

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7674399号
(P7674399)

(45)発行日 令和7年5月9日(2025.5.9)

(24)登録日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395 U
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
請求項の数 13 (全162頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-580950(P2022-580950)	(73)特許権者	522501959
(86)(22)出願日	令和3年6月18日(2021.6.18)		スタイドソン・(ベijing)・バイオファーマシューティカルズ・カンパニー・リミテッド
(65)公表番号	特表2023-532316(P2023-532316 A)		STAIDSON (BEIJING) BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.
(43)公表日	令和5年7月27日(2023.7.27)		中華人民共和国、100176 ベijingン、ベijingン・エコノミック・テクノロジーカル・ディベロップメント・エリア、ジンハイアー・ロード、ナンバー・36
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/100863		
(87)国際公開番号	WO2021/259160	(74)代理人	110001195
(87)国際公開日	令和3年12月30日(2021.12.30)		弁理士法人深見特許事務所
審査請求日	令和4年12月26日(2022.12.26)	(72)発明者	デュー, ピンシア
(31)優先権主張番号	PCT/CN2020/098081		中華人民共和国、100176 ベijing
(32)優先日	令和2年6月24日(2020.6.24)		最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
前置審査			

(54)【発明の名称】 C 5 A を特異的に認識する抗体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

(i) SEQ ID NO: 1 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 1、SEQ ID NO: 7 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 2、およびSEQ ID NO: 30 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 39 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 1、SEQ ID NO: 57 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 2、およびSEQ ID NO: 60 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 3を含むV_Lと、

(ii) SEQ ID NO: 2 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 1、SEQ ID NO: 8 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 2、およびSEQ ID NO: 31 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 40 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 1、SEQ ID NO: 57 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 2、およびSEQ ID NO: 61 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 3を含むV_Lと、

(iii) SEQ ID NO: 2 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 1、SEQ ID NO: 10 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 2、およびSEQ ID NO: 32 で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR 3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 1、SEQ ID NO: 57 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 2、およびSEQ ID NO: 61 で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR 3を含むV_Lと、

(x i i) S E Q I D N O : 2 で示されるアミノ酸配列を含む H C - C D R 1、S E Q I D N O : 26 で示されるアミノ酸配列を含む H C - C D R 2、および S E Q I D

50

NO : 32で示されるアミノ酸配列を含むHC - CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO : 42で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR1、SEQ ID NO : 57で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR2、およびSEQ ID NO : 61で示されるアミノ酸配列を含むLC - CDR3を含むV_Lと、
を含む、

分離された抗C5a抗体またはその抗原結合断片。

【請求項2】

(xiii) アミノ酸配列SEQ ID NO : 73またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 73と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 112またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 112と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むおよびV_Lと、

10

(xiv) アミノ酸配列SEQ ID NO : 75またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 75と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 114またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 114と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、

(xv) アミノ酸配列SEQ ID NO : 100またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 100と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 135またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 135と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、

(xvi) アミノ酸配列SEQ ID NO : 85またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 85と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 117またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 117と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、

20

(xvii) アミノ酸配列SEQ ID NO : 102またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 102と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 135またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 135と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、

(xviii) アミノ酸配列SEQ ID NO : 109またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 109と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 138またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 138と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、

30

(xix) アミノ酸配列SEQ ID NO : 110またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 110と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 139またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 139と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、

(xx) アミノ酸配列SEQ ID NO : 110またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 110と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 140またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 140と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、

(xxi) アミノ酸配列SEQ ID NO : 111またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 111と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 139またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 139と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、または

40

(xxii) アミノ酸配列SEQ ID NO : 111またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 111と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 140またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 140と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Lと、

(xxiii) アミノ酸配列SEQ ID NO : 76またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 76と少なくとも90%の配列同一性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO : 115またはアミノ酸配列SEQ ID NO : 115と少なく

50

とも 90% の配列同一性を有する変異体配列を含む V_L と、または

(x x i v) アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 0 5 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 0 5 と少なくとも 90% の配列同一性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 5 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 5 と少なくとも 90% の配列同一性を有する変異体配列を含む V_L と、

を含む、

請求項 1 に記載の分離された抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

前記抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片は F c 断片を含む、

請求項 1 または 2 に記載の分離された抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片。

10

【請求項 4】

前記抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片は全長 I g G 抗体である、

請求項 3 に記載の分離された抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

前記抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片は全長 I g G 1 または I g G 4 抗体である、

請求項 4 に記載の分離された抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 6】

前記抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片は、F a b、F a b'、F (a b) ' 2、F a b' - S H、一本鎖抗体 (s c F v)、F v 断片、d A b、F d、ナノ抗体、二本鎖抗体および線形抗体で構成されるグループから選ばれる、

20

請求項 1 または 2 に記載の分離された抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片をコードする、

核酸分子。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の核酸分子を含む、

ベクター。

【請求項 9】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片、請求項 7 に記載の核酸分子、または請求項 8 に記載のベクターを含む、
分離された宿主細胞。

30

【請求項 10】

a) 抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片を効果的に発現できる条件で、請求項 9 に記載の宿主細胞を培養することと、

b) 宿主細胞から、発現した抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片を取得することと、
を含む、

抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片の調製方法。

【請求項 11】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片、請求項 7 に記載の核酸分子、請求項 8 に記載のベクター、または請求項 9 に記載の分離された宿主細胞、および医薬的に許容されるベクターを含む、

40

医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の抗 C 5 a 抗体またはその抗原結合断片、請求項 7 に記載の核酸分子、請求項 8 に記載のベクター、または請求項 9 に記載の分離された宿主細胞、または請求項 11 に記載の医薬組成物の、

必要な個体を疾患または病態の治療するための医薬の調製における使用。

【請求項 13】

前記疾患または病態は、炎症反応症候群 (S I R S)、敗血症、重症敗血症、感染性シ

50

ヨック、虚血／再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌で構成されるグループから選ばれる。

請求項 1 2 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ASCII TEXTテキストファイルで配列表を提出する

以下に提出するASCII TEXTテキストファイルの内容は、全体の引用により本願に援用される。コンピュータ可読形式(CRF)の配列表(テキスト名: 202006095269__SEQLIST.txt、記録日: 2020.06.10、サイズ: 96.5KB)

【0002】

本願は、補体成分5a(C5a)を特異的に認識する抗体、その製造、および使用方法に関し、自己免疫疾患および／または炎症疾患、癌、痛み、移植関連疾患を治療するための使用を含む。

【背景技術】

【0003】

C5aは、アレルギー反応および炎症過程における活性ペプチドであり、補体カスケード反応でC5変換酵素により補体成分C5を切断することで形成される。C5aは、肥満細胞の脱顆粒、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)およびヒスタミンの放出を刺激し、更に、内皮細胞表面の接着因子の発現を増加させることにより、食細胞を感染および炎症部位に集める(Mollnes、T.E.et al.Blood 2002、100、1869~1877、Riedemann、N.C.et al.Immunity 2003、19、193~202)。いくつかの病理刺激の場合、例えば、移植後の異体移植拒絶および喘息の場合、C5aは、更に血管透過性を増加させる(Gueler、F.et al.J.Am.Soc.Nephrol.2008、19、2302~2312、Krug、N.et al.Am.J.Respir.Crit.CareMed.2001、164、1841~1843、Khan、M.A.et al.Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2013、110、6061~6066)。血清中のC5aのレベルについて多くの研究で検討されている。Lechnerらの1つの研究において、対照グループにおけるC5aのレベルは 8.34 ± 2.05 (ng/mL)であった(Lechner、J.et al.Immun.Ageing 2016、13、4)。他の研究によると、正常な状況で、アレルギー毒素の迅速な除去により、血漿中のC5aのレベルは非常に低いことが分かった(Oppermann、M.et al.Immunology 1994、82、516~521)。C5a(25nM)で処理した後、マウス皮質尿管細胞内のトランスフォーミング成長因子- β (TGF- β)のレベルは上昇し、これは、C5aが、腎線維化および腎瘢痕の形成につながることを表す(Boor、P.et al.J.Am.Soc.Nephrol.2007、18、1508~1515)。

【0004】

C5aは、有効な炎症促進分子であり、典型的なGタンパク質共役受容体(GPCR)C5aRI(CD88)に結合し、炎症促進シグナル経路の活性化を引き起こす(Li、R.et al.FASEB J.2013、27、855~864)。C5aRは、非骨髄細胞で臍帯血管内皮細胞(HUVEC)、ネズミ科皮膚、肝臓、肺、および腎近位尿管を広く発現する(Monsinjon、T.et al.FASEB J.2003、17、1003~1014、Gerard、C.et al.Annu.Rev.Immunol.1994、12、775~808、Haviland、D.L.et al.J.Immunol.1995、154、1861~1869)。また、研究によると、C

10

20

30

40

50

5 a R が、足細胞ではなく、糸球体内皮細胞で発現したことが証明され、これは、C 5 a が主に腎内皮細胞で蛋白尿を引き起こす可能性があることを表す (T s a i、I . J . e t t a l . C e l l . M o l . L i f e S c i . 2 0 1 5、7 2、3 1 5 7 ~ 3 1 7 1)。
【 0 0 0 5 】

従って、C 5 a を中和することにより C 5 a R との結合を遮断することは、C 5 a によって媒介される疾患および病態を治療する方法となる。特許出願 WO 2 0 1 1 0 6 3 9 8 0 では、ヒト C 5 a に対する抗体 I N a b 3 0 8 (I n f l a R x) が開示され、WO 2 0 1 2 0 8 8 2 4 7 では、C 5 a 抗体 M E D I - 7 8 1 4 (M e d I m m u n e) が開示され、U S 1 0 4 5 0 3 7 0 では、C 5 a 抗体 B N J 3 8 3 (A l e x i o n) が開示された。

10

【 0 0 0 6 】

本願で言及された全ての出版物、特許、特許出願、および開示された特許出願の公開内容は、引用の方式で全て本願に援用される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

一態様において、本願は、ヒト C 5 a におけるエピトープに特異的に結合できる分離された抗 C 5 a 抗体を提供し、ここで、前記分離された抗 C 5 a 抗体は、例えば、S E Q I D N O : 1 4 1 で示されるヒト C 5 a における 3 1 位の D 残基、3 2 位の E 残基、および 4 0 位の R 残基のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸残基に特異的に結合する。いくつかの実施例において、分離された抗 C 5 a 抗体は、例えば、S E Q I D N O : 1 4 1 で示されるヒト C 5 a における 3 1 ~ 4 0 位の残基に特異的に結合する。いくつかの実施例において、分離された抗 C 5 a 抗体は、1 つのエピトープに特異的に結合し、該エピトープは、(i) D G A C V N N D E T C E Q R A A R I S L G P R (S E Q I D N O : 1 4 5)、(i i) N D E T C E Q R A A R I S L G P R (S E Q I D N O : 1 4 6)、または (i i i) D E T C E Q R A A R (S E Q I D N O : 1 4 7) という配列内にあるか、前記配列で構成されるか、または前記配列を含む。いくつかの実施例において、分離された抗 C 5 a 抗体は、(i) D G A C V N N D E T C E Q R A A R I S L G P R (S E Q I D N O : 1 4 5)、(i i) N D E T C E Q R A A R I S L G P R (S E Q I D N O : 1 4 6)、または (i i i) D E T C E Q R A A R (S E Q I D N O : 1 4 7) という配列で構成されるか、または前記配列を含むポリペプチドに特異的に結合する。いくつかの実施例において、分離された抗 C 5 a 抗体のヒト C 5 a に結合する K d 値は、0 . 1 p M ~ 1 n M の結合である。

20

30

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施例において、上記いずれかの分離された抗 C 5 a 抗体は、配列 X₁ Y Y X₂ Q (S E Q I D N O : 6 7) を含む 1 つの重鎖相補決定領域 (H C - C D R) 1 (ただし、X₁ は D または N であり、X₂ は M または I である)、配列 L I R X₁ K X₂ X₃ G X₄ T X₅ X₆ X₇ A A S X₈ K G (S E Q I D N O : 6 8) を含む 1 つの H C - C D R 2 (ただし、X₁ は K または N であり、X₂ は A または V であり、X₃ は V、N、または I であり、X₄ は G、E、F、H、I、Q または R であり、X₅ は T、V または A であり、X₆ は Q、E、T または S であり、X₇ は Y または F であり、X₈ は V または L である)、および配列 R X₁ G P P G L X₂ (S E Q I D N O : 6 9) を含む 1 つの H C - C D R 3 (ただし、X₁ は A、L または V であり、X₂ は T、S または A である) を含む重鎖可変ドメイン (V_H) と、配列 R S S Q X₁ L L X₂ X₃ X₄ X₅ Y X₆ Y X₇ D (S E Q I D N O : 7 0) を含む 1 つの L C - C D R 1 (ただし、X₁ は S、R または N であり、X₂ は A、H または D であり、X₃ は S または T であり、X₄ は D または N であり、X₅ は G、A または R であり、X₆ は N、I、T、E または A であり、X₇ は I、M、L または V である)、配列 G X₁ S X₂ R A S (S E Q I D N O : 7 1) を含む 1 つの L C - C D R 2 (ただし、X₁ は G または A であり、X₂ は N または K である)、および配列 X₁ Q H X₂ X₃ L P X₄ T (S E Q I D N O : 7 2) を含む 1 つの L C - C D R 3 (ただ

40

50

し、 X_1 はLまたはMであり、 X_2 はRまたはKであり、 X_3 はAまたはVであり、 X_4 はPまたはLである)を含む軽鎖可変ドメイン(V_L)とを含む。

【0009】

いくつかの実施例において、SEQ ID NOs: 1~6のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NOs: 7~29のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 30~38のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含む V_H と、SEQ ID NOs: 39~56のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NOs: 57~59のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 60~66のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含む V_L とを含む分離された抗C5a抗体を提供する。

10

【0010】

いくつかの実施例において、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列を有する V_H 中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含む V_H と、SEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列を有する V_L 中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含む V_L とを含む分離された抗C5a抗体を提供する。

20

【0011】

いくつかの実施例において、(i) SEQ ID NO: 1で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 7で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 30で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含む V_H と、SEQ ID NO: 39で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 60で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含む V_L と、(ii) SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 8で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 31で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含む V_H と、SEQ ID NO: 40で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含む V_L と、(iii) SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 10で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含む V_H と、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含む V_L と、(iv) SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1

30

40

50

50

50

列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR1、SEQ ID NO: 21で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 53で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR1、SEQ ID NO: 59で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR2、およびSEQ ID NO: 65で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む分離された抗C5a抗体を提供する。

【0012】

いくつかの実施例において、上記いずれかの分離された抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73 ~ 111のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112 ~ 140のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、分離された抗C5a抗体は、(i)アミノ酸配列SEQ ID NO: 73を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 112を含むV_Lと、(ii)アミノ酸配列SEQ ID NO: 75を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 114を含むV_Lと、(iii)アミノ酸配列SEQ ID NO: 100を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 135を含むV_Lと、(iv)アミノ酸配列SEQ ID NO: 79を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 118を含むV_Lと、(v)アミノ酸配列SEQ ID NO: 85を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 117を含むV_Lと、(vi)アミノ酸配列SEQ ID NO: 88を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 126を含むV_Lと、(vii)アミノ酸配列SEQ ID NO: 93を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 116を含むV_Lと、(viii)アミノ酸配列SEQ ID NO: 97を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 116を含むV_Lと、(ix)アミノ酸配列SEQ ID NO: 77を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 132を含むV_Lと、(x)アミノ酸配列SEQ ID NO: 102を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 135を含むV_Lと、(xi)アミノ酸配列SEQ ID NO: 109を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 138を含むV_Lと、(xii)アミノ酸配列SEQ ID NO: 110を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 139を含むV_Lと、(xiii)アミノ酸配列SEQ ID NO: 110を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 140を含むV_Lと、(xiv)アミノ酸配列SEQ ID NO: 111を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 139を含むV_Lと、または(xv)アミノ酸配列SEQ ID NO: 111を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 140を含むV_Lとを含む。

【0013】

いくつかの実施例において、上記いずれかの分離された抗C5a抗体と競合的にC5aに結合する分離された抗C5a抗体を提供する。いくつかの実施例において、上記いずれかの分離された抗C5a抗体と同じエピトープに特異的に結合する分離された抗C5a抗体を提供する。

【0014】

いくつかの実施例において、上記いずれかの分離された抗C5a抗体はFc断片を含む。いくつかの実施例において、前記分離された抗C5a抗体は全長IgG抗体である。いくつかの実施例において、前記分離された抗C5a抗体は全長IgG1またはIgG4抗体である。いくつかの実施例において、前記分離された抗C5a抗体はキメラ、完全ヒト、またはヒト化のものである。いくつかの実施例において、前記分離された抗C5a抗体は、Fab、Fab'、F(ab)'₂、Fab'-SH、一本鎖抗体(scFv)、Fv断片、dAb、Fd、ナノ抗体、二本鎖抗体および線形抗体で構成されるグループから選ばれる抗原結合断片である。

【0015】

いくつかの実施例において、上記いずれかの抗 C 5 a 抗体をコードする分離された核酸分子を提供する。いくつかの実施例において、上記いずれかの核酸分子を含むベクターを提供する。いくつかの実施例において、上記いずれかの抗 C 5 a 抗体、上記いずれかの核酸分子、または上記いずれかのベクターを含む宿主細胞を提供する。いくつかの実施例において、a) 抗 C 5 a 抗体を効果的に発現する条件で、上記いずれかの宿主細胞を培養することと、b) 前記宿主細胞から、発現した抗 C 5 a 抗体を取得することを含む抗 C 5 a 抗体の調製方法を提供する。

【0016】

いくつかの実施例において、有効量の上記いずれかの抗 C 5 a 抗体を前記個体に投与することを含む必要な個体の疾患または病態の治療方法を提供する。いくつかの実施例において、上記いずれかの C 5 a 抗体または C 5 a 抗体を含む医薬組成物を用いて疾患または病態を治療する薬剤を調製する方法を提供する。いくつかの実施例において、前記疾患または病態は、炎症性、呼吸または自己免疫疾患または病態である。いくつかの実施例において、前記疾患または病態は、炎症反応症候群 (SIRS)、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血 / 再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew 病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌で構成されるグループから選ばれる。

【0017】

それと同時に、上記いずれかの抗 C 5 a 抗体を含む医薬組成物、試薬キットおよび生産製品を更に提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1A】図1A～図1Bに示される結果は、ELISA分析による例示的な抗 C 5 a 抗体とヒト組換え C 5 a または内因性 C 5 a との結合親和性である。図1Aは、Cab01、Cab03、Cab04、Cab05、Cab13またはCab15とヒト組換え C 5 a との結合曲線を示す。図1Bは、Cab01、Cab03、Cab04、Cab05、Cab13またはCab15とヒト内因性 C 5 a との結合曲線を示す。

【図1B】図1A～図1Bに示される結果は、ELISA分析による例示的な抗 C 5 a 抗体とヒト組換え C 5 a または内因性 C 5 a との結合親和性である。図1Aは、Cab01、Cab03、Cab04、Cab05、Cab13またはCab15とヒト組換え C 5 a との結合曲線を示す。図1Bは、Cab01、Cab03、Cab04、Cab05、Cab13またはCab15とヒト内因性 C 5 a との結合曲線を示す。

【図2A】図2Aに示される結果は、ELISA分析による最適化された全長 C 5 a 抗体 Cab05-IgG4、Cab35、Cab38またはCab42 (ヒトIgG1の形に再構築される) とヒト組換え C 5 a との結合親和性である。図2Bに示される結果は、ELISA分析による最適化された全長 C 5 a 抗体 Cab42、Cab44またはCab45 (ヒトIgG1の形に再構築される) とヒト組換え C 5 a との結合親和性である。図2Cに示される結果は、ELISA分析による全長 C 5 a 抗体 Cab01、Cab03、Cab05、Cab13 (ヒトIgG4の形に再構築される) または最適化された抗 C 5 a 抗体 Cab42-IgG1とカニクイザル C 5 a との結合親和性である。

【図2B】図2Aに示される結果は、ELISA分析による最適化された全長 C 5 a 抗体 Cab05-IgG4、Cab35、Cab38またはCab42 (ヒトIgG1の形に再構築される) とヒト組換え C 5 a との結合親和性である。図2Bに示される結果は、ELISA分析による最適化された全長 C 5 a 抗体 Cab42、Cab44またはCab45 (ヒトIgG1の形に再構築される) とヒト組換え C 5 a との結合親和性である。図2Cに示される結果は、ELISA分析による全長 C 5 a 抗体 Cab01、Cab03、Cab05、Cab13 (ヒトIgG4の形に再構築される) または最適化された抗 C 5 a 抗体 Cab42-IgG1とカニクイザル C 5 a との結合親和性である。

【図2C】図2Aに示される結果は、ELISA分析による最適化された全長 C 5 a 抗体

10

20

30

40

50

C a b 0 5 - I g G 4、C a b 3 5、C a b 3 8またはC a b 4 2（ヒトI g G 1の形に再構築される）とヒト組換えC 5 aとの結合親和性である。図2 Bに示される結果は、E L I S A分析による最適化された全長C 5 a抗体C a b 4 2、C a b 4 4またはC a b 4 5（ヒトI g G 1の形に再構築される）とヒト組換えC 5 aとの結合親和性である。図2 Cに示される結果は、E L I S A分析による全長C 5 a抗体C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 5、C a b 1 3（ヒトI g G 4の形に再構築される）または最適化された抗C 5 a抗体C a b 4 2 - I g G 1とカニクイザルC 5 aとの結合親和性である。

【図3 A】図3 A～図3 Cに示される結果は、E L I S A分析による例示的な全長C 5 a抗体とヒト天然C 5との結合親和性である。図3 Aは、C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 4、C a b 0 5、C a b 1 3（ヒトI g G 4の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線を示す。図3 Bに示される結果は、C a b 0 5 - I g G 4、C a b 3 5、C a b 3 8、C a b 4 2（ヒトI g G 1の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線である。図3 Cに示される結果は、C a b 4 2、C a b 4 4、C a b 4 5（ヒトI g G 1の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線である。

10

【図3 B】図3 A～図3 Cに示される結果は、E L I S A分析による例示的な全長C 5 a抗体とヒト天然C 5との結合親和性である。図3 Aは、C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 4、C a b 0 5、C a b 1 3（ヒトI g G 4の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線を示す。図3 Bに示される結果は、C a b 0 5 - I g G 4、C a b 3 5、C a b 3 8、C a b 4 2（ヒトI g G 1の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線である。図3 Cに示される結果は、C a b 4 2、C a b 4 4、C a b 4 5（ヒトI g G 1の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線である。

20

【図3 C】図3 A～図3 Cに示される結果は、E L I S A分析による例示的な全長C 5 a抗体とヒト天然C 5との結合親和性である。図3 Aは、C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 4、C a b 0 5、C a b 1 3（ヒトI g G 4の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線を示す。図3 Bに示される結果は、C a b 0 5 - I g G 4、C a b 3 5、C a b 3 8、C a b 4 2（ヒトI g G 1の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線である。図3 Cに示される結果は、C a b 4 2、C a b 4 4、C a b 4 5（ヒトI g G 1の形に再構築される）または対照抗体I N a b 3 0 8とヒト天然C 5との結合曲線である。

30

【図4 A】図4 Aに示される結果は、全長抗体C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 4、C a b 0 5、C a b 1 3（ヒトI g G 4の形に再構築される）または最適化された抗体C a b 3 5、C a b 4 2（ヒトI g G 1の形に再構築される）とB V粒子との非特異的な結合である。図4 Bに示される結果は、C a b 3 5 - I g G 1またはC a b 4 2 - I g G 1抗体とC 5 a陰性の2 9 3細胞が低い交差反応性を示すことである。

【図4 B】図4 Aに示される結果は、全長抗体C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 4、C a b 0 5、C a b 1 3（ヒトI g G 4の形に再構築される）または最適化された抗体C a b 3 5、C a b 4 2（ヒトI g G 1の形に再構築される）とB V粒子との非特異的な結合である。図4 Bに示される結果は、C a b 3 5 - I g G 1またはC a b 4 2 - I g G 1抗体とC 5 a陰性の2 9 3細胞が低い交差反応性を示すことである。

40

【図5 A】図5 Aは、C D 1 1 b遮断実験の結果を示し、結果によると、ヒト好中球において、C 5 a抗体C a b 0 1、C a b 0 3またはC a b 0 5（ヒトI g G 4の形に再構築される）がヒト組換えC 5 aおよび内因性C 5 aによって誘導されるC D 1 1 bの上昇を遮断できることが分かった。図5 Bは、C D 1 1 b遮断実験の結果を示し、結果によると、ヒト好中球において、最適化されたC 5 a抗体C a b 4 2、C a b 4 3、C a b 4 4、C a b 4 5またはC a b 4 6（ヒトI g G 1の形に再構築される）がヒト内因性C 5 aによって誘導されるC D 1 1 bの上昇を遮断できることが分かった。図5 Cは、C D 1 1 b遮断実験の結果を示し、結果によると、対照抗体I N a b 3 0 8と比べ、反応系に5 0倍以上のモルのC 5が存在しても、最適化された抗C 5 a抗体C a b 4 2 - I g G 1が依然

50

としてヒト好中球における内因性ヒトC5aによって誘導されるCD11b発現の上昇を遮断できることが分かった。

【図5B】図5Aは、CD11b遮断実験の結果を示し、結果によると、ヒト好中球において、C5a抗体Cab01、Cab03またはCab05（ヒトIgG4の形に再構築される）がヒト組換えC5aおよび内因性C5aによって誘導されるCD11bの上昇を遮断できることが分かった。図5Bは、CD11b遮断実験の結果を示し、結果によると、ヒト好中球において、最適化されたC5a抗体Cab42、Cab43、Cab44、Cab45またはCab46（ヒトIgG1の形に再構築される）がヒト内因性C5aによって誘導されるCD11bの上昇を遮断できることが分かった。図5Cは、CD11b遮断実験の結果を示し、結果によると、対照抗体INab308と比べ、反応系に50倍以上のモルのC5が存在しても、最適化された抗C5a抗体Cab42-IgG1が依然としてヒト好中球における内因性ヒトC5aによって誘導されるCD11b発現の上昇を遮断できることが分かった。

10

【図5C】図5Aは、CD11b遮断実験の結果を示し、結果によると、ヒト好中球において、C5a抗体Cab01、Cab03またはCab05（ヒトIgG4の形に再構築される）がヒト組換えC5aおよび内因性C5aによって誘導されるCD11bの上昇を遮断できることが分かった。図5Bは、CD11b遮断実験の結果を示し、結果によると、ヒト好中球において、最適化されたC5a抗体Cab42、Cab43、Cab44、Cab45またはCab46（ヒトIgG1の形に再構築される）がヒト内因性C5aによって誘導されるCD11bの上昇を遮断できることが分かった。図5Cは、CD11b遮断実験の結果を示し、結果によると、対照抗体INab308と比べ、反応系に50倍以上のモルのC5が存在しても、最適化された抗C5a抗体Cab42-IgG1が依然としてヒト好中球における内因性ヒトC5aによって誘導されるCD11b発現の上昇を遮断できることが分かった。

20

【図6A】図6A～図6Dに示される結果は、C5a抗体の血漿溶血活性である。典型的な活性化経路において、対照抗体Eculizumabと比べ、抗C5a抗体Cab01、Cab03、Cab05（ヒトIgG4の形に再構築される）（図6A）または最適化された抗C5a抗体Cab35、Cab42、Cab43、Cab44、Cab45、Cab46（ヒトIgG1の形に再構築される）（図6B）は、血漿溶血活性を抑制しない。バイパス活性化経路において、対照抗体Eculizumabと比べ、抗C5a抗体Cab01、Cab03、Cab05（ヒトIgG4の形に再構築される）（図6C）または最適化された抗C5a抗体Cab35、Cab42、Cab43、Cab44、Cab45、Cab46（ヒトIgG1の形に再構築される）（図6D）は、血漿溶血活性を抑制しない。

30

【図6B】図6A～図6Dに示される結果は、C5a抗体の血漿溶血活性である。典型的な活性化経路において、対照抗体Eculizumabと比べ、抗C5a抗体Cab01、Cab03、Cab05（ヒトIgG4の形に再構築される）（図6A）または最適化された抗C5a抗体Cab35、Cab42、Cab43、Cab44、Cab45、Cab46（ヒトIgG1の形に再構築される）（図6B）は、血漿溶血活性を抑制しない。バイパス活性化経路において、対照抗体Eculizumabと比べ、抗C5a抗体Cab01、Cab03、Cab05（ヒトIgG4の形に再構築される）（図6C）または最適化された抗C5a抗体Cab35、Cab42、Cab43、Cab44、Cab45、Cab46（ヒトIgG1の形に再構築される）（図6D）は、血漿溶血活性を抑制しない。

40

【図6C】図6A～図6Dに示される結果は、C5a抗体の血漿溶血活性である。典型的な活性化経路において、対照抗体Eculizumabと比べ、抗C5a抗体Cab01、Cab03、Cab05（ヒトIgG4の形に再構築される）（図6A）または最適化された抗C5a抗体Cab35、Cab42、Cab43、Cab44、Cab45、Cab46（ヒトIgG1の形に再構築される）（図6B）は、血漿溶血活性を抑制しない。バイパス活性化経路において、対照抗体Eculizumabと比べ、抗C5a抗体C

50

a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 5（ヒト I g G 4 の形に再構築される）（図 6 C）または最適化された抗 C 5 a 抗体 C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 3、C a b 4 4、C a b 4 5、C a b 4 6（ヒト I g G 1 の形に再構築される）（図 6 D）は、血漿溶血活性を抑制しない。

【図 6 D】図 6 A～図 6 D に示される結果は、C 5 a 抗体の血漿溶血活性である。典型的な活性化経路において、対照抗体 E c u l i z u m a b と比べ、抗 C 5 a 抗体 C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 5（ヒト I g G 4 の形に再構築される）（図 6 A）または最適化された抗 C 5 a 抗体 C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 3、C a b 4 4、C a b 4 5、C a b 4 6（ヒト I g G 1 の形に再構築される）（図 6 B）は、血漿溶血活性を抑制しない。パイパス活性化経路において、対照抗体 E c u l i z u m a b と比べ、抗 C 5 a 抗体 C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 5（ヒト I g G 4 の形に再構築される）（図 6 C）または最適化された抗 C 5 a 抗体 C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 3、C a b 4 4、C a b 4 5、C a b 4 6（ヒト I g G 1 の形に再構築される）（図 6 D）は、血漿溶血活性を抑制しない。

10

【図 7】図 7 に示される結果は、C 5 a によって誘導される好中球の走化性実験における異なる用量の抗 C 5 a 抗体 C a b 0 5 - I g G 4 の抑制効果である。

【図 8】図 8 に示される結果は、E L I S A 検出によるカニクイザルの体内における C a b 3 5 - I g G 1 または対照抗体 I N a b 3 0 8 の薬物動態分析である。

【図 9 A】図 9 A～図 9 D に示される結果は、I N a b 3 0 8、C a b 4 2 - I g G 1、B N J 3 8 3 または M E D I - 7 8 1 4 抗体の競合 E L I S A 結合曲線である。図 9 A に示される結果は、I N a b 3 0 8 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 B に示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 C に示される結果は、B N J 3 8 3 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 D に示される結果は、M E D I - 7 8 1 4 との競合的結合 E L I S A である。図 9 E～図 9 F に示される結果は、I N a b 3 0 8、C a b 4 2 - I g G 1 または C a b 3 5 - I g G 1 抗体の競合 E L I S A 結合曲線である。図 9 E に示される結果は、I N a b 3 0 8 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 F に示される結果は、C a b 3 5 - I g G 1 との競合的結合 E L I S A である。

20

【図 9 B】図 9 A～図 9 D に示される結果は、I N a b 3 0 8、C a b 4 2 - I g G 1、B N J 3 8 3 または M E D I - 7 8 1 4 抗体の競合 E L I S A 結合曲線である。図 9 A に示される結果は、I N a b 3 0 8 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 B に示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 C に示される結果は、B N J 3 8 3 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 D に示される結果は、M E D I - 7 8 1 4 との競合的結合 E L I S A である。図 9 E～図 9 F に示される結果は、I N a b 3 0 8、C a b 4 2 - I g G 1 または C a b 3 5 - I g G 1 抗体の競合 E L I S A 結合曲線である。図 9 E に示される結果は、I N a b 3 0 8 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 F に示される結果は、C a b 3 5 - I g G 1 との競合的結合 E L I S A である。

30

【図 9 C】図 9 A～図 9 D に示される結果は、I N a b 3 0 8、C a b 4 2 - I g G 1、B N J 3 8 3 または M E D I - 7 8 1 4 抗体の競合 E L I S A 結合曲線である。図 9 A に示される結果は、I N a b 3 0 8 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 B に示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 C に示される結果は、B N J 3 8 3 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 D に示される結果は、M E D I - 7 8 1 4 との競合的結合 E L I S A である。図 9 E～図 9 F に示される結果は、I N a b 3 0 8、C a b 4 2 - I g G 1 または C a b 3 5 - I g G 1 抗体の競合 E L I S A 結合曲線である。図 9 E に示される結果は、I N a b 3 0 8 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 F に示される結果は、C a b 3 5 - I g G 1 との競合的結合 E L I S A である。

40

【図 9 D】図 9 A～図 9 D に示される結果は、I N a b 3 0 8、C a b 4 2 - I g G 1、B N J 3 8 3 または M E D I - 7 8 1 4 抗体の競合 E L I S A 結合曲線である。図 9 A に示される結果は、I N a b 3 0 8 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 B に示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 C に示される結果は、B N J 3 8 3 との競合的結合 E L I S A であり、図 9 D に示される結果は、M E D I -

50

7814との競合的結合ELISAである。図9E～図9Fに示される結果は、INab308、Cab42-IgG1またはCab35-IgG1抗体の競合ELISA結合曲線である。図9Eに示される結果は、INab308との競合的結合ELISAであり、図9Fに示される結果は、Cab35-IgG1との競合的結合ELISAである。

【図9E】図9A～図9Dに示される結果は、INab308、Cab42-IgG1、BNJ383またはMEDI-7814抗体の競合ELISA結合曲線である。図9Aに示される結果は、INab308との競合的結合ELISAであり、図9Bに示される結果は、Cab42-IgG1との競合的結合ELISAであり、図9Cに示される結果は、BNJ383との競合的結合ELISAであり、図9Dに示される結果は、MEDI-7814との競合的結合ELISAである。図9E～図9Fに示される結果は、INab308、Cab42-IgG1またはCab35-IgG1抗体の競合ELISA結合曲線である。図9Eに示される結果は、INab308との競合的結合ELISAであり、図9Fに示される結果は、Cab35-IgG1との競合的結合ELISAである。

