

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成29年8月10日 (2017.8.10)

【公表番号】特表2016-526393(P2016-526393A)

【公表日】平成28年9月5日 (2016.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2016-053

【出願番号】特願2016-525467(P2016-525467)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 5/20 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 M 1/34 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 5/20

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 M	1/34	F
C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/06	

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年6月28日(2017.6.28)

## 【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】

軽鎖可変ドメインを含む軽鎖及び重鎖可変ドメインを含む重鎖を含む単離された抗C1q抗体であって、

(i) 軽鎖可変ドメインが、配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含み、かつ

(ii) 重鎖可変ドメインが、配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-H3を含む、抗体。

【請求項 2】

配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインをさらに含む、請求項1に記載の抗体。

【請求項 3】

配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインをさらに含む、請求項1又は2に記載の抗体。

【請求項 4】

マウス抗体である、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項5】

ヒト化又はキメラ抗体である、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項6】

ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株又はその子孫によって産生される単離されたマウス抗ヒトC1qモノクローナル抗体M1。

【請求項7】

ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体M1又はその抗C1q結合断片と同じC1qエピトープに本質的に結合する単離された抗C1q抗体。

【請求項8】

ヒト化抗体、キメラ抗体又はヒト抗体である、請求項7に記載の抗体。

【請求項9】

二重特異性抗体である、請求項1～5及び7のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項10】

脳透過性を増加させるように操作されている、請求項1～5、7及び9のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項11】

第1の抗原及び第2の抗原を認識する二重特異性抗体である、請求項1～5、7及び9～10のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項12】

第1の抗原がC1qタンパク質であり、第2の抗原が血液脳関門を横断する輸送を促進する抗原である、請求項11に記載の抗体。

【請求項13】

第2の抗原が、トランスフェリン受容体(TR)、インスリン受容体(HIR)、インスリン様増殖因子受容体(IGFR)、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質1及び2(LPR-1及び2)、ジフテリア毒素受容体、CRM197、ラマ単ドメイン抗体、TMEM30(A)、タンパク質導入ドメイン、TAT、Syn-B、ペネトラチン、ポリアルギニンペプチド、angiopepペプチド並びにANG1005からなる群から選択される、請求項11又は12に記載の抗体。

【請求項14】

IgGクラスのものである、請求項1～5及び7のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項15】

IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>又はIgG<sub>4</sub>アイソタイプを有する、請求項14に記載の抗体。

【請求項16】

抗体断片である、請求項1～5及び7のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項17】

Fab、F(ab')<sub>2</sub>又はFab'断片である、請求項16に記載の抗体。

【請求項18】

抗体断片が、C1qに特異的に結合し、C1qの生物学的活性を中和する、請求項16又は17に記載の抗体。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか一項に記載の抗体をコードする核酸配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項20】

請求項19に記載のポリヌクレオチドを含む、単離された宿主細胞。

【請求項21】

ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞又はその子孫。

【請求項22】

請求項1～18のいずれか一項に記載の抗体及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項23】

補体活性化に関連する疾患の治療のための医薬の製造における、請求項1～18のいずれか一項に記載の抗体の使用。

【請求項24】

補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、請求項23に記載の使用。

【請求項25】

神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、請求項24に記載の使用。

【請求項26】

神経変性障害が、補体受容体3(CR3)/C3又は補体受容体CR1に依存性であるシナプス喪失に関連する、請求項24又は25に記載の使用。

【請求項27】

神経変性障害が、病理学的活性依存性のシナプス刈り込みに関連する、請求項24～26のいずれか一項に記載の使用。

【請求項28】

神経変性障害が、ミクログリアによるシナプス食作用に関連する、請求項24～27のいずれか一項に記載の使用。

【請求項29】

神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、緑内障、筋緊張性ジストロフィー、ダウン症候群、パーキンソン病及びハンチントン病からなる群から選択される、請求項24～28のいずれか一項に記載の使用。

【請求項30】

補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害である、請求項23に記載の使用。

【請求項31】

炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害が、糖尿病、肥満、関節リウマチ(RA)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性(AMD)、脈絡膜血管新生(CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、フォン・ヒッペル-リンダウ病、眼のヒストプラスマ症、視神経脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺病(COPD)、喘息並びに誤嚥性肺炎からなる群から選択される、請求項30に記載の使用。

