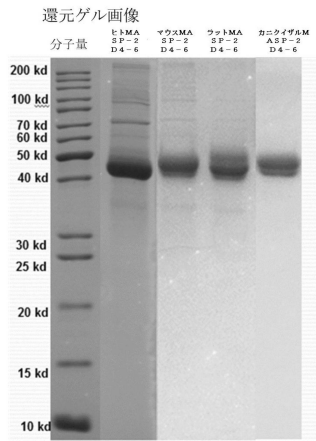
18g 程度の C57 BL/6 マウスを選び、MASP-2 抗体 0mg/kg、3mg/kg、10mg/kg 及び 30mg/kg などの 4 つの用量群に分け、各群に 7 匹を配布した。あらかじめ 2 時間前に抗 MASP-2 抗体 h16B11 H2K4 (100µl) を尾静脈に注射し、LPS (5µg/匹、L6136-Sigma) 及び STX2 (10ng/匹) を腹腔内に注射した。投与後 60 時間からマウスの生存率をモニタリングし始め、HUS 病理の昏睡段階に達すると処刑した。結果を図 12 に示し、抗 MASP-2 抗体は、マウスの生存期間を明らかに延長することができ、かつ用量依存的であっ

50

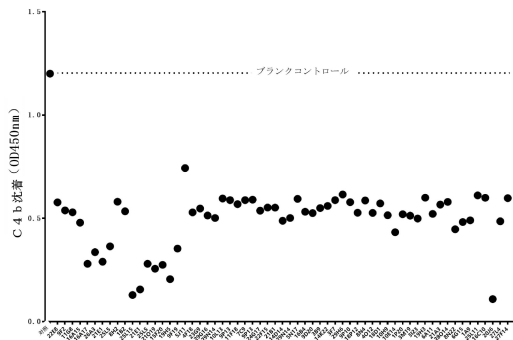
た。

【図面】

【図 1】

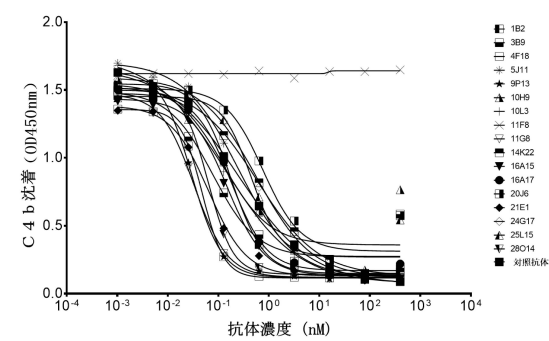


【図 2】

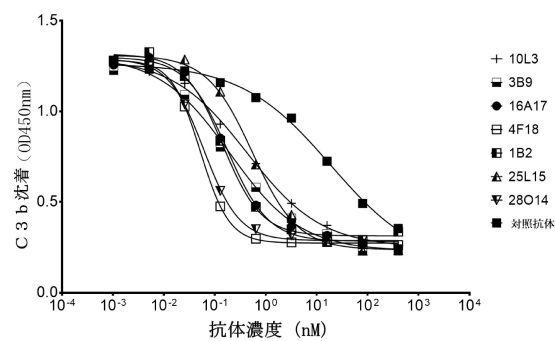


10

【図 3】



【図 4】



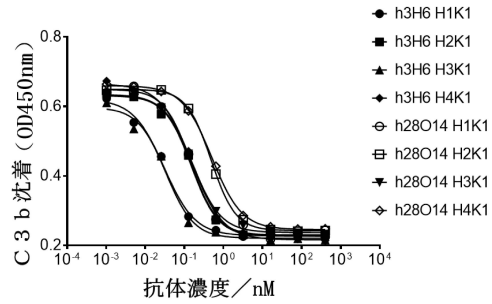
20

30

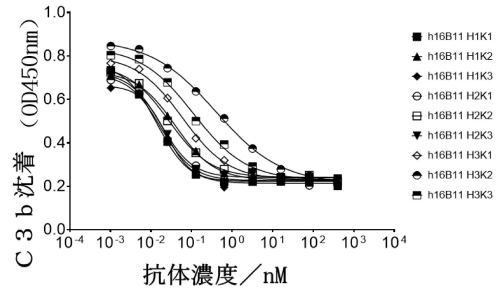
40

50

【図 10 A】

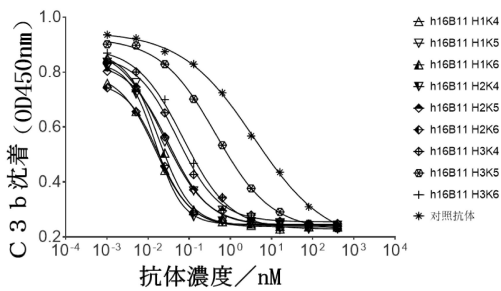


【図 10 B】

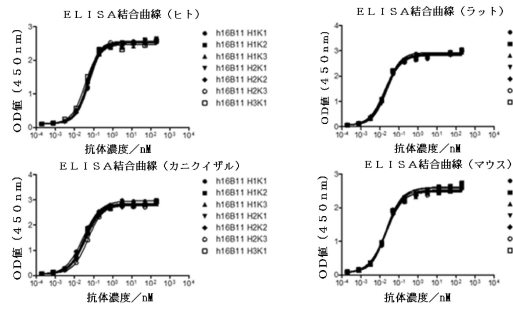


10

【図 10 C】

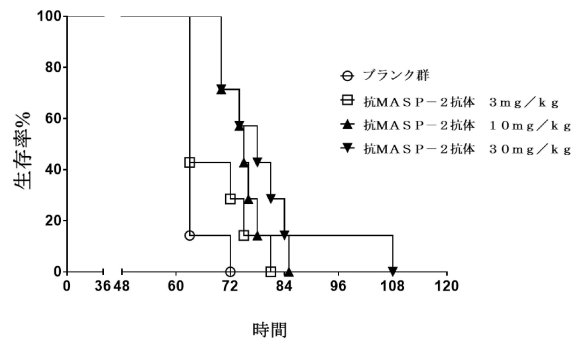


【図 11】



20

【図 12】



30

【配列表】

2023554081000001.app

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月16日(2023.6.16)

【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】

アミノ酸配列 SEQ ID NO. 7、8、9、17、18、26、27、28、36
 、37、38、46、47、60、65、66、67、79、85、86、94、95、
 96、104、105、113、114、126、127、128、136、137、1
 38、141、149、150、151、165、183、192又はその任意の変異体
 から選ばれる重鎖 CDR、及び／又は、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 12、13、
 14、21、22、23、31、32、33、41、42、43、50、51、52、5
 7、70、71、72、82、91、108、109、110、117、118、123
 、131、132、133、144、145、146、154、155、156、161
 、162、168、173、174、201、202、207、216又は任意の変異体
 から選ばれる軽鎖 CDR を含み、
 好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 7、26、36、65、94、126、
 136、149、又は、その任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR 1、アミノ酸配列 SE
 Q ID NO. 8、17、27、37、46、66、85、95、104、113、1
 27、137、150、165、183、192、又は、その任意の変異体から選ばれる
 重鎖 CDR 2、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 9、18、28、38、47、60、
 67、79、86、96、105、114、128、138、141、151、又は、そ
 の任意の変異体から選ばれる重鎖 CDR 3、及び／又は、アミノ酸配列 SEQ ID N
 O. 12、21、31、41、50、70、99、108、117、123、131、1
 44、154、161、201、216、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CD
 R 1、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 13、22、32、42、51、57、71、
 100、109、118、132、145、155、162、168、173、202、
 207、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR 2、アミノ酸配列 SEQ ID
 NO. 14、23、33、43、52、72、82、91、101、110、133、1
 46、156、174、又は、その任意の変異体から選ばれる軽鎖 CDR 3 を含み、
 より好ましくは、(1) それぞれ SEQ ID NO. 7、8、9 を含む重鎖 CDR 1、
 CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 12、13、1
 4 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、
 (2) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、18 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び
 CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 21、22、23 を含む軽鎖
 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、
 (3) それぞれ SEQ ID NO. 26、27、28 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及
 び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 31、32、33 を含む軽
 鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、
 (4) それぞれ SEQ ID NO. 36、37、38 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及
 び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 41、42、43 を含む軽
 鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、
 (5) それぞれ SEQ ID NO. 7、46、47 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び
 CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、52 を含む軽鎖
 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、
 (6) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、18 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び
 CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 21、57、23 を含む軽鎖

CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(7) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、60 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、52 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(8) それぞれ SEQ ID NO. 65、66、67 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 70、71、72 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(9) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、47 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、52 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(10) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、79 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 50、51、82 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(11) それぞれ SEQ ID NO. 36、85、86 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 41、42、43 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(12) それぞれ SEQ ID NO. 36、85、86 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 41、42、91 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(13) それぞれ SEQ ID NO. 94、95、96 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 99、100、101 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(14) それぞれ SEQ ID NO. 7、104、105 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 108、109、110 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(15) それぞれ SEQ ID NO. 26、113、114 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 117、118、33 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(16) それぞれ SEQ ID NO. 94、95、96 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 123、100、101 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(17) それぞれ SEQ ID NO. 126、127、128 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 131、132、133 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(18) それぞれ SEQ ID NO. 136、137、138 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 131、132、133 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(19) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、141 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 144、145、146 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(20) それぞれ SEQ ID NO. 149、150、151 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 154、155、156 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(21) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、9 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 161、162、14 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(22) それぞれ SEQ ID NO. 7、165、9 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、及び／又は、それぞれ SEQ ID NO. 144、168、14 を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 配列、