10

【図9F】図9A～図9Dに示される結果は、INab308、Cab42-IgG1、BNJ383またはMEDI-7814抗体の競合ELISA結合曲線である。図9Aに示される結果は、INab308との競合的結合ELISAであり、図9Bに示される結果は、Cab42-IgG1との競合的結合ELISAであり、図9Cに示される結果は、BNJ383との競合的結合ELISAであり、図9Dに示される結果は、MEDI-7814との競合的結合ELISAである。図9E～図9Fに示される結果は、INab308、Cab42-IgG1またはCab35-IgG1抗体の競合ELISA結合曲線である。図9Eに示される結果は、INab308との競合的結合ELISAであり、図9Fに示される結果は、Cab35-IgG1との競合的結合ELISAである。

20

【図10A】図10A～図10Dに示される結果は、Cab42-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、Cab44-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、Cab45-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。

【図10B】図10A～図10Dに示される結果は、Cab42-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、Cab44-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、Cab45-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。

30

【図10C】図10A～図10Dに示される結果は、Cab42-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、Cab44-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、Cab45-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。

【図10D】図10A～図10Dに示される結果は、Cab42-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、Cab44-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、Cab45-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。

40

【図10E】図10A～図10Dに示される結果は、Cab42-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、Cab44-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、Cab45-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。

【図10F】図10A～図10Dに示される結果は、Cab42-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、Cab44-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線である。図10I～図10Lに

50

示される結果は、C a b 4 5 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。

【図10G】図10A～図10Dに示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、C a b 4 4 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、C a b 4 5 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。

【図10H】図10A～図10Dに示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、C a b 4 4 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、C a b 4 5 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。

10

【図10I】図10A～図10Dに示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、C a b 4 4 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、C a b 4 5 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。

【図10J】図10A～図10Dに示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、C a b 4 4 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、C a b 4 5 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。

20

【図10K】図10A～図10Dに示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、C a b 4 4 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、C a b 4 5 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。

【図10L】図10A～図10Dに示される結果は、C a b 4 2 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10E～図10Hに示される結果は、C a b 4 4 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。図10I～図10Lに示される結果は、C a b 4 5 - I g G 1とC 5 a突然変異体とのE L I S A結合曲線である。

30

【図11A】図11A～図11Cは、M E D I - 7 8 1 4、C a b 4 2 - I g G 1、H i s抗体がA v i h - C 5 aまたはA v i h - C 5 a - D 3 1 A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11D～図11Eは、C a b 4 4 - I g G 1、C a b 4 5 - I g G 1がヒトA v i h - C 5 aまたはヒトA v i h - C 5 a - D 3 1 A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11Fは、ヒトA v i h - C 5 aとヒトC 5 a突然変異体A v i h - C 5 a - D 3 1 AとのS D S - P A G E結果を示す。

【図11B】図11A～図11Cは、M E D I - 7 8 1 4、C a b 4 2 - I g G 1、H i s抗体がA v i h - C 5 aまたはA v i h - C 5 a - D 3 1 A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11D～図11Eは、C a b 4 4 - I g G 1、C a b 4 5 - I g G 1がヒトA v i h - C 5 aまたはヒトA v i h - C 5 a - D 3 1 A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11Fは、ヒトA v i h - C 5 aとヒトC 5 a突然変異体A v i h - C 5 a - D 3 1 AとのS D S - P A G E結果を示す。

40

【図11C】図11A～図11Cは、M E D I - 7 8 1 4、C a b 4 2 - I g G 1、H i s抗体がA v i h - C 5 aまたはA v i h - C 5 a - D 3 1 A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11D～図11Eは、C a b 4 4 - I g G 1、C a b 4 5 - I g G 1がヒトA v i h - C 5 aまたはヒトA v i h - C 5 a - D 3 1 A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11Fは、ヒトA v i h - C 5 aとヒトC 5 a突然変異体A v i h - C 5 a - D 3 1 AとのS D S - P A G E結果を示す。

50

【図11D】図11A～図11Cは、MEDI-7814、Cab42-IgG1、His抗体がAvih-C5aまたはAvih-C5a-D31A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11D～図11Eは、Cab44-IgG1、Cab45-IgG1がヒトAvih-C5aまたはヒトAvih-C5a-D31A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11Fは、ヒトAvih-C5aとヒトC5a突然変異体Avih-C5a-D31AとのSDS-PAGE結果を示す。

【図11E】図11A～図11Cは、MEDI-7814、Cab42-IgG1、His抗体がAvih-C5aまたはAvih-C5a-D31A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11D～図11Eは、Cab44-IgG1、Cab45-IgG1がヒトAvih-C5aまたはヒトAvih-C5a-D31A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11Fは、ヒトAvih-C5aとヒトC5a突然変異体Avih-C5a-D31AとのSDS-PAGE結果を示す。

【図11F】図11A～図11Cは、MEDI-7814、Cab42-IgG1、His抗体がAvih-C5aまたはAvih-C5a-D31A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11D～図11Eは、Cab44-IgG1、Cab45-IgG1がヒトAvih-C5aまたはヒトAvih-C5a-D31A突然変異体に結合したウエスタンブロッティング結果を示す。図11Fは、ヒトAvih-C5aとヒトC5a突然変異体Avih-C5a-D31AとのSDS-PAGE結果を示す。

【図12A】図12Aは、ELISA結合結果を示し、Cab42抗体が、SEQ ID NO: 141で示されるヒトC5aにおける24～46位、30～46位または31～40位のアミノ酸を含むポリペプチドに特異的に結合することを表す。図12Bは、ELISA結合結果を示し、Inab308抗体が、C5a-p1-Fc、C5a-p2-FcまたはC5a-p4-Fcという3種のポリペプチド-Fc融合体のいずれかに結合しないことを表す。

【図12B】図12Aは、ELISA結合結果を示し、Cab42抗体が、SEQ ID NO: 141で示されるヒトC5aにおける24～46位、30～46位または31～40位のアミノ酸を含むポリペプチドに特異的に結合することを表す。図12Bは、ELISA結合結果を示し、Inab308抗体が、C5a-p1-Fc、C5a-p2-FcまたはC5a-p4-Fcという3種のポリペプチド-Fc融合体のいずれかに結合しないことを表す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本願の一態様において、抗C5a抗体分子または抗原結合断片を提供する。s c F vファミリーの選別、親和性成熟、および適当な生化学設計と生物学実験との結合により、ヒトC5aに結合してC5aの作用を抑制することができる高効率抗体分子は既に同定された。本願の結果によると、既知の抗C5a抗体と比べ、我々の抗体または抗原結合断片がC5aの異なる領域またはエピトープに結合し、且つ、既知のC5a抗体と競合的に結合しないことが分かった。いくつかの実施例において、前記分離された抗C5a抗体または抗原結合断片は、ヒトC5およびC5aに結合する。いくつかの実施例において、2倍以上のモル過剰の天然のヒトC5が存在する場合、前記分離された抗C5a抗体または抗原結合断片は、依然として遊離したC5aポリペプチドに結合し、C5aによって媒介される炎症反応を抑制することができる。既知のC5aは、補体関連失調の発症機序における不可欠な一部であり、ここで、補体関連失調は、敗血症、関節リウマチおよび喘息を含んでもよいが、これらに限定されない。ヒト血清中のC5の濃度がC5aよりも遥かに高いため、抗体が同等の結合能力でC5およびC5aに結合する場合、抗C5a抗体を高濃度でおよび/または頻繁に投与する必要がある。本願に係る抗体または抗原結合断片の利点は、それらがC5aの新しいエピトープに結合し、且つ、ELISA結合測定およびBiacore測定で極めて低いヒトC5結合親和性を表示するため、他のC5a抗体と比べ、本願に係るC5a抗体は、低い用量および/または頻度でヒトに投与することができ、且つ、同等またはより良いC5aを抑制する作用を有する。驚くべきことに、

10

20

30

40

50

我々の抗体が対照抗体よりも有効であることが様々な生物学実験で証明された。

【0020】

本願に係る抗C5a抗体は、例えば、全長抗C5a抗体、抗C5a一本鎖抗体(s c F v s)、抗C5a F c融合タンパク質、多重特異性(例えば、二重特異性)抗C5a抗体、抗C5a免疫複合体および類似するものを含む。

【0021】

一態様において、本願は、ヒトC5aにおけるエピトープに特異的に結合できる分離された抗C5a抗体を提供し、前記分離された抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 141で示されるヒトC5aにおける31位のD残基、32位のE残基、および40位のR残基のうちの少なくとも1つのアミノ酸残基に特異的に結合する。いくつかの実施例において、前記分離された抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 141で示されるヒトC5aにおける31～40位の残基に特異的に結合する。

10

【0022】

別の態様において、本願は、配列X₁YYX₂Q (SEQ ID NO: 67)を含む1つの重鎖相補決定領域(HC-CDR)1(ただし、X₁はDまたはNであり、X₂はMまたはIである)、配列LIRX₁KX₂X₃GX₄TX₅X₆X₇AASX₈KG (SEQ ID NO: 68)を含む1つのHC-CDR2(ただし、X₁はKまたはNであり、X₂はAまたはVであり、X₃はV、N、またはIであり、X₄はG、E、F、H、I、QまたはRであり、X₅はT、VまたはAであり、X₆はQ、E、TまたはSであり、X₇はYまたはFであり、X₈はVまたはLである)、および配列RX₁GPPGLX₂ (SEQ ID NO: 69)を含む1つのHC-CDR3(ただし、X₁はA、LまたはVであり、X₂はT、SまたはAである)を含む重鎖可変ドメイン(V_H)と、配列RSSQX₁LLX₂X₃X₄X₅YX₆YX₇D (SEQ ID NO: 70)を含む1つのLC-CDR1(ただし、X₁はS、RまたはNであり、X₂はA、HまたはDであり、X₃はSまたはTであり、X₄はDまたはNであり、X₅はG、AまたはRであり、X₆はN、I、T、EまたはAであり、X₇はI、M、LまたはVである)、配列GX₁SX₂RAS (SEQ ID NO: 71)を含む1つのLC-CDR2(ただし、X₁はGまたはAであり、X₂はNまたはKである)、および配列X₁QHXX₂X₃LPX₄T (SEQ ID NO: 72)を含む1つのLC-CDR3(ただし、X₁はLまたはMであり、X₂はRまたはKであり、X₃はAまたはVであり、X₄はPまたはLである)を含む軽鎖可変ドメイン(V_L)とを含む抗C5a抗体を提供する。

20

30

【0023】

それと同時に、抗C5a抗体をコードする核酸、抗C5a抗体を含む組成物、抗C5a抗体の調製方法および使用を更に提供する。

【0024】

定義

上述のように、「治療(treatment)」または「治療する(treating)」は、有益または期待される結果を取得する方法であり、臨床結果を含む。本願の目的に鑑み、前記有益または期待される臨床結果は、疾患に起因する1種または複数種の症状の緩和、疾患の程度の軽減、疾患の安定化(例えば、疾患の悪化の予防または遅延)、疾患の拡散の予防または遅延(例えば、転移)、疾患の再発の予防または遅延、疾患の進行の遅延または緩和、疾患の状態の改善、疾患の緩和(一部または全部)、疾患の治療に必要な1種または複数種の他の薬剤の用量の減少、疾患の進行の遅延、生活の質の改善または向上、体重の増加、および/または生存期間の延長の1種または複数種を含んでもよいが、これらに限定されない。それと同時に、「治療」は、疾患の病理結果の減少(例えば、癌の場合、腫瘍体積)を更に含む。本願の方法は、これらの治療のいずれか1つまたは複数の面を考慮する。

40

【0025】

「抗体」という用語は、全長抗体およびその抗原結合断片を含む。全長抗体は、2本の重鎖および2本の軽鎖を含む。軽鎖および重鎖の可変領域は、抗原の結合を担当する。2

50

本の鎖における可変領域は、通常、3つの超可変ループを含み、相補決定領域(CDRs)と呼ばれる(軽鎖(LC)CDRsは、LC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含み、重鎖(HC)CDRsは、HC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含む)。本願で開示された抗体または抗原結合断片のCDR境界は、Kabat、ChothiaまたはAl-Lazikani規則により定義または認識することができる(Al-Lazikani 1997、Chothia 1985、Chothia 1987、Chothia 1989、Kabat 1987、Kabat 1991)。重鎖または軽鎖の3つのCDR領域は、骨格領域(FRs)と呼ばれるサイドフラップ区間の間に挿入され、前記骨格領域は、CDR領域よりも高い保守性を持ち、超可変ループを支持するステントを形成する。重鎖および軽鎖の定常領域は、抗原結合に参加しないが、様々なエフェクター機能を示す。抗体は、それらの重鎖定常領域のアミノ酸配列に基づいて分類される。抗体の5つの主なカテゴリーまたは同種型は、IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgMであり、それぞれ α 、 δ 、 ϵ 、 γ および μ 型重鎖を有することを特徴とする。いくつかの主な抗体カテゴリーは、IgG1(γ 1重鎖)、IgG2(γ 2重鎖)、IgG3(γ 3重鎖)、IgG4(γ 4重鎖)、IgA1(α 1重鎖)またはIgA2(α 2重鎖)のようなサブクラスに分類される。

10

【0026】

上述のように、「抗原結合断片」という用語は、抗体断片を意味し、例えば、二本鎖抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ジスルフィド結合が安定したFv断片(dsFv)、(dsFv)₂、二重特異性dsFv(dsFv-dsFv')、ジスルフィド結合が安定した二本鎖抗体(ds二本鎖抗体)、一本鎖抗体(scFv)、scFvダイマー(二価二本鎖抗体)、1つまたは複数のCDRsを含む抗体断片で構成された多重特異性抗体、シングルドメイン抗体、ナノ抗体、ドメイン抗体、二価ドメイン抗体、または抗原に結合できるが完全な抗体構造を含まない任意の他の抗体断片を含む。抗原結合断片は、親抗体または親抗体断片(例えば、親scFv)と同じ抗原に結合することができる。いくつかの実施例において、抗原結合断片は、特定のヒト抗体に由来する1つまたは複数のCDRsを含む可能性があり、該CDRsは、1つまたは複数の異なるヒト抗体に由来する骨格領域に移植される。

20

【0027】

上述のように、「エピトープ」という用語は、抗体または抗体の一部に結合した抗原上の特定の原子またはアミノ酸群を意味する。2種の抗体または抗体の一部が、ある抗原に競合的に結合することを表す場合、それらは抗原上の同じエピトープに結合する可能性がある。

30

【0028】

本願で使用されるように、第1抗体が等モル濃度で、第2抗体とC5aターゲットとの結合を少なくとも50%(例えば、少なくとも55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%または99%)抑制する場合、第1抗体は、第2抗体と「競合的に」C5aターゲットに結合し、その逆も同様である。PCT出版物WO03/48731には、クロス競合に基づく高スループット抗体の「エピトープ分類」方法が記述されている。

40

【0029】

上述のように、「特異的に結合する」、「特異的に認識する」または「.....にとって特異的である」という用語は、測定できるおよび再現できる相互作用を意味し、例えば、抗体とターゲットとの結合は、異質な分子群にあると確定でき、生体分子に該ターゲットが存在することを含む。例えば、抗体があるターゲット(エピトープであってもよい)を特異的に認識できることは、他のターゲットとの結合と比べ、該抗体と該ターゲットとの結合は、より高い親和性、親和力を有し、より容易で、および/またはより長く持続できる。いくつかの実施例において、抗原を特異的に認識する抗体は、抗原の1つまたは複数の抗原決定クラスと反応し、その結合親和性は、他のターゲットとの結合親和性の少なくとも10倍である。

50

【0030】

上述のように、「分離された」抗C5a抗体は、(1)天然に存在するタンパク質と無関係であり、(2)同じ由来の他のタンパク質を含まず、(3)異なる属の細胞によって発現され、または(4)自然界に存在しない抗C5a抗体を意味する。

【0031】

上述のように、「分離された核酸」という用語は、ゲノムを意味し、cDNAまたは合成に由来する核酸またはその組み合わせを意味する。その由来に基づき、前記「分離された核酸」は、(1)自然界で発見された「分離された核酸」のうちの全部または一部のポリヌクレオチドと無関係であり、(2)自然状態で連結していないポリヌクレオチドと操作可能に連結することができ、または(3)自然界で長い配列の一部として存在しないことを意味する。

10

【0032】

本願で使用されるように、「CDR」または「相補決定領域」という用語は、重鎖および軽鎖ポリペプチドの可変ドメイン内で発見された非連続抗原結合サイトを意味する。文献Kabat et al., J. Biol. Chem. 252:6609~6616 (1977)、Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, 『Sequences of proteins of immunological interest』(1991)、Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901~917 (1987)、Al-Lazikani B. et al., J. Mol. Biol., 273:927~948 (1997)、MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732~745 (1996)、Abhinandan and Martin, Mol. Immunol., 45:3832~3839 (2008)、Lefranc M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27:55~77 (2003)、およびHonegger and Plueckthun, J. Mol. Biol., 309:657~670 (2001)には、これらの特別な領域が記述され、ここで、互いに比較する場合、これらの定義は、アミノ酸残基の重なりまたはサブセットを含む。しかし、いずれかの定義方式で抗体または移植抗体またはその変異体を指示するCDRは、いずれも本願で定義および使用される用語範囲内に含まれる。表1は、上記引用された各参考文献で定義されたCDRに含まれるアミノ酸残基の位置を示し、比較を示す。CDR予測のアルゴリズムおよび結合界面は、本分野でよく知られており、例えば、Abhinandan and Martin, Mol. Immunol., 45:3832~3839 (2008)、Ehrenmann F. et al., Nucleic Acids Res., 38:D301~D307 (2010)、およびAdolf-Bryfogle J. et al., Nucleic Acids Res., 43:D432~D438 (2015)にはいずれも記述されている。本段落で引用された参考文献の内容は、全体として引用されて本願に援用され、本願および本願に含まれる可能性のある1つまたは複数の特許請求の範囲に使用される。

20

30

【0033】

40

【表 1】

表 1 : CDR の定義

	K a b a t 1	C h o t h i a 2	M a c C a l l u m 3	I M G T 4	A H o 5
V _H CDR 1	3 1 - 3 5	2 6 - 3 2	3 0 - 3 5	2 7 - 3 8	2 5 - 4 0
V _H CDR 2	5 0 - 6 5	5 3 - 5 5	4 7 - 5 8	5 6 - 6 5	5 8 - 7 7
V _H CDR 3	9 5 - 1 0 2	9 6 - 1 0 1	9 3 - 1 0 1	1 0 5 - 1 1 7	1 0 9 - 1 3 7
V _L CDR 1	2 4 - 3 4	2 6 - 3 2	3 0 - 3 6	2 7 - 3 8	2 5 - 4 0
V _L CDR 2	5 0 - 5 6	5 0 - 5 2	4 6 - 5 5	5 6 - 6 5	5 8 - 7 7
V _L CDR 3	8 9 - 9 7	9 1 - 9 6	8 9 - 9 6	1 0 5 - 1 1 7	1 0 9 - 1 3 7

¹アミノ酸残基の番号は、上記K a b a t e t a l. における命名方法を参照する

²アミノ酸残基の番号は、上記C h o t h i a e t a l. における命名方法を参照する

³アミノ酸残基の番号は、上記M a c C a l l u m e t a l. における命名方法を参照する

⁴アミノ酸残基の番号は、上記L e f r a n c e t a l. における命名方法を参照する

⁵アミノ酸残基の番号は、上記H o n e g g e r a n d P l u e c k t h u n における命名方法を参照する

【 0 0 3 4 】

「キメラ抗体」という用語は、重鎖および／または軽鎖の一部が、特定の属に由来するか、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と一致するか、または相同性を有し、こ（これら）の鎖の残りの部分が、別の属に由来するか、または他の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と一致するか、または相同性を有する抗体、およびこのような抗体の断片を意味し、本願における生物学的活性を有すれば良い（U . S . P a t e n t N o . 4 , 8 1 6 , 5 6 7 , a n d M o r r i s o n e t a l . , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 8 1 : 6 8 5 1 ~ 6 8 5 5 (1 9 8 4) を参照する）。

【0035】

「Fv」は、完全な抗原認識および結合サイトを含む最も小さい抗体断片である。該断片は、1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインとを密に非共有結合することで形成されたダイマーである。この2つのドメインの折り畳みにより、6つの超可変ループ（軽鎖および重鎖におけるそれぞれ3つのループ）を誘導し、前記超可変ループは、抗原に結合するためのアミノ酸残基を抗体に提供し、且つ、抗原に結合する特異性を抗体に付与する。しかし、単一の可変ドメイン（または、Fv断片の半分、抗原に対して特異性を有する3つのCDRsのみを含む）であっても、その親和性が完全な結合サイトよりも低いにもかかわらず、抗原を認識して結合する能力を持つ。

【0036】

「一本鎖Fv」は、「sFv」または「scFv」と略称されてもよく、単一ポリペプチド鎖に連結されたV_HおよびV_L抗体ドメインを含む抗体断片である。いくつかの実施例において、scFvポリペプチドは、V_HとV_Lドメインとの間の連結ポリペプチドを更に含み、該連結ポリペプチドにより、scFvは抗原結合の理想的な構造を形成する。scFvの概要については、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269~315 (1994)を参照する。

【0037】

「二本鎖抗体 (diabodies)」という用語は、V_HとV_Lドメインとの間で短い継ぎ目（例えば、5~10個の残基）を用いてscFv断片（前の段落の内容を参照する）を構築することで調製された小さな抗体断片であり、これにより、可変ドメインは、鎖内ではなく鎖間でペアリングし、1つの二価断片、即ち、2つの抗原結合サイトを有する断片を生成する。二重特異的な二本鎖抗体は、2つの「交差する」scFv断片のイソダイマーであり、ここで、2つの抗体のV_HとV_Lドメインは、異なるポリペプチド鎖に位置する。EP 404,097、WO93/11161、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444~6448 (1993)において、二本鎖抗体が全面的に記述されている。

【0038】

非ヒト（例えば、齧歯類）抗体の「ヒト化」形式はキメラ抗体であり、最も少ない非ヒト抗体に由来する配列を含む。多くの場合、ヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリン（受容体抗体）であり、ここで、受容体抗体の超可変領域（HVR）残基は、マウス、ラット、ウサギまたは非ヒト哺乳動物のような非ヒト種の、理想的な抗体特異性、親和性および性能を持つ超可変領域残基によって置換（供与体抗体）される。ある場合、ヒト免疫グロブリンの骨格領域内の残基は、対応する非ヒト残基によって置換される。また、ヒト化抗体は、受容体抗体または供与体抗体の何れにも存在しない残基を含んでもよい。これらの修飾は、抗体の性能を更に改善することができる。通常、ヒト化抗体は、ほとんど全ての、少なくとも1つの、通常2つの可変ドメインを含み、ここで、全てまたはほとんど全ての超可変ループは、いずれも非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、且つ、全てのまたはほとんど全ての骨格領域は、いずれもヒト免疫グロブリン配列である。好ましくは、ヒト抗体は、免疫グロブリンの定常領域（Fc）の少なくとも一部、通常、ヒト免疫グロブリンの定常領域も含む。具体的な詳細は、Jones et al., Nature 321:522~525 (1986)、Riechmann et al., Nature 332:323~329 (1988)、およびPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593~596 (1992)を参照することができる。

【0039】

本願で同定したポリペプチドと抗体配列との「アミノ酸配列同一性の割合（％）」または「相同性」は、保存的置換が配列同一性の一部に属すると思われる場合、配列比較を行い、候補配列および比較待ちポリペプチド配列における同じアミノ酸残基が占めた割合と定義される。本分野の技術的範囲内の様々な比較方式でアミノ酸配列同一性の割合を確定

10

20

30

40

50

することができ、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign (DNASTAR)、またはMUSCLEソフトウェア等のような公開入手可能なコンピュータソフトウェアを使用する。当業者は、測定比較用の適当なパラメータを確定することができ、比較する配列の全長で比較の最大化を実現するために必要な任意のアルゴリズムを含む。しかし、本願の目的のために、アミノ酸配列同一性の割合の数値は、配列比較コンピュータプログラムMUSCLE (Edgar, R. C., Nucleic Acids Research 32 (5): 1792~1797, 2004, Edgar, R. C., BMC Bioinformatics 5 (1): 113, 2004) を用いて生成される。

【0040】

「Fc受容体」または「FcR」という用語は、抗体Fc領域に結合する受容体を記述することに用いられる。いくつかの実施例において、本願に係るFcRは、IgG抗体 (γ受容体) に結合するFcRであり、FcγRI、FcγRIIおよびFcγRIIIサブクラスの受容体を含み、これらの受容体の対立遺伝子変異体および可変スプライシング形式を含む。FcγRII受容体は、FcγRIIA (「活性化受容体」) およびFcγRIIB (「抑制受容体」) を含み、それらは、類似するアミノ酸配列を有し、主に細胞質ドメインで異なる。活性化受容体FcγRIIAの細胞質ドメインには、免疫受容体活性化チロシンモチーフ (ITAM) が含まれる。抑制受容体FcγRIIBの細胞質ドメインには、免疫受容体抑制性チロシンモチーフ (ITIM) が含まれる (Min Dae ron, Annu. Rev. Immunol. 15: 203~234 (1997) を参照する)。前記用語は、同種異型を更に含み、例えば、FcγRIIIA-Phe158、FcγRIIIA-Val158、FcγRIIA-R131および/またはFcγRIIA-H131というFcγRIIIA同種異型である。Ravetch and Kin et, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991)、Capel et al., Immunomethods 4: 25-34 (1994)、およびde Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126: 330-41 (1995) でFcRsについて記述されている。本願におけるFcRという用語は、他のタイプのFcRsを含み、将来同定するFcRsを含む。FcRという用語は、同時に、新生児に母体IgGsを転移することを担持する新生児受容体FcRnを更に含む (Guyer et al., J. Immunol. 117: 587 (1976) およびKim et al., J. Immunol. 24: 249 (1994))。

【0041】

「FcRn」という用語は、新生児Fc受容体 (FcRn) を意味する。FcRnは、主要組織適合性複合体 (MHC) と構造上で類似し、α鎖がβ2ミクログロブリンに非共価結合することにより構成される。新生児Fc受容体FcRnの様々な機能については、Ghetie and Ward (2000) Annu. Rev. Immunol. 18: 739~766. で総説されている。FcRnは、免疫グロブリンIgGsの母体から新生児への受動的輸送および血清IgGレベルの調節制御で重要な役割を果たす。FcRnはサルベージ受容体として、細胞内および細胞間において完全な形式でピノサイトーシスされたIgGに結合して輸送し、それらをデフォルトの分解経路から回避することができる。

【0042】

ヒトIgG Fc領域の「CH1ドメイン」は、通常、118位のアミノ酸から215位のアミノ酸 (EU番号システム) まで延びている。

【0043】

「ヒンジ領域」は、通常、ヒトIgG1の216位のGluから230位のProまで延びていると定義される (Burton, Molec. Immunol. 22: 161~206 (1985))。重鎖間ジスルフィド結合を形成する最初と最後のシステイン残基をIgG1と同じ位置に置くことで、他のIgG同種型のヒンジ領域とIgG1配列とを比較することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

ヒト IgG Fc 領域の「CH2ドメイン」は、通常、231位のアミノ酸から340位のアミノ酸まで延びている。CH2ドメインの独特なところは、別の領域に密にペアリングすることがなく、完全な天然 IgG 分子の2つのCH2ドメイン間にN端が連結された2本の分岐糖鎖を挿入することである。推測によると、糖類は、ドメインとドメインとの間のペアリングの代替とすることができ、CH2ドメインの安定化の保持に寄与する。Burton, Molec. Immunol. 22: 161~206 (1985)。

【 0 0 4 5 】

「CH3」ドメインは、Fc領域内でC末端残基からCH2ドメインまで延びている部分を含む(341位のアミノ酸から抗体配列のC末端まで、通常、IgGの446位または447位のアミノ酸残基である)。

10

【 0 0 4 6 】

「機能性Fc断片」は、天然Fc領域配列が持つ「エフェクター機能」を有する。例示的な「エフェクター機能」は、C1q結合、補体依存性細胞毒性(CDC)、Fc受容体結合、抗体依存性細胞によって媒介される細胞毒性(ADCC)、貪食作用、細胞表面受容体の低下(例えば、B細胞受容体、BCR)等を含む。このようなエフェクター機能は、通常、Fc領域と結合ドメイン(例えば、抗体可変領域)とを結合する必要がある、且つ、本分野で知られている様々な実験方法で評価することができる。

【 0 0 4 7 】

「改変された」FcR結合親和性またはADCC活性を持つIgG Fc変異体の抗体は、親ポリペプチドまたは天然Fc配列を含むポリペプチドと比べ、そのFcR結合活性および/またはADCC活性は増強または減弱される。FcRとの「結合が増強される」ことを示すFc変異体は、親ポリペプチドまたは天然IgG Fc配列を含むポリペプチドと比べ、少なくとも1種のFcRとより高い結合親和性を持つ(例えば、より低い見かけのKdまたはIC50値)。いくつかの実施例において、親ポリペプチドと比べ、結合能力は3倍増強され、例えば、5、10、25、50、60、100、150、200、更に500倍増強され、または結合能力が25%~1000%に上昇する。FcRとの「結合が低下した」ことを示すFc変異体は、親ポリペプチドと比べ、少なくとも1種のFcRとより低い親和性(例えば、より高い見かけのKdまたはIC50値)を持つ。親ポリペプチドと比べ、その結合能力は40%以上低下する。

20

30

【 0 0 4 8 】

「抗体依存性細胞によって媒介される細胞毒性」または「ADCC」は、細胞毒性の形式であり、分泌型のIgがある細胞毒性細胞(例えば、ナチュラルキラー細胞(NK)、好中球、およびマクロファージ)に存在するFc受容体(FcRs)に結合することで、これらの細胞毒性効果細胞を抗原が担持された標的細胞に特異的に結合させた後、細胞毒素で標的細胞を殺すことができることを意味する。抗体は、細胞毒性細胞を「武装」し、且つ、このような殺傷に必要である。ADCCを媒介した主な細胞タイプのうち、NK細胞は、FcγRIIIのみを発現し、単核球は、FcγRI、FcγRIIおよびFcγRIIIを発現する。Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991)の464ページ目のTable 3で、造血細胞でのFcRの発現がまとめられている。ターゲット分子のADCC活性を評価するために、体外ADCC実験を行うことができ、米国特許No. 5500362または5821337において記述されている。このような実験に適用される効果細胞は、末梢血単核球(PBMC)およびナチュラルキラー細胞(NK)を含む。好ましくは、または、ターゲット分子のADCC活性は、体内で評価することもでき、例えば、Clynes et al., PNAS (USA) 95: 652~656 (1998)に開示された動物モデルで記述されている。

40

【 0 0 4 9 】

Fc領域変異体を含むポリペプチドは、野生型IgG Fcを含むポリペプチドまたは親ポリペプチドと比べ、人体効果細胞の存在下で「増強されたADCC活性」を示すか、

50

またはA D C C効果をより効果的に媒介することができ、前記F c領域変異体を含むポリペプチドは、実験時に、野生型I g G F cを含むポリペプチド（または親ポリペプチド）と数がほとんど同じである場合、体外でも体内でもA D C Cをより効果的に媒介することができる。通常、本分野で知られている任意の体外A D C C実験方法、例えば、A D C C活性を同定する実験または方法を採用し、例えば、動物モデル等で、このような変異体を同定する。いくつかの実施例において、このような異体は野生型F c（または親ポリペプチド）と比べ、A D C Cを媒介する効率は、5 ~ 1 0 0倍向上し、例えば、2 5 ~ 5 0倍向上する。

【0050】

「補体依存性細胞毒性」または「C D C」とは、補体の存在下で標的細胞を分解することを意味する。典型的な補体経路の活性化は、補体システムの第1成分（C 1 q）と、相同抗原に結合した抗体（適切な構造を持つサブクラス）とを結合することで開始される。補体活性化を評価するために、G a z z a n o - S a n t o r o e t a l . , J . I m m u n o l . M e t h o d s 2 0 2 : 1 6 3 (1 9 9 6) で記述されているようなC D C実験を行うことができる。米国特許N o . 6 1 9 4 5 5 1 B 1およびW O 9 9 / 5 1 6 4 2において、改変されたF c領域アミノ酸配列を有し、C 1 q結合能力が増加または低下したポリペプチド変異体が記述されている。これらの特許出版物の内容は、引用により明確に本願に援用される。また、I d u s o g i e e t a l . J . I m m u n o l . 1 6 4 : 4 1 7 8 ~ 4 1 8 4 (2 0 0 0) を参照する。

【0051】

特に断りのない限り、「アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列」は、相互間が縮退形式で同じアミノ酸配列をコードする全てのヌクレオチド配列を含む。タンパク質またはR N Aをコードするヌクレオチド配列は、イントロンを含んでもよく、例えば、タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、ある形式でイントロンを含む。

【0052】

「操作可能な連結」という用語は、配列と異種ヌクレオチド配列との間の機能的連結を調節制御することで、後者を発現させることを意味する。例えば、最初のヌクレオチド配列と2つ目のヌクレオチド配列とが機能的関係にある場合、最初のヌクレオチド配列と2つ目のヌクレオチド配列とは操作可能に連結される。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合、該プロモーターとコード配列とは操作可能に連結される。通常、操作可能に連結されたD N A配列は連続したものであり、且つ、必要な場合、同じリーディングフレームで2つのタンパク質のコード領域を連結することができる。

【0053】

「相同」とは、2つのポリペプチド間または2つの核酸分子間の配列類似性または配列同一性を意味する。2つの比較配列の同一位置が同じ塩基またはアミノ酸単量体のサブユニットである場合、例えば、2つのD N A分子の同じ位置がいずれもアデニンである場合、この2つのD N A分子は該位置で相同である。2つの配列間の相同率は、2つの配列が共有する一致または相同位置の数と位置の総数との比に1 0 0を乗じた関数を意味する。例えば、2つの配列において、1 0個の位置のうちの6つの位置が一致または相同である場合、この2つの配列の相同性は6 0 %である。例えば、D N A配列A T T G C CとT A T G G Cとは5 0 %の相同性を有する。通常、2つの配列を比較する時、最大相同性を目的として比較を行う。

【0054】

本願に開示された抗C 5 a抗体または組成物の「有効量」とは、特定の目的の実現に十分な量を意味する。「有効量」は、経験に基づいて既知の前記目的に関連する方法で確定できる。

【0055】

「治療有効量」という用語は、本願に開示された抗C 5 a抗体またはその組成物が個体の疾患または症状を効果的に治療できる用量を意味する。例えば、癌の場合、抗C 5 a抗体またはその組成物の治療有効量とは、癌細胞数を減少し、腫瘍のサイズまたは重量を減