【請求項32】

補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎及びウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される自己免疫疾患である、請求項23に記載の使用。

【請求項33】

請求項1～5及び7～18のいずれか一項に記載の抗体、及びそのような治療を必要とする個体において補体活性化に関連する疾患を治療又は予防するために該抗体を使用するための指示を含む添付文書を含むキット。

【請求項34】

補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、請求項33に記載のキット。

【請求項35】

神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、請求項34に記載のキット。

【請求項36】

神経変性障害が、補体受容体3(CR3)/C3又は補体受容体CR1に依存性であるシナプス喪失

に関連する、請求項34又は35に記載のキット。

【請求項 37】

神経変性障害が、病理学的活性依存性のシナプス刈り込みに関連する、請求項34～36のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 38】

神経変性障害が、ミクログリアによるシナプス食作用に関連する、請求項34～37のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 39】

神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、緑内障、筋緊張性ジストロフィー、ダウン症候群、パーキンソン病及びハンチントン病からなる群から選択される、請求項34～38のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 40】

補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害である、請求項33に記載のキット。

【請求項 41】

炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害が、糖尿病、肥満、関節リウマチ(RA)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性(AMD)、脈絡膜血管新生(CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、フォン・ヒッペル-リンドウ病、眼のヒストプラスマ症、視神経脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺窮迫症候群(COPD)、喘息並びに誤嚥性肺炎からなる群から選択される、請求項40に記載のキット。

【請求項 42】

補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎及びウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される自己免疫疾患である、請求項33に記載のキット。

【請求項 43】

請求項1～5及び7～18のいずれか一項に記載の抗体を含む診断用キット。

【請求項 44】

生物学的試料におけるシナプスを検出する方法であって、

- a)生物学的試料を請求項1～5及び7～18のいずれか一項に記載の抗体と接触させるステップ、及びb)シナプスに結合した抗体を検出し、それによって生物学的試料におけるシナプスを検出するステップを含む、方法。

【請求項 45】

ステップa)の前に、個体から生物学的試料を調製するステップをさらに含む、請求項44に記載の方法。

【請求項 46】

生物学的試料が、生検標本、組織又は細胞を含む、請求項44又は45に記載の方法。

【請求項 47】

抗体が、免疫蛍光顕微鏡法、免疫細胞化学、免疫組織化学、ELISA、FACS分析又は免疫沈降によって検出される、請求項44～46のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0239

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0239】

キットは、場合により、緩衝液及び解釈的情報などの追加の要素を提供することができる。通常、キットは、容器と、容器上又は容器に関連するラベル若しくは添付文書(単数又は複数)を含む。

本発明は以下の実施形態を包含する：

- 1．軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインを含む単離された抗C1q抗体であって、軽鎖可変ドメインが、ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株若しくはその子孫によって産生されるモノクローナル抗体M1のHVR-L1、HVR-L2及びHVR-L3を含み、かつ/又は重鎖可変ドメインが、ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株若しくはその子孫によって産生されるモノクローナル抗体M1のHVR-H1、HVR-H2及びHVR-H3を含む、抗体。
- 2．C1qタンパク質に特異的に結合する単離された抗体であって、配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-L3からなる群から選択される軽鎖HVRを含み、かつ/又は配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-H3からなる群から選択される重鎖HVRを含む抗体。
- 3．配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L2及び配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含み、かつ/又は配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-H2及び配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-H3を含む、実施形態2に記載の抗体。
- 4．配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインをさらに含む、実施形態2又は3に記載の抗体。
- 5．配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインをさらに含む、実施形態2～4のいずれかに記載の抗体。
- 6．ヒトC1qとマウスC1qの両方に特異的に結合する、実施形態1～5のいずれかに記載の抗体。
- 7．ラットC1qに特異的に結合する、実施形態1～5のいずれかに記載の抗体。
- 8．ヒトC1q、マウスC1q及びラットC1qに特異的に結合する、実施形態1～5のいずれかに記載の抗体。
- 9．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約30nM未満～約100pM未満の範囲である、実施形態1～8のいずれかに記載の抗体。
- 10．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約30nM未満である、実施形態1～8のいずれかに記載の抗体。
- 11．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約20nM未満である、実施形態1～8のいずれかに記載の抗体。
- 12．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約10nM未満である、実施形態1～8のいずれかに記載の抗体。
- 13．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約5nM未満である、実施形態1～8のいずれかに記載の抗体。
- 14．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約1nM未満である、実施形態1～8のいずれかに記載の抗体。
- 15．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約100pM未満である、実施形態1～8のいずれかに記載の抗体。
- 16．C1qに特異的に結合し、C1qの生物学的活性を中和する、実施形態1～15のいずれかに記載の抗体。
- 17．前記生物学的活性が、(1)自己抗体へのC1q結合、(2)C1rへのC1q結合、(3)C1sへのC1q結合、(4)ホスファチジルセリンへのC1q結合、(5)ペントラキシン-3へのC1q結合、(6)C反応性タンパク質(CRP)へのC1q結合、(7)球形C1q受容体(gC1qR)へのC1q結合、(8)補体受容体1(CR1)へのC1q結合、(9)ベータ-アミロイドへのC1q結合又は(10)カルレティキュリン