(23) それぞれ SEQ ID NO. 7、17、9 を含む重鎖 CDR 1、CDR 2 及び

10

20

30

40

50

C D R 3 配列、及び／又は、それぞれ S E Q I D N O . 1 4 4、1 7 3、1 7 4 を含
む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、

(2 4) それぞれ S E Q I D N O . 1 3 6、1 8 3、1 3 8 を含む重鎖 C D R 1、C
D R 2 及び C D R 3 配列、及び／又は、それぞれ S E Q I D N O . 2 1 6、1 3 2、
1 3 3 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、

(2 5) それぞれ S E Q I D N O . 1 2 6、1 9 2、1 2 8 を含む重鎖 C D R 1、C
D R 2 及び C D R 3 配列、及び／又は、それぞれ S E Q I D N O . 2 1 6、1 3 2、
1 3 3 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、

(2 6) それぞれ S E Q I D N O . 7、1 7、1 4 1 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2
及び C D R 3 配列、及び／又は、それぞれ S E Q I D N O . 2 0 1、2 0 2、1 4 6
を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、

(2 7) それぞれ S E Q I D N O . 7、1 7、1 4 1 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2
及び C D R 3 配列、及び／又は、それぞれ S E Q I D N O . 2 0 1、2 0 7、1 4 6
を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列、から選ばれる重鎖と軽鎖との C D R 組
み合わせを含む、M A S P - 2 に結合する抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 2】

アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5、1 5、2 4、3 4、4 4、5 3、5 8、6 3、
7 3、7 7、8 3、9 2、1 0 2、1 1 1、1 1 9、1 2 4、1 3 4、1 3 9、1 4 7、
1 5 7、1 6 3、1 6 9、1 7 5、1 7 7、1 7 9、1 8 1、1 8 4、1 8 6、1 8 8、
1 9 0、1 9 3、1 9 5、1 9 7 又はその任意の変異体から選ばれる重鎖可変領域、及び
／又は、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 0、1 9、2 9、3 9、4 8、5 5、6 1
、6 8、7 5、8 0、8 7、8 9、9 7、1 0 6、1 1 5、1 2 1、1 2 9、1 4 2、1
5 2、1 5 9、1 6 6、1 7 1、1 9 9、2 0 3、2 0 5、2 0 8、2 1 0、2 1 2、2
1 4 又はその任意の変異体から選ばれる軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5 又はその任意の変異体の重鎖可変領
域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 0 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域
を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 5 又はその任意の変異体の重鎖可変
領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 1 9 又はその任意の変異体の軽鎖可変領
域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 2 4 又はその任意の変異体の重鎖可変
領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 2 9 又はその任意の変異体の軽鎖可変領
域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 3 4 又はその任意の変異体の重鎖可変
領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 3 9 又はその任意の変異体の軽鎖可変領
域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 4 4 又はその任意の変異体の重鎖可変
領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 4 8 又はその任意の変異体の軽鎖可変領
域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5 3 又はその任意の変異体の重鎖可変
領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5 5 又はその任意の変異体の軽鎖可変領
域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 5 8 又はその任意の変異体の重鎖可変
領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 6 1 又はその任意の変異体の軽鎖可変領
域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 6 3 又はその任意の変異体の重鎖可変
領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 6 8 又はその任意の変異体の軽鎖可変領
域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 7 3 又はその任意の変異体の重鎖可変
領域、及び、アミノ酸配列 S E Q I D N O . 7 5 又はその任意の変異体の軽鎖可変領

10

20

30

40

50

好ましくは、アミノ酸配列SEQ ID NO. 186又はその任意の変異体の重鎖可

50

50

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 175 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 212 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 177 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 208 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 177 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 210 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 177 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 212 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 179 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 208 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 179 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 210 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含み、

好ましくは、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 179 又はその任意の変異体の重鎖可変領域、及び、アミノ酸配列 SEQ ID NO. 212 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の MASP-2 に結合する抗体又はその抗原結合部分を含む、二重特異的又は多重特異的分子。

【請求項 4】

前記抗体又はその抗原結合部分は、ヒト化されたものである、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分、或は、請求項 3 に記載の二重特異的又は多重特異的分子。

【請求項 5】

請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 3 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、或は、請求項 4 に記載の抗体又はその抗原結合部分或は二重特異的又は多重特異的分子をコードする核酸であって、

好ましくは、前記核酸は、SEQ ID NO. 6、16、25、35、45、54、59、64、74、78、84、93、103、112、120、125、135、140、148、158、164、170、176、178、180、182、185、187、189、191、194、196、198 又はその任意の変異体から選ばれる抗体重鎖可変領域核酸配列、及び／又は、SEQ ID NO. 11、20、30、40、49、56、62、69、76、81、88、90、98、107、116、122、130、143、153、160、167、172、200、204、206、209、211、213、215 又はその任意の変異体から選ばれる抗体軽鎖可変領域核酸配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 6 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 11 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 16 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 20 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 25 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 30 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 35 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID N

10

20

30

40

50

50

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 178 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 204 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