10

20

30

40

50

らし、腫瘍細胞の周辺臓器への浸透を抑制し（即ち、一定の程度で緩和し、好ましくは停止する）、腫瘍の転移を抑制し（即ち、一定の程度で緩和し、好ましくは停止する）、腫瘍の成長を一定の程度で抑制し、および／または癌に関連する１種または複数種の症状を一定の程度で緩和できることを意味する。本願に開示された抗 C 5 a 抗体またはその組成物は、ある程度で既存の腫瘍細胞を阻止および／または死滅させることができ、細胞抑制性または細胞毒性のものであってもよい。いくつかの実施例において、治療有効量とは、患者の生存期間を延長できる用量を意味する。いくつかの実施例において、治療有効量とは、患者の進行なし生存期間を改善できる用量を意味する。

【 0 0 5 6 】

本願で使用されるように、「医薬的に許容される」または「薬理学的に相溶できる」とは、生物学的活性がないまたは他の望ましくない性質の材料を意味し、例えば、該材料は、著しい有害生物反応を引き起こさずに患者に投与する医薬組成物に加えることができ、または、組成物に含まれる任意の他の成分と有害な方式で相互作用しない。医薬的に許容されるベクターまたは賦形剤は、毒性学または製造検出の必要な基準を満たし、および／または米国食品医薬品局により作成された不活性成分ガイドラインに含まれることが好ましい。

10

【 0 0 5 7 】

本願に記載された本願の実施例は、「...で構成される」および／または「ほとんど...で構成される」の実施例を含むと理解されるべきである。

【 0 0 5 8 】

20

本願で言及された「約」は、１つの数値またはパラメータであり、該値またはパラメータ自体に対する変異体を含む（記述する）。例えば、「約 X」に関する記述は、「X」の記述を含む。

【 0 0 5 9 】

本願で使用されるように、「非 (n o t) 」１つの数値またはパラメータは、通常、ある数値またはパラメータ「以外 (o t h e r t h a n) 」のものを表して記述する。例えば、該方法が X 型癌の治療に使用できないとは、該方法が通常 X 型癌以外の他のタイプの癌の治療に使用されることを意味する。

【 0 0 6 0 】

文脈が明確に例外を示さない限り、本願および以下の特許請求の範囲で採用される単数形「１」、「１つ」および「該」は、複数の対象を含む。

30

【 0 0 6 1 】

抗 C 5 a 抗体

一方、本願は、C 5 a に特異的に結合する抗 C 5 a 抗体を提供する。前記抗 C 5 a 抗体は、ヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ヒト抗体、および本願に係る重鎖および／または軽鎖 C D R s を含む抗体分子を含んでもよいが、これらに限定されない。他方、本願は、C 5 a に結合する分離された抗体を提供する。予想される抗 C 5 a 抗体は、例えば、全長抗 C 5 a 抗体（例えば、全長 I g G 1 または I g G 4 ）、抗 C 5 a 一本鎖抗体、抗 C 5 a F c 融合タンパク質、多重特異性（例えば、二重特異性）抗 C 5 a 抗体、抗 C 5 a 免疫複合体、および類似するものを含む。いくつかの実施例において、抗 C 5 a 抗体は、全長抗体（例えば、全長 I g G 1 または I g G 4 ）またはその抗原結合断片であり、C 5 a に特異的に結合する。いくつかの実施例において、抗 C 5 a 抗体は、F a b 、F a b ' 、F (a b) ' 2 、F a b ' - S H 、一本鎖抗体 (s c F v) 、F v 断片、d A b 、F d 、ナノ抗体、二本鎖抗体または線形抗体である。いくつかの実施例において、C 5 a に特異的に結合する抗体は、抗体の C 5 a との結合親和性が少なくとも非ターゲットとの結合親和性の 1 0 倍以上（例えば、1 0 、1 0 2 、1 0 3 、1 0 4 、1 0 5 、1 0 6 、または 1 0 7 倍を含む）であるものを意味する。いくつかの実施例において、非ターゲットとは、C 5 a でない抗原を意味する。結合親和性は、E L I S A 、蛍光活性化セルソーティング (F A C S) 分析または放射性免疫沈降分析 (R I A) のような本分野で知られている方法により測定できる。K d 値は、表面プラズモン共鳴 (S P R) 技術または生物層干渉技術

40

50

(B L I) のような本分野で知られている方法で測定できる。

【 0 0 6 2 】

本願でヒト配列を含む抗 C 5 a 抗体 (例えば、ヒト C D R 配列を含むヒト重鎖および軽鎖可変ドメイン) について広く検討したが、同時に、非ヒト抗 C 5 a 抗体も考慮した。いくつかの実施例において、非ヒト抗 C 5 a 抗体は、本願に係る抗 C 5 a 抗体のヒト C D R 配列および非ヒト骨格領域配列を含み、いくつかの実施例において、非ヒト骨格領域配列は、本願に係る 1 種または複数種のヒト C D R 配列を用いて重鎖および / または軽鎖可変ドメインを生成するための任意の配列を含み、例えば、マウス、ラット、ウサギ、豚、牛 (例えば、乳牛、雄牛、水牛)、鹿、ヒツジ、ヤギ、鶏、猫、犬、ミンク、霊長類 (例えば、マーモセット、アカゲザル) 等のような哺乳動物を含む。いくつかの実施例において、非ヒト抗 C 5 a 抗体は、1 種または複数種の本願に係るヒト C D R 配列を非ヒト骨格領域 (例えば、マウスまたは鶏の骨格領域配列) に移植することで生成された抗 C 5 a 抗体を含む。

10

【 0 0 6 3 】

例示的なヒト C 5 a の完全なアミノ酸配列は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 1 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 1 で構成される。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施例において、本願に係る抗 C 5 a 抗体は、ヒト C 5 a におけるエピトープを特異的に認識する。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、ヒト以外の他の種の C 5 a と交差反応する。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、ヒト C 5 a に対して完全に特異的であり、且つ、他の非ヒト種またはタイプと交差反応しない。

20

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施例において、本願に係る抗 C 5 a 抗体は、ヒト C 5 a における線形エピトープに特異的に結合する。いくつかの実施例において、本願に係る抗 C 5 a 抗体は、C 5 a における非線形エピトープに特異的に結合する。いくつかの実施例において、本願に係る抗 C 5 a 抗体は、ヒト C 5 a におけるエピトープに特異的に結合し、ここで、前記分離された抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O : 1 4 1 で示されるヒト C 5 a における 3 1 位の D 残基、3 2 位の E 残基、および 4 0 位の R 残基のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸残基に特異的に結合する。いくつかの実施例において、前記分離された抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O : 1 4 1 で示されるヒト C 5 a における 3 1 ~ 4 0 位の残基に特異的に結合する。

30

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、C 5 a タンパク質 (またはその断片) の少なくとも 1 種の対立遺伝子変異体と交差反応する。いくつかの実施例において、対立遺伝子変異体は、天然に存在する C 5 a タンパク質 (またはその断片) と比べ、最大で 3 0 個 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5 または 3 0 個) のアミノ酸置換 (例えば、保存的置換) を有する。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、C 5 a タンパク質 (またはその断片) の任意の対立遺伝子変異体と交差反応しない。

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、C 5 a タンパク質の少なくとも 1 種の種間変異体と交差反応する。いくつかの実施例において、例えば、C 5 a タンパク質 (またはその断片) は、ヒト C 5 a であり、且つ、C 5 a タンパク質 (またはその断片) の種間変異体は、カニクイザルの変異体である。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、C 5 a タンパク質の任意の種間変異体と交差反応しない。

40

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施例において、本願に係るいずれかの抗 C 5 a 抗体は、抗体重鎖定常領域および抗体軽鎖定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は I g G 1 型重鎖定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は I g G 2 型重鎖定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は I g G 3 型重鎖定常

50

領域を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は I g G 4 型重鎖定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記重鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 2 を含む (... で構成されるか、またはほとんど ... で構成されることを含む)。いくつかの実施例において、前記重鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 3 を含む (... で構成されるか、またはほとんど ... で構成されることを含む)。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は λ 軽鎖定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は κ 軽鎖定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 を含む (... で構成されるか、またはほとんど ... で構成されることを含む)。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、抗体重鎖可変ドメインおよび抗体軽鎖可変ドメインを含む。

10

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施例において、前記分離された抗 C 5 a 抗体は、配列 X₁ Y Y X₂ Q (S E Q I D N O : 6 7) を含む 1 つの重鎖相補決定領域 (H C - C D R) 1 (ただし、X₁ は D または N であり、X₂ は M または I である)、配列 L I R X₁ K X₂ X₃ G X₄ T X₅ X₆ X₇ A A S X₈ K G (S E Q I D N O : 6 8) を含む 1 つの H C - C D R 2 (ただし、X₁ は K または N であり、X₂ は A または V であり、X₃ は V、N、または I であり、X₄ は G、E、F、H、I、Q または R であり、X₅ は T、V または A であり、X₆ は Q、E、T または S であり、X₇ は Y または F であり、X₈ は V または L である)、および配列 R X₁ G P P G L X₂ (S E Q I D N O : 6 9) を含む 1 つの H C - C D R 3 (ただし、X₁ は A、L または V であり、X₂ は T、S または A である)を含む V_H と、配列 R S S Q X₁ L L X₂ X₃ X₄ X₅ Y X₆ Y X₇ D (S E Q I D N O : 7 0) を含む 1 つの L C - C D R 1 (ただし、X₁ は S、R または N であり、X₂ は A、H または D であり、X₃ は S または T であり、X₄ は D または N であり、X₅ は G、A または R であり、X₆ は N、I、T、E または A であり、X₇ は I、M、L または V である)、配列 G X₁ S X₂ R A S (S E Q I D N O : 7 1) を含む 1 つの L C - C D R 2 (ただし、X₁ は G または A であり、X₂ は N または K である)、および配列 X₁ Q H X₂ X₃ L P X₄ T (S E Q I D N O : 7 2) を含む 1 つの L C - C D R 3 (ただし、X₁ は L または M であり、X₂ は R または K であり、X₃ は A または V であり、X₄ は P または L である)を含む軽鎖可変ドメイン (V_L) とを含む。

20

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O s : 1 ~ 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 1、S E Q I D N O s : 7 ~ 2 9 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 2、および S E Q I D N O s : 3 0 ~ 3 8 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H を含む。

30

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O s : 1 ~ 6 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの H C - C D R 1、S E Q I D N O s : 7 ~ 2 9 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの H C - C D R 2、S E Q I D N O s : 3 0 ~ 3 8 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H を含む。

40

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O s : 3 9 ~ 5 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 1、S E Q I D N O s : 5 7 ~ 5 9 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 2、および S E Q I D N O s : 6 0 ~ 6 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L を含む。

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O s : 3 9 ~ 5 6 の

50

いずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NOs: 57~59のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR2、SEQ ID NOs: 60~66のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lを含む。

【0074】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 1~6のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NOs: 7~29のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 30~38のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 39~56のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NOs: 57~59のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 60~66のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

10

【0075】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 1~6のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NOs: 7~29のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 30~38のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 39~56のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NOs: 57~59のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR2およびSEQ ID NOs: 60~66のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

20

【0076】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 1で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 7で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 30で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 39で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 60で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

30

【0077】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 1を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 7を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 30を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 39を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 60を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

40

【0078】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 8で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 31で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 40で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配

50

列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0079】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 8を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 31を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 40を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

10

【0080】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 10で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

20

【0081】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 10を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 42を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0082】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 11で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 41で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 64で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

30

【0083】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 11を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 41を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 64を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

40

【0084】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 9で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する

50

配列を含む1つのHC - CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 43で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR2、およびSEQ ID NO: 63で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。

【0085】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 9を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 43を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 63を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。

10

【0086】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR1、SEQ ID NO: 11で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR2、およびSEQ ID NO: 35で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 44で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR2、およびSEQ ID NO: 60で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。

20

【0087】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 11を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 35を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 44を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 60を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。

30

【0088】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 6で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR1、SEQ ID NO: 18で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR2、およびSEQ ID NO: 36で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。

40

【0089】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 6を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 18を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 36を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 42を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。

50

【0090】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 5で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 21で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

10

【0091】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 5を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 21を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 42を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0092】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 10で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 53で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 59で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 65で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

20

【0093】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 10を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 53を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 59を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 65を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

30

【0094】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 23で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

40

【0095】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 23を含む1つのHC-

50

C D R 2、およびアミノ酸配列 S E Q I D N O : 3 2 を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 4 2 を含む 1 つの L C - C D R 1、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 5 7 を含む 1 つの L C - C D R 2、およびアミノ酸配列 S E Q I D N O : 6 1 を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L とを含む。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O : 2 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 1、S E Q I D N O : 2 3 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 2、および S E Q I D N O : 3 2 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、S E Q I D N O : 5 6 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 1、S E Q I D N O : 5 7 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 2、および S E Q I D N O : 6 1 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L とを含む。

10

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 2 を含む 1 つの H C - C D R 1、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 2 3 を含む 1 つの H C - C D R 2、およびアミノ酸配列 S E Q I D N O : 3 2 を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 5 6 を含む 1 つの L C - C D R 1、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 5 7 を含む 1 つの L C - C D R 2、およびアミノ酸配列 S E Q I D N O : 6 1 を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L とを含む。

20

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O : 6 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 1、S E Q I D N O : 1 8 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 2、および S E Q I D N O : 3 6 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、S E Q I D N O : 5 2 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 1、S E Q I D N O : 5 8 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 2、および S E Q I D N O : 6 1 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L とを含む。

30

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 6 を含む 1 つの H C - C D R 1、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 8 を含む 1 つの H C - C D R 2、およびアミノ酸配列 S E Q I D N O : 3 6 を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 5 2 を含む 1 つの L C - C D R 1、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 5 8 を含む 1 つの L C - C D R 2、およびアミノ酸配列 S E Q I D N O : 6 1 を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L とを含む。

40

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、S E Q I D N O : 6 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 1、S E Q I D N O : 1 8 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 2、および S E Q I D N O : 3 6 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、S E Q I D N O : 5 3 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 1、S E Q I D N O : 5 9 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 2、および S E Q I D N O : 6 5 で示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する

50

る配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0101】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 6を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 18を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 36を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 53を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 59を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 65を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0102】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 5で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 21で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 52で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 58で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0103】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 5を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 21を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 52を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 58を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0104】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 5で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 21で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 53で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 59で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 65で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0105】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 5を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 21を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 53を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 59を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 65を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0106】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 1~38のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 39~66のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 1-38のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID N

10

20

30

40

50

Os : 39 ~ 66 のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0107】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 1、7および30と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、およびSEQ ID NOs : 39、57および60と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 1、7および30で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 39、57および60で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0108】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、8および31と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 40、57および61と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、8および31で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 40、57および61で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0109】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、10および32と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 42、57および61と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、10および32で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 42、57および61で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0110】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、11および32と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 41、57および64と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、11および32で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 41、57および64で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0111】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、9および32と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 43、57および63と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、9および32で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 43、57および63で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0112】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、11および35と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 44、57および60と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 2、11および35で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 44、57および60で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0113】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 6、18および36と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 42、57および61と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs : 6、18および36で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs : 42、57および61で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

10

20

30

40

50

【0114】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 5、21および32と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 42、57および61と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 5、21および32で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 42、57および61で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0115】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 2、10および32と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 53、59および65と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 2、10および32で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 53、59および65で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

10

【0116】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 2、23および32と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 42、57および61と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 2、23および32で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 42、57および61で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

20

【0117】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 2、23および32と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 56、57および61と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 2、23および32で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 56、57および61で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0118】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 6、18および36と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 52、58および61と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 6、18および36で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 52、58および61で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

30

【0119】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 6、18および36と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 53、59および65と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 6、18および36で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 53、59および65で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

40

【0120】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 5、21および32と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 52、58および61と少なくとも90%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 5、21および32で示されるアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 52、58および61で示されるアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0121】

50

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、SEQ ID NOs : 5、21 および 32 と少なくとも 90 % の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む V_H と、SEQ ID NOs : 53、59 および 65 と少なくとも 90 % の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、SEQ ID NOs : 5、21 および 32 で示されるアミノ酸配列を含む V_H と、SEQ ID NOs : 53、59 および 65 で示されるアミノ酸配列を含む V_L とを含む。

【0122】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、SEQ ID NOs : 73 ~ 111 のいずれかのアミノ酸配列を有する V_H 中の HC - CDR1、HC - CDR2 および HC - CDR3 を含む V_H と、SEQ ID NOs : 112 ~ 140 のいずれかのアミノ酸配列を有する V_L 中の LC - CDR1、LC - CDR2 および LC - CDR3 を含む V_L とを含む。

10

【0123】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 73 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 75 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 100 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 79 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 85 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 88 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 93 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 97 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 77 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 102 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 109 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 110 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 111 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの HC - CDRs を含む V_H を含む。

20

30

【0124】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 112 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの LC - CDRs を含む V_L を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 114 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの LC - CDRs を含む V_L を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 135 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの LC - CDRs を含む V_L を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 118 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの LC - CDRs を含む V_L を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 117 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの LC - CDRs を含む V_L を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 126 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの LC - CDRs を含む V_L を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 SEQ ID NO : 116 内の 1 つ、2 つまたは 3 つの LC - CDRs を含む V_L を含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列

40

50

SEQ ID NO: 132内の1つ、2つまたは3つのLC-CDRsを含むV_Lを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 138内の1つ、2つまたは3つのLC-CDRsを含むV_Lを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 139内の1つ、2つまたは3つのLC-CDRsを含むV_Lを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 140内の1つ、2つまたは3つのLC-CDRsを含むV_Lを含む。

【0125】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 73を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 112を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 75を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 114を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 100を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 135を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 79を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 118を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 85を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 117を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 88を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 126を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 93を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 116を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 97を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 116を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 77を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 132を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 102を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 135を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 109を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 138を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 110を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 139を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 110を有するV_H中のHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 140を有するV_L中のLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むV_Lとを含む

10

20

30

40

50

。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 111を有するV_H中のHC - CDR1、HC - CDR2およびHC - CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 139を有するV_L中のLC - CDR1、LC - CDR2およびLC - CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 111を有するV_H中のHC - CDR1、HC - CDR2およびHC - CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 140を有するV_L中のLC - CDR1、LC - CDR2およびLC - CDR3を含むV_Lとを含む。

【0126】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73 ~ 111のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 73 ~ 111のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112 ~ 140のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 112 ~ 140のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73 ~ 111のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112 ~ 140のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。

【0127】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 73またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 73と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 112またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 112と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 73を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 112を含むV_Lとを含む。

【0128】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 75またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 75と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 114またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 114と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 75を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 114を含むV_Lとを含む。

【0129】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 100またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 100と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 135またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 135と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 100を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 135を含むV_Lとを含む。

【0130】

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 7 9 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 7 9 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 8 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 8 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 7 9 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 8 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 1 】

10

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 8 5 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 8 5 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 7 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 7 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 8 5 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 7 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 2 】

20

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 8 8 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 8 8 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 2 6 を含むまたはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 2 6 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 8 8 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 2 6 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 3 】

30

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 9 3 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 9 3 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 6 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 6 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 9 3 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 6 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 4 】

40

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 9 7 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 9 7 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 6 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 6 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 9 7 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 6 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 5 】

50

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 7 7 を含むまたはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 7 7 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 2 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 2 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 7 7 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 2 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 6 】

10

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 0 2 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 0 2 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 5 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 5 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 0 2 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 5 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 7 】

20

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 0 9 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 0 9 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 8 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 8 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 0 9 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 8 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 8 】

30

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 0 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 0 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 9 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 9 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 0 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 3 9 を含む V_L とを含む。

【 0 1 3 9 】

40

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 0 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 0 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 0 またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 0 と少なくとも 9 0 % (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 %) の配列相同性を有する変異体配列を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 1 0 を含む V_H と、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 0 を含む V_L とを含む。

【 0 1 4 0 】

50

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 111またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 111と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 139またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 139と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 111を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 139を含むV_Lとを含む。

【0141】

10

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 111またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 111と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 140またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 140と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 111を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 140を含むV_Lとを含む。

【0142】

20

いくつかの実施例において、機能性エピトープは、コンビナトリアルアラニンスキャンニングにより解析できる。この過程において、コンビナトリアルアラニンスキャンニング技術は、C5aタンパク質における抗C5a抗体との相互作用に必要なアミノ酸を同定することに使用できる。いくつかの実施例において、該エピトープは配座であり、それと同時に、C5aタンパク質に結合した抗C5a抗体の結晶構造を用いてエピトープを同定することができる。

【0143】

いくつかの実施例において、本願は、本願に係るいずれかの抗C5a抗体と競合的にC5aに結合する抗体を提供する。いくつかの実施例において、本願に係るいずれかの抗C5a抗体と競合的にC5aにおけるエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施例において、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Lとを含む抗C5a抗体分子と同じエピトープに結合する抗C5a抗体を提供する。いくつかの実施例において、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Lとを含む抗C5a抗体と競合的にC5aに結合する抗C5a抗体を提供する。

30

【0144】

いくつかの実施例において、競合実験を用いて本願に係る抗C5a抗体と競合的にC5aに結合するモノクローナル抗体を同定することができる。競合実験は、同じまたは空間的に重なっているエピトープを認識することにより、または1つの抗体が別の抗体と抗原との結合を競合的に抑制することにより、2つの抗体が同じエピトープに結合しているか否かを確定することができる。ある実施例において、このような競合性抗体は、本願に係る抗体と同じエピトープに結合する。いくつかの例示的な競合実験は、Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.) で言及された通常の実験を含んでもよいが、これらに限定されない。抗体が結合するエピトープを解析するための詳しい例示的な方法は、Morris (1996) 『Epitope Mapping Protocols』 in Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, N.J.) において記載されたとおりである。い

40

50

くつかの実施例において、各抗体が別の抗体の結合の50%以上を遮断した場合、同じエピトープに結合するという。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体と競合する抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体または完全ヒト抗体である。

【0145】

例示的な抗C5a抗体配列は、表2、表3に示すように、ここで、Kabattの定義方式に基づいてCDRに番号を付ける。当業者は、CDRの位置を予測して抗体の軽鎖および重鎖可変領域を規定する様々な既知のアルゴリズムがあることを認識する。前述した抗体のCDRs、VHおよび/またはVL配列を含むが、以下の表に例示されていない予測アルゴリズムに基づく抗体も本願の範囲内に含まれる。

【0146】

【表2 - 1】

表2 例示的な抗C5a抗体のCDR配列

抗体	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3
Cab01	KYYMQ (SEQ ID NO: 1)	LIRNKANGGTA EYVASVKD (SEQ ID NO: 7)	RDNGYH (SEQ ID NO: 30)
Cab02	DYYMQ (SEQ ID NO: 2)	LIRKKVNGGTT EYAASVKG (SEQ ID NO: 8)	RAGPPGLT (SEQ ID NO: 31)
Cab03	DYYMQ (SEQ ID NO: 2)	LIRKKVNGGTT EYAASVKG (SEQ ID NO: 8)	RAGPPGLT (SEQ ID NO: 31)
Cab04	DYYMQ (SEQ ID NO: 2)	LIRNKAI GGTT QYAASVKG (SEQ ID NO: 9)	RAGPPGLS (SEQ ID NO: 32)
Cab05	DYYMQ (SEQ ID NO: 2)	LIRNKAVGGTT QYAASVKG (SEQ ID NO: 10)	RAGPPGLS (SEQ ID NO: 32)

【0147】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

C a b 0 6	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R K K V N G G T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 8)	R A G P P G L T (SEQ ID NO : 3 1)
C a b 0 7	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A I G E T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 1)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 0 8	DYYLQ (SEQ ID N O : 3)	L I R T K R Y G G T S E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 2)	R I F T G L H (SEQ ID NO : 3 3)
C a b 0 9	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R K K V N G G T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 8)	R A G P P G L T (SEQ ID NO : 3 1)
C a b 1 0	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R K K V N G G T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 8)	R A G P P G L T (SEQ ID NO : 3 1)
C a b 1 1	DFYMQ (SEQ ID N O : 4)	L I R N K P Y G G T A E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 3)	R N N G Y H (SEQ ID NO : 3 4)

【 0 1 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

C a b 1 2	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A I G E T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 4)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 1 3	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A I G G T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 9)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 1 4	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A I G G T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 9)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 1 5	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A I G E T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 1)	R L G P P G L S (SEQ ID NO : 3 5)
C a b 1 6	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A I G E T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 1)	R L G P P G L S (SEQ ID NO : 3 5)
C a b 1 7	DY Y I Q (SEQ ID N O : 5)	L I R N K A V G E T V Q Y A A S L K G (SEQ ID NO : 1 5)	R A G P P G L T (SEQ ID NO : 3 1)

【 0 1 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

C a b 1 8	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A I G E T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 4)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 1 9	DY Y I Q (SEQ ID N O : 5)	L I R N K A V G G T T S Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 6)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 2 0	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A I G E T A E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 7)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 2 1	N Y Y I Q (SEQ ID N O : 6)	L I R N K A I G E T T E F A A S V K G (SEQ ID NO : 1 8)	R L G P P G L T (SEQ ID NO : 3 6)
C a b 2 2	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A N G G T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 9)	R L G P P G L T (SEQ ID NO : 3 6)

【 0 1 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

C a b 2 3	D Y Y I Q (S E Q I D N O : 5)	L I R N K A I G G T V E Y A A S V K G (S E Q I D N O : 2 0)	R V G P P G L T (S E Q I D N O : 3 7)
C a b 2 4	D Y Y M Q (S E Q I D N O : 2)	L I R K K V N G G T T E Y A A S V K G (S E Q I D N O : 8)	R A G P P G L A (S E Q I D N O : 3 8)
C a b 2 5	D Y Y I Q (S E Q I D N O : 5)	L I R N K A V G G T T T Y A A S V K G (S E Q I D N O : 2 1)	R A G P P G L S (S E Q I D N O : 3 2)
C a b 2 6	D Y Y I Q (S E Q I D N O : 5)	L I R N K A V G E T V Q Y A A S L K G (S E Q I D N O : 1 5)	R A G P P G L T (S E Q I D N O : 3 1)
C a b 2 7	D Y Y M Q (S E Q I D N O : 2)	L I R N K A I G G T T Q Y A A S V K G (S E Q I D N O : 9)	R A G P P G L S (S E Q I D N O : 3 2)

10

20

30

【 0 1 5 1 】

40

50

【表 2 - 6】

C a b 2 8	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G G T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 0)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 2 9	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G G T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 0)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 0	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G G T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 0)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 1	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G G T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 0)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 2	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G G T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 0)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 3	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G G T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 1 0)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)

【 0 1 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

C a b 3 4	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G G T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 2)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 5	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G E T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 3)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 6	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G E T T E Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 4)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 7	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G F T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 5)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 8	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G H T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 6)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 3 9	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G I T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 7)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

C a b 4 0	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G Q T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 8)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 4 1	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G R T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 9)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 4 2	DYYMQ (SEQ ID N O : 2)	L I R N K A V G E T T Q Y A A S V K G (SEQ ID NO : 2 3)	R A G P P G L S (SEQ ID NO : 3 2)
C a b 4 3	NY Y I Q (SEQ ID N O : 6)	L I R N K A I G E T T E F A A S V K G (SEQ ID NO : 1 8)	R L G P P G L T (SEQ ID NO : 3 6)
C a b 4 4	NY Y I Q (SEQ ID N O : 6)	L I R N K A I G E T T E F A A S V K G (SEQ ID NO : 1 8)	R L G P P G L T (SEQ ID NO : 3 6)

10

20

30

【 0 1 5 4】

40

50

【表 2 - 9】

C a b 4 5	D Y Y I Q (S E Q I D N O : 5)	L I R N K A V G G T T T Y A A S V K G (S E Q I D N O : 2 1)	R A G P P G L S (S E Q I D N O : 3 2)
C a b 4 6	D Y Y I Q (S E Q I D N O : 5)	L I R N K A V G G T T T Y A A S V K G (S E Q I D N O : 2 1)	R A G P P G L S (S E Q I D N O : 3 2)
抗体	L C - C D R 1	L C - C D R 2	L C - C D R 3
C a b 0 1	R S S Q R L L H S D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 3 9)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P L T (S E Q I D N O : 6 0)
C a b 0 2	R S S Q R L L H S D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 3 9)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P L T (S E Q I D N O : 6 0)
C a b 0 3	R S S Q S L L A S D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 4 0)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)

【 0 1 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

C a b 0 4	R S S Q R L L H T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 4 1)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H K A L P L T (S E Q I D N O : 6 2)
C a b 0 5	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 0 6	R S S Q S L L A S D G Y N Y M D (S E Q I D N O : 4 3)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K V L P P T (S E Q I D N O : 6 3)
C a b 0 7	R S S Q R L L H T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 4 1)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 4)
C a b 0 8	R S S Q S L L H T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 4 4)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P L T (S E Q I D N O : 6 0)
C a b 0 9	R S S Q S L L H S D G Y T Y V D (S E Q I D N O : 4 5)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 5)

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

C a b 1 0	R S S Q S L L H T D G Y I Y L D (S E Q I D N O : 4 6)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P L T (S E Q I D N O : 6 0)
C a b 1 1	R S S Q S L L H T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 4 4)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 4)
C a b 1 2	R S S Q R L L H S D G Y T Y M D (S E Q I D N O : 4 7)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 4)
C a b 1 3	R S S Q S L L A S D G Y N Y M D (S E Q I D N O : 4 3)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K V L P P T (S E Q I D N O : 6 3)
C a b 1 4	R S S Q S L L H T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 4 4)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P L T (S E Q I D N O : 6 0)

10

20

30

【 0 1 5 7 】

40

50

【表 2 - 1 2】

C a b 1 5	R S S Q S L L A T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 4 8)	G G S K R A S (S E Q I D N O : 5 8)	M Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 4)
C a b 1 6	R S S Q S L L H T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 4 4)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P L T (S E Q I D N O : 6 0)
C a b 1 7	R S S Q R L L A S D G Y T Y V D (S E Q I D N O : 4 9)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 4)
C a b 1 8	R S S Q S L L D S N R Y A Y V D (S E Q I D N O : 5 0)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K V L P P T (S E Q I D N O : 6 3)
C a b 1 9	R S S Q S L L H S D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 5 1)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 4)

【 0 1 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

C a b 2 0	R S S Q S L L H S D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 5 1)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K V L P L T (S E Q I D N O : 6 6)
C a b 2 1	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 2 2	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 2 3	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 2 4	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 2 5	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)

【 0 1 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

C a b 2 6	RSSQSLLAS DGYNYID (SEQ ID N O : 4 2)	GGSNRAS (SEQ ID NO : 5 7)	LQHRALPPT (SEQ ID NO : 6 1)	
C a b 2 7	RSSQSLLAS DGYNYID (SEQ ID N O : 4 2)	GGSNRAS (SEQ ID NO : 5 7)	LQHRALPPT (SEQ ID NO : 6 1)	10
C a b 2 8	RSSQNLLAT DGYTYLD (SEQ ID N O : 5 2)	GGSKRAS (SEQ ID NO : 5 8)	LQHRALPPT (SEQ ID NO : 6 1)	20
C a b 2 9	RSSQSLLAT DGYEYLD (SEQ ID N O : 5 3)	GASNRAS (SEQ ID NO : 5 9)	LQHKALPPT (SEQ ID NO : 6 5)	
C a b 3 0	RSSQSLLHS DGYTYLD (SEQ ID N O : 5 1)	GGSNRAS (SEQ ID NO : 5 7)	MQHKVLPPT (SEQ ID NO : 6 3)	30

【 0 1 6 0 】

【表 2 - 1 5】

C a b 3 1	R S S Q S L L H S D G Y T Y M D (S E Q I D N O : 5 4)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	M Q H K V L P P T (S E Q I D N O : 6 3)
C a b 3 2	R S S Q S L L A S D G Y I Y I D (S E Q I D N O : 5 5)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 3 3	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 5)
C a b 3 4	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 3 5	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 3 6	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)

【 0 1 6 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

C a b 3 7	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 3 8	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 3 9	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 4 0	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 4 1	R S S Q S L L A S D G Y N Y I D (S E Q I D N O : 4 2)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)

【 0 1 6 2】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

C a b 4 2	R S S Q S L L A S D A Y N Y I D (S E Q I D N O : 5 6)	G G S N R A S (S E Q I D N O : 5 7)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 4 3	R S S Q N L L A T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 5 2)	G G S K R A S (S E Q I D N O : 5 8)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 4 4	R S S Q S L L A T D G Y E Y L D (S E Q I D N O : 5 3)	G A S N R A S (S E Q I D N O : 5 9)	L Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 5)
C a b 4 5	R S S Q N L L A T D G Y T Y L D (S E Q I D N O : 5 2)	G G S K R A S (S E Q I D N O : 5 8)	L Q H R A L P P T (S E Q I D N O : 6 1)
C a b 4 6	R S S Q S L L A T D G Y E Y L D (S E Q I D N O : 5 3)	G A S N R A S (S E Q I D N O : 5 9)	L Q H K A L P P T (S E Q I D N O : 6 5)

10

20

30

【 0 1 6 3】

40

50

【表 3 - 1】

表 3 例示的な配列

プロフィール	配列
C a b 0 1 V _H	EVQLVESGGGMVQPGGSLRVSCAASGFTFTKYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKANGGTA EYVASVKDRFTISRDDSKSIAYLQMSSSLKTEDTA VYYCVMRDNGYHWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 73)
C a b 0 2 V _H	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRKKVNGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMSSSLKIEDTA VYYCVSRAGPPGLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 74)
C a b 0 3 V _H	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRKKVNGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKIEDTA VYYCVSRAGPPGLTWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 75)

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

C a b 0 4 V _H	EVQLVQSGGGLVQPGGSLKVS CAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAI GGTT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVY LQMSSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQG VVVTVSS (SEQ ID NO : 76)	10
C a b 2 8 V _H C a b 2 9 V _H C a b 3 0 V _H C a b 3 1 V _H	DMQLVESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAV GGTT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVY LEMSSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQG VLVTVSS (SEQ ID NO : 77)	20
C a b 0 6 V _H	EVHLVESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFIFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRKKV NGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVY LQMSSLKIEDTA VYYCVSRAGPPGLTWGQG VLVTISS (SEQ ID NO : 78)	30
C a b 0 7 V _H	DVQLVESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAI GETT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVY LQMSSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQG VLVTISS (SEQ ID NO : 79)	40