へのC1q結合である、実施形態16に記載の抗体。

18. 前記生物学的活性が、(1)古典的補体活性化経路の活性化、(2)抗体及び補体依存性細胞傷害の活性化、(3)CH50溶血、(4)シナプス喪失、(5)B細胞抗体産生、(6)樹状細胞成熟、(7)T細胞増殖、(8)サイトカイン産生、(9)ミクログリア活性化、(10)アルサス反応、(11)シナプス又は神経終末の食作用、又は(12)補体受容体3(CR3/C3)を発現する細胞の活性化である、実施形態16又は17に記載の抗体。

19. CH50溶血が、ヒト、マウス及び/又はラットCH50溶血を含む、実施形態18に記載の抗体。

20. 少なくとも50%、少なくとも80%又は少なくとも90%のCH50溶血を中和することができる、実施形態18又は19に記載の抗体。

21. 200ng/ml未満、100ng/ml未満、50ng/ml未満又は20ng/ml未満の用量で少なくとも50%のCH50溶血を中和することができる、実施形態18~20のいずれかに記載の抗体。

22. マウス抗体である、実施形態1~21のいずれかに記載の抗体。

23. ヒト化又はキメラ抗体である、実施形態1~21のいずれかに記載の抗体。

24. ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株又はその子孫によって産生される単離されたマウス抗ヒトC1qモノクローナル抗体M1。

25. ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体M1又はその抗C1q結合断片と同じC1qエピトープに本質的に結合する単離された抗C1q抗体。

26. C1qタンパク質に結合し、以下：

i. 配列番号1のアミノ酸残基196-226(配列番号16)、又は配列番号1のアミノ酸残基196-226(GLFQVVSGGMVLQLQQGDQVWVEKDPKKGHI)(配列番号16)に対応するC1qタンパク質鎖A(C1qA)のアミノ酸残基、

ii. 配列番号1のアミノ酸残基196-221(配列番号17)、又は配列番号1のアミノ酸残基196-221(GLFQVVSGGMVLQLQQGDQVWVEKDP)(配列番号17)に対応するC1qAのアミノ酸残基、

iii. 配列番号1のアミノ酸残基202-221(配列番号18)、又は配列番号1のアミノ酸残基202-221(SGGMVLQLQQGDQVWVEKDP)(配列番号18)に対応するC1qAのアミノ酸残基、

iv. 配列番号1のアミノ酸残基202-219(配列番号19)、又は配列番号1のアミノ酸残基202-219(SGGMVLQLQQGDQVWVEK)(配列番号19)に対応するC1qAのアミノ酸残基、並びに

v. 配列番号1のアミノ酸残基Lys219及び/若しくはSer202、又は配列番号1のLys219及び/若しくはSer202に対応するC1qAのアミノ酸残基

からなる群から選択されるアミノ酸残基内のC1qタンパク質の1つ以上のアミノ酸に結合する、単離された抗C1q抗体。

27. (a) 配列番号3のアミノ酸残基218-240(配列番号20)、又は配列番号3のアミノ酸残基218-240(WLAVNDYYDMVG IQGSDSVFSGF)(配列番号20)に対応するC1qタンパク質鎖C(C1qC)のアミノ酸残基、