50

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 200 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 204 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 206 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 176 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 209 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

10

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 176 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 211 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 176 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 213 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 178 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 209 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

20

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 178 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 211 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 178 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 213 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 209 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

30

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 211 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含み、

より好ましくは、前記核酸は、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 180 又はその任意の変異体の重鎖可変領域ヌクレオチド配列、及び、ヌクレオチド配列 SEQ ID NO. 213 又はその任意の変異体の軽鎖可変領域ヌクレオチド配列を含む、核酸。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 7】

請求項 5 に記載の核酸又は請求項 6 に記載のベクターを含む、細胞。

40

【請求項 8】

請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 3 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、請求項 4 に記載の抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的又は多重特異的分子、請求項 5 に記載の核酸、請求項 6 に記載のベクター及び／又は請求項 7 に記載の細胞を含む、組成物。

【請求項 9】

抗炎症剤及び／又は鎮痛薬、抗再狭窄薬物、他の補体抑制剤、軟骨保護薬及び／又は痙攣抑制剤から選ばれる 1 種又は複数種の他の治療薬物をさらに含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

50

請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 3 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、請求項 4 に記載の抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的又は多重特異的分子、請求項 5 に記載の核酸分子、請求項 6 に記載のベクター、請求項 7 に記載の細胞、及び／又は、請求項 8 又は 9 に記載の組成物を含む、キット。

【請求項 11】

レクチン経路補体活性化に関連する疾患への診断、治療、又は、予防に使用されるため、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 3 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、請求項 4 に記載の抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的又は多重特異的分子、請求項 5 に記載の核酸、請求項 6 に記載のベクター、請求項 7 に記載の細胞及び／又は請求項 8 又は 9 に記載の組成物であって、

10

好ましくは、MASP-2 依存性補体活性化に関連する疾患は、MASP-2 依存補体による血管状況、虚血再灌流損傷、アテローム性動脈硬化症、炎症性胃腸疾患、肺部状況、インビトロ再灌流プロセス、骨格筋状況、腎臓状況、皮膚状況、臓器又は組織移植、神経系疾患又は損傷、血液疾患、泌尿生殖路状況、糖尿病、化学療法又は放射線療法、悪性腫瘍、内分泌障害、血液凝固障害、又は眼科の状況、細菌、真菌又はウイルス感染による補体活性化関連損傷及び疾患から選ばれ、

好ましくは、MASP-2 依存性補体活性化に関連する疾患は、自己免疫性炎症状況又は自己免疫疾患であり、好ましくは、自己免疫性炎症状況は、多発性硬化症（神経突起のミエリン被覆）、I 型真性糖尿病（膵臓）、橋本甲状腺炎（甲状腺）、悪性貧血（胃）、アジソン病（副腎）、重症筋無力症（神経筋接合部のアセチルコリン受容体）、関節リウマチ（関節裏側）、ブドウ膜炎（眼）、乾癬（皮膚）、ギラン・バレー症候群（神経細胞）、グレーブス病（甲状腺）、全身性自己免疫疾患としては、全身性紅斑性狼瘡、糸球体腎炎（glomerulonephritis）、皮膚筋炎、喘息、湿疹、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis）、接触性皮膚炎、その他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、鼻炎、扁平苔癬、天疱瘡（Pemphigus）、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、脈管炎（vasculitides）、紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、動脈硬化症、原発胆汁性肝硬変、及びネフローゼ症候群から選ばれ、

20

好ましくは、MASP-2 依存性補体活性化に関連する疾患は、炎症性腸疾患、例えば、セリアック病（coeliac disease）、直腸炎、好酸球増加胃腸炎、肥満細胞症、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び、食物関連アレルギーから選ばれる、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分、請求項 3 に記載の二重特異的又は多重特異的分子、請求項 4 に記載の抗体又はその抗原結合部分、或いは、二重特異的又は多重特異的分子、請求項 5 に記載の核酸、請求項 6 に記載のベクター、請求項 7 に記載の細胞及び／又は請求項 8 又は 9 に記載の組成物。

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/138447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07K 16/40(2006.01)i; C07K 16/46(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i; C12N 15/63(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K; C12N; A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT; WPABS; WPABSC; ENTXTC; DWPI; VEN; CNKI; ISI; ELSEVEVER; NCBI; PUBMED; GOOGLE; GenBank; EMBL; STN; 万方; WANFANG; 中国专利生物序列检索系统数据库, Chinese Patent Biological Sequence Retrieval System Database D: masp-2, 甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶2, 抗体, antibody, SEQ ID NOS: 5-14		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AU 2013201779 A1 (OMEROS CORP) 04 April 2013 (2013-04-04) see entire document	1-13 (in part)
A	AU 2011265532 A1 (UNIV LEICESTER et al.) 02 February 2012 (2012-02-02) see entire document	1-13 (in part)
A	WO 2012151481 A1 (OMEROS CORP et al.) 08 November 2012 (2012-11-08) see entire document	1-13 (in part)
A	WO 2019246367 A1 (OMEROS CORP) 26 December 2019 (2019-12-26) see entire document	1-13 (in part)
A	CN 102781471 A (OMEROS CORPORATION; UNIVERSITY OF LEICESTER) 14 November 2012 (2012-11-14) see entire document	1-13 (in part)
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 March 2022		Date of mailing of the international search report 16 March 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/138447