【 0 1 6 5 】

【表 3 - 3】

C a b 0 8 V _H	EVQLVESGGGLIQPGGSLRVSCAASGFTFSDYYL QWVRQAPGKGPEWVGLIRTKRYGGTS EYAASVKGRYTISRDDSKAIAYLQMSSLKTEDTA VYYCVVRIFTGLHWGKGTPVTVSS (SEQ ID NO : 80)	
C a b 0 9 V _H	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRKKVNGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMSSLKIEDTA VYYCVSRAGPPGLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 81)	10
C a b 1 0 V _H	QVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRKKVNGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKIEDTA VYYCVSRAGPPGLTWGQGVLITVSS (SEQ ID NO : 82)	20
C a b 1 1 V _H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGFRFSDFYM QWVRQAPGKRPEWVGLIRNKPYGGTA EYAASVKGRFTISRDDSKSVTDLQMSSLKTEDTA IYYCVMRNNGYHWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 83)	30

【 0 1 6 6 】

40

50

【表 3 - 4】

C a b 1 2 V _H	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAIGETT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGV LVTISS (SEQ ID NO : 84)	
C a b 1 3 V _H	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAIGGTT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGV LVTISS (SEQ ID NO : 85)	10
C a b 1 4 V _H	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCATSGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWLGLIRNKAIGGTT QYAASVKGRFTISRDDSKGIAYLMSSSLKTEDTA VYYCVC RAGPPGLSWGQGV LVTVSS (SEQ ID NO : 86)	20
C a b 1 5 V _H	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAIGETT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKPEDTA VYYCAGRLGPPGLSWGQGV LVTVSS (SEQ ID NO : 87)	30

【 0 1 6 7 】

【表 3 - 5】

C a b 1 6 V _H	EVH L V E S G G G L V Q P G G S L K V S C A A S G F T F S D Y Y M Q W V R Q A P G K G P E W V G L I R N K A I G E T T E Y A A S V K G R F T I S R D D S K S I V Y L Q M S S L K P E D T A V Y Y C A G R L G P P G L S W G Q G V L V T V S S (S E Q I D N O : 8 8)	
C a b 1 7 V _H	V V Q L V E S G G G L V L P G G S L K V S C A A S G F I F S D Y Y I Q W V R Q A P G K G P E W V G L I R N K A V G E T V Q Y A A S L K G R F T I S R D D S K S I A Y L Q M T S L K T E D T A M Y Y C V S R A G P P G L T W G Q G V L V T V S S (S E Q I D N O : 8 9)	10
C a b 1 8 V _H	V V Q L V E S G G G L V Q P G G S L K V S C A A S G F T F S D Y Y M Q W V R Q A P G K G P E W V G L I R N K A I G E T T Q Y A A S V K G R F T I S R D D S K S I V Y L Q M S S L K T E D T A V Y Y C V S R A G P P G L S W G Q G V L V T V S S (S E Q I D N O : 9 0)	20
C a b 1 9 V _H	E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L K V S C V A S G F T F S D Y Y I Q W V R Q A P G K G P E W V G L I R N K A V G G T T S Y A A S V K G R F T I S R D D S K S V A Y L Q M T S L K T E D T A V Y F C V S R A G P P G L S W G Q G V L V T V S S (S E Q I D N O : 9 1)	30

【 0 1 6 8 】

40

50

【表 3 - 6】

C a b 2 0 V _H	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFTFRDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNK AIGETA EYAASVKGRFTISRDDSKSIVY LQMSSLKTEDTA VYYCTSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 9 2)	
C a b 2 1 V _H	EVQLVQSGGGLVQPGGSLKVS CAASGFIFSNYYI QWVRQAPGKGPEWVGLIRNK AIGETT EFAASVKGRFTISRDDSKSIVY LQMTRLKTEDTA VYYCAGRLGPPGLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 9 3)	10
C a b 2 2 V _H	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVS CTASGFIFNDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNK ANG GTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVY LQMSSLKTEDTA VYFCTGRLGPPGLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 9 4)	20
C a b 2 3 V _H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDYYI QWVRQAPGKGPEWVGLIRNK AIG GTV EYAASVKGRFTISRDDSKRIAY LQMRSLKTEDTA VYFCTGRVGPPGLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 9 5)	30

【 0 1 6 9 】

【表 3 - 7】

C a b 2 4 V _H	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFIFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRKKVNGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVY LQMSSLKIEDTA VYYCVSRAGPPGLAWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 96)	10
C a b 2 5 V _H	EVQLVESGGGFVQPGGSLKVS CVASGFTFSDYYI QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGGTT TYAASVKGRFTISRDDSKSVAY LQMTSLKTEDTA VYFCVSRAGPPGLSWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 97)	20
C a b 2 6 V _H	EVQLVESGGGLVLPGGSLKVS CAASGFIFSDYYI QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGETV QYAASLKGRFTISRDDSKS IAY LQMTSLKTEDTA MYVCVSRAGPPGLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO : 98)	30
C a b 2 7 V _H	EVQLVQSGGGLVQPGGSLKVS CAASGFTFRDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAI GGTT QYAASVKGRFTISRDDSKS I VY LQMSSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 99)	40

【 0 1 7 0 】

【表 3 - 8】

C a b 0 5 V _H C a b 3 2 V _H C a b 3 3 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGGTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 100)	10
C a b 3 4 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 101)	
C a b 3 5 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGETT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 102)	20
C a b 3 6 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGETT EYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 103)	30

【 0 1 7 1 】

【表 3 - 9】

C a b 3 7 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGFTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 104)	10
C a b 3 8 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGHTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 105)	20
C a b 3 9 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGITTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 106)	30
C a b 4 0 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGQTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 107)	

【 0 1 7 2 】

【表 3 - 1 0】

C a b 4 1 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGRTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 108)	
C a b 4 2 V _H	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGETT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTA VYYCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 109)	10
C a b 4 3 V _H C a b 4 4 V _H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYI QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAIGE TTEFAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTED TAVYYCAGRLGPPGLTWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 110)	20
C a b 4 5 V _H C a b 4 6 V _H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYI QWVRQAPGKGPEWVGLIRNKAVGG TTTYAASVKGRFTISRDDSKNSAYLQMNSLKTED TAVYFCVSRAGPPGLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO : 111)	30

【 0 1 7 3】

40

50

【表 3 - 1 1】

C a b 0 1 V _L	D I V L T Q T P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q R L L H S D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P L T F G G G T K V E I K (S E Q I D N O : 1 1 2)	10
C a b 0 2 V _L	D I V M I Q T P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q R L L H S D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P L T F G G G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 1 3)	20
C a b 0 3 V _L	D I V L T Q T P L S L A V S P G E P A S I S C R S S Q S L L A S D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q I L I Y G G S N R A S G V P D R F S G R G S G T D F T L K I T K V E A E D V G V Y Y C L Q H R A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 1 4)	30
C a b 0 4 V _L	D I V M I Q T P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q R L L H T D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G S D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C L Q H K A L P L T F G G G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 1 5)	

【 0 1 7 4 】

【表 3 - 1 2】

C a b 2 1 V _L C a b 2 2 V _L C a b 2 3 V _L C a b 2 4 V _L C a b 2 5 V _L C a b 2 6 V _L C a b 2 7 V _L	DAVMTQTPLSLPVTGPASISCRSSQSLLASDG YNYIDWYLQRPQGSPKVL IYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTYFTLKISKVEAEDVGIFYFCLQHRA LPPTFGQGGTKLEIK (SEQ ID NO : 116)
C a b 0 6 V _L C a b 1 3 V _L	DIVMIQNPLSLPVTGPASISCRSSQSLLASDG YNYMDWYLQKPGQSPKVL IYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKITKVEAEDVGIYYCMQHKV LPPTFGQGGTKLEIK (SEQ ID NO : 117)

10

20

30

【 0 1 7 5】

40

50

【表 3 - 1 3】

C a b 0 7 V _L	DTVMTQ I P L S L S V T P G E P A S I S C R S S Q R L L H T D G Y T Y L D W Y H Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S V T D F T L K I S K M E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P P T F G G G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 1 8)	10
C a b 0 8 V _L	D I V M T Q T P L S R P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H T D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P L T F G G G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 1 9)	20
C a b 0 9 V _L	D I V M I Q T P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S D G Y T Y V D W Y L Q K P G Q S P Q I L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I T N V E A E D V G V Y Y C L Q H K A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 2 0)	30
C a b 1 0 V _L	D T V M S Q I P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H T D G Y I Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P L T F G G G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 2 1)	

【 0 1 7 6 】

【表 3 - 1 4】

C a b 1 1 V _L	DAVMTQ I P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H T D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P P T F G G G T K L E I K (SEQ ID NO : 1 2 2)	
C a b 1 2 V _L	D I V L T Q T P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q R L L H S D G Y T Y M D W Y L Q K P G Q S P Q I L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P P T F G Q G T K L E I K (SEQ ID NO : 1 2 3)	10
C a b 1 4 V _L	D I E L T Q T P L S R P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H T D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P L T F G G G T K L E I K (SEQ ID NO : 1 2 4)	20
C a b 1 5 V _L	D I V M T Q N P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L A T D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q V L I Y G G S K R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I T K V E A E D V G I Y Y C M Q H K A L P P T F G Q G T K L E I K (SEQ ID NO : 1 2 5)	30

【 0 1 7 7 】

【表 3 - 1 5】

C a b 1 6 V _L	DAVMTQ I P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H T D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P L T F G G G T R L E I K (S E Q I D N O : 1 2 6)	10
C a b 1 7 V _L	D I V M I Q N P L S L S V T P G E P A S I S C R S S Q R L L A S D G Y T Y V D W Y L Q K P G Q S P Q I L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 2 7)	20
C a b 1 8 V _L	D I V M T Q N P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L D S N R Y A Y V D W Y L Q K P G Q S P Q I L V Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G I Y Y C M Q H K V L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 2 8)	30
C a b 1 9 V _L	D I V M I Q N P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S D G Y T Y L D W Y Q Q K P G Q A P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S A T D F T L K I S K M E A E D V G V Y Y C M Q H K A L P P T F G G G T K V E I K (S E Q I D N O : 1 2 9)	

【 0 1 7 8 】

【表 3 - 1 6】

C a b 2 0 V _L	D I V M I Q N P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K V L P L T F A G G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 0)	
C a b 2 8 V _L	D I V M I Q N P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q N L L A T D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q V L I Y G G S K R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G I Y Y C L Q H R A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 1)	10
C a b 2 9 V _L	D I V M I Q N P L S L S V S L G E P A S I S C R S S Q S L L A T D G Y E Y L D W Y L Q K P G Q S P Q I L I Y G A S N R A S G V P D R F S G R G S G T D F T L K I T K V E A E D V G V Y Y C L Q H K A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 2)	20
C a b 3 0 V _L	D I V M T Q T P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S D G Y T Y L D W Y L Q R P G Q S P H L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K V L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 3)	30

【 0 1 7 9 】

【表 3 - 1 7】

C a b 3 1 V _L	DTVMSQ I P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S D G Y T Y M D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S K V E A E D V G V Y Y C M Q H K V L P P T F G Q G T R L E I K (S E Q I D N O : 1 3 4)
C a b 0 5 V _L C a b 3 4 V _L C a b 3 5 V _L C a b 3 6 V _L C a b 3 7 V _L C a b 3 8 V _L C a b 3 9 V _L C a b 4 0 V _L C a b 4 1 V _L	DI V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L A S D G Y N Y I D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y F C L Q H R A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 5)

10

20

30

【 0 1 8 0】

40

50

【表 3 - 1 8】

C a b 3 2 V _L	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L A S D G Y I Y I D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y F C L Q H R A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 6)
C a b 3 3 V _L	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L A S D G Y N Y I D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y F C L Q H K A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 7)
C a b 4 2 V _L	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L A S D A Y N Y I D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y F C L Q H R A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 8)
C a b 4 3 V _L C a b 4 5 V _L	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q N L L A T D G Y T Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G G S K R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y Y C L Q H R A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 3 9)

10

20

30

【 0 1 8 1】

40

50

【表 3 - 1 9】

C a b 4 4 V _L C a b 4 6 V _L	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L A T D G Y E Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y G A S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y Y C L Q H K A L P P T F G Q G T K L E I K (S E Q I D N O : 1 4 0)
ヒ ト C 5 a	T L Q K K I E E I A A K Y K H S V V K K C C Y D G A C V N N D E T C E Q R A A R I S L G P R C I K A F T E C C V V A S Q L R A N I S H K D M Q L G R (S E Q I D N O : 1 4 1)
I g G 1 重 鎖定常領域	A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (S E Q I D N O : 1 4 2)

10

20

30

【 0 1 8 2】

40

50

【表 3 - 2 0】

I g G 4 重 鎖定常領域	A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P S C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K (S E Q I D N O : 1 4 3)	10
軽鎖定常領域	R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (S E Q I D N O : 1 4 4)	20

【 0 1 8 3 】

C 5 a

補体システムは、30種以上のタンパク質で構成され、組織損傷、病原体または他の異物侵入に応答して活性化される。補体成分5a (C5a) は、最初に、走化性およびアレルギー毒素性質を有する補体因子5 (C5) の分解物として記述される (Shinら、1968)。C5aの前駆体C5タンパク質は、1676個のアミノ酸を含み、分子量は188kDaで、その遺伝子が9q33~9q34にある (Wetzelら、1988)。ヒトのC5aは、C5変換酵素でC5のα鎖を切断することで生成された約11kDa、74個のアミノ酸を含む糖タンパク質であるが、N-連結のグリコシル化がその機能に必須ではない。C5aの性質は、先天性免疫反応の重要な構成部分であることを示すが、既存の証拠によると、C5aが適応性免疫で作用を果たす可能性もあることを示す (Kohl、2006)。C5aは、必ずしも炎症性疾患の発症要因ではないが、多くの炎症性疾患で過剰または制御不可能なC5aを生成し、これは、C5aが炎症反応を促進して維持することができることを示す (GuoおよびWard、2005年)。C5aは、ペプチドループで連結された4つの反平行α螺旋を有し、且つ、3つの重要なジスルフィド結合により安定化させる (Monkら、2007)。変異誘導および抗体研究により、受容体との相互作用を提供するいくつかの基本残基を確定した (Monkら、2007年の総説)。

【 0 1 8 4 】

補体カスケードは、典型的な経路、非典型的な経路、マンナン結合レクチン経路 (MBL) または外因性プロテアーゼ経路 (RicklinおよびLambriis、2007) という4種の経路で活性化できる。典型的な経路とレクチン経路は、それぞれ病原体表面

10

20

30

40

50

に形成された抗体複合体および細菌表面におけるマンノースを認識することにより活性化される。2種の経路のいずれでも、セリンプロテアーゼがC4を切断し、C4aおよびC4bを形成する。C4bはC2に結合した後、プロテアーゼの作用でC2aを生成し、C4bおよびC2aは典型的な経路におけるC3変換酵素(C4b2a)を形成する。非典型的な経路は、異物表面または「スロースピード輸送」により活性化でき、C3の自発的加水分解を引き起こし、その後、因子Bと結合して非典型的な経路におけるC3変換酵素(C3bBb)を形成し、非典型的な経路は、低レベルの補体カスケード活性化を持続的に維持し、侵入した病原体に迅速に応答できることを確保する(RicklinおよびLambri s、2007)。以上の3つの経路により、いずれもC3変換酵素を形成することができ、C3変換酵素は、C3タンパク質を更に切断してC3aおよびC3bを形成する。C3bは、細胞の病原体表面に対する認識および病原体の除去を促進することができ、C3変換酵素(C4b2aまたはC3bBb)とC5変換酵素(C4b2aC3bまたはC3bBbC3b)を形成することもでき、その後、C5変換酵素はC5を更に切断してC5aおよびC5bを生成する。C5bは、膜攻撃複合体(MAC、C5b-9)の組み立てを開始し続ける。補体カスケードは、一連の可溶性の膜結合調節タンパク質によって緊密に調節され、これらのタンパク質は、補体活性化生成物が宿主組織を標的にすることを阻止する(RicklinおよびLambri s、2007)。しかし、いくつかの外因性経路によってこのような制御を迂回することができ、例えば、トロンピンはC3およびC5を直接切断し、補体システムを活性化することができる(Amarara、2008)。また、活性化された好中球および肺胞マクロファージは、分泌されたセリンプロテアーゼによりC5を切断してC5aを生成することができる(Amarara、2008)。血漿および細胞表面のカルボキシペプチダーゼは、タンパク質のC端のアルギニンを除去することができるため、C5の分解により生成されたC5aを迅速に代謝し、C5adesArgを形成することができる(BokischおよびMuller-Eberhard、1970)。C5aと比べ、C5adesArgの効力が低下し、典型的なC5a受容体-CD88との結合親和性は低下する(Higginsbottomら、2005)。C5aおよびC5adesArgは体内で迅速に除去でき、そのうちの約50%のC5aおよびC5adesArgは、2~3分以内に循環から除去され、また、一部のC5aは、白血球および他の細胞におけるCD88に結合した後、媒介されて除去される(OppermannおよびGotze、1994)。しかし、第2種の受容体、C5a様受容体2(C5L2)は、補体断片をより効果的に除去することができ、C5a/C5adesArg、特にC5adesArgを迅速に内在化することにより、その中に残留させ、いくつかの細胞タイプで分解する(Scolaら(2009)。逆に、CD88を発現する細胞は、C5aを内在化した後、C5aを放出する割合が高くなり、且つ、未分解であり、活性状態の形式にある可能性がある。血漿C5aは、肝臓により除去することもできる(ChenowethおよびGoodman、1983)。

【0185】

CD88

C5aは、類似する高親和性でCD88およびC5L2に結合する。逆に、C5adesArgのC5L2に対する親和性はC5aに類似する(~12nM)が、CD88に対する親和性はかなり低い(~660nM)(Monkら、2007)。CD88とC5L2とは、35%の配列相同性を有し、且つ、19番染色体の同一領域に位置する(19q13.3~19q13.4)。それらは、他のケモカイン受容体(例えば、ホルミルペプチド受容体ファミリーおよびタキキニンペプチド受容体)遺伝子とクラスタ状に凝集する。両者ともグリコシル化された7回の膜貫通タンパク質であり、分子量が約45kDaである。CD88は1つのGタンパク質共役受容体であるとともに、ロドプシン遺伝子ファミリーのメンバーの1つである(Monkら、2007)。C5aとCD88との結合は、2つの異なる物理的に分離されたサイトで発生すると考えられる。最初の「認識」サイトは、受容体の細胞外アミノ末端(N末端)に位置し、C5aのN端およびジスルフィド結合を介して連結されたコアに結合する。2つ目の「活性化」サイトは、受容体の膜貫

10

20

30

40

50

通ドメインで形成され、C 5 a の C 末端に結合し、受容体でカップリングされた G タンパク質によって媒介される特定のシグナル伝達経路を産生する (M o n k ら、2 0 0 7)。

【 0 1 8 6 】

C 5 L 2

C 5 L 2 を発現する細胞タイプは、C D 8 8 を発現する細胞タイプとほぼ同じであり、例えば、好中球、単核球、リンパ球、マクロファージ、および非骨髄細胞 (例えば、血管平滑筋細胞) および組織由来の細胞 (例えば、副腎、心臓、肝臓、肺脾および脳) であるが、非炎症性条件で、C 5 L 2 の発現含有量は、C D 8 8 の発現含有量よりも著しく低い (G a o ら、2 0 0 5)。C 5 L 2 の機能は不明である。いくつかの実験データによると、C 5 L 2 は、シグナル伝達機能のないルアー受容体とすることができることが分かった。研究により、C 5 L 2 をノックアウトまたは遮断すると、マウスの炎症反応を進行させることが発見された (G a o ら、2 0 0 5、G e r a r d ら、2 0 0 5)。これは、C 5 L 2 が抗炎症機能を有し、C D 8 8 に結合できる C 5 a の量を減少することにより作用を果たすことができることを示す。また、C 5 L 2 は、正調節剤として作用することができ、少なくともマウスで、C 5 a および C 3 a のシグナル伝達に極めて重要である (C h e n ら、2 0 0 7)。体外では、研究により、C 5 L 2 が、好中球、マクロファージおよび線維芽細胞における C 5 a のシグナル伝達を促進することに極めて重要であり、体内に C 5 L 2 が欠けると、卵白アルブミンにより誘導される気道高反応性および炎症を引き起こすことが発見された (C h e n ら、2 0 0 7)。また、マウスの「末期」敗血症 (1 0 0 % の致死率) モデルにおいて、C 5 L 2 と C D 8 8 とを同時にブロックしないと、保護作用を果たすことができない (R i t t i r s c h ら、2 0 0 8)。

【 0 1 8 7 】

全長抗 C 5 a 抗体

いくつかの実施例において、前記抗 C 5 a 抗体は全長抗 C 5 a 抗体である。いくつかの実施例において、前記全長抗 C 5 a 抗体は I g A、I g D、I g E、I g G または I g M である。いくつかの実施例において、前記全長抗 C 5 a 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4 またはその変異体の定常領域のような I g G 定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記全長抗 C 5 a 抗体は λ 軽鎖定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記全長抗 C 5 a 抗体は κ 軽鎖定常領域を含む。いくつかの実施例において、前記全長抗 C 5 a 抗体は全長ヒト抗 C 5 a 抗体である。いくつかの実施例において、前記全長抗 C 5 a 抗体はマウス免疫グロブリン F c 配列を含む。いくつかの実施例において、前記全長抗 C 5 a 抗体は、改変されたまたは他の方式で改変された F c 配列を含むことにより、増強された抗体依存性細胞によって媒介される細胞毒性 (A D C C) および補体依存性細胞毒性 (C D C) のエフェクター機能を持つ。

【 0 1 8 8 】

従って、例えば、いくつかの実施例において、I g G 1 定常領域を含む全長抗 C 5 a 抗体を提供し、前記抗 C 5 a 抗体は C 5 a に特異的に結合する。いくつかの実施例において、前記 I g G 1 はヒト I g G 1 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 2 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 2 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 2 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 2 で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 で構成される。

【 0 1 8 9 】

いくつかの実施例において、I g G 2 定常領域を含む全長抗 C 5 a 抗体を提供し、前記抗 C 5 a 抗体は C 5 a に特異的に結合する。いくつかの実施例において、前記 I g G 2 はヒト I g G 2 である。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 で構成され

る。

【0190】

いくつかの実施例において、IgG3定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体はC5aに特異的に結合する。いくつかの実施例において、前記IgG3はヒトIgG3である。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0191】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体はC5aに特異的に結合する。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0192】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a) SEQ ID NOs: 1~6のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NOs: 7~29のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 30~38のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むVHと、b) SEQ ID NOs: 39~56のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NOs: 57~59のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 60~66のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むVLとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0193】

いくつかの実施例において、IgG2定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a) SEQ ID NOs: 1~6のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NOs: 7~29のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 30~38のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むVHと、b) SEQ ID NOs: 39~56のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NOs: 57~59のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 60~66のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むVLとを含む。

む。いくつかの実施例において、前記 I g G 2 はヒト I g G 2 である。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 で構成される。

【 0 1 9 4 】

いくつかの実施例において、I g G 3 定常領域を含む全長抗 C 5 a 抗体を提供し、前記抗 C 5 a 抗体は、a) S E Q I D N O s : 1 ~ 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 1、S E Q I D N O s : 7 ~ 2 9 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 2、および S E Q I D N O s : 3 0 ~ 3 8 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、b) S E Q I D N O s : 3 9 ~ 5 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 1、S E Q I D N O s : 5 7 ~ 5 9 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 2、および S E Q I D N O s : 6 0 ~ 6 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 I g G 3 はヒト I g G 3 である。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 で構成される。

【 0 1 9 5 】

いくつかの実施例において、I g G 4 定常領域を含む全長抗 C 5 a 抗体を提供し、前記抗 C 5 a 抗体は、a) S E Q I D N O s : 1 ~ 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 1、S E Q I D N O s : 7 ~ 2 9 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 2、および S E Q I D N O s : 3 0 ~ 3 8 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、b) S E Q I D N O s : 3 9 ~ 5 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 1、S E Q I D N O s : 5 7 ~ 5 9 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 2、および S E Q I D N O s : 6 0 ~ 6 6 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列相同性を有する配列を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 I g G 4 はヒト I g G 4 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 3 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 3 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 3 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 3 で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 4 で構成される。

【 0 1 9 6 】

いくつかの実施例において、I g G 1 定常領域を含む全長抗 C 5 a 抗体を提供し、前記抗 C 5 a 抗体は、a) S E Q I D N O s : 1 ~ 6 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの H C - C D R 1、S E Q I D N O s : 7 ~ 2 9 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの H C - C D R 2、および S E Q I D N O s : 3 0 ~ 3 8 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの H C - C D R 3 を含む V_H と、b) S E Q I D N O s : 3 9 ~ 5 6 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの L C - C D R 1、S E Q I D N O s : 5 7 ~ 5 9 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの L C - C D R 2、および S E Q I D N O s : 6 0 ~ 6 6 のいずれかのアミノ酸配列を含む 1 つの L C - C D R 3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 I g G 1 はヒト I g G 1 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 2 を含むか、またはアミノ酸配列 S E Q I D N O : 1 4 2 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、ア

ミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成されるされ、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0197】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a) SEQ ID NOs: 1~6のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NOs: 7~29のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 30~38のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b) SEQ ID NOs: 39~56のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NOs: 57~59のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 60~66のいずれかのアミノ酸配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0198】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a) アミノ酸配列SEQ ID NO: 1を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 7を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 30を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b) アミノ酸配列SEQ ID NO: 39を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 60を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0199】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a) アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 8を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 31を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b) アミノ酸配列SEQ ID NO: 40を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含む

むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。

【0200】

いくつかの実施例において、IgG1 定常領域を含む全長抗 C5a 抗体を提供し、前記抗 C5a 抗体は、a) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 2 を含む 1 つの HC - CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 10 を含む 1 つの HC - CDR2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 32 を含む 1 つの HC - CDR3 を含む V_H と、b) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 42 を含む 1 つの LC - CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 57 を含む 1 つの LC - CDR2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 61 を含む 1 つの LC - CDR3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 IgG1 はヒト IgG1 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。

【0201】

いくつかの実施例において、IgG1 定常領域を含む全長抗 C5a 抗体を提供し、前記抗 C5a 抗体は、a) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 2 を含む 1 つの HC - CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 11 を含む 1 つの HC - CDR2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 32 を含む 1 つの HC - CDR3 を含む V_H と、b) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 41 を含む 1 つの LC - CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 57 を含む 1 つの LC - CDR2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 64 を含む 1 つの LC - CDR3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 IgG1 はヒト IgG1 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。

【0202】

いくつかの実施例において、IgG1 定常領域を含む全長抗 C5a 抗体を提供し、前記抗 C5a 抗体は、a) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 2 を含む 1 つの HC - CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 9 を含む 1 つの HC - CDR2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 32 を含む 1 つの HC - CDR3 を含む V_H と、b) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 43 を含む 1 つの LC - CDR1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 57 を含む 1 つの LC - CDR2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 63 を含む 1 つの LC - CDR3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 IgG1 はヒト IgG1 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 142 を含むか、またはアミノ

ノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0203】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 11を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 35を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 44を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 60を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

10

【0204】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 6を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 18を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 36を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 42を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

20

30

【0205】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 5を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 21を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 42を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

40

50

成される。

【0206】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO:2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:10を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO:53を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:59を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:65を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。

10

【0207】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO:2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:23を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO:42を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。

20

30

【0208】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO:2を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:23を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO:56を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:57を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。

40

【0209】

50

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO:6を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:18を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:36を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO:52を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:58を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。

10

【0210】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO:6を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:18を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:36を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO:53を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:59を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:65を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。

20

30

【0211】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:21を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO:52を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:58を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:144で構成される。

40

【0212】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む1つのHC-CDR1、

50

アミノ酸配列SEQ ID NO: 21を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、b) アミノ酸配列SEQ ID NO: 53を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 59を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 65を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

10

【0213】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a) アミノ酸配列SEQ ID NO: 1を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 7を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 30を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、b) アミノ酸配列SEQ ID NO: 39を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 60を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

20

【0214】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a) アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 8を含む1つのHC - CDR2、および1つのアミノ酸配列SEQ ID NO: 31を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、b) アミノ酸配列SEQ ID NO: 40を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

30

40

【0215】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a) アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 10を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、b) アミノ酸配列S

50

SEQ ID NO: 42を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

10

【0216】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 11を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 41を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 64を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

20

【0217】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 9を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 43を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 63を含む1つのLC - CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

30

40

【0218】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 2を含む1つのHC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 11を含む1つのHC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 35を含む1つのHC - CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 44を含む1つのLC - CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 57を含む1つのLC - CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 60を含む1

50

つの LC - CDR 3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 IgG 4 はヒト IgG 4 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。

【0219】

いくつかの実施例において、IgG 4 定常領域を含む全長抗 C5a 抗体を提供し、前記抗 C5a 抗体は、a) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 6 を含む 1 つの HC - CDR 1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 18 を含む 1 つの HC - CDR 2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 36 を含む 1 つの HC - CDR 3 を含む V_H と、b) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 42 を含む 1 つの LC - CDR 1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 57 を含む 1 つの LC - CDR 2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 61 を含む 1 つの LC - CDR 3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 IgG 4 はヒト IgG 4 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。

【0220】

いくつかの実施例において、IgG 4 定常領域を含む全長抗 C5a 抗体を提供し、前記抗 C5a 抗体は、a) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 5 を含む 1 つの HC - CDR 1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 21 を含む 1 つの HC - CDR 2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 32 を含む 1 つの HC - CDR 3 を含む V_H と、b) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 42 を含む 1 つの LC - CDR 1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 57 を含む 1 つの LC - CDR 2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 61 を含む 1 つの LC - CDR 3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 IgG 4 はヒト IgG 4 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 143 で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 を含むか、またはアミノ酸配列 SEQ ID NO: 144 で構成される。

【0221】

いくつかの実施例において、IgG 4 定常領域を含む全長抗 C5a 抗体を提供し、前記抗 C5a 抗体は、a) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 2 を含む 1 つの HC - CDR 1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 10 を含む 1 つの HC - CDR 2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 32 を含む 1 つの HC - CDR 3 を含む V_H と、b) アミノ酸配列 SEQ ID NO: 53 を含む 1 つの LC - CDR 1、アミノ酸配列 SEQ ID NO: 59 を含む 1 つの LC - CDR 2、およびアミノ酸配列 SEQ ID NO: 65 を含む 1 つの LC - CDR 3 を含む V_L とを含む。いくつかの実施例において、前記 IgG 4 はヒト IgG 4 である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列 SEQ

【 0 2 2 2 】

【 0 2 2 3 】

【 0 2 2 4 】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO:6を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:18を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:36を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO:52を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO:58を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO:61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO:143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO:14

4を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0225】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 6を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 18を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 36を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 53を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 59を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 65を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0226】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 5を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 21を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 52を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 58を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 61を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0227】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、a)アミノ酸配列SEQ ID NO: 5を含む1つのHC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 21を含む1つのHC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 32を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、b)アミノ酸配列SEQ ID NO: 53を含む1つのLC-CDR1、アミノ酸配列SEQ ID NO: 59を含む1つのLC-CDR2、およびアミノ酸配列SEQ ID NO: 65を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、また

はアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0228】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0229】

いくつかの実施例において、IgG2定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG2はヒトIgG2である。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0230】

いくつかの実施例において、IgG3定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG3はヒトIgG3である。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0231】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%）の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112~

140のいずれかのアミノ酸配列またはSEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90% (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%) の配列相同性を有する変異体配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

10

【0232】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

20

【0233】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 73~111のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 112~140のいずれかのアミノ酸配列を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

30

【0234】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 73を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 112を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

40

【0235】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 75を含むV_Hと、アミノ酸配列S

50

【 0 2 3 6 】

【 0 2 3 7 】

【 0 2 3 8 】

【 0 2 3 9 】

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 88を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 126を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列S

50

【 0 2 4 0 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施例において、IgG1定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 102を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 135を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。

【 0 2 4 4 】

10

【 0 2 4 5 】

20

【 0 2 4 6 】

30

【 0 2 4 7 】

50

【 0 2 4 8 】

10

【 0 2 4 9 】

20

【 0 2 5 0 】

30

【 0 2 5 1 】

40

44で構成される。

【0252】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 79を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 118を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

10

【0253】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 85を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 117を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

20

【0254】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 88を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 126を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

30

【0255】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 93を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 116を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

40

【0256】

50

10

20

30

40

50

SEQ ID NOs: 139を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0261】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 110を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 140を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0262】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 111を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 139を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0263】

いくつかの実施例において、IgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体を提供し、前記抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 111を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NOs: 140を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成され、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0264】

結合親和性

結合親和性は、K_d、K_{off}、K_{on}またはK_aで表す。本願で使用されるように、K_{off}という用語は、抗体が抗原/抗体複合体から解離する速度定数を意味し、動力学的選択装置により測定される。K_{on}という用語は、抗体と抗原とが結合して抗原/抗体

10

20

30

40

50

複合体を形成する結合速度定数を意味する。本願で使用される平衡解離定数 K_d は、特定の抗体抗原が相互作用する際の解離定数を意味し、抗体分子溶液中、抗原が全ての抗体結合サイトの半分以上を占めて平衡に達するために必要な抗原濃度を意味し、 K_{off} / K_{on} に等しい。 K_d の測定は、全ての結合分子が溶液内にあると仮定する。抗体が細胞壁に連結する場合、例えば、酵母発現系において、対応する平衡解離速度定数は EC_{50} で表され、 K_d の 1 つの良好な近似値である。親和結合定数 K_a は解離定数 K_d の逆数である。

【0265】

解離定数 (K_d) は、抗体部分と抗原との親和性を反映する指標とすることができる。例えば、Scatchard 方法により、様々なマーカがマークされた抗体、および Biacore 機器 (Amersham Biosciences 製) を用いて簡単に分析し、ユーザマニュアルまたは付属の試薬キットに基づき、表面プラズモン共鳴により生体分子間の相互作用を分析することができる。これらの方法で得られた K_d 値は、単位 M で表される。ターゲットに特異的に結合する抗体は、例えば、 $10^{-7} M$ 、 $10^{-8} M$ 、 $10^{-9} M$ 、 $10^{-10} M$ 、 $10^{-11} M$ 、 $10^{-12} M$ または $10^{-13} M$ の K_d 値を有する可能性がある。

【0266】

抗体の結合特異性は、本分野で知られている方法により実験測定することができる。これらの方法は、Western blots、ELISA、RIA、ECL、IRMA、EIA、Biacore テストおよびペプチドスキャン等を含んでもよいが、これらに限定されない。