(b) 配列番号3のアミノ酸残基225-240(配列番号21)、又は配列番号3のアミノ酸残基225-240(YDMVG IQGSDSVFSGF)(配列番号21)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(c) 配列番号3のアミノ酸残基225-232(配列番号22)、又は配列番号3のアミノ酸残基225-232(YDMVG IQG)(配列番号22)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(d) 配列番号3のアミノ酸残基Tyr225、又は配列番号3のアミノ酸残基Tyr225に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(e) 配列番号3のアミノ酸残基174-196(配列番号23)、又は配列番号3のアミノ酸残基174-196(HTANLCVLLYRSGVKVVTFCGHT)(配列番号23)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(f) 配列番号3のアミノ酸残基184-192(配列番号24)、又は配列番号3のアミノ酸残基184-192(RSGVKVVTFC)(配列番号24)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(g) 配列番号3のアミノ酸残基185-187、又は配列番号3のアミノ酸残基185-187(SGV)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(h) 配列番号3のアミノ酸残基Ser185、又は配列番号3のアミノ酸残基Ser185に対応するC1qCのアミノ酸残基

からなる群から選択されるアミノ酸残基内のC1qタンパク質の1つ以上のアミノ酸にさらに

結合する、実施形態26に記載の抗体。

28．C1qタンパク質に結合し、以下：

(a) 配列番号3のアミノ酸残基218-240(配列番号20)、又は配列番号3のアミノ酸残基218-240(WLAVNDYYDMVG IQGSDSVFSGF)(配列番号20)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(b) 配列番号3のアミノ酸残基225-240(配列番号21)、又は配列番号3のアミノ酸残基225-240(YDMVG IQGSDSVFSGF)(配列番号21)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(c) 配列番号3のアミノ酸残基225-232(配列番号22)、又は配列番号3のアミノ酸残基225-232(YDMVG IQG)(配列番号22)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(d) 配列番号3のアミノ酸残基Tyr225、又は配列番号3のアミノ酸残基Tyr225に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(e) 配列番号3のアミノ酸残基174-196(配列番号23)、又は配列番号3のアミノ酸残基174-196(HTANLCVLLYRSGVKVVTFCGHT)(配列番号23)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(f) 配列番号3のアミノ酸残基184-192(配列番号24)、又は配列番号3のアミノ酸残基184-192(RSGVKVVTFC)(配列番号24)に対応するC1qCのアミノ酸残基、

(g) 配列番号3のアミノ酸残基185-187、又は配列番号3のアミノ酸残基185-187(SGV)に対応するC1qCのアミノ酸残基、及び

(h) 配列番号3のアミノ酸残基Ser185、又は配列番号3のアミノ酸残基Ser185に対応するC1qCのアミノ酸残基

からなる群から選択されるアミノ酸残基内のC1qタンパク質の1つ以上のアミノ酸に結合する、単離された抗C1q抗体。

29．配列番号1に示されるヒトC1qAのアミノ酸残基Lys219とSer202又は配列番号1に示されるLys219とSer202に対応するヒトC1qAのアミノ酸、及び配列番号3に示されるヒトC1qCのアミノ酸残基Tyr225又は配列番号3に示されるTyr225に対応するヒトC1qCのアミノ酸残基に結合する、実施形態28に記載の抗体。

30．配列番号1に示されるヒトC1qAのアミノ酸残基Lys219又は配列番号1に示されるLys219に対応するヒトC1qAのアミノ酸残基、及び配列番号3に示されるヒトC1qCのアミノ酸残基Ser185又は配列番号3に示されるSer185に対応するヒトC1qCのアミノ酸残基に結合する、実施形態28に記載の抗体。

31．ヒト化抗体、キメラ抗体又はヒト抗体である、実施形態25～30のいずれかに記載の抗体。

32．ヒトC1qとマウスC1qの両方に特異的に結合する、実施形態25～31のいずれかに記載の抗体。

33．ラットC1qに特異的に結合する、実施形態25～31のいずれかに記載の抗体。

34．ヒトC1q、マウスC1q及びラットC1qに特異的に結合する、実施形態25～31のいずれかに記載の抗体。

35．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約30nM未満～約100pM未満の範囲である、実施形態25～34のいずれかに記載の抗体。

36．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約30nM未満である、実施形態25～34のいずれかに記載の抗体。

37．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約20nM未満である、実施形態25～34のいずれかに記載の抗体。

38．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約10nM未満である、実施形態25～34のいずれかに記載の抗体。

39．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約5nM未満である、実施形態25～34のいずれかに記載の抗体。