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

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/CN2021/138447

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:

- [1] Group 1: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 5 and 10, or having the sequences of 6 CDR regions. 10
- [2] Groups 2-4: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 15 and 19, 24 and 29, and 34 and 39, or having the sequences of 6 CDR regions.
- [3] Group 5: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 44 and 48, 58 and 61, 73 and 75, and 77 and 80, or having the sequences of 6 CDR regions.
- [4] Group 6: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 83 and 87, 83 and 89, or having the sequences of 6 CDR regions.
- [5] Groups 7-13: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 53 and 55, 63 and 68, 92 and 97, 102 and 106, 111 and 115, 119 and 121, 124 and 129, or having the sequences of 6 CDR regions. 20
- [6] Group 14: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 134 and 129 or the HCVR is selected from SEQ ID NOs: 181, 184, 186, 188, 190, 193, 195, and 197 and the LCVR is selected from SEQ ID NO: 214, or having the sequences of 6 CDR regions.
- [7] Group 15: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 139 and 142 or the HCVR is selected from SEQ ID NOs: 175, 177, and 179 and the LCVR is selected from SEQ ID NOs: 199, 203, 205, 208, 210, and 212, or having the sequences of 6 CDR regions.
- [8] Groups 16-17: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 147 and 152, 163 and 166, or having the sequences of 6 CDR regions.
- [9] Group 18: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 157 and 159, 169 and 171, or having the sequences of 6 CDR regions. 30
- [10] Group 19: claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR or the sequences of 6 CDR regions are different from those in the groups 1-18.
- [11] The common technical feature among the groups 1-19 is that the antibody or antigen binding portion thereof binds to masp-2; however, the prior art document AU2013201779A1 (published on 04 April 2013, see the claims) discloses an anti-MASP-2 human monoclonal antibody. Therefore, the technical feature cannot constitute a special technical feature distinguished from the prior art. No corresponding experimental data is provided in the description to prove that the antibody of group 19 can also bind to masp-2 and has the same function as the antibodies of groups 1-18. Therefore, the group 19 and groups 1-18 do not share a same or corresponding special technical feature and do not comply with PCT Rules 13.1 and 13.2. Regarding groups 1-18, it is known in the art that except a camel antibody, the binding of antibodies from other sources to antigens depends on a combined action of 6 CDRs, the 6 CDRs together constitute a functional unit, and different antibodies involved in groups 1-18 do not have exactly the same 6 CDR sequences, and therefore, the 18 groups of inventions do not have a special technical feature that makes a contribution over the prior art, cannot be linked to each other, and do not comply with PCT Rules 13.1 and 13.2. 40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/138447

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

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.: **claims 1-13 (in part), which set forth the technical solution relating to an antibody or antigen binding portion thereof of which a HCVR and a LCVR are respectively as shown in SEQ ID NOs: 5 and 10, or having the sequences of 6 CDR regions.**

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/138447

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
AU	2013201779	A1	04 April 2013	AU	2015270480	A1	21 January 2016
				AU	2015270480	B2	28 September 2017
				AU	2013201779	B2	07 January 2016
AU	2011265532	A1	02 February 2012	AU	2011265532	B2	24 April 2014
WO	2012151481	A1	08 November 2012	RU	2020120539	A	23 December 2021
				DK	2704743	T3	25 May 2020
				AU	2012250627	A1	21 March 2013
				AU	2012250627	B2	07 January 2016
				CA	3131223	A1	08 November 2012
				ZA	201308943	B	27 May 2015
				KR	20180086298	A	30 July 2018
				KR	102024016	B1	04 November 2019
				PL	2704743	T3	24 August 2020
				BR	112013028429	A2	21 July 2020
				IL	229208	A	25 March 2021
				KR	20160087917	A	22 July 2016
				KR	101882830	B1	31 July 2018
				HR	P20200887	T1	04 September 2020
				EP	3725811	A2	21 October 2020
				EP	3725811	A3	27 January 2021
				RS	60541	B1	31 August 2020
				NZ	715226	A	28 July 2017
				MX	361175	B	29 November 2018
				NZ	733310	A	24 December 2021
				US	2019119402	A1	25 April 2019
				US	10683367	B2	16 June 2020
				ME	03755	B	20 April 2021
				CL	2013003140	A1	23 May 2014
				US	2016002349	A1	07 January 2016
				US	9475885	B2	25 October 2016
				CA	2832871	A1	08 November 2012
				CA	2832871	C	15 January 2019
				LT	2704743	T	10 September 2020
				JP	2020097630	A	25 June 2020
				RU	2013153527	A	10 June 2015
				RU	2636038	C2	17 November 2017
				US	2021054099	A1	25 February 2021
				IN	3354KOLNP2013	A	14 February 2014
				CA	3025762	A1	08 November 2012
				CA	3025762	C	09 November 2021
				JP	2014515922	A	07 July 2014
				JP	5891298	B2	22 March 2016
				PT	2704743	T	17 June 2020
				MX	322982	B	22 August 2014
				MX	333580	B	29 September 2015
				MX	335511	B	03 December 2015
				CN	107011443	A	04 August 2017
				HU	E049154	T2	28 September 2020
				IL	229208	D0	30 January 2014
				RU	2017137872	A3	30 April 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/138447