【0267】

いくつかの実施例において、前記抗 C5a 抗体は C5a ターゲットに特異的に結合し、その K_d 値は $10^{-7} M \sim 10^{-13} M$ (例えば、 $10^{-7} M \sim 10^{-13} M$ 、 $10^{-8} M \sim 10^{-13} M$ 、 $10^{-9} M \sim 10^{-13} M$ 、または $10^{-10} M \sim 10^{-12} M$) である。従って、いくつかの実施例において、抗 C5a 抗体と C5a との間の結合の K_d 値は、 $10^{-7} M \sim 10^{-13} M$ 、 $1 \times 10^{-7} M \sim 5 \times 10^{-13} M$ 、 $10^{-7} M \sim 10^{-12} M$ 、 $10^{-7} M \sim 10^{-11} M$ 、 $10^{-7} M \sim 10^{-10} M$ 、 $10^{-7} M \sim 10^{-9} M$ 、 $10^{-8} M \sim 10^{-13} M$ 、 $1 \times 10^{-8} M \sim 5 \times 10^{-13} M$ 、 $10^{-8} M \sim 10^{-12} M$ 、 $10^{-8} M \sim 10^{-11} M$ 、 $10^{-8} M \sim 10^{-10} M$ 、 $10^{-8} M \sim 10^{-9} M$ 、 $5 \times 10^{-9} M \sim 1 \times 10^{-13} M$ 、 $5 \times 10^{-9} M \sim 1 \times 10^{-12} M$ 、 $5 \times 10^{-9} M \sim 1 \times 10^{-11} M$ 、 $5 \times 10^{-9} M \sim 1 \times 10^{-10} M$ 、 $10^{-9} M \sim 10^{-13} M$ 、 $10^{-9} M \sim 10^{-12} M$ 、 $10^{-9} M \sim 10^{-11} M$ 、 $10^{-9} M \sim 10^{-10} M$ 、 $5 \times 10^{-10} M \sim 1 \times 10^{-13} M$ 、 $5 \times 10^{-10} M \sim 1 \times 10^{-12} M$ 、 $5 \times 10^{-10} M \sim 1 \times 10^{-11} M$ 、 $10^{-10} M \sim 10^{-13} M$ 、 $1 \times 10^{-10} M \sim 5 \times 10^{-13} M$ 、 $1 \times 10^{-10} M \sim 1 \times 10^{-12} M$ 、 $1 \times 10^{-10} M \sim 5 \times 10^{-12} M$ 、 $1 \times 10^{-10} M \sim 1 \times 10^{-11} M$ 、 $10^{-11} M \sim 10^{-13} M$ 、 $1 \times 10^{-11} M \sim 5 \times 10^{-13} M$ 、 $10^{-11} M \sim 10^{-12} M$ 、 $10^{-12} M \sim 10^{-13} M$ である。いくつかの実施例において、抗 C5a 抗体と C5a との間の結合の K_d 値は $10^{-7} M \sim 10^{-13} M$ である。

【0268】

いくつかの実施例において、抗 C5a 抗体と非ターゲットとの間の結合の K_d 値は、抗 C5a 抗体とターゲットとの K_d 値よりも高く、且つ、本願に引用されたいくつかの実施例において、抗 C5a 抗体とターゲット (例えば、C5a) との結合親和性は、抗 C5a 抗体と非ターゲットとの結合親和性よりも高い。いくつかの実施例において、非ターゲットは非 C5a の抗原を意味する。いくつかの実施例において、抗 C5a 抗体 (C5a に対する) と非 C5a ターゲットとの結合の K_d 値は、少なくとも 10 倍、例えば、10 ~ 100 倍、100 ~ 1000 倍、 $10^3 \sim 10^4$ 倍、 $10^4 \sim 10^5$ 倍、 $10^5 \sim 10^6$ 倍、 $10^6 \sim 10^7$ 倍、 $10^7 \sim 10^8$ 倍、 $10^8 \sim 10^9$ 倍、 $10^9 \sim 10^{10}$ 倍、 $10^{10} \sim 10^{11}$ 倍、 $10^{11} \sim 10^{12}$ 倍異なる。

【0269】

いくつかの実施例において、前記抗 C5a 抗体と非ターゲットとの結合の K_d 値は、1

$10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ (例えば、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ 、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-5} \text{ M}$ 、 $10^{-2} \text{ M} \sim 10^{-4} \text{ M}$)である。いくつかの実施例において、前記非ターゲットは非C5aの抗原を意味する。従って、いくつかの実施例において、抗C5a抗体と非C5aターゲットとの間の結合のKd値は、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-1} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-5} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-1} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-4} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-1} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-3} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-1} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-2} \text{ M}$ 、 $10^{-2} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-2} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、 $10^{-2} \text{ M} \sim 10^{-5} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-2} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、 $10^{-2} \text{ M} \sim 10^{-4} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-2} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、 $10^{-2} \text{ M} \sim 10^{-3} \text{ M}$ 、 $10^{-3} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-3} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、 $10^{-3} \text{ M} \sim 10^{-5} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-3} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、 $10^{-3} \text{ M} \sim 10^{-4} \text{ M}$ 、 $10^{-4} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ 、 $1 \times 10^{-4} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、 $10^{-4} \text{ M} \sim 10^{-5} \text{ M}$ 、 $10^{-5} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ である。

10

【0270】

いくつかの実施例において、抗C5a抗体が高い結合親和性でC5aターゲットを特異的に認識し、且つ、低い結合親和性で非ターゲットに結合することに言及した場合、前記抗C5a抗体とC5aターゲットとの結合のKd値は、 $10^{-7} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ (例えば、 $10^{-7} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、 $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、 $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、 $10^{-10} \text{ M} \sim 10^{-12} \text{ M}$)であり、且つ、非ターゲットとの結合のKd値は、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ (例えば、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-6} \text{ M}$ 、 $10^{-1} \text{ M} \sim 10^{-5} \text{ M}$ 、 $10^{-2} \text{ M} \sim 10^{-4} \text{ M}$)である。

20

【0271】

いくつかの実施例において、抗C5a抗体がC5aを特異的に認識することに言及した場合、前記抗C5a抗体の結合親和性と対照抗C5a抗体 (例えば、INa b 3 0 8) の結合親和性とを比較する。いくつかの実施例において、対照抗C5a抗体とC5aとの間の結合のKd値は、本願に係る抗C5a抗体とC5aとの間の結合のKd値の少なくとも2倍、例えば、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、100倍、1000倍、 $10^3 \sim 10^4$ 倍であってもよい。

【0272】

核酸

抗C5a抗体をコードする核酸分子も考慮される。いくつかの実施例において、全長抗C5a抗体をコードする核酸 (または1グループの核酸) を提供し、本願に係るいずれかの全長抗C5a抗体を含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体の核酸 (または1グループの核酸) は、ポリペプチドタグをコードする核酸配列 (例えば、タンパク質精製タグ、Hisタグ、HAタグ) を含んでもよい。

30

【0273】

それと同時に、本願は、抗C5a抗体を含む分離された宿主細胞、抗C5a抗体ポリペプチド成分をコードする分離された核酸、または本願に係る抗C5a抗体ポリペプチド成分を含む核酸をコードするベクターを更に考慮する。

【0274】

本願は、これらの核酸配列の変異体を更に含む。例えば、変異体は、少なくとも中程度の厳しいハイブリダイゼーション条件で本願の抗C5a抗体をコードする核酸配列とハイブリダイゼーションするヌクレオチド配列を更に含む。

40

【0275】

それと同時に、本願は、本願における核酸配列が挿入可能なベクターを更に提供する。

【0276】

簡単に言えば、抗C5a抗体をコードする天然または合成の核酸を適当な発現ベクターに挿入することにより、核酸を、プロモーター (例えば、リンパ球特異的プロモーター) および3'非翻訳領域 (UTR) を含む5'および3'端の調節制御素子に操作可能に連結し、抗C5a抗体 (例えば、全長抗C5a抗体) を発現することができる。前記ベクターは、真核宿主細胞での複製および統合に適用できる。典型的なクローンおよび発現ベクター

50

は、ターゲット核酸配列の発現を調節制御する転写および翻訳ターミネーター、開始配列およびプロモーターを含む。

【0277】

本願に係る核酸は、標準的な遺伝子送達スキームを使用することにより、核酸免疫および遺伝子治療に用いることもできる。核酸送達方法は、本分野で知られている。例えば、U.S. Pat. Nos. 5399346、5580859、5589466を参照し、その全ての内容を引用により本願に援用される。いくつかの実施例において、本願は遺伝子治療ベクターを更に提供する。

【0278】

核酸を多くのタイプのベクターにクローンすることができる。例えば、核酸をベクターにクローンすることができ、前記ベクターは、プラスミド、ファージミド、ファージ誘導体、動物ウイルスおよびコスミドを含んでもよいが、これらに限定されない。特に関心のあるベクターは、発現ベクター、複製ベクター、プロンプ生成ベクターおよびシークエンシングベクターを含む。

【0279】

また、発現ベクターは、ウイルスベクターの形式で細胞に提供できる。ウイルスベクター技術は、本分野でよく知られており、且つ、例えば、Green and Sambrook (2013、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Laboratory、New York)、および他のウイルス学または分子生物学のマニュアルに記述されている。ベクターとして使用できるウイルスは、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、およびレンチウイルスを含んでもよいが、これらに限定されない。通常、適当なベクターは、少なくとも1種の生体で作用する1つの複製開始点、プロモーター配列、便利な制限酵素サイト、および1つまたは複数の選択的マーカを含む(例えば、WO 01/96584、WO 01/29058、およびU.S. Pat. No. 6326193を含む)。

【0280】

遺伝子を哺乳動物細胞に転移するためのウイルスに基づくシステムは既に多く開発されている。例えば、レトロウイルスは、遺伝子送達システムに便利なプラットフォームを提供する。本分野で知られている技術を用い、選択された遺伝子をベクターに挿入し、レトロウイルス粒子内に包装することができる。その後、組換えウイルスを分離し、体内または体外で被験者の細胞に送達する。多くのレトロウイルスシステムは、本分野で知られている。いくつかの実施例において、アデノウイルスベクターを使用する。多くのアデノウイルスベクターは、本分野で知られている。いくつかの実施例において、レンチウイルスベクターを使用する。レンチウイルスのようなレトロウイルスに由来するベクターは、遺伝子組換えを長期間にわたって安定的に統合させ、子細胞で繁殖させるため、長期間の遺伝子転移の実現に適したツールである。レンチウイルスベクターは、肝臓細胞のような非増殖細胞を伝達することができるため、マウス白血病ウイルスのような腫瘍に由来するレトロウイルスに対して、追加の利点を有する。それと同時に、免疫原性が低いという追加の利点を更に有する。

【0281】

エンハンサーのような他のプロモーター素子は、転写開始頻度を調節制御する。最近、多くのプロモーターも開始サイトの下流の機能素子を含むと発見されたが、通常、それらは、開始サイトの下流の30~110bpに位置する。プロモーター素子間の間隔は、通常、柔軟であるため、素子同士の位置が入れ替わったり移動したりしても、プロモーターの機能は依然として維持される。チミジンキナーゼ(tk)プロモーターでは、プロモーター素子間の間隔が50bpまで増加すると、活性は初めて低下する。

【0282】

適当なプロモーターの1つの例は、即時型初期サイトメガロウイルス(CMV)プロモーター配列である。該プロモーター配列は、1つの強い構成的プロモーター配列であり、

10

20

30

40

50

それに操作可能に連結されたポリヌクレオチド配列の高レベル発現を駆動することができる。適当なプロモーターの別の例は、拡張因子1 α (EF-1 α)プロモーターである。しかし、他の構成的プロモーターを使用してもよく、サルウイルス40 (SV40)初期プロモーター、マウス乳腺腫瘍ウイルス (MMTV)、ヒト免疫不全ウイルス長い末端反復配列 (HIV-LTR)プロモーター、MoMuLVプロモーター、鳥類白血病ウイルスプロモーター、Epstein-Barrウイルス即時型初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーターおよびヒト遺伝子プロモーターを含んでもよいが、これらに限定されず、例えば、アクチンプロモーター、ミオシンプロモーター、ヘモグロビンプロモーター、およびクレアチンキナーゼプロモーターを含んでもよいが、これらに限定されない。また、本願を、構成的プロモーターのみの使用に限定すべきではなく、誘導型プロモーターも本願が考慮する部分である。誘導型プロモーターの使用は、分子スイッチを提供し、このような発現が必要である場合、それに操作可能に連結されたポリヌクレオチド配列の発現をオンにし、必要でない場合、発現をオフにすることができる。誘導型プロモーターは、メタロチオネインプロモーター、グルココルチコイドプロモーター、プロゲステロンプロモーター、およびテトラサイクリンプロモーターを含んでもよいが、これらに限定されない。

10

【0283】

いくつかの実施例において、抗C5a抗体の発現は誘導できる。いくつかの実施例において、コード抗C5a抗体の核酸配列は、誘導型プロモーターに操作可能に連結され、本願に係るいずれかの誘導型プロモーターを含む。

20

【0284】

誘導型プロモーター

誘導型プロモーターの使用は、分子スイッチを提供し、発現が必要である場合、それに操作可能に連結されたポリヌクレオチド配列の発現をオンにし、発現が必要でない場合、発現をオフにすることができる。真核細胞に適用された例示的な誘導型プロモーターは、ホルモン調節素子 (例えば、Mader, S. and White, J. H. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5603~5607を参照する)、合成リガンド調節素子 (Spencer, D. M. et al (1993) Science 262:1019~1024を参照する)、および電離放射線調節制御素子 (Manome, Y. et al. (1993) Biochemistry 32:10607~10613, Datta, R. et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1014~10153を参照する)を含んでもよいが、これらに限定されない。体内または体外哺乳動物システムに適用される他の例示的な誘導型プロモーターは、Gingrich et al. (1998) Annual Rev. Neurosci 21:377~405を参照する。いくつかの実施例において、抗C5a抗体を発現するための誘導型プロモーターシステムはTetシステムである。いくつかの実施例において、抗C5a抗体を発現するための誘導型プロモーターシステムは大腸菌lac抑制システムである。

30

【0285】

本願に使用される1つの例示的な誘導型プロモーターシステムはTetシステムである。該システムは、Gossenら (1993) が記述したTetシステムに基づく。1つの例示的な実施例において、ターゲットポリヌクレオチドは、1つまたは複数のTetオペロン (TetO) サイトを含むプロモーターにより制御される。非活性化状態で、Tet阻害物 (TetR) は、TetOサイトに結合してプロモーターの転写を抑制する。活性化状態で、例えば、テトラサイクリン (Tc)、無水テトラサイクリン、ドキシサイクリン (Dox) またはその活性類似物のような誘導剤が存在する場合、誘導剤は、TetRをTetOから放出し、転写の発生を引き起こす。ドキシサイクリンは、テトラサイクリン抗生物質ファミリーのメンバーであり、その化学名が、1-ジメチルアミノ-2,4a,5,7-ペンタヒドロキシ-11-メチル-4,6-ジオキサン-1,4a,11,11a,12,12a-ヘキサヒドロテトラセン-3-ホルムアミドである。

40

50

【0286】

1つの実施例において、TetRはコドンによって最適化され、マウスまたはヒト細胞のような哺乳動物細胞での発現に適用される。遺伝暗号の縮退性により、多くのアミノ酸が1つ以上のコドンでコードされ、所定の核酸の配列は、大量の変異体を有するが、コードするアミノ酸配列が何も変化しない。しかし、多くの生体は、コドンの使用で違いがあり、「コドン嗜好」（即ち、所定のアミノ酸が特定のコドンを使用する嗜好）とも呼ばれる。コドン嗜好は、通常、特定のコドンの優位なtRNA種の存在に関連し、逆に、mRNA翻訳の効率を高める。従って、コドン最適化により特定の種に由来するコード配列（例えば、原核生物）をカスタマイズし、異なる種（例えば、真核生物）における発現を高めることができる。

10

【0287】

Tetシステムの他の具体的な変異体は、以下の「Tet-Off」および「Tet-On」システムを含む。Tet-offシステムにおいて、転写はTcまたはDoxの存在下で失活である。該システムにおいて、TetRが単純ヘルペスウイルスVP16の強い転写活性化ドメインと融合することで構成されたテトラサイクリンによって調節制御される転写活性化タンパク質（tTA）は、テトラサイクリン反応プロモーター素子（TRE）の転写制御下で標的核酸の発現を調節制御する。TRE素子は、TetO配列直列体がプロモーター（通常、ヒトサイトメガロウイルス即時型初期プロモーターに由来する最も小さいプロモーター配列）と融合することで構成される。TcまたはDoxが存在しない場合、tTAはTREに結合し、標的遺伝子の転写を活性化する。TcまたはDoxの存在下で、tTAはTREに結合できず、標的遺伝子は発現できない。

20

【0288】

逆に、Tet-Onシステムにおいて、転写は、TcまたはDoxの存在下で活性化である。Tet-Onシステムは、逆テトラサイクリンによって調節制御される転写活性化因子rtTAに基づく。tTAと同様に、rtTAは、TetR阻害物とVP16転写活性化ドメインで構成された融合タンパク質である。しかし、TetRのDNA結合領域における4つのアミノ酸の変化は、rtTAの結合特性を変更し、Doxの存在下で標的遺伝子組換えTREにおけるtetO配列のみを認識できる。従って、Tet-Onシステムにおいて、Doxが存在する場合にのみ、rtTAはTREによって調節制御される標的遺伝子の転写を活性化することができる。

30

【0289】

別の誘導型プロモーターシステムは、大腸菌のlac阻害物システムである（Brown et al., Cell 49:603~612 (1987)を参照する）。lac阻害物システムは、lacオペロン（lacO）を含むプロモーターに操作可能に連結されたターゲットポリヌクレオチドの転写を調節制御することにより機能する。lac阻害物（lacR）はlacOに結合し、更にターゲットポリヌクレオチドの転写を阻止する。イソプロピル-β-Dチオガラクトピラノシド（IPTG）のような適当な誘導剤により、ターゲットポリヌクレオチドの発現を誘導する。

【0290】

ポリペプチドまたはその一部の発現を評価するために、細胞に導入する発現ベクターは、ウイルスベクターを介してトランスフェクションまたは感染された細胞集団から発現細胞を認識して選択するように、選択マーカ遺伝子またはレポータ遺伝子または両者を更に含んでもよい。他の面で、選択的マーカは、単独なDNA断片に担持されて共トランスフェクション実験で使用することができる。選択マーカ遺伝子またはレポータ遺伝子は、宿主細胞で発現であるように、いずれも適当な調節制御配列の両側に連結できる。有用な選択的マーカは、例えば、neoおよび類似する遺伝子のような抗生物質耐性遺伝子を含む。

40

【0291】

レポータ遺伝子は、潜在的なトランスフェクション細胞を同定することおよび調節制御配列の機能を評価することに使用できる。通常、レポータ遺伝子は、受容体生体もしくは組織に存在しないまたは受容体生体もしくは組織により発現されない遺伝子であり、ポリ

50

ペプチドをコードし、その発現は、酵素活性のようないくつかの検出しやすい特性として示される。DNAが受容体細胞に導入された後、適当な時間でレポータ遺伝子の発現を検出する。適当なレポータ遺伝子は、ルシフェラーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、分泌型アルカリホスファターゼ、または緑色蛍光タンパク質をコードする遺伝子を含んでもよい(Ui-Tel et al., 2000 F E B S L e t t e r s 479:79~82を参照する)。適当な発現系は知られており、既知の技術で調製したり、市場から入手したりすることができる。通常、レポータ遺伝子の最も高い発現レベルを表示できる最も小さい5'サイドフラップ領域のコンストラクトをプロモーターとして認定する。このようなプロモーター領域は、レポータ遺伝子に連結でき、プロモーターによって駆動される転写の調節におけるある物質の能力を評価することに用いられる。

10

【0292】

いくつかの実施例において、本願に係るいずれかの全長抗C5a抗体をコードする核酸を提供する。いくつかの実施例において、前記核酸は、全長抗C5a抗体重鎖および軽鎖をコードする1つまたは複数の核酸配列を含む。いくつかの実施例において、前記1つまたは複数の核酸配列のそれぞれは、単独なベクターに含まれる。いくつかの実施例において、少なくとも一部の核酸配列は同じベクターに含まれる。いくつかの実施例において、全ての核酸配列は同じベクターに含まれる。ベクターは、例えば、哺乳動物発現ベクターおよびウイルスベクター（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルスおよびレンチウイルスに由来するベクター）から選ぶことができる。

20

【0293】

遺伝子を細胞に導入して発現する方法は、本分野でよく知られている。発現ベクターの文脈において、本分野の任意の方法により、ベクターを容易に哺乳動物細胞、細菌、酵母または昆虫細胞のような宿主細胞に導入することができる。例えば、発現ベクターは、物理的、化学的または生物的方法により宿主細胞に導入することができる。

【0294】

ポリヌクレオチドを宿主細胞に導入する物理的方法は、リン酸カルシウム沈殿、リポフュージョン、パーティクルガン法、マイクロインジェクション、エレクトロポレーション法および類似するものを含む。ベクターおよび/または外因性核酸を含む細胞を調製する方法は、本分野でよく知られている。例えば、Green and Sambrook (2013, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)を参照する。いくつかの実施例において、リン酸カルシウムトランスフェクション法によりポリヌクレオチドを宿主細胞に導入する。

30

【0295】

ターゲットポリヌクレオチドを宿主細胞に導入する生物学的方法は、DNAおよびRNAベクターの使用を含む。ウイルスベクター、特にレトロウイルスベクターは、既に遺伝子をヒト細胞のような哺乳動物細胞に挿入する最も広く使用される方法である。他のウイルスベクターは、レンチウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス1型、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス等に由来することができる。U.S. Pat. Nos. 5,350,674および5,585,362を参照する。

40

【0296】

ポリヌクレオチドを宿主細胞に導入する化学方法は、高分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフェア、磁気ビーズ、および脂質を基礎とするシステムのようなコロイド分散システムを含み、水中油型エマルション、ミセル、混合ミセルおよびリポソームを含む。体内および体外で送達ベクターとして使用される例示的なコロイドシステムは、リポソーム（例えば、人工膜小胞）である。

【0297】

非ウイルス送達システムを使用する場合、例示的な送達ベクターはリポソームである。脂質製剤を用いて核酸を宿主細胞（体外、エクスピボまたは体内）に導入することが考

50

えられる。一方、前記核酸は脂質に結合することができる。脂質に結合した核酸は、リボソームの水性内部に内包され、リボソームの脂質二重層内に分散され、リボソームおよびオリゴヌクレオチドに結合した連結分子によりリボソームに連結され、リボソームに包埋され、リボソームと複合体を形成し、脂質を含む溶液に分散されて脂質と混合し、脂質に結合し、脂質中に懸濁し、ミセルに含まれるかまたはミセルと混合し、あるいは他の方式で脂質に結合することができる。脂質、脂質／DNAまたは脂質／発現ベクターに関連する組成物は、溶液中でいずれかの特定の構造に限定されない。例えば、それらは、二重分子層構造、ミセルまたは「崩壊」構造で存在する可能性がある。それらは、簡単に溶液中に分散されてもよく、サイズまたは形状が不均一な凝集体を形成する可能性がある。脂質は脂肪物質であり、天然に存在するか、または合成された脂質であってもよい。例えば、脂質は、天然に細胞質中に存在する脂肪滴、長鎖脂肪族炭化水素およびその誘導体を含む化合物、例えば、脂肪酸、アルコール、アミン、アミノアルコールおよびアルデヒドを含む。

10

【0298】

どのような方法で外因性核酸を宿主細胞に導入しても、または他の方式で細胞を本願の抑制剤に暴露しても、組換えDNA配列が宿主細胞に存在することを確認するために、様々な実験を行うことができる。このような実験は、例えば、当業者によく知られている「分子生物学」実験を含む。例えば、SouthernおよびNorthern blotting、RT-PCRおよびPCRである。「生物化学」実験は、例えば、ある特定のポリペプチドが存在するか、または存在しないことを検出し、例えば、免疫学的方法（ELISAsおよびWestern blots）または本願に係る実験による同定は、全て本願の範囲内に含まれる。

20

【0299】

抗C5a抗体の調製

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、モノクローナル抗体であるか、またはモノクローナル抗体に由来する。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、モノクローナル抗体に由来するVHおよびVL、またはその変異体を含む。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は、モノクローナル抗体に由来するCH1およびCL領域、またはその変異体を更に含む。モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ法、ファージ提示法または組換えDNAを用いる方法を含む本分野で知られている方法で調製できる。また、例示的なファージ提示法については、本願および以下の実施例で記述される。

30

【0300】

ハイブリドーマ法において、通常、免疫剤で免疫するハムスター、マウスまたは他の適当な宿主動物を用い、免疫剤に特異的に結合する抗体を生成するか、または生成できるリンパ球を誘導する。または、体外でリンパ球を免疫することができる。免疫剤は、ターゲットタンパク質のポリペプチドまたは融合タンパク質を含んでもよい。通常、ヒト由来細胞が必要な場合、末梢血リンパ球（PBLs）を使用し、非ヒト哺乳動物由来細胞が必要な場合、脾細胞またはリンパ節細胞を使用する。ポリエチレングリコールのような適当な融合剤を用いてリンパ球と不死化細胞系とを融合させ、ハイブリドーマ細胞を形成する。不死化細胞系は、通常、形質転換された哺乳動物細胞であり、特に、齧歯類、ウシ科およびヒト由来の骨髓腫細胞である。通常、ラットまたはマウスの骨髓腫細胞系を使用する。ハイブリドーマ細胞は、適当な培地で培養することができ、前記培地は、1種または複数種の融合されていない不死化細胞の成長または生存を抑制する物質を含むことが好ましい。例えば、親細胞にヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT or HPRT）が欠ける場合、ハイブリドーマ細胞培地は、通常、ヒポキサンチン、メトトレキサートおよびチミジン（HAT培地）を含み、該培地は、HGPRT欠陥細胞の成長を阻止することができる。

40

【0301】

いくつかの実施例において、不死化細胞系は効果的に融合し、選択された抗体産生細胞により抗体の高レベルかつ安定した発現を確保し、且つ、HAT培地のようないくつかの

50

培地に敏感である。いくつかの実施例において、不死化細胞系は、マウス骨髄腫細胞系であり、例えば、カリフォルニア州サンディエゴのソルカー細胞寄託センターおよびバージニア州マナサスの米国典型的培養物保存センターから取得できる。それと同時に、ヒト由来モノクローナル抗体の調製におけるヒト骨髄腫およびマウス-ヒトハイブリダイゼーション骨髄腫細胞系の使用を更に記述する。

【0302】

その後、ハイブリドーマ細胞を培養する培地にポリペプチドに対するモノクローナル抗体が存在するか否かを測定することができる。ハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈着法または体外結合実験により確定でき、例えば、放射性免疫測定法 (RIA) または酵素結合免疫吸着法 (ELISA) により確定できる。このような技術または分析方法は、本分野で知られている。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えば、Munson and Pollard, Anal. Biochem., 107: 220 (1980) に記載されたスキャッチャード (Scatchard) 分析により確定できる。

10

【0303】

必要なハイブリドーマ細胞を同定した後、限界希釈法によりターゲットクローンに対してサブクローンを行い、標準方法で培養することができる。この目的に基づく適当な培地は、例えば、改良 Eagle 培地 (DMEM) および RPMI - 1640 培地を含む。または、ハイブリドーマ細胞は、哺乳動物の体内で腹水の形式で成長することができる。

【0304】

サブクローンにより分泌されたモノクローナル抗体は、タンパク質 A - アガロースゲル、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析またはアフィニティークロマトグラフィーのような通常の免疫グロブリン精製方法により、培地または腹水から分離または精製することができる。

20

【0305】

いくつかの実施例において、本願に係るいずれかの抗 C5a 抗体に基づき、前記抗 C5a 抗体は、抗体ライブラリー (例えば、scFv または Fab 断片を表示するファージライブラリー) から選ばれるクローンの配列を含む。前記クローンは、必要な活性を有する抗体断片の組み合わせのライブラリーを選別する方法により同定することができる。例えば、本分野では、ファージ表示ライブラリーを産生するおよびこれらのライブラリーを選別して必要な結合特性の抗体を取得するための様々な方法が知られている。これらの方法は、例えば、Hoogenboom et al., Methods in Molecular Biology 178: 1~37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, N.J., 2001) で総説され、且つ、例えば、McCafferty et al., Nature 348: 552~554、Clackson et al., Nature 352: 624~628 (1991)、Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581~597 (1992)、Marks and Bradbury, Methods in Molecular Biology 248: 161~175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003)、Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338 (2): 299~310 (2004)、Lee et al., J. Mol. Biol. 340 (5): 1073~1093 (2004)、Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101 (34): 12467~12472 (2004)、and Lee et al., J. Immunol. Methods 284 (1-2): 119~132 (2004) で更に記述されている。

30

40

【0306】

いくつかのファージ提示法において、Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12: 433~455 (1994) に記載されたように、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により V_H および V_L 遺伝子の全ての構成成分をそれぞれクローンし、ファージライブラリーでランダムに組換え、その後、抗原に結合できるファージを選別

50

する。ファージは、通常、s c F v断片またはF a b断片の形式で抗体断片を示す。免疫由来のライブラリーファージは、免疫原に対する高親和性抗体を提供し、ハイブリドーマ細胞を構築する必要がない。または、例えば、Griffiths et al., EMB O J, 12:725~734(1993)に記載されたように、免疫を必要とせずに、天然ライブラリー(例えば、ヒト由来)をクローンして様々な非自己抗原および自己抗原に対する単一の抗体由来を提供する。最後に、天然ライブラリーは、例えば、Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381~388(1992)に記載されたように、幹細胞に由来する再配列されていないV - gene断片をクローンし、ランダム配列を含むPCRプライマーを用いてCDR3超可変領域をコードし、体外で再配列を完了させる方法により調製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリーを記述する特許出版物は、例えば、U.S. Pat. No. 5750373、US Patent Publication Nos. 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936および2009/0002360を含む。

【0307】

ファージ提示でライブラリーにおけるターゲットC5aに特異的に結合できる抗C5a抗体部分を選別する方法により、前記抗C5a抗体を調製する。該ライブラリーは、ヒトs c F vファージ提示ライブラリーであってもよく、少なくとも 1×10^9 (例えば、少なくとも 1×10^9 、 2.5×10^9 、 5×10^9 、 7.5×10^9 、 1×10^{10} 、 2.5×10^{10} 、 5×10^{10} 、 7.5×10^{10} または 1×10^{11})種のユニークな独特したヒト抗体断片を有する。いくつかの実施例において、前記ライブラリーは、ヒト天然ライブラリーであり、健康な被験者のPMBCsおよび脾臓から抽出されたDNAで構築され、全てのヒト重鎖および軽鎖のサブファミリーを含む。いくつかの実施例において、前記ライブラリーはヒト天然ライブラリーであり、自己免疫疾患の患者、癌の患者および感染性疾患の患者のような様々な疾患の患者体内から分離されたPMBCsから抽出されたDNAで構築される。いくつかの実施例において、前記ライブラリーは半合成のヒトライブラリーであり、その中で、重鎖CDR3は完全ランダムであり、全てのアミノ酸(システインを除く)は同じ確率で任意の所定の位置に存在する。(例えば、Hoett, R. M. et al., Nat. Biotechnol. 23(3):344~348, 2005を参照する)。いくつかの実施例において、半合成のヒトライブラリーの重鎖CDR3の長さは、5~24個(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24個)のアミノ酸の間にある。いくつかの実施例において、前記ライブラリーは全合成のファージ提示ライブラリーである。いくつかの実施例において、前記ライブラリーは非ヒトファージ提示ライブラリーである。

【0308】

ターゲットC5aと高親和性を有するファージクローンは、ファージとターゲットC5aとの反復結合により選別することができ、前記ターゲットC5aは固体支持体(例えば、溶液採取用のビーズまたは細胞採取用の哺乳動物細胞)に結合し、続いて、結合していないファージを除去し、特異的に結合したファージを溶出させる。その後、結合したファージクローンを溶出させ、E. coli XL1-Blueのような適当な宿主細胞に感染させることに用い、発現および精製を行う。複数回の採取(例えば、2、3、4、5、6回またそれ以上)、例えば、溶液採取、細胞採取または両者の組み合わせにより、C5aに特異的に結合するファージクローンを富化する。富化したファージクローンとターゲットC5aとの特異的な結合は、本分野で知られているいずれかの方法により検出でき、例えば、ELISAおよびFACSを含む。

【0309】

抗体ライブラリーを選別する別の方法は、酵母細胞の表面にタンパク質を提示することである。Witttrupら(米国特許6699658および6696251)は、酵母細

10

20

30

40

50

胞提示ライブラリーの方法を開発する。この酵母提示システムにおいて、1つの成分は、酵母細胞壁にアンカーされた酵母レクチンタンパク質 (A g a 1) を含み、別の成分は、レクチンタンパク質 A g a 2 の2つ目のサブユニットを含み、該サブユニットは、ジスルフィド結合を介して A g a 1 タンパク質に結合して更に酵母細胞表面に提示することができる。A g a 1 遺伝子を酵母染色体に統合することにより、A g a 1 タンパク質を発現する。一本鎖可変断片 (s c F v) ライブラリーと酵母提示プラスミドにおける A g a 2 遺伝子とを融合させ、形質転換した後、該ライブラリーは、付加的な栄養マーカの存在により、酵母に保留することができる。A g a 1 および A g a 2 タンパク質は、いずれもガラクトース誘導型プロモーターの制御で発現する。

【0310】

ヒト抗体V遺伝子バンク (V HおよびV K断片) は、1グループの縮退プライマーを用いてPCR方法で取得される (S b l a t t e r o, D. and B r a d b u r y, A. Immunotechnology 3, 271~278 1998)。PCRテンプレートは、PBMC、脾臓、リンパ節、骨髄および扁桃腺を含む市販のRNAまたはcDNAに由来する。独立したV HとV K PCRライブラリーを統合した後、PCRを重ねて延ばすことによりs c F v形式に組み立てる (S h e e t s, M. D. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 6157~6162 1998)。酵母s c F v提示ライブラリーを構築するために、相同組換えにより、得られたs c F v PCR生成物を酵母中の酵母提示プラスミドにクローンする。 (C h a o, G. et al, Nat Protoc. 2006, 1(2): 755-68. Miller KD, et al. Current Protocols in Cytometry 4.7.1~4.7.30, 2008)。

【0311】

哺乳動物細胞提示システムを用いて抗C5a抗体を選別することができ、ここで、抗体の一部は細胞表面に提示され、抗原誘導選別方法により特異的な標的C5aの抗体を分離する (例えば、U. S. patent No. 7732195 B2に記載されたとおりである)。大量のヒトIgG抗体遺伝子を提示する中国ハムスター卵巣 (C H O) 細胞ライブラリーを確立し、高親和性抗体遺伝子を発現するクローンを発見することを使用することができる。可変スプライシングにより同じタンパク質を同時に細胞表面に提示させて分泌させる別の提示システムは既に開発され、ここで、提示したタンパク質の表現型を遺伝子型に関連するように保持することにより、生物物理学および細胞機能に基づく分析で該分泌した可溶性抗体を同時に表すことができる。該方法は、従来の哺乳動物細胞提示の多くの制限性を克服し、全長の、グリコシル化されたIgGs形式の抗体を直接選別して成熟化することができる (P e t e r M. B o w e r s, et al, Methods 2014, 65: 44~56)。一過性発現系は、抗体遺伝子が回復する前に行われる単回の抗原選択に適用されるため、小さいライブラリーから抗体を選択することに最も有用である。安定した遊離ベクトルは、吸引力がある選択を提供する。遊離ベクトルは、効率的にトランスフェクションして低いコピー数に安定的に維持することができ、複数回の採取およびより複雑な抗体ライブラリーの解析は可能となる。