40．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約1nM未満である、実施形態25～34のいずれかに記載の抗体。

41．ヒトC1q及びマウスC1qについての解離定数( $K_D$ )が約100pM未満である、実施形態25～34のいずれかに記載の抗体。

42．C1qに特異的に結合し、C1qの生物学的活性を中和する、実施形態25～41のいずれか



に記載の抗体。

43．前記生物学的活性が、(1)自己抗体へのC1q結合、(2)C1rへのC1q結合、(3)C1sへのC1q結合、(4)ホスファチジルセリンへのC1q結合、(5)ペントラキシン-3へのC1q結合、(6)C反応性タンパク質(CRP)へのC1q結合、(7)球形C1q受容体(gC1qR)へのC1q結合、(8)補体受容体1(CR1)へのC1q結合、(9)ベータ-アミロイドへのC1q結合又は(10)カルレティキュリンへのC1q結合である、実施形態42に記載の抗体。

44．前記生物学的活性が、(1)古典的補体活性化経路の活性化、(2)抗体及び補体依存性細胞傷害の活性化、(3)CH50溶血、(4)シナプス喪失、(5)B細胞抗体産生、(6)樹状細胞成熟、(7)T細胞増殖、(8)サイトカイン産生、(9)ミクログリア活性化、(10)アルサス反応、(11)シナプス又は神経終末の食作用、又は(12)補体受容体3(CR3/C3)を発現する細胞の活性化である、実施形態42又は43に記載の抗体。

45．CH50溶血が、ヒト、マウス及び/又はラットCH50溶血を含む、実施形態44に記載の抗体。

46．少なくとも50%、少なくとも80%又は少なくとも90%のCH50溶血を中和することができる、実施形態44又は45に記載の抗体。

47．200ng/ml未満、100ng/ml未満、50ng/ml未満又は20ng/ml未満の用量で少なくとも50%のCH50溶血を中和することができる、実施形態44～46のいずれかに記載の抗体。

48．二重特異性抗体である、実施形態1～23及び25～47のいずれかに記載の抗体。

49．脳透過性を増加させるように操作されている、実施形態1～23及び25～47のいずれかに記載の抗体。

50．第1の抗原及び第2の抗原を認識する二重特異性抗体である、実施形態1～23及び25～47のいずれかに記載の抗体。

51．第1の抗原がC1qタンパク質であり、第2の抗原が血液脳関門を横断する輸送を促進する抗原である、実施形態50に記載の抗体。

52．第2の抗原が、トランスフェリン受容体(TR)、インスリン受容体(HIR)、インスリン様増殖因子受容体(IGFR)、低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質1及び2(LPR-1及び2)、ジフテリア毒素受容体、CRM197、ラマ単一ドメイン抗体、TMEM30(A)、タンパク質導入ドメイン、TAT、Syn-B、ペネトラチン、ポリアルギニンペプチド、angiopepペプチド並びにANG1005からなる群から選択される、実施形態50又は51に記載の抗体。

53．IgGクラスのものである、実施形態1～23及び25～47のいずれかに記載の抗体。

54．IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>又はIgG<sub>4</sub>アイソタイプを有する、実施形態53に記載の抗体。

55．抗体断片である、実施形態1～23及び25～47のいずれかに記載の抗体。

56．Fab、F(ab')<sub>2</sub>又はFab'断片である、実施形態55に記載の抗体。

57．抗体断片が、C1qに特異的に結合し、C1qの生物学的活性を中和する、実施形態55又は56に記載の抗体。

58．抗体断片が、その対応する全長抗体と比較してより良好な脳透過性を有する、実施形態55～57のいずれかに記載の抗体。

59．抗体断片が、その対応する全長抗体と比較してより短い半減期を有する、実施形態55～58のいずれかに記載の抗体。

60．実施形態1～59のいずれかに記載の抗体をコードする核酸配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

61．実施形態60に記載の核酸配列を含む、単離された宿主細胞。

62．ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞又はその子孫。

63．実施形態1～59のいずれかに記載の抗体及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

64．そのような治療を必要とする個体における補体活性化に関連する疾患を治療又は予防する方法であって、治療有効用量の実施形態1～59のいずれかに記載の抗体を投与することを含む方法。