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019246367	A1	26 December 2019	RU	2017137872	A	30 April 2019
				RU	2725958	C2	07 July 2020
				JP	2018123148	A	09 August 2018
				AU	2019288459	A1	04 February 2021
				AU	2019288459	A2	18 March 2021
				EP	3836965	A1	23 June 2021
				US	2020140570	A1	07 May 2020
				KR	20210024003	A	04 March 2021
				EA	202190106	A1	13 April 2021
				CL	2020003324	A1	23 April 2021
				IL	279588	D0	01 March 2021
				CN	112638417	A	09 April 2021
				BR	112020025841	A2	23 March 2021
				PH	12020552188	A1	28 June 2021
				JP	2021527698	A	14 October 2021
				SG	11202012627U	A	28 January 2021
				CA	3104083	A1	26 December 2019
				JO	P20200328	A1	22 December 2019
CN	102781471	A	14 November 2012	KR	20120099680	A	11 September 2012
				KR	101759895	B1	20 July 2017
				NZ	624065	A	30 October 2015
				SI	2488203	T1	31 July 2017
				MX	354028	B	08 February 2018
				EP	2488203	A1	22 August 2012
				EP	2488203	A4	14 August 2013
				EP	2488203	B1	07 December 2016
				ES	2617920	T3	20 June 2017
				CA	2777845	A1	21 April 2011
				CA	2777845	C	01 August 2017
				US	2018291112	A1	11 October 2018
				KR	20170086131	A	25 July 2017
				KR	101788040	B1	19 October 2017
				MX	2012004343	A	22 May 2012
				MX	344322	B	13 December 2016
				HU	E030897	T2	28 June 2017
				NZ	599906	A	30 May 2014
				BR	112012008970	A2	10 December 2019
				JP	2013508301	A	07 March 2013
				JP	5911804	B2	27 April 2016
				RU	2012118506	A	27 November 2013
				RU	2600876	C2	27 October 2016
				US	2017233494	A1	17 August 2017
				LT	2488203	T	25 May 2017
				US	2014205598	A1	24 July 2014
				PT	2488203	T	10 March 2017
				JP	2015063567	A	09 April 2015
				CY	1118696	T1	12 July 2017
				CN	106390117	A	15 February 2017
				US	2011091450	A1	21 April 2011
				US	8652477	B2	18 February 2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

International application No.

PCT/CN2021/138447

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 3150635 A2	05 April 2017
		EP 3150635 A3	21 June 2017
		AU 2010306581 A1	10 May 2012
		AU 2010306581 A2	10 May 2012
		AU 2010306581 B2	19 March 2015
		WO 2011047346 A1	21 April 2011
		CA 2971474 A1	21 April 2011
		DK 2488203 T3	13 March 2017
		PL 2488203 T3	31 August 2017

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/138447

A. 主题的分类 C07K 16/40(2006.01)i; C07K 16/46(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i; C12N 15/63(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07K; C12N; A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNTXT; WPABS; WPABSC; ENTXTC; DWPI; VEN; CNKI; ISI; ELSEVEER; NCBI; PUBMED; GOOGLE; GenBank; EMBL; STN; 万方; 中国专利生物序列检索系统数据库, 检索词: masp-2, 甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶2, 抗体, antibody, SEQ ID NOS: 5-14		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	AU 2013201779 A1 (OMEROS CORP) 2013年4月4日 (2013 - 04 - 04) 参见全文	1-13 (部分)
A	AU 2011265532 A1 (UNIV LEICESTER等) 2012年2月2日 (2012 - 02 - 02) 参见全文	1-13 (部分)
A	WO 2012151481 A1 (OMEROS CORP等) 2012年11月8日 (2012 - 11 - 08) 参见全文	1-13 (部分)
A	WO 2019246367 A1 (OMEROS CORP) 2019年12月26日 (2019 - 12 - 26) 参见全文	1-13 (部分)
A	CN 102781471 A (奥默罗斯公司, 莱斯特大学) 2012年11月14日 (2012 - 11 - 14) 参见全文	1-13 (部分)
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2022年3月10日		2022年3月16日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		马岚 电话号码 86-(10)-62412181