【0312】

I g Gライブラリーは、1グループのヒト供与体から分離された種系配列V遺伝子断片と再配列された (D) J領域との連結に基づいて構築される。2000個のヒト血液サンプルから収集されたRNAをcDNAに逆転写し、V HおよびV K特異的プライマーを用いてV HおよびV K断片を増幅し、ゲル抽出により精製する。V HおよびV K断片をそれぞれI g G1またはK定常領域を含む提示ベクターにサブクローンし、その後、293T細胞をエレクトロポレーションまたは伝達することにより、I g Gライブラリーを調製する。s c F v抗体提示ライブラリーを調製するために、V HとV Kとを連結してs c F vを産生した後、提示ベクターにサブクローンし、更に、293T細胞をエレクトロポレーションまたは伝達する。周知のように、I g Gライブラリーは、1グループの供与体から分離された種系配列V遺伝子断片と再配列された (D) J領域に基づいて構築され、供与体

10

20

30

40

50

は、マウス、ラット、ウサギまたはサルであってもよい。

【0313】

モノクローナル抗体は、例えば、U . S . P a t e n t N o . 4 8 1 6 5 6 7に記載されたように、組換えDNA方法で調製することもできる。本願におけるモノクローナル抗体をコードするDNAは、通常の方法（例えば、マウス由来抗体の軽鎖および重鎖をコードする遺伝子に特異的に結合できるオリゴヌクレオチドプローブ）により、簡単に分離してシーケンシングすることができる。上述したハイブリドーマ細胞または本願のC5a特異的ファージクローンは、このようなDNAの由来とすることができる。分離後、DNAを発現ベクターに置き、その後、該ベクターを、サルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣癌（CHO）細胞または免疫グロブリンを産生しない骨髓腫細胞のような宿主細胞にトランスフェクションし、組換え宿主細胞で合成されたモノクローナル抗体を取得することができる。前記DNAは修飾されてもよく、例えば、ヒト重鎖および軽鎖定常領域をコード配列に置換し、および/または相同非ヒト配列の代わりに骨格領域を用い（U . S . P a t e n t N o . 4 8 1 6 5 6 7、M o r r i s o n e t a l . , s u p r a）、または共有結合を介して免疫グロブリンのコード配列の全部または一部の非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列を連結する。このような非免疫グロブリンポリペプチドは、本願における抗体の定常領域を置換し、または本願における抗体の可変ドメインにおける1つの抗原結合サイトを置換し、キメラの二価抗体を形成することができる。

10

【0314】

前記抗体は単価抗体であってもよい。単価抗体を調製する方法は本分野で知られている。例えば、免疫グロブリンの軽鎖および修飾された重鎖の組換え発現に関する方法である。通常、Fc領域の任意の位置で重鎖を切断し、重鎖が互いに架橋することを阻止する。または、架橋を防止するために、関連するシステイン残基が他のアミノ酸残基に置換されたり、欠失したりする。

20

【0315】

体外方法も単価抗体の調製に適用する。抗体を消化して抗体断片を産生し、特にFab断片を産生し、本分野で知られている任意の方法で行うことができる。

【0316】

必要な結合特異性（抗体-抗原結合サイト）を持つ抗体可変ドメインは、免疫グロブリンの定常領域と融合することができる。免疫グロブリンの重鎖定常領域と融合することが好ましく、少なくとも一部のヒンジ領域、CH2およびCH3領域を含む。いくつかの実施例において、軽鎖結合に必要なサイトを含む第1重鎖定常領域（CH1）は、少なくとも1つの融合体に現れる。免疫グロブリンの重鎖融合体をコードするDNAは、必要に応じ、免疫グロブリンの軽鎖をコードするDNAを更に含んでもよく、独立した発現ベクターに挿入され、適当な宿主生物に共トランスフェクションされる。

30

【0317】

完全ヒトおよびヒト化抗体

前記抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）は、完全ヒト抗体またはヒト化抗体であってもよい。非ヒト（例えば、マウス）抗体部分のヒト化形式は、キメラの免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはその断片（例えば、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、または抗体の他の抗原結合サブ配列）であり、通常、最も少ない非ヒト免疫グロブリンに由来する配列を含む。ヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはその断片（受容体抗体）を含み、ここで、受容体CDRの残基は、マウス、ラットまたはウサギのCDRのような必要な特異性、親和性および性能を持つ非ヒト由来（供与体抗体）CDR残基によって置換される。いくつかの実施例において、ヒト免疫グロブリンFv骨格領域残基は、対応する非ヒト残基によって置換される。ヒト化抗体は、受容体抗体にも導入されたCDRまたは骨格領域配列にも属していないアミノ酸残基を更に含んでもよい。通常、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、通常2つの可変ドメインを含み、ここで、全てまたはほとんど全てのCDR領域は、非ヒト免疫グロブリンのCDR領域に対応し、全てまたはほとんど全ての骨格領域はヒト免疫グロブリン共有配列である。

40

50

【0318】

通常、ヒト化抗体は、1つまたは複数の非ヒト由来のアミノ酸残基を含む。それらの非ヒト由来のアミノ酸残基は、通常、「移入」残基と呼ばれ、通常、「移入」可変ドメインに由来する。いくつかの実施例によれば、ヒト化は、基本的にWinterおよびその同僚の以下のような方法に従って行うことができ(Jones et al., Nature、321:522~525(1986)、Riechmann et al., Nature、332:323~327(1988)、Verhoeyen et al., Science、239:1534~1536(1988))、ヒト抗体の対応配列を齧歯動物CDRsまたはCDR配列に置換する。従って、このような「ヒト化」抗体部分(U.S. Patent No. 4816567)は、基本的に完全なヒト抗体よりも少なく、その可変ドメインは、既に非ヒト由来の対応配列によって置換される。実際には、ヒト化抗体部分は典型的なヒト抗体部分であり、その中のいくつかのCDR残基および可能ないくつかの骨格領域残基は、齧歯類抗体に由来する類似サイトの残基によって置換される。

10

【0319】

完全ヒト抗体はヒト化の代替方式である。例えば、現在、免疫後に完全な完全ヒト抗体ライブラリーを産生できるが内因性免疫グロブリンを産生しない遺伝子組換え動物(例えば、マウス)を調製することができる。例えば、キメラおよび種系変異マウスにおける抗体の重鎖結合領域(JH)遺伝子のホモ接合体が欠失すると、内因性抗体の産生を完全に抑制するという報道がある。ヒト種系免疫グロブリン遺伝子アレイをこのような種系変異マウス体内に転移することにより、抗原の刺激下でヒト抗体を産生することができ、例えば、akobovits et al., PNAS USA、90:2551(1993)、Jakobovits et al., Nature、362:255~258(1993)、Bruggemann et al., Year in Immunol., 7:33(1993)、U.S. Patent Nos. 5545806、5569825、5591669、5545807、およびWO97/17852を参照する。または、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を遺伝子組換え動物に導入する(例えば、内因性免疫グロブリン遺伝子の一部または全部が既に沈黙されたマウス)ことにより完全ヒト抗体を調製することができる。抗原刺激後に、完全ヒト抗体の産生は、遺伝子再配列、組み立ておよび抗体ライブラリーを含む様々な面で、ヒト中での産生に非常に類似することを発見することができる。このような方法は、例えば、U.S. Patent Nos. 5545807、5545806、5569825、5625126、5633425、and 5661016、and Marks et al., Bio/Technology、10:779~783(1992)、Lonberg et al., Nature、368:856~859(1994)、Morrison, Nature、368:812~13(1994)、Fishwild et al., Nature Biotechnology、14:845~851(1996)、Neuberger, Nature Biotechnology、14:826(1996)、Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol., 13:65~93(1995)において記述されている。

20

30

【0320】

完全ヒト抗体は、体外でB細胞を活性化する(U.S. Patents 5567610および5229275を参照する)ことまたは本分野で知られている様々な技術を用いることにより産生されてもよく、ファージ提示ライブラリーを含む。Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381(1991)、Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581(1991)、Cole et al. およびBoerner et al. らの技術は、完全ヒトモノクローナル抗体を調製することにも使用できる。Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77(1985) and Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86~95(1991)を参照する。

40

50

【 0 3 2 1 】

抗 C 5 a 抗体変異体

いくつかの実施例において、本願に係る抗 C 5 a 抗体変異体（例えば、全長抗 C 5 a 抗体）のアミノ酸配列も考えられる。例えば、抗体の結合親和性および／または他の生物学的活性を改善する必要がある可能性がある。抗体変異体のアミノ酸配列は、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することまたはペプチド合成により調製できる。このような修飾は、例えば、抗体アミノ酸配列における残基の欠失および／または挿入および／または置換を含む。アミノ酸残基の欠失、挿入および置換の任意の組み合わせにより最終的な構築を完了し、必要な特徴を持たせることができる。例えば、抗原結合性である。

10

【 0 3 2 2 】

いくつかの実施例において、1つまたは複数のアミノ酸置換を有する抗 C 5 a 抗体変異体を提供する。変異を置換するターゲットサイトは、超可変領域（HVRs）および骨格領域（FRs）を含む。ターゲット抗体にアミノ酸置換を導入し、改善された生物活性、保持／改善された抗原結合能力、低下した免疫原性、または改善された ADC または CDC のような必要な活性の生成物を選別することができる。

【 0 3 2 3 】

保存的置換は、以下の表 4 に示すとおりである。

【 0 3 2 4 】

20

30

40

50

【表 4】

表 4 保存的置換

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
A l a (A)	V a l、L e u、I l e	V a l
A r g (R)	L y s、G l n、A s n	L y s
A s n (N)	G l n、H i s、A s p、L y s、A r g	G l n
A s p (D)	G l u、A s n	G l u
C y s (C)	S e r、A l a	S e r
G l n (Q)	A s n、G l u	A s n
G l u (E)	A s p、G l n	A s p
G l y (G)	A l a	A l a
H i s (H)	A s n、G l n、L y s、A r g	A r g
I l e (I)	L e u、V a l、M e t、A l a、P h e、N o r l e u c i n e	L e u
L e u (L)	N o r l e u c i n e、I l e、 V a l、M e t、A l a、P h e	I l e
L y s (K)	A r g、G l n、A s n	A r g
M e t (M)	L e u、P h e、I l e	L e u
P h e (F)	T r p、L e u、V a l、I l e、A l a、T y r	T y r
P r o (P)	A l a	A l a
S e r (S)	T h r	T h r
T h r (T)	V a l、S e r	S e r
T r p (W)	T y r、P h e	T y r
T y r (Y)	T r p、P h e、T h r、S e r	P h e
V a l (V)	I l e、L e u、M e t、P h e、A l a、N o r l e u c i n e	L e u

【 0 3 2 5 】

側鎖の性質に基づいてアミノ酸を異なるカテゴリーに分類する。

a、疎水性アミノ酸：ノルロイシン N o r l e u c i n e、メチオニン M e t、アラニン A l a、バリン V a l、ロイシン L e u、イソロイシン I l e、

b、中性親水性アミノ酸：システイン C y s、セリン S e r、トレオニン T h r、アスパラギン A s n、グルタミン G l n、

c、酸性アミノ酸：アスパラギン酸 A s p、グルタミン酸 G l u、

d、塩基性アミノ酸：ヒスチジン H i s、リジン L y s、アルギニン A r g、

e、鎖の方向に影響を及ぼすアミノ酸：グリシン G l y、プロリン P r o、

f、芳香族アミノ酸：トリプトファンTrp、チロシンTyr、フェニルアラニンPhe。

【0326】

非保守的なアミノ酸の置換は、以上の1つのカテゴリーを別のカテゴリーに置換することを含む。

【0327】

1つの例示的な置換変異体は、親和性成熟抗体であり、例えば、ファージ提示を基礎とする親和性成熟技術を用いて容易に産生することができる。簡単に言えば、1つまたは複数のCDR残基を変異し、変異体抗体の一部をファージに提示し、特定の生物活性（例えば、活性酸素（ROS）放出試験に基づく生物学的活性または結合親和性）を持つ変異体を選別する。HVRs領域で改変（例えば、置換）して改善された活性酸素（ROS）放出試験に基づく生物学的活性または抗体親和性を取得することができる。HVRの「ホットスポット領域」で改変を産生し、即ち、体細胞の成熟過程で高周波変異が発生するコドンによりコードされた残基（例えば、Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207: 179~196 (2008)を参照する）、および/または特異的な決定的残基（SDRs）で、得られた変異体V_HおよびV_Lの結合親和性を検出する。セカンダリライブラリーから親和性成熟を構築して再選択する方法は、既にいくつかの文献で記述され、例えば、Hoogenboom et al., in Methods in Molecular Biology 178: 1~37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))で記述されている。

【0328】

いくつかの親和性成熟の実施例において、様々な方法のいずれか（例えば、エラープロードPCR、鎖の組換え、またはオリゴヌクレオチドの配向変異）により、多様性を導入されて親和性成熟用の可変遺伝子に導入する。その後、セカンダリライブラリーを作成する。該ライブラリーを選別し、必要な親和性を有する抗体変異体を同定する。多様性を導入する別の方法は、HVRによって媒介される方式を含み、その中のいくつかのHVR残基（例えば、一度に4~6個の残基）はランダム化さえる。抗原結合に関するHVR残基は特異的に認識され、例えば、アラニンスキャンにより変異誘導またはモデリングを行う。通常、CDR-H3およびDR-L3領域は、特に重要なターゲットとなる。

【0329】

いくつかの実施例において、置換、挿入または欠失は、このような改変が抗体結合抗原の能力をほぼ低減しなければ、1つまたは複数のHVRs内で発生する可能性がある。例えば、HVRsで結合親和性をほぼ低下しない保守性改変（例えば、本願に係る保存的置換）を産生することができる。これらの改変は、HVRの「ホットスポット領域」またはSDRs領域外で発生する可能性がある。いくつかの実施例において、上記変異体V_HおよびV_L配列は、各HVRが改変されていないか、または1つ、2つまたは3つ以下のアミノ酸置換を含む。

【0330】

Cunningham and Wells (1989) Science, 244: 1081~1085に記載されたように、抗体における標的変異され得るアミノ酸残基または領域を同定できる有用な方法は、「アラニンスキャン変異」と呼ばれる。該方法において、1つまたは1グループのターゲット残基（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、ヒスチジン、リジンおよびグルタミン酸のような電荷を持つ残基）は、中性または負の電荷を持つアミノ酸（例えば、アラニンまたはグルタミン酸）によって置換され、抗体と抗原との相互作用が影響を受けるか否かを確定する。アミノ酸の位置に置換を更に導入し、該位置が初期置換に対して機能感受性を持つことを証明する。または/また、抗原-抗体複合体の結晶構造により、抗体と抗原との間の接触サイトを同定する。これらの接触サイト残基および隣接残基は、置換候補物として標的または除去することができる。変異体を選別し、それらが必要な性質を有するか否かを確定する。

【0331】

アミノ酸配列の挿入は、アミノ基端および／またはカルボキシル基末端での融合を含み、長さ範囲は、１つの残基から１００個以上の残基を含むポリペプチドまでであり、配列内に１つまたは複数のアミノ酸残基を挿入することを含む。末端挿入の例は、Ｎ末端にメチオニル残基を有する抗体を含む。抗体分子の他の挿入変異体は、抗体分子のＮ－末端またはＣ－末端に１つの酵素（例えば、ＡＤＥＰＴ）を融合させたり、抗体血清の半減期を増加させたりするポリペプチドを含む。

【０３３２】

Fc領域変異体

いくつかの実施例において、１つまたは複数のアミノ酸修飾を本願に係る抗体（例えば、全長抗Ｃ５α抗体または抗Ｃ５α抗体融合タンパク質）のFc領域に導入することにより、Fc領域変異体を産生する。いくつかの実施例において、Fc領域変異体は、増強されたＡＤＣＣ効果を有し、通常、Fcに結合した受容体（FcRs）に関連する。いくつかの実施例において、Fc領域変異体は、低下したＡＤＣＣ効果を有する。Fc配列の改変または変異がその効果に影響を及ぼす例が多くあり、例えば、W000/42072およびShields et al., J Biol. Chem., 9(2):6591~6604(2001)で、FcRsとの結合が増強または減弱する抗体変異体が記述されている。これらの出版物の内容は、引用により本願に援用される。

【０３３３】

抗体依存性細胞によって媒介される細胞毒性（ＡＤＣＣ）は、腫瘍細胞に対する治療性抗体の作用機序である。ＡＤＣＣは細胞によって媒介される免疫防御であり、標的細胞膜表面の抗原が特異性抗体（例えば、抗Ｃ５α抗体）によって結合されると、免疫システムの効果細胞は標的細胞（例えば、癌細胞）を積極的に分解する。通常、ＡＤＣＣ効果は、抗体により活性化されたNK細胞に関する。NK細胞はFc受容体CD16を発現する。該受容体は、標的細胞表面に結合した抗体分子のFc部分を認識して結合する。NK細胞表面で最もよく見られるFc受容体はCD16またはFcγRIIIである。Fc受容体と抗体Fc領域との結合は、NK細胞の活性化、細胞分解粒子の放出、その後の標的細胞アポトーシスを引き起こす。ＡＤＣＣの腫瘍細胞に対する殺傷作用は、高親和性FcRのNK-92細胞をトランスフェクションする特異性実験により測定できる。その結果を、FcRを発現しない野生型NK-92と比較する。

【０３３４】

いくつかの実施例において、本願は、一部を有するが全てではないエフェクター機能Fc領域を含む抗Ｃ５α抗体変異体（例えば、全長抗Ｃ５α抗体変異体）を更に提供し、体内で延長された半減期を有するが、特定のエフェクター機能（例えば、ＣＤＣまたはＡＤＣＣ）が必須ではなく、または有害であり、このような抗Ｃ５α抗体は本願の理想的な候補となる。体外および／または体内で細胞毒性検出を行うことにより、ＣＤＣおよび／またはＡＤＣＣ活性の減少／除去を確認する。例えば、Fc受容体（FcR）結合試験により、抗体がFcγR結合能力（従って、ＡＤＣＣ活性が欠ける可能性がある）を欠いているが、依然としてFcRnの結合能力を保留することを確認する。ＡＤＣＣを媒介する主な細胞のうち、NK細胞はFcγRIIIのみを発現する一方、単核球はFcγRI、FcγRIIおよびFcγRIIIを発現する。Ravetch and Kinet Annu. Rev. Immunol., 9:457~492(1991)の464ページ目の表3にFcRの造血細胞での発現がまとめられている。体外でターゲット分子のＡＤＣＣ活性を評価する非制限的な実例は、U.S. Pat. No. 5500362で記述されている（例えば、Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059~7063(1986) and Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499~1502(1985)、U.S. Pat. No. 5821337 (see Bruggeman, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351~1361(1987)を参照する)。または、非放射性検出方法（例えば、ACTI（商標）フローサイトメトリ－非放射性細胞毒性検出（Cell Technology, Inc. Mountain

10

20

30

40

50

View、Calif.)およびCYTOTOX 96(商標)非放射性細胞毒性検出(Promega、Madison、Wis.)を参照する)を採用することができる。このような検出実験に使用される効果細胞は、末梢血単核球(PBMC)およびナチュラルキラー細胞(NK)を含む。または、ターゲット分子のADCC活性は体内で検出され、例えば、Clynes et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95: 652~656(1998)に記載されたように、動物モデルで検出される。それと同時に、C1q結合試験を行うことにより、抗体がC1qと結合できず、CDC活性が欠けることを確認することもできる。例えば、WO2006/029879およびWO2005/100402におけるC1qとC3cとの結合ELISAを参照する。補体活性化の状況の評価するために、CDC検出を行うことができる(例えば、Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163(1996)、Cragg, M. S. et al., Blood 101: 1045~1052(2003)、およびCragg, M. S. and M. J. Glennie, Blood 103: 2738~2743(2004)を参照する)。本分野で知られている方法を用いてFcRn結合および体内除去/半減期を測定する(例えば、Petkova, S. B. et al., Int'l. Immunol. 18(12): 1759~1769(2006)を参照する)。

10

【0335】

低下したエフェクター機能を有する抗体は、Fc領域残基238、265、269、270、297、327および329位で1つまたは複数の残基の置換を行うものを含む(U.S. Pat. No. 6737056)。これらのFc変異体は、265、269、270、297および327位で2つまたは複数の残基の置換を行うFc変異体を含み、265および297位の残基がアラニンに置換された「DANA」と呼ばれるFc変異体を含む(U.S. Pat. No. 7332581)。

20

【0336】

このようなFcRsとの結合能力が向上または低下した抗体変異体は、既に記述されている(例えば、U.S. Pat. No. 6737056、WO2004/056312、およびShields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591~6604(2001)を参照する)。

【0337】

いくつかの実施例において、抗C5a抗体(例えば、全長抗C5a抗体)変異体を提供し、ADCC効果を増強できる1つまたは複数のアミノ酸置換を有するFc領域変異体を含む。いくつかの実施例において、Fc領域変異体は、ADCC効果を増強できる1つまたは複数のアミノ置換を含み、これらの置換の位置は、Fc領域の298、333および/または334位(EU残基の番号)である。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体(例えば、全長抗C5a抗体)変異体は、Fc領域のS298A、E333AおよびK334A位のアミノ酸置換を含む。

30

【0338】

いくつかの実施例において、Fc領域の改変は、C1q結合および/または補体依存性細胞毒性(CDC)の改変(即ち、増強または減弱)を引き起こし、U.S. Pat. No. 6,194,551、WO99/51642、およびIdusogie et al., J. Immunol. 164: 4178~4184(2000)の記載を参照する。

40

【0339】

いくつかの実施例において、抗C5a抗体(例えば、全長抗C5a抗体)変異体を提供し、1つまたは複数のアミノ酸置換を有するFc領域変異体を含み、半減期を延長するか、またはFc受容体(FcRn)との結合を増強することができる。延長された半減期および改善されたFcRnとの結合を有する抗体は、US 2005/0014934A1(Hintonら)で記述されている。これらの抗体Fc領域は、1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、Fc領域とFcRnとの結合を増強する。これらのFc変異体は、Fc領域で、238、256、265、272、286、303、305、307、311、

50

312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424または434位の残基のうちの1つまたは複数の置換を含み、例えば、Fc領域の434位の残基の置換を含む(U.S. Pat. No. 7371826)。

【0340】

それと同時に、Duncan & Winter、Nature 322:738-40(1988)、U.S. Pat. No. 5648260、U.S. Pat. No. 5624821およびWO94/29351に係る他のFc領域変異体の例を参照する。

【0341】

本願は、本願に係るいずれかのFc変異体またはその組み合わせを含む抗C5a抗体(例えば、全長抗C5a抗体)を考慮する。

10

【0342】

グリコシル化変異体

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体(例えば、全長抗C5a抗体)を改変し、抗NGF抗体のグリコシル化の程度を増加または低減する。抗NGF抗体またはそのポリペプチド部分のアミノ酸配列を改変することにより、1つまたは複数のグリコシル化サイトを増加または除去し、抗C5a抗体上のグリコシル化サイトの追加または削除を容易に実現することができる。

【0343】

ここで、抗C5a抗体はFc領域を含み、それに連結された糖を改変することができる。哺乳動物細胞により産生された天然抗体は、通常、分岐のマルチアンテナオリゴ糖を含み、該オリゴ糖は、通常、N-連結を介してFc領域のCH2ドメインAsn297に連結し、例えば、Wright et al., TIBTECH 15:26~32(1997)を参照する。前記オリゴ糖は、マンノース、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトースおよびシアル酸、マルチアンテナオリゴ糖構造の「茎」部のGlcNAcに連結されたトレハロースのような様々な糖類を含んでもよい。いくつかの実施例において、本願の抗C5a抗体に対してオリゴ糖修飾を行い、ある改良された特性を持つ抗C5a抗体変異体を産生することができる。

20

【0344】

Fc領域のCH2ドメインに連結されたN-ポリ糖は異質なものである。CHO細胞で産生された抗体またはFc融合タンパク質は、フコシルトランスフェラーゼ活性によりフコシル化され、Shoji-Hosaka et al., J. Biochem. 2006、140:777-83を参照する。通常、ヒト血清でごく一部の天然に存在する非フコシル化IgGsを検出することができる。Fc領域のN-グリコシル化は、それとFcγRとの結合にとって重要であるが、脱グリコシル化N-ポリ糖は、FcとFcγRIIIaとの結合能力を増強する。FcRIIIaとの結合能力の増強により、ADCC効果を増強させ、これは、細胞毒性を必要とするいくつかの抗体治療の使用において有利である。

30

【0345】

いくつかの実施例において、Fcによって媒介される細胞毒性を必要としない場合、増強されたエフェクター機能は有害である可能性がある。いくつかの実施例において、Fc断片またはCH2ドメインは、グリコシル化されていない。いくつかの実施例において、CH2ドメインにおけるN-グリコシル化サイトを変異することにより、そのグリコシル化を阻止する。

40

【0346】

いくつかの実施例において、抗C5a抗体(例えば、全長抗C5a抗体)変異体を提供し、Fc領域を含み、Fc領域に連結された糖類構造は、減少されたフコイダンを含むか、またはフコイダンを欠き、これは、ADCC機能を増強する可能性がある。具体的には、本願は抗C5a抗体を提供し、野生型CHO細胞により産生された同じ抗C5a抗体に対し、減少されたフコイダンを有する。つまり、それらの特徴は、天然CHO細胞(例えば、天然グリコシル化形式を産生するCHO細胞、天然FUT8遺伝子を含むCHO細胞)により産生された抗体と比べ、より少ないフコイダンを有する。いくつかの実施例に

50

において、前記抗C5a抗体のN-連結ポリ糖は、50%、40%、30%、20%、10%または5%よりも少ないフコイタンを有する。例えば、該抗C5a抗体のフコイタン含有量は、1%~80%、1%~65%、5%~65%または20%~40%である可能性がある。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体のN-連結ポリ糖はフコイタンを含まず、即ち、ここで、抗C5a抗体はフコイタンを完全に含まず、または、フコイタンがなく、または脱グリコシル化される。フコイタンの含有量は、WO2008/077546に記載されたように、MALDI-TOF質量分析により測定されたAsn297に連結された全ての糖構造（例えば、複合、ハイブリダイゼーションまたはマンノース構造）に対するAsn297に連結された糖鎖内のフコイタンの平均含有量の総量を計算することにより確定される。Asn297とは、Fc領域の297位に位置するアスパラギン残基（EU Fc領域残基の番号体系）を意味する。しかし、抗体の微小配列の変化により、Asn297は、297位の上流または下流±3つのアミノ酸、即ち、294位と300位の間に位置してもよい。これらのフコシル化変異体は、増強されたADCC機能を持つ可能性がある。例えば、US Patent Publication Nos. US 2003/0157108 (Presta, L.)、US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)を参照する。「脱グリコシル化」または「フコイタン欠乏」の抗体変異体に関連する出版物の実例は、US 2003/0157108、WO2000/61739、WO2001/29246、US 2003/0115614、US 2002/0164328、US 2004/0093621、US 2004/0132140、US 2004/0110704、US 2004/0110282、US 2004/0109865、WO2003/085119、WO2003/084570、WO2005/035586、WO2005/035778、WO2005/053742、WO2002/031140、Okazaki et al., J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)、Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)を含む。脱グリコシル化抗体を産生できる細胞系は、タンパク質フコシル化機能が欠乏するLecl3 CHO細胞 (Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249:533~545 (1986))、US Pat Appl No US 2003/0157108 A1、Presta, L.、およびWO2004/056312 A1、Adams et al., 特に、実施例11)、および遺伝子ノックアウト細胞系を含み、例えば、α-1、6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8遺伝子ノックアウトのCHO細胞 (Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)、Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680~688 (2006)、およびWO2003/085107を参照する)である。

【0347】

抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）変異体は、オリゴ糖を二等分したものを更に提供し、例えば、その中に、抗C5a抗体Fc領域に連結されたマルチアンテナオリゴ糖はGlcNAcによって等分される。このような抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）変異体は、減少されたフコシル化および/または増強されたADCC機能を持つ可能性がある。このような抗体変異体の実例は、WO2003/011878 (Jean-Mairet et al.)、U.S. Pat. No. 6,602,684 (Umana et al.)、US 2005/0123546 (Umana et al.)、およびFerrara et al., Biotechnology and Bioengineering, 93(5):851~861 (2006)で記述されている。抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）変異体を更に提供し、Fc領域に連結されたオリゴ糖中で少なくとも1つのガラクトース残基を有する。このような抗C5a抗体変異体は、増強されたCDC機能を持つ可能性がある。このような変異体は、例えば、WO1997/30087 (Patel et al.)、WO1998/58964 (Raju, S.)、およびWO1999/22764 (Raju, S.)で記述されている。

10

20

30

40

50

【0348】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）変異体は、FcγRIIIに結合できるFc領域を含む。いくつかの実施例において、Fc領域を含む前記抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）変異体は、ヒト効果細胞（例えば、T細胞）の存在下でADCC活性を有し、またはヒト野生型IgG1 Fc領域を有する他の同じ抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）と比べ、ヒト効果細胞の存在下で、増強されたADCC活性を持つ。

【0349】

システインでエンジニアリング化した変異体

いくつかの実施例において、システインでエンジニアリング化した抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）を調製する必要があり、該抗体中の1つまたは複数のアミノ酸残基がシステイン残基によって置換される。いくつかの実施例において、置換残基は、抗C5a抗体の到達可能なサイトで現れる。それらの残基をシステインに置換することにより、活性を持つメルカプト基は、抗C5a抗体の到達可能なサイトに位置し、該抗C5a抗体を、薬剤部分またはリンカー-薬剤部分のような他の部分とカップリングし、本願で更に記述される抗C5a免疫複合体を調製することに使用できる。システインでエンジニアリング化した抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）は、例えば、U.S. Pat. No. 7,521,541に記載されたように調製できる。

【0350】

誘導体

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）は、本分野で知られており、且つ容易に取得できる他の非タンパク質部分を含むように、更に修飾することができる。抗C5a抗体の誘導化に適用される部分は、水溶性重合体を含んでもよいが、これらに限定されない。水溶性重合体の非制限的な実例は、ポリエチレングリコール（PEG）、エチレングリコール/プロピレングリコール共重合体、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン/無水マレイン酸共重合体、ポリアミノ酸（単独重合体またはランダム共重合体）、デキストランまたはポリ（n-ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロピレングリコール単独重合体、プロピレンオキシド/エチレンオキシド共重合体、ポリオキシエチレン化ポリオール（例えば、グリセリン）、ポリビニルアルコールおよびその混合物を含んでもよいが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中の安定性により、製造中で優位的である。重合体は、任意の分子量を有することができ、分岐鎖または非分岐鎖であってもよい抗C5a抗体に連結された重合体の数は変化でき、1つ以上の多量体に連結された場合、それらは同じまたは異なる分子であってもよい。通常、誘導化用の重合体の数および/またはタイプは、以下の考慮事項に基づいて確定でき、考慮事項は、改善する必要がある抗C5a抗体の特性または機能、抗C5a抗体誘導体が特定の条件下の治療に使用されるか否か等を含んでもよいが、これらに限定されない。

【0351】

医薬組成物

本願は、いずれかの抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）、抗体をコードする核酸、抗体をコードする核酸を含むベクター、また本願に係る核酸もしくはベクターを含む宿主細胞を含む組成物（例えば、医薬組成物、ここでは、製剤とも呼ばれる）を更に提供する。いくつかの実施例において、本願に係るいずれかの抗C5a抗体および医薬的に許容されるベクターを含む医薬組成物を提供する。

【0352】

必要な純度を有する抗C5a抗体と任意の医薬的に許容されるベクター、賦形剤または安定剤（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition、Osol、A.Ed.（1980））を混合することにより、適当な抗C5a抗体製剤を取得し、凍結乾燥製剤または液状製剤の形式に調製することがで

10

20

30

40

50

きる。許容できるベクター、賦形剤または安定剤は、使用される用量および濃度で受容者に対して無毒であり、リン酸塩、クエン酸および他の有機酸を含む緩衝剤と、アスコルビン酸およびメチオニンを含む酸化防止剤と、防腐剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、塩化ヘキサメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブタノールまたはベンジルアルコール、パラヒドロキシ安息香酸メチルまたはパラヒドロキシ安息香酸プロピルのようなパラヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3 - ペンタノール、および m - クレゾール）と、低分子量（10個の残基よりも少ない）ポリペプチドと、血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリンのようなタンパク質と、ポリビニルピロリドンのような親水性重合体と、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンまたはリジンのようなアミノ酸と、グルコース、マンノースまたはデキストリンを含む単糖、二糖および他の炭水化物と、EDTAのようなキレート剤と、ショ糖、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールのような糖類と、ナトリウムのような塩対イオンと、金属複合体（例えば、亜鉛 - タンパク質複合体）と、およびノまたはTWEEEN（登録商標）、PLURONIC（登録商標）Sまたはポリエチレングリコール（PEG）のような非イオン界面活性剤とを含み、例示的な製剤は、WO98/56418に記載されたように、引用により明確に本願に援用される。皮下投与に適した凍結乾燥製剤はWO97/04801において記載されている。このような凍結乾燥製剤は、適当な希釈剤により、高いタンパク質濃度の製剤に再構成することができ、且つ、再構成された製剤は、皮下投与の方式により本願における治療待ち個体に投与することができる。カチオン性リポソームまたはリポソームは、本願における抗C5a抗体を細胞に送達することに使用できる。

10

20

【0353】

本願に係る製剤は、抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）に加え、1種または複数種の特定の病態の治療に必要な他の活性物質を更に含んでもよく、活性相補性を有して互いに不良反応のない物質が好ましい。例えば、抗C5a抗体に加え、抗腫瘍剤、成長抑制剤、細胞毒剤または化学治療剤を更に含む必要がある可能性がある。これらの分子は、予想的な目的に有効な量で組み合わせられて存在する。他の物質の有効量は、製剤中の抗C5a抗体の含有量、疾患または病態または治療のタイプ、および上述した他の要因に依存する。これらの薬剤は、通常、本願に記載される同じ用量および投与経路で使用されるか、または現在の使用量の1%~99%で使用される。