65．補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、実施形態64に記載の方法。

66．神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、実施形態65に記

載の方法。

67．神経変性障害が、補体受容体3(CR3)/C3又は補体受容体CR1に依存性であるシナプス喪失に関連する、実施形態65又は66に記載の方法。

68．神経変性障害が、病理学的活性依存性のシナプス刈り込みに関連する、実施形態65～67のいずれかに記載の方法。

69．神経変性障害が、ミクログリアによるシナプス食作用に関連する、実施形態65～68のいずれかに記載の方法。

70．神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、緑内障、筋緊張性ジストロフィー、ダウン症候群、パーキンソン病及びハンチントン病からなる群から選択される、実施形態65～69のいずれかに記載の方法。

71．補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害である、実施形態64に記載の方法。

72．炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害が、糖尿病、肥満、関節リウマチ(RA)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性(AMD)、脈絡膜血管新生(CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、フォン・ヒッペル-リンダウ病、眼のヒストプラスマ症、視神経脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺窮迫症候群(COPD)、喘息並びに誤嚥性肺炎からなる群から選択される、実施形態71に記載の方法。

73．補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎及びウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される自己免疫疾患である、実施形態64に記載の方法。

74．実施形態1～59のいずれかに記載の抗体、及びそのような治療を必要とする個体において補体活性化に関連する疾患を治療又は予防するために該抗体を使用するための指示を含む添付文書を含むキット。

75．補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、実施形態74に記載のキット。

76．神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、実施形態75に記載のキット。

77．神経変性障害が、補体受容体3(CR3)/C3又は補体受容体CR1に依存性であるシナプス喪失に関連する、実施形態75又は76に記載のキット。

78．神経変性障害が、病理学的活性依存性のシナプス刈り込みに関連する、実施形態75～77のいずれかに記載のキット。

79．神経変性障害が、ミクログリアによるシナプス食作用に関連する、実施形態75～78のいずれかに記載のキット。

80．神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、緑内障、筋緊張性ジストロフィー、ダウン症候群、パーキンソン病及びハンチントン病からなる群から選択される、実施形態75～79のいずれかに記載のキット。

81．補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害である、実施形態74に記載のキット。

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

眼のヒストプラズマ症、視神経脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺窮迫症候群(COPD)、喘息並びに誤嚥性肺炎からなる群から選択される、実施形態81に記載のキット。

83．補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎及びウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される自己免疫疾患である、実施形態74に記載のキット。

84．実施形態1～59のいずれかに記載の抗体を含む診断用キット。

85．個体におけるシナプスを検出する方法であって、

a)実施形態1～59のいずれかに記載の抗体を個体に投与するステップ、及び

b)シナプスに結合した抗体を検出し、それによって個体におけるシナプスを検出するステップ

を含む、方法。

86．シナプスに結合した抗体が、陽電子放出断層撮影(PET)、X線コンピュータ断層撮影、単一光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)、コンピュータ断層撮影(CT)及びコンピュータ体軸断層撮影(CAT)からなる群から選択される画像技術を用いて検出される、実施形態85に記載の方法。

87．シナプスに結合した抗体の検出が、個体におけるシナプス数の定量的測定をもたらす、実施形態85又は86に記載の方法。

88．個体が神経変性疾患又は自己免疫疾患を有する、実施形態85～87のいずれかに記載の方法。

89．個体におけるシナプス数が、ある期間にわたって反復して測定され、個体におけるシナプスの喪失が経時的に検出される、実施形態85～88のいずれかに記載の方法。

90．経時的なシナプスの喪失が、神経変性疾患又は自己免疫疾患に対する治療の有効性についての尺度である、実施形態89に記載の方法。

91．生物学的試料におけるシナプスを検出する方法であって、

a)生物学的試料を実施形態1～59のいずれかに記載の抗体と接触させるステップ、及びb)シナプスに結合した抗体を検出し、それによって生物学的試料におけるシナプスを検出するステップ

を含む、方法。

92．ステップa)の前に、個体から生物学的試料を得るステップをさらに含む、実施形態91に記載の方法。

93．生物学的試料が、生検標本、組織又は細胞を含む、実施形態91又は92に記載の方法。

94．抗体が、免疫蛍光顕微鏡法、免疫細胞化学、免疫組織化学、ELISA、FACS分析又は免疫沈降によって検出される、実施形態91～93のいずれかに記載の方法。