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2021/138447
第I栏	核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)	
1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的: a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的: ☒ 附件C/ST. 25文本文件形式 ☐ 纸件或图形文件形式 b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的: c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的: ☐ 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a)) ☐ 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段) 2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。 3. 补充意见:		

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/138447

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第I页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

- [1] 组1：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:5和10所示或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [2] 组2-4：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:15和19、24和29、34和39所示或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [3] 组5：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:44和48、58和61、73和75、77和80所示或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [4] 组6：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:83和87、83和89所示或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [5] 组7-13：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:53和55、63和68、92和97、102和106、111和115、119和121、124和129所示或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [6] 组14：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:134和129或HCVR选自SEQ ID NO:181、184、186、188、190、193、195、197和LCVR选自SEQ ID NO:214或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [7] 组15：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:139和142所示或HCVR选自SEQ ID NO:175、177、179和LCVR选自SEQ ID NO:199、203、205、208、210、212或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [8] 组16-17：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:147和152、163和166所示或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [9] 组18：权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:157和159、169和171所示或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案；
- [10] 组19：权利要求1-13（部分），请求保护HCVR和LCVR或其6个CDR区序列不同于组1-18的抗体或其抗原结合部分的技术方案。
- [11] 组1-19之间共同的技术特征是所述抗体或其抗原结合部分都与MASP-2结合，但现有技术文献AU2013201779A1（公开日2013年4月4日，参见权利要求书）中公开了抗MASP-2的人单克隆抗体，因此上述技术特征不能构成与现有技术进行区别的特定技术特征。由于说明书中并没有给出相应的实验数据证明组19的抗体也能与MASP-2结合，与组1-18的抗体具有相同的功能，因此组19与组1-18之间不具备相同或相应的特定技术特征，不符合PCT实施细则13.1和13.2的规定。对于组1-18，由于本领域已知除骆驼抗体外，其他来源的抗体与抗原的结合需要依赖于6个CDR的共同作用，6个CDR共同构成了其功能单元，组1-18涉及的不同抗体相互之间并不具备完全相同的6个CDR序列，因此上述18组发明相互之间也不具备对现有技术做出贡献的特定技术特征，不能相互关联，不符合PCT实施细则13.1和13.2的规定。

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2021/138447
第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第I页第3项)		
1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。 2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。 3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求； 4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 权利要求1-13（部分），请求保护涉及HCVR和LCVR分别如SEQ ID NO:5和10所示或具有其6个CDR区序列的抗体或其抗原结合部分的技术方案		10
对异议的意见	☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。 ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。 ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。	20
		30
		40

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/138447

检索报告引用的专利文件				同族专利			
公布日 (年/月/日)				公布日 (年/月/日)			
AU	2013201779	A1	2013年4月4日	AU	2015270480	A1	2016年1月21日
				AU	2015270480	B2	2017年9月28日
				AU	2013201779	B2	2016年1月7日
AU	2011265532	A1	2012年2月2日	AU	2011265532	B2	2014年4月24日
WO	2012151481	A1	2012年11月8日	RU	2020120539	A	2021年12月23日
				DK	2704743	T3	2020年5月25日
				AU	2012250627	A1	2013年3月21日
				AU	2012250627	B2	2016年1月7日
				CA	3131223	A1	2012年11月8日
				ZA	201308943	B	2015年5月27日
				KR	20180086298	A	2018年7月30日
				KR	102024016	B1	2019年11月4日
				PL	2704743	T3	2020年8月24日
				BR	112013028429	A2	2020年7月21日
				IL	229208	A	2021年3月25日
				KR	20160087917	A	2016年7月22日
				KR	101882830	B1	2018年7月31日
				HR	P20200887	T1	2020年9月4日
				EP	3725811	A2	2020年10月21日
				EP	3725811	A3	2021年1月27日
				RS	60541	B1	2020年8月31日
				NZ	715226	A	2017年7月28日
				MX	361175	B	2018年11月29日
				NZ	733310	A	2021年12月24日
				US	2019119402	A1	2019年4月25日
				US	10683367	B2	2020年6月16日
				ME	03755	B	2021年4月20日
				CL	2013003140	A1	2014年5月23日
				US	2016002349	A1	2016年1月7日
				US	9475885	B2	2016年10月25日
				CA	2832871	A1	2012年11月8日
				CA	2832871	C	2019年1月15日
				LT	2704743	T	2020年9月10日
				JP	2020097630	A	2020年6月25日
				RU	2013153527	A	2015年6月10日
				RU	2636038	C2	2017年11月17日
				US	2021054099	A1	2021年2月25日
				IN	3354KOLNP2013	A	2014年2月14日
				CA	3025762	A1	2012年11月8日
				CA	3025762	C	2021年11月9日
				JP	2014515922	A	2014年7月7日
				JP	5891298	B2	2016年3月22日
				PT	2704743	T	2020年6月17日
				MX	322982	B	2014年8月22日
				MX	333580	B	2015年9月29日
				MX	335511	B	2015年12月3日
				CN	107011443	A	2017年8月4日
				HU	E049154	T2	2020年9月28日
				IL	229208	DO	2014年1月30日
				RU	2017137872	A3	2019年4月30日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/138447