30

【0354】

前記抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）は、例えば、凝集技術および界面重合で調製されたマイクロカプセルに包埋まれてもよく、例えば、それぞれコロイド薬剤送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）中または粗大エマルジョン中のヒドロキシメチルセルローズまたはゼラチン - マイクロカプセルおよびポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルに包埋される。徐放製剤を調製することができる。

【0355】

抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）の徐放製剤を調製することができる。徐放製剤の適当な実例は、抗体（またはその断片）を含む固体疎水性重合体の半透過性マトリックスを含み、これらのマトリックスは、成形品の形式、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルである。徐放マトリックスの実例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2 - ヒドロキシエチルメタクリレート）またはポリ（エチレンアルコール））、ポリ乳酸（U.S. Pat. No. 3773919）、L - グルタミン酸とL - グルタミン酸エチルとの共重合体、分解不可能なエチレン - 酢酸ビニル、LUPRON DEPOTTM（乳酸 - グリコール酸共重合体と酢酸リユープロリドで構成された注射可能なマイクロスフェア）およびポリ - D（-）- 3 - ヒドロキシ酪酸のような分解可能な乳酸 - グリコール酸共重合体を含む。エチレン - 酢酸ビニルおよび乳酸 - グリコール酸のような重合体は、分子の放出を100日以上にすることができるが、一部のヒドロゲルは、より短い

40

50

時間内でタンパク質を放出することができる。カプセル化された抗体が体内で長時間滞在すると、それらは、37°Cの湿気環境に暴露することで変性または凝集が発生し、生物活性の喪失または免疫原性の改変を招く可能性がある。対応する機序に応じ、合理的なポリマーを設計して抗C5a抗体を安定化することができる。例えば、凝集機序がチオジスルフィドの交換により分子間S-S結合を形成することを発見した場合、メルカプト基残基を修飾し、酸性溶液で凍結乾燥し、含水量を制御し、適当な添加剤を使用し、および特定の重合体マトリックス組成物を開発することにより、安定化を実現することができる。

【0356】

いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）は、クエン酸塩、塩化ナトリウム、酢酸塩、コハク酸塩、グリシン、ポリソルベート80（ツイーン80）または上記任意の組み合わせを含む緩衝液中で調製される。

10

【0357】

体内投与用の製剤は、無菌である必要がある。これは、例えば、無菌濾過膜を用いて濾過することにより容易に実現できる。

【0358】

抗C5a抗体を用いた治療方法

抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）および/または本願に係る組成物は、個体（例えば、ヒトのような哺乳動物）に投与し、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症疾患および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫のようなC5aの高発現に関連する疾患および/または病態とC5aの機能失調による疾患および/または病態を治療することができる。

20

【0359】

従って、本願のいくつかの実施例において、個体中でC5aの高発現および/またはC5aの機能異常（例えば、炎症失調、自己免疫不全、癌、痛みおよび移植免疫）を特徴とする疾患または病態を予防、治療、維持、軽減および/または抑制する方法を提供し、前記方法は、抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）を含む有効量の組成物（例えば、医薬組成物）、例えば、本願に係るいずれかの抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）を個体に投与することを含む。

【0360】

いくつかの実施例において、前記疾患または病態は、例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌で構成されるグループから選ばれる。いくつかの実施例において、前記個体はヒトである。

30

【0361】

例えば、いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫に罹患した個体を治療する方法を提供し、ヒトC5aにおけるエピトープに特異的に結合する有効量のC5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）の医薬組成物を前記個体に投与することを含み、ここで、前記分離された抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 141で示されるヒトC5aにおける31位のD残基、32位のE残基、および40位のR残基のうちのいずれかのアミノ酸残基に特異的に結合する。いくつかの実施例において、前記分離された抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 141で示されるヒトC5aにおける31~40位の残基に特異的に結合する。いくつかの実施例において、前記抗C5a抗体は全長抗体である。いくつかの実施例において、前記全長抗体はIgG1またはIgG4抗体である。いくつかの実施例において、前記疾患または病態は、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew

40

50

病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌から選ばれる。いくつかの実施例において、前記個体はヒトである。

【0362】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）を含む有効量の医薬組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、配列X₁YYX₂Q（SEQ ID NO: 67）を含む1つのHC-CDR1（ただし、X₁はDまたはNであり、X₂はMまたはIである）、配列LIRX₁KX₂X₃GX₄TX₅X₆X₇AASX₈KG（SEQ ID NO: 68）を含む1つのHC-CDR2（ただし、X₁はKまたはNであり、X₂はAまたはVであり、X₃はV、N、またはIであり、X₄はG、E、F、H、I、QまたはRであり、X₅はT、VまたはAであり、X₆はQ、E、TまたはSであり、X₇はYまたはFであり、X₈はVまたはLである）、および配列RX₁GPPGLX₂（SEQ ID NO: 69）を含む1つのHC-CDR3（ただし、X₁はA、LまたはVであり、X₂はT、SまたはAである）を含む重鎖可変ドメイン（V_H）と、配列RSSQX₁LLX₂X₃X₄X₅YX₆YX₇D（SEQ ID NO: 70）を含む1つのLC-CDR1（ただし、X₁はS、RまたはNであり、X₂はA、HまたはDであり、X₃はSまたはTであり、X₄はDまたはNであり、X₅はG、AまたはRであり、X₆はN、I、T、EまたはAであり、X₇はI、M、LまたはVである）、配列GX₁SX₂RAS（SEQ ID NO: 71）を含む1つのLC-CDR2（ただし、X₁はGまたはAであり、X₂はNまたはKである）、および配列X₁QHXX₂X₃LPX₄T（SEQ ID NO: 72）を含む1つのLC-CDR3（ただし、X₁はLまたはMであり、X₂はRまたはKであり、X₃はAまたはVであり、X₄はPまたはLである）を含む軽鎖可変ドメイン（V_L）とを含む。

【0363】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs: 1~6のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NOs: 7~29のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 30~38のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NOs: 39~56のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NOs: 57~59のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NOs: 60~66のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0364】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび

10

20

30

40

50

／または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血／再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NOs：73～111のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有するV_Hと、SEQ ID NOs：112～140のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有するV_Lとを含む。

【0365】

10

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO：142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO：142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO：143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO：143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO：144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO：144で構成される。

【0366】

20

いくつかの実施例において、C5aの高発現および／またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および／または炎症性病態および／または癌および／または痛みおよび／または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血／再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO：1で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO：7で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO：30で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO：39で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO：57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO：60で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

30

【0367】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO：73を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO：112を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO：142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO：142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO：143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO：143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO：144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO：144で構成される。

40

【0368】

50

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 8で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 31で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 40で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0369】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 75を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 114を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0370】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 10で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0371】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 100を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 135を含むV_Lとを含む。

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0372】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 11で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 41で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 64で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0373】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 79を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 118を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0374】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 9で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列

相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 43で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 63で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0375】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 85を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 117を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0376】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 11で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 35で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 44で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 60で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0377】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 88を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 126を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0378】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 6で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 18で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 36で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0379】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 93を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 116を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0380】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 5で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 21で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0381】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 97を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 116を含むV_Lとを含む。い

10

20

30

40

50

くつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0382】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 10で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 53で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 59で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 65で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0383】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 77を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 132を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0384】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 23で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配

10

20

30

40

50

列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 42で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0385】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 102を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 135を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0386】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 2で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 23で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 56で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 57で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0387】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 109を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 138を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0388】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 6で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 18で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 36で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 52で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 58で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0389】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 110を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 139を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0390】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 6で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 18で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 36で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 53で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 59で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 65で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0391】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 110を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 140を含むV_Lとを含む。

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0392】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 5で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 21で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 52で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 58で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 61で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0393】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 111を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 139を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0394】

いくつかの実施例において、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）に罹患した個体を治療する方法を提供し、抗C5a抗体を含む有効量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記抗C5a抗体は、SEQ ID NO: 5で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR1、SEQ ID NO: 21で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配

10

20

30

40

50

列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR2、およびSEQ ID NO: 32で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのHC-CDR3を含むV_Hと、SEQ ID NO: 53で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR1、SEQ ID NO: 59で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR2、およびSEQ ID NO: 65で示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列相同性を有する配列を含む1つのLC-CDR3を含むV_Lとを含む。

【0395】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 111を含むV_Hと、アミノ酸配列SEQ ID NO: 140を含むV_Lとを含む。いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体は、IgG1またはIgG4定常領域を含む全長抗C5a抗体である。いくつかの実施例において、前記IgG1はヒトIgG1である。いくつかの実施例において、前記IgG4はヒトIgG4である。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 142を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 142で構成される。いくつかの実施例において、重鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 143を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 143で構成される。いくつかの実施例において、軽鎖定常領域は、アミノ酸配列SEQ ID NO: 144を含むか、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 144で構成される。

【0396】

いくつかの実施例において、前記個体は哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト霊長類、ラット、マウス、ウシ、馬、豚、ヒツジ、ヤギ、犬、猫等）である。いくつかの実施例において、前記個体はヒトである。いくつかの実施例において、前記個体は、臨床患者、臨床試験ボランティア、実験動物等である。いくつかの実施例において、前記個体の年齢は、60歳よりも小さい（例えば、50、40、30、25、20、15または10歳よりも小さい年齢を含む）。いくつかの実施例において、前記個体の年齢は、60歳よりも大きい（例えば、70、80、90または100歳よりも大きい年齢を含む）。いくつかの実施例において、前記個体は、本願に記載の1種または複数種の疾患または病態（例えば、慢性関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー反応、多発性硬化症、骨髄性白血病、またはアテローム性動脈硬化症）に罹患しやすいと診断されるか、または遺伝学的に罹患しやすい。いくつかの実施例において、前記個体は、本願に係る1種または複数種の疾患または病態に関連する1種または複数種のリスク因子を有する。

【0397】

いくつかの実施例において、本願は、個体内の細胞表面にC5aを発現する細胞に抗C5a抗体（例えば、本願に係るいずれかの抗C5a抗体、例えば、分離された抗C5a抗体）を送達する方法を提供し、前記方法は、抗C5a抗体を含む組成物を該個体に投与することを含む。

【0398】

補体システムは、免疫複合体の除去、感染因子、外来抗原、ウイルス感染細胞および腫瘍細胞に対する免疫応答において中心的な作用を果たす。補体カスケードの不適切または過度の活性化は、C5aの失調を引き起こし、重篤な炎症および組織損傷をもたらす。体液および組織サンプル中のC5aのレベルの増加は、C5aによって媒介される疾患およびその重症性を診断するバイオマーカーとして用いることができる。炎症またはC5aの異常発現が示された他の任意の疾患の多くの診断方法およびこれらの疾患の臨床的記述は、本分野で知られている。このような方法は、例えば、免疫組織化学、PCRおよび蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）を含んでもよいが、これらに限定されない。

【0399】

いくつかの実施例において、本願に係る抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）および/または組成物は、第2、第3または第4薬剤（例えば、抗腫瘍剤、成長抑制剤、細

10

20

30

40

50

胞毒性剤または化学治療剤を含む)と併用してC 5 aの異常発現の疾患または病態を治療することに用いられる。

【0400】

例えば、腫瘍の消去、腫瘍の重量またはサイズの減少、進行時間、生存期間、進行なし生存期間、全体的な応答率、応答持続時間、生存品質、タンパク質発現レベルおよび/または活性を用いて癌治療を評価する。治療効果を確定する方法は、例えば、放射線撮影により応答するか否かを検出する。

【0401】

いくつかの実施例において、治療の効果は、腫瘍成長抑制率(%TGI)で評価され、式 $100 - (T / C \times 100)$ を用いて計算され、ただし、Tは、治療済み腫瘍の相対的な平均腫瘍体積であり、Cは、未治療腫瘍の相対的な平均腫瘍体積である。いくつかの実施例において、%TGIは、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%以上である。いくつかの実施例において、治療効果は、顆粒球の形態変化および/または顆粒球の生存数の増加により評価される。いくつかの実施例において、治療効果は、単核球によるサイトカイン分泌の増加により評価される。

【0402】

抗C 5 a抗体の投与量および方法は、以下のとおりである。

【0403】

個体(例えば、ヒト)に投与する抗C 5 a抗体(例えば、分離された抗C 5 a抗体)組成物の用量は、特定の組成物、投与方式および治療する疾患のタイプによって異なる可能性がある。いくつかの実施例において、組成物(例えば、抗C 5 a抗体を含む組成物)の量は、癌治療で客観的な応答(例えば、部分応答または完全応答)を効果的に産生することができる。いくつかの実施例において、抗C 5 a抗体組成物の量は、個体で完全応答を産生することに十分である。いくつかの実施例において、抗C 5 a抗体組成物の量は、個体で部分応答を産生することに十分である。いくつかの実施例において、抗C 5 a抗体組成物の投与量(例えば、単独で投与した場合)は、抗C 5 a抗体組成物を用いて治療する個体集団で、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、64%、65%、70%、75%、80%、85%または90%よりも高い総応答率を産生することに十分である。本願に係る治療方法に対する個体の応答は、例えば、RECISTのレベルにより確定することができる。

【0404】

いくつかの実施例において、組成物(例えば、分離された抗C 5 a抗体を含む組成物)の量は、個体の進行なし生存期間を延長することに十分である。いくつかの実施例において、組成物の量は、個体の全体的な生存期間を延長することに十分である。いくつかの実施例において、抗C 5 a抗体組成物を用いて治療する個体集団で、組成物の量(例えば、単独で投与した場合)は、50%、60%、70%または77%よりも高い臨床的メリットを産生することに十分である。

【0405】

いくつかの実施例において、組成物(例えば、分離された抗C 5 a抗体を含む組成物)の量は、単独で使用するか、または第2、第3、および/または第4薬剤と併用する場合、同じ被験者の治療前の対応する腫瘍サイズ、癌細胞数または腫瘍成長速度と比べ、または治療を受けていない他の被験者の対応する活性と比べ、腫瘍サイズ、癌細胞数または腫瘍成長速度を少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%低減することに十分である。精製酵素の体外検出、細胞に基づく検出、動物モデルまたは人体試験のような標準方法を採用して該治療効果の大きさを測定することができる。

【0406】

いくつかの実施例において、組成物内の抗C 5 a抗体(例えば、全長抗C 5 a抗体)の量は、毒性効果(即ち、臨床的に許容できる毒性レベルよりも高い効果)を引き起こすレ

10

20

30

40

50

ベルよりも低く、または組成物を個体に投与すると、潜在的な副作用が制御できるか、または耐えられるレベルにある。

【0407】

いくつかの実施例において、同じ投与形態に従い、組成物の量は、組成物の最大耐量 (MTD) に近い。いくつかの実施例において、組成物の量は、MTDの80%、90%、95%または98%よりも高い。

【0408】

いくつかの実施例において、組成物内の抗C5a抗体 (例えば、全長抗C5a抗体) の含有量は、0.001 µg ~ 1000 µgの範囲内にある。

【0409】

上記いずれかの実施例において、組成物内の抗C5a抗体 (例えば、全長抗C5a抗体) の有効量は、体重で計算すると、0.1 µg / kg ~ 100 Mg / kgの範囲内にある。

【0410】

抗C5a抗体組成物は、静脈注射、動脈内投与、腹腔注射、肺内投与、経口投与、吸入投与、血管内投与、筋肉注射、気管内投与、皮下注射、眼内投与、鞘内投与、粘膜投与または経皮投与のような様々な経路を介して個体 (例えば、ヒト) に投与することができる。いくつかの実施例において、組成物の徐放製剤を使用する。いくつかの実施例において、組成物は静脈投与される。いくつかの実施例において、組成物は動脈投与される。いくつかの実施例において、組成物は腹膜内投与される。いくつかの実施例において、組成物は肝臓内投与される。いくつかの実施例において、組成物は肝臓動脈注射投与される。いくつかの実施例において、組成物は、第1病巣から離れた部位に投与される。

【0411】

製品および試薬キット

本願のいくつかの実施例において、製品を提供し、前記製品は、C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫 (例えば、炎症反応症候群 (SIRS)、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌) を治療することに使用されるか、または抗C5a抗体 (例えば、全長抗C5a抗体) を表面にC5aが発現した細胞に送達することに使用できる物質を含む。前記製品は、容器と、容器上にあるか、または該容器付きのラベルまたは包装説明書を含んでもよい。適当な容器は、例えば、瓶、バイアル、注射器等を含む。容器は、ガラスまたはプラスチックのような様々な材料で作製できる。通常、該容器内に、本願に係る疾患または病態を効果的に治療できる組成物が収容され、且つ、1つの無菌ポートを有する (例えば、該容器は、1つの静脈輸液バッグまたは1つの皮下注射針が穿刺可能な蓋を有するバイアルであってもよい)。組成物内の少なくとも1種の活性物質は、本願に係る抗C5a抗体である。ラベルまたは包装説明書に、該組成物の治療できる特定の病態が示される。ラベルまたは包装説明書は、患者に抗C5a抗体組成物を投与する説明書を更に含む。共同治療を含む製品および試薬キットは、全て本願の考慮範囲内に含まれる。

【0412】

包装説明書とは、通常、治療製品の商業包装内の説明書を意味し、これらの治療製品の使用に関連する適応症、使用方法、用量、投与、禁忌症および/または警告情報を含む。いくつかの実施例において、包装説明書には、該組成物が自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫失調 (例えば、炎症反応症候群 (SIRS)、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechterew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長または固形臓器癌) の治療に使

10

20

30

40

50

用できることが示されている。いくつかの実施例において、包装説明書には、該組成物が炎症疾患（例えば、炎症反応症候群）の治療に使用できることが示されている。

【0413】

また、前記製品は、滅菌注射用水（B W F I）、リン酸塩緩衝液、リンゲル溶液またはグルコース溶液のような医薬的に許容される緩衝液を含む第2容器を更に含んでもよい。他の緩衝液、希釈液、フィルタ、針および注射器を含む商業およびユーザの観点から必要な他の材料を更に含んでもよい。

【0414】

それと同時に、様々な目的に使用できる試薬キットを更に提供し、例えば、C 5 aの高発現および/またはC 5 aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫失調（例えば、炎症反応症候群（S I R S）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、B e c h t e r e w病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）を治療することに使用されるか、または抗C 5 a抗体（例えば、全長抗C 5 a抗体）を表面にC 5 aが発現した細胞に送達することに使用され、オプシオンのには、製品と組み合わせる。本願の試薬キットは、抗C 5 a抗体組成物（または単位剤形および/または製品）を含む1つまたは複数の容器を含み、且つ、いくつかの実施例において、別の薬剤（例えば、本願に係る薬剤）および/または本願に係るいずれかの方法に一致する使用説明書を更に含む。該試薬キットは、治療に適した個体の選択についての記述を更に含んでもよい。本願における試薬キットに付属する使用説明書は、通常、ラベルまたは包装説明書上の書面説明（例えば、試薬キット内に含まれる紙葉）であり、機械が読み取り可能な説明（例えば、磁気または光記憶ディスクにおける説明）であってもよい。

【0415】

例えば、いくつかの実施例において、試薬キットは、抗C 5 a抗体（例えば、全長抗C 5 a抗体）を含む組成物を含む。いくつかの実施例において、試薬キットは、a）本願に係るいずれかの抗C 5 a抗体を含む組成物と、b）抗C 5 a抗体の効果（例えば、治療効果、検出効果）を増強できる少なくとも1種の有効量の他の薬剤とを含む。いくつかの実施例において、試薬キットは、a）本願に係るいずれかの抗C 5 a抗体を含む組成物と、b）C 5 aの高発現および/またはC 5 aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫失調（例えば、炎症反応症候群（S I R S）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、B e c h t e r e w病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）を治療するために抗C 5 a抗体組成物を個体に投与する使用説明書とを含む。いくつかの実施例において、試薬キットは、a）本願に係るいずれかの抗C 5 a抗体を含む組成物と、b）抗C 5 a抗体の効果（例えば、治療効果、検出効果）を増強できる少なくとも1種の有効量の他の薬剤と、c）C 5 aの高発現および/またはC 5 aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症疾患および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫失調（例えば、炎症反応症候群（S I R S）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、B e c h t e r e w病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）を治療するために抗C 5 a抗体組成物および他の物質を個体に投与する使用説明書とを含む。前記抗C 5 a抗体および他の物質は、独立した容器または同じ容器に存在してもよい。例えば、該試薬キットは、1つの特定の組成物または2つ以上の組成物を含んでもよく、そのうちの1つの組成物は抗C 5 a抗体を含み、他の組成物は他の薬剤を含む。

10

20

30

40

50

【0416】

いくつかの実施例において、試薬キットは、抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）をコードする核酸（または1グループの核酸）を含む。いくつかの実施例において、試薬キットは、a）抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）をコードする核酸（または1グループの核酸）と、b）核酸（または1グループの核酸）を発現する宿主細胞とを含む。いくつかの実施例において、試薬キットは、a）抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）をコードする核酸（または1グループの核酸）と、b）i）宿主細胞で抗C5a抗体を発現すること、ii）抗C5a抗体を含む組成物を調製すること、およびiii）C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫失調（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechtereew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）を治療するために、抗C5a抗体を含む組成物を個体に投与することに適用される使用説明書とを含む。いくつかの実施例において、試薬キットは、a）抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）をコードする核酸（または1グループの核酸）と、b）核酸（または1グループの核酸）を発現する宿主細胞と、c）i）宿主細胞で抗C5a抗体を発現すること、ii）抗C5a抗体を含む組成物を調製すること、およびiii）C5aの高発現および/またはC5aの機能異常を特徴とする自己免疫疾患および/または炎症性病態および/または癌および/または痛みおよび/または移植免疫失調（例えば、炎症反応症候群（SIRS）、敗血症、重症敗血症、感染性ショック、虚血/再灌流関連損傷、急性肺損傷、肺炎、移植患者の急性および慢性移植片拒絶、移植片対宿主反応、糸球体疾患、糸球体腎炎、腎不全の実体、関節リウマチ、自己免疫疾患、Bechtereew病、ループス疾患、炎症性腸疾患、クローン病、腫瘍成長、および固形臓器癌）を治療するために、抗C5a抗体を含む組成物を個体に投与することに適用される使用説明書とを含む。

10

20

【0417】

本願に係る試薬キットを適当な形式で包装する。適当な包装は、バイアル、瓶、広口瓶、軟包装（例えば、密封されたポリエステルフィルムまたはビニール袋）等を含んでもよいが、これらに限定されない。試薬キットは、緩衝液および説明情報のような他の成分をオプション的に提供することができる。従って、本願は、バイアル、瓶、広口瓶、軟包装（例えば、密封されたポリエステルフィルムまたはビニール袋）等を含む製品を更に提供する。

30

【0418】

抗C5a抗体組成物についての使用説明書は、通常、用量、投与周期および投与経路等のようないくつかの情報を含む。容器は、単位用量のもの、バルク包装（例えば、多用量包装）のもの、または亜単位用量のものであってもよい。例えば、十分な用量の本願に係る抗C5a抗体（例えば、全長抗C5a抗体）の試薬キットを提供し、個体に対して、1週間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月またはより長い時間のような長期間かつ有効な治療を行う。試薬キットは、複数単位用量の抗C5a抗体、医薬組成物および使用説明書を更に含んでもよく、且つ、病院薬局および配合薬局のような薬局で保存して使用するのに十分な量で包装される。

40

【0419】

当業者は、本願の範囲および趣旨内の可能な複数の実施例を認識する。現在、以下の非制限的な実施例を参照することにより、本願をより詳しく記述する。以下の実施例は、本願を更に説明するが、いなか方式でその範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【実施例】

【0420】

以下に開示する実施例において、C5a（complement component

50

5 a)、A v i h - C 5 a (A v i - 1 0 H i s - C 5 a)、B a v i h - C 5 a (B i o t i n - A v i - 1 0 H i s - C 5 a)、r e c o m b i n a n t C 5 a (r C 5 a)、e n d o g e n o u s C 5 a (e C 5 a) という略称が適用された。

【0421】

実施例1：組換えヒトC5aの調製および抗C5aの一本鎖抗体(s c F v)の選別
組換えC5a抗原の調製

サブクローンにより、全長ヒトC5a(Shanghai Generay Biotechにより合成される)を原核発現ベクターpTWIN1および真核発現ベクターpTT5にクローンし、C5aにHisタグまたは他の当業者の常用タグを付加する。pTWIN1-C5aおよびpTT5-Avi-10His-C5a発現ベクターを構築して産生した。ここで、「His」はHisタグを表し、「Avi」はアビジンタグを表す。

10

【0422】

また、組換えカニクイザルC5aを合成した。上述したように、pTWIN1-cynoC5aおよびpTT5-6His-cynoC5a発現ベクターを構築して産生した。ここで、「His」はHisタグを表す。

【0423】

メーカーおよび試薬キットの取扱説明書に従い、組換えヒトAvi-10His-C5aを発現して精製した。簡単に言えば、発現ベクターを293F細胞にトランスフェクションし、上記細胞を37、5%のCO₂、120rpmの条件下で5日間培養した。細胞培養液を収集し、取扱説明書に基づき、(Ni)ニッケルカラムを用いてHisタグを有するタンパク質を精製した。具体的な操作は以下のとおりであった。QIAGEN社のNi-NTAを採用して固定化金属アフィニティークロマトグラフィー(IMAC)を行った。まず、緩衝液A1(50mMのNa₃PO₄、0.15MのNaCl、pH7.2)を用いてニッケルカラムを平衡させ、流速を150cm/hとした。培養液上清(pHを7.2に調節する)が150cm/hの流速でカラムを流れた。その後、カラム体積の6倍のA1緩衝液を用いて該カラムを再び平衡させ、流速を150cm/hとした。最後に、カラム体積の10倍の50mMのPB溶液(0.15MのNaClおよび0.2Mのイミダゾールを含み、pH7.2)を用いて溶出し、溶出液を収集した。

20

【0424】

ビオチン化標識されたC5a抗原の調製

30

取扱説明書に従い、ビオチン化リガーゼB0101A(GeneCopoeia)を用いてAvi-10His-C5Aをビオチン化標識した。簡単に言えば、Avi-10His-C5aにBuffer A/BおよびBirAリガーゼを加えた後、30で2時間インキュベートした。ビオチン化されたAvi-10His-C5aは、Bavih-C5aと命名された。ELISA方法によりビオチン化の効率を検出した。簡単に言えば、Bavih-C5aの開始濃度を500ng/mlとし、1:2の割合で倍数希釈を行い、希釈後にELISAプレートにコーティングした。SA-HRPでシグナルを検出し、ビオチン化標準品を対照とした。Bavih-C5aをビオチン化標識する効率が70%であると確定した。

【0425】

40

抗C5a一本鎖抗体(s c F v)の選別

数回の採取を経た後、当社の酵母提示ライブラリーからC5aを認識するs c F v sを分離した。簡単に言えば、MACS磁気ビーズ分取を採用し、C5a s c F vを発現した酵母細胞を富化した。1000ODの酵母細胞を、2500gで5分間遠心分離した。取得された細胞を沈殿し、OD600=1の開始濃度で1LのSGCAA培地を用いて再懸濁させ、且つ、20、250rpmの培養条件で発現を40~48時間誘導した。細胞培養液を遠心分離し、PBSSM溶液で洗浄して沈殿させ、1μMのBavih-C5aを含む5~10倍の体積のPBSSM溶液で細胞沈殿を再懸濁させ、4で1時間インキュベートした。遠心分離およびPBSSM洗浄を経た後、結合していない抗原はPBSSM溶液で洗浄された。磁気ビーズを加え、十分かつ均一に混合させた後、4のローテータに置

50

いて30分間インキュベートした。2500gで5分間遠心分離し、上清を捨て、5～10倍の体積のPBSM溶液で再懸濁させて沈殿させた。一度に7mlの細胞懸濁液を取ってカラムに加え、全ての細胞懸濁液がカラムを通過するまで、カラムに結合した細胞を収集し、更に培養して遠心分離し、プラスミドを抽出した。

【0426】

ファージ提示ライブラリーを調製し、scFv抗体を選別した。scFv-FおよびscFv-Rプライマーを用いて酵母ライブラリーから得られたscFv抗体断片に対してPCR増幅を行い、取得されたscFvs抗体断片を、SfiIを介してファージ提示ベクターpDAN5にクローンし、連結後、TG1ファージ提示エレクトロポレーションコンピテントセルを形質転換し、scFv抗体ファージ提示ライブラリーを取得した。一連の繰り返しの選別ステップを経て、ファージ提示ライブラリーからC5aに特異的に結合するscFv抗体を分離した。簡単に言えば、 2×10^{11} PFUのファージscFvライブラリーをビオチン化されたC5aに加え、37℃で2時間インキュベートした。C5aに結合したファージは、ストレプトアビジンがコーティングされた磁気ビーズにより捕獲され、結合していないファージは洗浄された。TBST溶液で8～15回洗浄（選別の回数の増加に伴い、洗浄回数は増加する）した後、Glycine-HCl溶液（pH2.2）を用いてC5aに特異的に結合するファージを溶出した。アンピシリンを加え、これらのファージで対数増殖期のTG1細胞に感染させ、1時間培養した後、補助ファージを加え、28℃、200rpmのロッキングベッドで一晩培養した。翌日、培養液を収集し、遠心分離後に上清を取得し、次の選別に進んだ。選別が完了した後、1グループの陽性scFv抗体を取得した。

【0427】

C5a ELISA 結合実験

C5a結合実験を行ってscFvモノクローナル抗体を選別した。該実験を設計し、ヒト組換えC5aまたは内因性C5aに結合するscFv抗体を同定した。簡単に言えば、ヒト組換えC5aまたはeC5a抗原をPBS溶液に溶解し、0.1μg/穴で96穴をコーティングし、4℃で一晩放置した。scFv抗体を加える前に、TBST溶液で96穴プレートを洗浄し、5%の牛乳を用いて37℃で1～2時間閉鎖し、更にTBST溶液で洗浄した。まず、各scFvサンプルを10μg/mLに希釈し、150μLを取って1列目の穴に入れ、その後、10μg/mLのscFvサンプルを1:3の割合で倍数希釈し、希釈後に残りの穴に入れた。37℃で1時間インキュベートした後、TBST溶液で6回洗浄した。100μLの一次抗体と二次抗体との混合物（マウス抗-flag（1:2500）と抗-マウスFC-AP（1:2000））を各穴に入れ、37℃で1時間インキュベートし、TBST溶液で3回洗浄した。穴ごとに50μLのpNPPを入れ、37℃で10～20分間インキュベートした。50μLの3MのNaOHを加えて反応を終了させた。ELISA結果（OD410）を分析し、PRISMにより結合曲線を生成した。INab308（抗C5a抗体、Inflix）を対照とし、選択されたscFv抗体およびヒト組換えC5aまたは内因性C5aは、いずれも良好な結合親和性を示した。一部のscFv抗体Cab01、Cab03、Cab04、Cab05、Cab13、Cab15とヒトrC5aまたはeC5aとの結合親和性は、図1A～1Bに示すとおりであった。

【0428】

活性酸素（ROS）放出試験：C5aは、好中球を刺激して活性酸素（ROS）を放出し、好中球の広範な炎症反応への関与を促進することができる。この機序に基づき、誘導型好中球を用いて抗C5a抗体の遮断作用を検出した。HL-60細胞系は、ヒト早期幼芽球白血病細胞系であり、簡単に言えば、1mMのジブリルcAMPナトリウム塩（sigma、D0260）を用いてHL60細胞を48h処理してその分化を誘導し、細胞は紡錘状に縮小し、好中球に分化する。C5aは、分化したHL-60細胞を刺激してROSを用量依存的に産生することができる。一連の濃度のC5a抗体とC5a（5nM）とを予め混合し、混合液で分化した細胞を処理した。30分間後にDCFH-DA蛍光プロ

ープ (sigma、D6883) を加えた。インキュベート後に、励起波長 480 nm、発光波長 525 nm における蛍光強度を検出した。C5a 刺激のみおよび C5a 刺激がない場合の抑制率をそれぞれ 0% および 100% とし、実験データを標準化し、抗体の抑制活性を計算した。選択された抗体は、いずれも好中球による ROS の放出を効果的に低減することができる。抗体の ROS 産生を抑制する活性は表 5 に示すとおりであった。

【0429】

【表 5】

表 5

抗体	ROS IC 50 (nM)	抗体	ROS IC 50 (nM)
C a b 0 1	1. 5 1	C a b 1 6	0. 8 7
C a b 0 2	1. 6 7	C a b 1 7	1. 8 7
C a b 0 3	1. 4 1	C a b 1 8	1. 3 6
C a b 0 4	1. 8 7	C a b 1 9	1. 3 2
C a b 0 5	1. 5 6	C a b 2 0	0. 8 1
C a b 0 6	1. 0 3	C a b 2 1	0. 8 4
C a b 0 7	1. 0 7	C a b 2 2	0. 9 1
C a b 0 8	1. 2 9	C a b 2 4	1. 4 4
C a b 0 9	1. 5 4	C a b 2 3	0. 9 2
C a b 1 0	2. 0 2	C a b 2 5	0. 5 4
C a b 1 1	1. 5 7	C a b 2 6	1. 1 3
C a b 1 2	1. 2 2	C a b 2 7	1. 2 1
C a b 1 3	1. 0 8	C a b 2 8	0. 9 8
C a b 1 4	1. 2 0	C a b 2 9	0. 9 6
C a b 1 5	0. 6 4	C a b 3 0	1. 1 8
		C a b 3 1	1. 2 6

【0430】

実施例 2：全長 C5a 抗体の調製および特徴付け

全長抗 C5a 抗体の調製

最も潜在的な scFv 抗体を、ヒト IgG1 または IgG4 の重鎖定常領域と、ヒト kappa または lambda の軽鎖定常領域とを有するヒト IgG1 または IgG4 抗体分子に再構成した。原核発現ベクターから VL および VH を増幅し、それぞれ真核発現ベクター pTT5-K (kappa の定常領域を含む) または pTT5-L (lambda の定常領域を含む) および pTT5-H1 (IgG1 の重鎖定常領域を含む) または pTT5-H4 (IgG4 の重鎖定常領域を含む) に構築した。軽鎖または重鎖を発現したプラスミドを抽出し、293F 細胞に共トランスフェクションした。37℃、8%のCO₂、120rpm で5日間培養し、Protein A アフィニティークロマトグラフィーカラムで培養液を精製した。簡単に言えば、まず、カラム体積の6倍の0.15MのNa

C 1を含む50 mMのPBS緩衝液（pH 7.2）を用いて150 cm/hの流速でタンパク質Aカラムを平衡させた。培養液上清（pHを7.2に調節する）に150 cm/hの流速でカラムを通過させた。更に平衡させた後、50 mMのクエン酸ナトリウム緩衝液（pH 3.5）を用いて溶出させ、溶出液を収集した。