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2019246367 A1 2019年12月26日		RU 2017137872 A	2019年4月30日
		RU 2725958 C2	2020年7月7日
		JP 2018123148 A	2018年8月9日
		AU 2019288459 A1	2021年2月4日
		AU 2019288459 A2	2021年3月18日
		EP 3836965 A1	2021年6月23日
		US 2020140570 A1	2020年5月7日
		KR 20210024003 A	2021年3月4日
		EA 202190106 A1	2021年4月13日
		CL 2020003324 A1	2021年4月23日
		IL 279588 D0	2021年3月1日
		CN 112638417 A	2021年4月9日
		BR 112020025841 A2	2021年3月23日
		PH 12020552188 A1	2021年6月28日
		JP 2021527698 A	2021年10月14日
		SG 11202012627U A	2021年1月28日
		CA 3104083 A1	2019年12月26日
		JO P20200328 A1	2019年12月22日
CN 102781471 A 2012年11月14日		KR 20120099680 A	2012年9月11日
		KR 101759895 B1	2017年7月20日
		NZ 624065 A	2015年10月30日
		SI 2488203 T1	2017年7月31日
		MX 354028 B	2018年2月8日
		EP 2488203 A1	2012年8月22日
		EP 2488203 A4	2013年8月14日
		EP 2488203 B1	2016年12月7日
		ES 2617920 T3	2017年6月20日
		CA 2777845 A1	2011年4月21日
		CA 2777845 C	2017年8月1日
		US 2018291112 A1	2018年10月11日
		KR 20170086131 A	2017年7月25日
		KR 101788040 B1	2017年10月19日
		MX 2012004343 A	2012年5月22日
		MX 344322 B	2016年12月13日
		HU E030897 T2	2017年6月28日
		NZ 599906 A	2014年5月30日
		BR 112012008970 A2	2019年12月10日
		JP 2013508301 A	2013年3月7日
		JP 5911804 B2	2016年4月27日
		RU 2012118506 A	2013年11月27日
		RU 2600876 C2	2016年10月27日
		US 2017233494 A1	2017年8月17日
		LT 2488203 T	2017年5月25日
		US 2014205598 A1	2014年7月24日
		PT 2488203 T	2017年3月10日
		JP 2015063567 A	2015年4月9日
		CY 1118696 T1	2017年7月12日
		CN 106390117 A	2017年2月15日
		US 2011091450 A1	2011年4月21日
		US 8652477 B2	2014年2月18日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际申请号

PCT/CN2021/138447

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 3150635 A2	2017年4月5日
		EP 3150635 A3	2017年6月21日
		AU 2010306581 A1	2012年5月10日
		AU 2010306581 A2	2012年5月10日
		AU 2010306581 B2	2015年3月19日
		WO 2011047346 A1	2011年4月21日
		CA 2971474 A1	2011年4月21日
		DK 2488203 T3	2017年3月13日
		PL 2488203 T3	2017年8月31日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

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	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 0 7 K	16/40 (2006.01)	C 0 7 K	16/40	
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	5/38 (2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	5/38	
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/08 (2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 K	35/12 (2015.01)	A 6 1 P	21/04	
		A 6 1 P	7/00	
		A 6 1 P	1/16	
		A 6 1 K	35/12	

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,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,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

(72)発明者 徐 剛
中華人民共和国、6 1 0 2 1 9、四川省成都市双流区成都天府国际生物城中路 1 8 号 D 2 号楼

(72)発明者 王 常玉
中華人民共和国、6 1 0 2 1 9、四川省成都市双流区成都天府国际生物城中路 1 8 号 D 2 号楼

(72)発明者 張 国惠
中華人民共和国、6 1 0 2 1 9、四川省成都市双流区成都天府国际生物城中路 1 8 号 D 2 号楼

F ターム (参考) 4B065 AA91X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46
4C084 AA13 AA19 NA05 NA14 ZA011 ZA082 ZA292 ZA331 ZA341 ZA361
ZA362 ZA451 ZA511 ZA541 ZA591 ZA661 ZA671 ZA751 ZA811 ZA831 ZA891
ZA921 ZA941 ZA961 ZA962 ZB071 ZB072 ZB081 ZB111 ZB112 ZB131 ZB151
ZB211 ZB261 ZB331 ZB351 ZC031 ZC061 ZC081 ZC351 ZC411 ZC541
4C085 AA14 AA16 CC23 DD62 EE01 EE03
4C087 AA01 AA03 BB63 CA04 CA12 MA02 NA14 ZA01 ZA33 ZA34
ZA36 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA83 ZA89
ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB33
ZB35 ZC03 ZC06 ZC08 ZC35 ZC41 ZC54
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26