【0431】

抗体の親和性および生物学的活性を向上させた。C 5 a抗体の親和性および活性を向上させるために、構築された全長抗体から、C a b 0 5を先導の親抗体として選択した。C a b 0 5 s c F vを用いてCDR領域変異を含むs c F vファージ提示ライブラリーを調製した。ROS放出実験により、ヒトC 5 aの変異体を効果的に遮断できる生物学的活性を評価した。生物学的活性が高いs c F v抗体を選択して全長抗体を構築した。ROS放出実験により、新しい全長抗体の選別を行った。選別した先導の最適化抗体に対して更なる生化学的および生物学的分析を行った。

10

【0432】

活性酸素（ROS）放出試験

ROS放出実験（方法は実施例1に示すように）により、最適化された抗体（ヒトIgG 1の形に再構築される）のROS放出を抑制する能力を検出した。表6に示すように、最適化された抗体は、高いROS放出を抑制する能力を有した。

【0433】

【表6】

表6

20

抗体	ROS IC 50 (nM)	抗体	ROS IC 50 (nM)
C a b 0 5	1. 5 6	C a b 3 9	0. 9 1
C a b 3 2	1. 7 6	C a b 4 0	0. 7 0
C a b 3 3	1. 7 0	C a b 4 1	0. 7 0
C a b 3 4	1. 6 1	C a b 4 2	0. 7 8
C a b 3 5	1. 2 8	C a b 4 3	0. 6 2
C a b 3 6	1. 4 1	C a b 4 4	0. 5 1
C a b 3 7	0. 9 2	C a b 4 5	0. 6 4
C a b 3 8	0. 5 3	C a b 4 6	0. 6 6

30

【0434】

抗C 5 a抗体の親和性

C 5 a E L I S A結合実験：E L I S A実験により、全長C 5 a抗体とヒトC 5 aとの親和性を評価し、I N a b 3 0 8を対照とした。図2 Aに示すように、対照抗体I N a b 3 0 8と比べ、最適化された抗体C a b 3 5、C a b 3 8またはC a b 4 2（ヒトIgG 1の形に再構築される）は、より高いまたは相当する親和性でヒトC 5 aに結合することができ、且つ、C a b 0 5と比べ、最適化された抗体もより高いまたは相当する親和性を示した。図2 Bに示すように、対照抗体I N a b 3 0 8と比べ、最適化された抗体C a b 4 2、C a b 4 4またはC a b 4 5（ヒトIgG 1の形に再構築される）は、より高いまたは相当する親和性でヒトC 5 aに結合した。

40

【0435】

その後、全長抗体C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 5、C a b 1 3（ヒトIgG 4の形に再構築される）および最適化されたC 5 a抗体C a b 4 2 - IgG 1とカニクイザル

50

C 5 a との親和性を更に検出した。図 2 C に示すように、これらの抗体はいずれもカニクイザル C 5 a と交差反応した。

【 0 4 3 6 】

C 5 E L I S A 結合実験：

それと同時に、E L I S A 実験と合わせ、モノクローナル抗体 C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 4、C a b 0 5、C a b 1 3 (ヒト I g G 4 の形に再構築される) および最適化された抗体 C a b 3 5、C a b 3 8、C a b 4 2、C a b 4 4、C a b 4 5 (ヒト I g G 1 の形に再構築される) と天然のヒト全長補体成分 C 5 との親和性を確定した。I N a b 3 0 8 を対照とし、上記方法に従って E L I S A 結合試験を行った。図 3 A - 3 C に示すように、対照抗体 I N a b 3 0 8 と比べ、全ての C 5 a 抗体およびヒト天然 C 5 は、い

10

【 0 4 3 7 】

抗 c 5 a 抗体の非特異的な結合

B V との交差反応性の E L I S A : E L I S A 実験により、全長抗体 C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 4、C a b 0 5、C a b 1 3 (ヒト I g G 4 の形に再構築される) および最適化された抗体 C a b 3 5、C a b 4 2 (ヒト I g G 1 の形に再構築される) と B V 粒子との交差反応性を検出した。

【 0 4 3 8 】

本実験は、前述 (H o e t z e l I、e t a l、2 0 1 2、m A b s 4 : 6、7 5 3 ~ 7 6 0 を参照する) した方法に基づき、全長抗 C 5 a 抗体と B V 粒子との交差反応性を検出した。簡単に言えば、精製されたバキュロウイルスを E L I S A プレートにコーティングし、4 で一晩放置した。試験抗体とバキュロウイルスを室温で共インキュベートし、P B S で洗浄した後、抗ヒト I g G - H R P 抗体を加えた。室温でインキュベートし、P B S で洗浄した後、穴に T M B を加えて発色させ、その後、4 5 0 n m における吸光度値を読み取った。

20

【 0 4 3 9 】

図 4 A に示すように、陽性対照 l e n z i l u m a b と比べ、全ての抗体および B V 粒子は、いずれも顕著な多重特異的反応を産生しなかった。

【 0 4 4 0 】

2 9 3 細胞との交差反応：フローサイトメーターにより最適化された抗体 C a b 3 5 - I g G 1、C a b 4 2 - I g G 1 および陽性対照の抗 N P H S 2 抗体と C 5 a 陰性の 2 9 3 細胞との交差反応を検出した。図 4 B に示すように、C a b 3 5 - I g G 1 および C a b 4 2 - I g G 1 は、C 5 a 陰性の 2 9 3 細胞との結合力が低く、陰性対照 (抗体なし) に相当し、一方、2 9 3 細胞上の N P H S 2 の陽性対照抗体は、C 5 a 陰性の 2 9 3 細胞に対して強力な結合を示した。以上をまとめ、これらの結果によると、選択された抗 c 5 a 抗体が、B V E L I S A および C 5 a 陰性の 2 9 3 細胞交差反応試験でいずれも低レベルの非特異的な結合を示すことが分かった。

30

【 0 4 4 1 】

結合親和性および解離定数 (K d) の特徴付け

B i a c o r e T 2 0 0 (G E) により抗 C 5 a 抗体 C a b 0 5 - I g G 4 と e C 5 a またはヒト C 5 とのそれぞれの結合親和性を検出した。C a b 0 5 - I g G 4 抗体をセンサチップ C M 5 に固定した。異なる濃度での抗体と e C 5 a またはヒト C 5 との親和性を検出し、濃度範囲は、1 0、5、2 . 5、1 . 2 5、0 . 6 2 5、0 . 3 1 2 5、0 . 1 5 6 2 5、0 . 0 7 8、0 . 0 3 9、0 . 0 1 9 5 および 0 n M を含み、ここで、0 . 6 2 5 および 0 n M はそれぞれ 1 回繰り返した。S P R 技術により抗体の結合および解離速度を測定し、結合親和性を確定し、表 7 には、C a b 0 5 - I g G 4 と e C 5 a またはヒト C 5 抗原の K o n、K o f f、および K d 値が示され、結果によると、C 5 a 抗体 C a b 0 5 が高い親和性で C 5 a に結合し、極めて弱い親和性で C 5 に結合したことが分かった。

40

【 0 4 4 2 】

50

【表 7】

表 7

抗体	抗原	K o n (1 / M s)	K o f f (1 / s)	K d (M)
I N a b 3 0 8	C 5	2 . 9 3 1 E + 0 5	2 . 1 7 8 E - 0 4	7 . 4 3 0 E - 1 0
C a b 0 5	C 5	N o s i g n a l	N o s i g n a l	> 1 E - 7
抗体	抗原	K o n (1 / M s)	K o f f (1 / s)	K d (M)
I N a b 3 0 8	e C 5 a	7 . 0 1 E + 0 6	3 . 2 5 E - 0 4	4 . 6 4 E - 1 1
C a b 0 5	e C 5 a	4 . 0 2 E + 0 5	4 . 2 2 E - 0 5	1 . 0 5 E - 1 0

10

20

【 0 4 4 3 】

実施例 3 : 全血中の C D 1 1 b 遮断実験

C D 1 1 b 発現の上昇は、好中球の活性化の特徴および敏感標識であり、好中球における C D 1 1 b レベルで好中球の活性化を評価した。本研究は、ヒト全血モデルを用い、I N a b 3 0 8 を対照とし、抗 C 5 a 抗体 C a b 0 1、C a b 0 3 および C a b 0 5 (ヒト I g G 4 の形に再構築される) の、組換えヒト C 5 a および内因性 C 5 a に対する遮断活性を評価した。それと同時に、最適化された抗体 C a b 4 2、C a b 4 3、C a b 4 4、C a b 4 5 および C a b 4 6 (ヒト I g G 1 の形に再構築される) の、内因性ヒト C 5 a に対する遮断活性を評価し、I N a b 3 0 8 を対照とした。ヒト全血を、それぞれヒト C 5 a と単独でインキュベートしたか、またはヒト C 5 a および異なる濃度の各抗体と合わせてインキュベートした。インキュベート後に、検出抗体 C D 1 1 b : F I T C で染色し、赤血球を分解した後、フローサイトメーターにより C D 1 1 b M F I を分析し、血中の好中球の活性化レベルを反応した。

30

【 0 4 4 4 】

図 5 A に示すように、ヒト組換え C 5 a および内因性 C 5 a は、いずれもヒト好中球における C D 1 1 b の発現の上昇を強く刺激することができる。C 5 a 抗体 C a b 0 1、C a b 0 3 および C a b 0 5 (ヒト I g G 4 の形に再構築される) は、用量依存的に全面遮断 C 5 a 活性を全面的に遮断した。抗 C 5 a 抗体の存在は、組換え C 5 a または内因性 C 5 によって誘導されるヒト好中球における C D 1 1 b の発現を著しく低減し、A b : A g のモル比が 0 . 2 5 : 1 である場合にも同様である。

40

【 0 4 4 5 】

図 5 B に示すように、最適化された抗体は、いずれも内因性 C 5 a によって誘導されるヒト好中球における C D 1 1 b の発現を著しく低減することができ、A b : A g のモル比が 0 . 5 : 1 である場合にも、対照抗体 I N a b 3 0 8 に相当する C D 1 1 b の上昇を抑制する能力に達することができる。

【 0 4 4 6 】

図 5 C および表 8 に示すように、最適化された C 5 a 抗体 C a b 4 2 - I g G 1 とヒト C 5 との結合が弱いため、反応系に 5 0 倍以上の C 5 が存在しても、対照抗体 I N a b 3 0 8 および最適化された C 5 a 抗体 C a b 4 2 - I g G 1 は、いずれも内因性 C 5 a によ

50

って誘導されるヒト好中球におけるC D 1 1 bの発現を抑制することができる。対照抗体I N a b 3 0 8と比べ、最適化されたC 5 a抗体C a b 4 2 - I g G 1は、より高い効力で内因性C 5 aによって誘導されるヒト好中球におけるC D 1 1 bの発現の上昇を低減した。

【 0 4 4 7 】

【表 8】

表 8

抗体	e C 5 a I C 5	e C 5 a + 5 0 * C 5
	0 (nM)	I C 5 0 (nM)
C a b 4 2 - I g G 1	2 . 0 5	3 1 . 0 4
I N a b 3 0 8	1 . 9 5	4 2 . 5 3

10

【 0 4 4 8 】

実施例 4：抗 c 5 a 抗体の血漿溶血活性

補体システムは、3本の活性化経路によって独立して活性化され、最終的に膜攻撃複合体を形成することができる。特定の実験条件で、赤血球の細胞膜を直接攻撃し、赤血球を分解することができる。このメカニズムに基づき、実験を行い、C 5 a 抗体が、C 5 を分解してC 5 bを生成するC 5 変換酵素の生物活性に影響を及ぼすか否かを評価した。

20

【 0 4 4 9 】

補体によって媒介される典型的な活性化経路におけるC 5 a 抗体の作用を検出した。5 0 % 補体溶血実験は、血清中の典型的な補体活性の合計を測定する方法である。該実験は分解実験であり、抗体を典型的な補体経路の活性化剤として使用し、赤血球を感作させ、テスト血清に対して異なる濃度の希釈を行い、5 0 % の分解 (C H S O) に達するために必要な量を確定した。溶血率は、分光光度計で測定できる。T C C 自体が測定する溶血に直接影響を与えるため、5 0 % 補体溶血実験は、末端補体複合体 (T C C) の形成を間接的に測定する方法を提供した。該実験は、よく知られており、当業者の通常の操作であり、例えば、L i m e i Z h a o e t a l . F r o n t I m m u n o l . 2 0 1 7 M a y 3 1 , 8 : 6 3 6 、 Z h a o e t a l . P a r a s i t e s & V e c t o r s . 2 0 1 4 F e b 2 4 , 7 : 8 0 に記載されたとおりであった。

30

【 0 4 5 0 】

簡単に言えば、新鮮なモルモットの全血を遠心分離してモルモット赤血球を調製し、その後、ヒツジ抗赤血球抗体で感作した。以上の操作により、補体の典型的な溶血経路を活性化し、赤血球を溶解することができる。4 1 2 n m における吸光度を読み取った。C 5 抗体E c u l i z u m a b を対照とした。

【 0 4 5 1 】

補体によって媒介される非典型的な活性化経路におけるC 5 a 抗体の作用を検出した。簡単に言えば、抗体を用いて感作しない場合、ウサギ赤血球は、活性化非典型的な経路を活性化して膜攻撃複合体を形成し、ウサギ赤血球を分解させることができる。反応系にエチレングリコールビスアミノ四酢酸 (E G T A) を加えた後、該物質は血漿中のC a ²⁺ とキレートできるが、M g ²⁺ との結合能力が弱いため、典型的な経路が閉鎖された。上記5 0 % 補体溶血実験を用いて非典型的な経路の活性化を測定した。C 5 抗体E c u l i z u m a b を対照とした。

40

【 0 4 5 2 】

図 6 A ~ 6 B に示すように、C 5 抗体E c u l i z u m a b を加えた後、用量依存的に溶血反応を抑制することができたが、C 5 a 抗体C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 5 (ヒトI g G 4 の形に再構築される) (図 6 A) および最適化された抗体C a b 3 5、C a

50

b 4 2、C a b 4 3、C a b 4 4、C a b 4 5、C a b 4 6（ヒト I g G 1 の形に再構築される）（図 6 B）は、総典型的な補体活性を抑制しなかった。図 6 C ~ 6 D に示すように、C 5 抗体 E c u l i z u m a b を加えた後、溶血反応を抑制することができたが、C 5 a 抗体 C a b 0 1、C a b 0 3、C a b 0 5（ヒト I g G 4 の形に再構築される）（図 6 C）および最適化された抗体 C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 3、C a b 4 4、C a b 4 5、C a b 4 6（ヒト I g G 1 の形に再構築される）（図 6 D）は、非典型的な経路活性を抑制しなかった。以上をまとめ、上記抗 C 5 a 抗体は、補体によって媒介される典型的な活性化経路中の C 5 b の機能に影響を及ぼさなかったとともに、非典型的な活性化経路中の C 5 b の機能にも影響を及ぼさなかった。

【 0 4 5 3 】

10

実施例 5：抗 C 5 a 抗体の体内生物活性の検出

C 5 a は、好中球に対して強烈の走化性作用を持つ。マウス静脈内に C 5 a を注射すると、短時間内（3 ~ 5 分間）で好中球の末梢組織への移動が急速に起こり、且つ、全血中の好中球は著しく減少した。

【 0 4 5 4 】

簡単に言えば、実験の 2 4 時間前にテスト抗体または対照抗体を腹腔注射し、実験当日に 2 0 0 μ g / k g の用量でヒト C 5 a を静脈注射した。5 分間後、血液を収集して抗凝固処理を行い、全血中の好中球の数を検出した。抗 C 5 a 抗体の作用は、C 5 a によって誘導される好中球走化性の低下により評価された。

【 0 4 5 5 】

20

図 7 に示すように、抗 C 5 a 抗体 C a b 0 5 - I g G 4 は、C 5 a によって誘導される好中球走化性実験で大きな抑制作用（ $P < 0.0001$ ）を示し、且つ、該抑制作用は用量依存性を示した。

【 0 4 5 6 】

実施例 6：抗 C 5 a 抗体の薬物動態

カニクイザル体内の P K 研究：4 匹のカニクイザル（体重が約 3 k g / 匹）に 1 0 m g / k g の用量で C a b 3 5 - I g G 1 または対照抗体 I N a b 3 0 8 を注射した。特に、動物 # 1 および # 2 に I N a b 3 0 8 を注射し、動物 # 3 および # 4 に C a b 3 5 - I g G 1 を注射した。それぞれ注射の前日（D - 1）、注射後の 1 日目（D 1）、その後の 2 日目（D 2）、4 日目（D 4）、8 日目（D 8）、1 5 日目（D 1 5）、2 2 日目（D 2 2）、2 9 日目（D 2 9）、3 6 日目（D 3 6）、4 4 日目（D 4 4）、5 6 日目（D 5 6）に、各匹の動物から 6 M L の血液サンプルを採取した。各時点で 1 M L の血液サンプルを収集し、5 0 0 0 g で 1 5 分間遠心分離した後、血漿を取得し、血漿を 5 0 μ L に等分し、- 8 0 で保存し、カニクイザル薬物動態実験の評価に用いた。E L I S A により C a b 3 5 - I g G 1 および I N a b 3 0 8 の濃度を分析した。簡単に言えば、合成されたヒト C 5 a を用いて 9 6 穴プレートにコーティングした。翌日、P B S T で洗浄した後、2 0 0 μ L の P B S で溶解された牛乳を用いて 1 時間閉鎖し、P B S T で洗浄した後、血漿を加え、3 7 で 1 時間インキュベートした。プレートを 0.1 % の T B S T で 6 回洗浄した後、各穴に 1 0 0 μ L のヤギ抗ヒト F c 抗体 - A P（用 P B S で 1 : 3 0 0 0 に希釈）を加え、1 時間インキュベートした。0.1 % の T B S T で 6 回洗浄した後、各穴に 5 0 μ L の p N P P を加え、3 7 で 1 0 ~ 2 0 分間発色させた。マイクロプレートリーダーで 4 1 0 n m における吸光度値を読み取った。図 8 に示すように、対照抗体 I N A b 3 0 8 と比べ、C a b 3 5 - I g G 1 の半減期は長かった。

30

40

【 0 4 5 7 】

実施例 7：競合性 E L I S A 結合の測定

該実験により、C 5 a 抗体 C a b 3 5 - I g G 1 または C a b 4 2 - I g G 1 が、既知の抗体 I N a b 3 0 8（抗 C 5 a 抗体、I n f l a r x）、M E D I - 7 8 1 4（抗 C 5 a 抗体、M e d I m m u n e）または B N J 3 8 3（抗 C 5 a 抗体、A l e x i o n）にヒト組換え C 5 a を競合的に結合するか否かを検出した。単に言えば、第 1 抗体コーティングを E L I S A プレートに置いて 4 で一晩閉鎖した。T B S T で洗浄した後、異なる

50

濃度の第1抗体または他の抗C5a抗体をコーティングされた穴に入れ、その後、直ちに50 μ Lのビオチン化されたC5a (1 μ g/mL)を穴に入れ、37 で1時間インキュベートした。インキュベートした後、PBST緩衝液で洗浄し、SA-HRP (西洋ワサビペルオキシダーゼで標識されたストレプトアビジン)と37 で1時間反応させることにより結合したビオチン化C5aを検出し、PBSTで洗浄した後、穴にTMBを加えて発色させ、穴ごとに50 μ Lの2MのH₂SO₄を加えて反応を終了させ、410 nmにおける吸光度を読み取った。他の抗体がコーティングされた第1抗体と競合した場合、C5aの結合シグナルは減弱した。

【0458】

図9Aに示すように、抗C5a抗体INAb308はCab42-IgG1と競合しなかったが、MEDI-7814またはBNJ383と競合した。図9Bに示すように、抗C5a抗体Cab42-IgG1は、INAb308、MEDI-7814またはBNJ383と競合しなかった。図9Cに示すように、抗C5a抗体BNJ383は、Cab42-IgG1と競合しなかったが、INAb308またはMEDI-7814の一部と競合した。図9Dに示すように、抗C5a抗体MEDI-7814は、Cab42-IgG1と競合しなかったが、INAb308またはBNJ383と競合した。図9Eに示すように、抗C5a抗体INAb308は、Cab35-IgG1またはCab42-IgG1と競合しなかった。図9Fに示すように、抗C5a抗体Cab35-IgG1またはCab42-IgG1は、INAb308と競合しなかったが、互いに競合した。

【0459】

実施例8：抗C5a抗体のエピトープ解析

アラニンスキャン：C5結晶構造(PDB ID: 5I5K)、C5a単量体NMR構造(PDB ID: 1KJS)、C5aとMEDI-7814(抗C5a抗体、MedImmune)との複合体(PDB ID: 4uu9)の結晶構造に基づき、C5aのC5aR結合サイト付近のアミノ酸残基を同定した。Discovery 11 Studioソフトウェアを用い、予測されるCab42-IgG1結合サイトを確定し、結合サイトおよびその付近のアミノ酸残基を選択してアラニンスキャンを行った。これらのサイトのうちの一部も、アミノ酸RまたはFに変異され、そのサイズはアミノ酸Aと異なり、該サイトが抗体結合に影響を及ぼすか否かをより良く確定することができた。上記選択された変異を有するC5aタンパク質を発現した。

【0460】

ELISAによりCab42-IgG1と各C5a突然変異体タンパク質との結合親和性を分析した。図10A~10Dは、抗体Cab42-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線を示した。上記アラニンスキャン技術を用い、野生型C5aアミノ酸配列の各位置で変異した変異体を取得した。図10A~10Dに示すように、D31位の変異は、Cab42-IgG1の結合親和性に著しく影響を及ぼし、C5a結合に影響を及ぼす最も重要な変異と確定された。また、E32位およびR40位の変異もCab42-IgG1の結合親和性に影響を及ぼした。

【0461】

ELISAによりCab44-IgG1と各C5a突然変異体タンパク質との結合親和性を分析した。図10E~10Hは、抗体Cab44-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線を示した。上記アラニンスキャン技術を用い、野生型C5aアミノ酸配列の各位置で変異した変異体を取得した。図10E~10Hに示すように、D31位の変異は、Cab44-IgG1の結合親和性に著しく影響を及ぼした。

【0462】

ELISAによりCab45-IgG1と各C5a突然変異体タンパク質との結合親和性を分析した。図10I~10Lは、抗体Cab45-IgG1とC5a突然変異体とのELISA結合曲線を示した。上記アラニンスキャン技術を用い、野生型C5aアミノ酸配列の各位置で変異した変異体を取得した。図10I~10Lに示すように、D31位の変異は、Cab45-IgG1の結合親和性に著しく影響を及ぼし、C5a結合に影響を

及ぼす最も重要な変異と確定された。また、E 3 2 位の変異も、C a b 4 5 - I g G 1 の結合親和性に影響を及ぼした。

【 0 4 6 3 】

線形エピトープの確定：これらの結果に応じ、C a b 4 2 - I g G 1 抗体を用いてウエスタンブロッティング法により、エピトープが線形エピトープであるか配座エピトープであるかを確定した。ウエスタンブロッティングは重要な実験技術であり、タンパク質に対して特異的な同定および特徴付けを行うことができた。ラウリル硫酸ナトリウム - ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (S D S - P A G E) で分離されたタンパク質を、電気回転によりポリフッ化ビニリデン (P V D F) 膜に転移し、膜と特異的抗体とをインキュベートした後、現像してターゲットタンパク質を表示した。ウエスタンブロッティングの方法は当業者の能力範囲内にあり、例えば、T a y l o r S C e t a l . B i o m e d R e s I n t . 2 0 1 4 , 2 0 1 4 : 3 6 1 5 9 0 に記載されたとおりであった。組換え C 5 a の構造を加熱して破壊した後、これらの抗 C 5 a 抗体がヒト C 5 a 上の線形エピトープに結合した場合、ウエスタンブロッティングによりその結合を直接検出することができると予想された。M E D I - 7 8 1 4 およびマウス抗 H i s 抗体を対照とした。C o l l e y C S , e t a l . M A b s . 2 0 1 8 J a n , 1 0 (1) : 1 0 4 ~ 1 1 7 には、M E D I - 7 8 1 4 のエピトープが記述され、該エピトープは、ヒト C 5 a 残基 Y 1 3 - C 2 1 (a 螺旋ループ 1 間隔領域 / 螺旋 2)、D 2 4 および G 2 5 (螺旋 2)、C 2 7 (a 螺旋ループ 2 間隔領域)、R 3 7 (螺旋 3)、R 4 0 - C 4 7 (a 螺旋ループ 3 間隔領域) および F 5 1 (螺旋 4) を含む。図 1 1 A - 1 1 C に示すように、M E D I - 7 8 1 4 は A v i h - C 5 a に弱く結合し、且つ、A v i h - C 5 a と A v i h - C 5 a - D 3 1 A 突然変異体との間の結合強度に差がなく、M E D I - 7 8 1 4 の結合エピトープが配座的エピトープであると表し、該エピトープが D 3 1 と関係がなく、文献報道に一致することを表した。逆に、抗体 C a b 4 2 - I g G 1 は A v i h - C 5 a と強く結合し、C a b 4 2 - I g G 1 の結合エピトープが線形エピトープであるが、該抗体と変異 A v i h - C 5 a - D 3 1 A との結合が極めて弱く、D 3 1 サイトが重要な結合サイトであると表した。

【 0 4 6 4 】

また、ウエスタンブロッティング法で抗体 C a b 4 4 - I g G 1 および C a b 4 5 - I g G 1 を検出し、D 3 1 サイトが重要な結合サイトであるか否かを確定した。A v i h - C 5 a および A v i h - C 5 a - D 3 1 A 突然変異体の S D S - P A G E を対照とした。図 1 1 D ~ 1 1 F に示すように、C a b 4 4 - I g G 1 および C a b 4 5 - I g G 1 のエピトープは線形エピトープであり、且つ、D 3 1 サイトも抗体 C a b 4 4 - I g G 1 および C a b 4 5 - I g G 1 と C 5 a との結合に著しく影響を及ぼした。

【 0 4 6 5 】

抗 C 5 a 抗体の線形ペプチド図分析は以下のとおりであった。

【 0 4 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9

ポリペプチド	位置	配列
C 5 a - p 1	ヒト C 5 a の 2 4 ~ 4 6 位のアミノ酸 (SEQ ID NO : 1 4 1)	D G A C V N N D E T C E Q R A A R I S L G P R
C 5 a - p 2	ヒト C 5 a の 3 0 ~ 4 6 位のアミノ酸 (SEQ ID NO : 1 4 1)	N D E T C E Q R A A R I S L G P R
C 5 a - p 4	ヒト C 5 a の 3 1 ~ 4 0 位のアミノ酸 (SEQ ID NO : 1 4 1)	D E T C E Q R A A R

【 0 4 6 7 】

C 5 a - p 1、C 5 a - p 2 および C 5 a - p 4 のアミノ酸配列は、表 9 に示すように、ポリペプチド - F c 融合タンパク質である C 5 a - p 1 - F c、C 5 a - p 2 - F c または C 5 a - p 4 - F c、および C 5 a または F c ポリペプチドの配列を合成し、真核発現ベクター p T T 5 にサブクローンした。メーカーの取扱説明書に基づき、2 9 3 細胞で C 5 a - p 1 - F c、C 5 a - p 2 - F c または C 5 a - p 4 - F c タンパク質を発現して精製した。

【 0 4 6 8 】

E L I S A 実験により、抗 C 5 a 抗体 C a b 4 2 または I N a b 3 0 8 と各ポリペプチド - F c 融合タンパク質との結合を検出した。簡単に言えば、ヒト C 5 a における異なる領域に対応する線形ペプチド C 5 a - p 1 - F c、C 5 a - p 2 - F c または C 5 a - p 4 - F c をコーティング緩衝液で希釈し、マイクロタイタープレートに加えた。ビオチン化された抗 C 5 a 抗体 C a b 4 2 または I N a b 3 0 8 を各穴に入れ、3 7 °C で 1 時間インキュベートし、その後、P B S T 緩衝液で洗浄し、S A - H R P (西洋ワサビペルオキシダーゼで標識されたストレプトアビジン) と 3 7 °C で 1 時間反応させることにより、ビオチン化 C 5 a に結合した抗体を検出し、その後、P B S T で洗浄し、穴に T M B を加えて発色させ、穴ごとに 5 0 μ L の 3 M の N a O H を加えて反応を終了させ、4 1 0 n m における吸光度を読み取った。

【 0 4 6 9 】

これらの E L I S A 実験に基づく結果は、図 1 2 A ~ 1 2 B に示され、図 1 2 A に示すように、C a b 4 2 抗体は、SEQ ID NO : 1 4 1 における 2 4 ~ 4 6 位、3 0 ~ 4 6 位または 3 1 ~ 4 0 位のアミノ酸を含むポリペプチドに特異的に結合した。図 1 2 B に示すように、I N a b 3 0 8 抗体は、C 5 a - p 1 - F c、C 5 a - p 2 - F c または C 5 a - p 4 - F c という 3 種のポリペプチド - F c 融合体のうちのいずれかに結合しなかった。

【 0 4 7 0 】

ウエスタンブロッティング、アラニンスキャンおよび抗 C 5 a 抗体の線形ペプチド図分析の結果に応じ、抗体 C a b 4 2 - I g G 1、C a b 4 4 - I g G 1 および C a b 4 5 - I g G 1 の例示的なエピトープは、線形エピトープと同定された。D 3 1 サイトは、重要な結合サイトであり、E 3 2 および R 4 0 サイトも前記抗体とヒト C 5 a との結合に影響

を及ぼすことができる。本願に係る分離された抗C5a抗体は、ヒトC5a(SEQ ID NO: 141)中の31位のD残基に特異的に結合するか、または31位のD残基および32位のE残基に結合するか、または31位のD残基、32位のE残基および40位のR残基に結合する。本願に係る分離された抗C5a抗体は、ヒトC5aにおけるエピトープン特異的に結合し、前記エピトープは、(i) DGACVNND ETC EQRAARISLGPR(SEQ ID NO: 145)、(ii) NDETCEQRAARISLGPR(SEQ ID NO: 146)、または(iii) DETCEQRAAR(SEQ ID NO: 147)という配列内にあるか、前記配列で構成されるか、または前記配列を含む：。本願に係る分離された抗C5a抗体は、(i) DGACVNND ETC EQRAARISLGPR(SEQ ID NO: 145)、(ii) NDETCEQRAARISLGPR(SEQ ID NO: 146)、または(iii) DETCEQRAAR(SEQ ID NO: 147)という配列で構成されるか、または前記配列を含むポリペプチドに特異的に結合する。C5aにおけるアミノ酸残基の番号は、SEQ ID NO: 141に基づいて確定される。

【0471】

実施例9：抗C5a抗体でコロナウイルスによるARDSを治療する体内効果

ARDS動物疾患モデルを構築し、Cab42抗体の体内での治療効果を評価した。

【0472】

ARDS動物疾患モデルおよび正常対照グループ：合計46匹のC5aヒト化のマウス(上海南方モデル動物バイオテクノロジー株式会社から購入された)を採用し、飼育条件は、室温20～26℃、相対湿度40%～70%、12時間明暗サイクルであった。実験の4日前、3日前および2日前に、そのうちの40匹のマウスにSARS-CoV-2 Nタンパク質を担持して発現するアデノウイルスを注射した(Ting Gaoら、Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation MedRxiv°2020.03.29.20041962、<https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962>を参照することができる)、7.5×10⁸ PFU/100μL/匹/回/日、残りの6匹のマウスに塩化ナトリウム溶液を注射した(正常対照グループとした)。0日目(実験当日)に、以下のようにグループを分けてマウスに対応する用量の抗体または塩化ナトリウム溶液を注射した。

【0473】

投与量および動物のグループ化。マウスは、以下のいくつかのグループに分けられて対応する試薬で処理される。(1)正常対照グループ(n=6)に、100μLの0.9%塩化ナトリウム溶液を注射した。(2)疾患モデル対照グループ(n=10)に、100μLの9%塩化ナトリウム溶液を注射した。(3)低用量実験グループ(n=10)に、投与量1mg/kgで抗体を注射した。(4)中用量実験グループ(n=10)に、投与量3mg/kgで抗体を注射した。(5)高用量実験グループ(n=10)に、投与量10mg/kgで抗体を注射した。上述したように投与してから30min後に、疾患モデル対照グループおよび各実験グループに、濃度1Mg/mL、100μL/匹でマウスにLPS-K235(Sigma-Aldrich)を注射した。正常対照グループに、塩化ナトリウム溶液を注射した。本研究における全ての試薬は、尾静脈注射の方式で投与された。本研究は、北京バイオテクノロジー研究所倫理委員会の承認を得て行われ、関連する監督管理基準に合致した。

【0474】

生存率検出：投与してから12h、24h、36h、48h、60hおよび72h後に、各グループのマウスの生存状況をそれぞれ観察して分析した。

【0475】

白血球計数：抗体を投与してから72時間後に、マウスを麻酔し、眼窩採血を行った。ADVIA(登録商標)2120シリーズ血液分析装置で全血白血球計数および分類を行い

10

20

30

40

50

、白血球計数 (W B C)、好中球 (N e u t)、リンパ球 (L y m p h)、単核球 (M o n o) を含む。

【 0 4 7 6 】

生存率結果：投与してから 7 2 h 内に、正常対照グループおよび異なる抗 C 5 a 抗体 (C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 4 または C a b 4 5) を投与した高用量実験グループ内の動物はいずれも生存していた。モデル対照グループ内の総死亡率は 3 0 % (3 / 1 0) であった。異なる抗 C 5 a 抗体 (C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 4 または C a b 4 5) を投与した低用量実験グループで、総死亡率は 1 0 ~ 2 0 % (1 - 2 / 1 0) であり、異なる抗 C 5 a 抗体 (C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 4 または C a b 4 5) を投与した中用量実験グループで、総死亡率は 1 0 % (1 / 1 0) であった。これらの結果によると、本願の抗 C 5 a 抗体は、コロナウイルスによるマウス死亡を効果的に低減または防止し、マウスの生存率を向上させることができる。

10

【 0 4 7 7 】

全血白血球計数結果：正常対照グループと比べ、モデル対照グループ内のマウスの W B C、L y m p h および M o n o のレベルは低下し、両者間に統計学的有意差 ($P < 0.05$) があった。モデル対照グループと比べ、異なる抗 C 5 a 抗体 (C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 4 または C a b 4 5) を投与した 3 つの用量実験グループは、いずれも W B C および L y m p h 数の上昇を表し、且つ、モデル対照グループと中、高用量実験グループとの間の差は、いずれも統計学的意義 ($P < 0.05$) があった。上記結果によると、本願の抗 C 5 a 抗体は、A R D S 疾患モデルマウス体内の免疫細胞の平衡状態を回復することに寄与することが分かった。

20

【 0 4 7 8 】

炎症性サイトカイン結果：正常対照グループと比べ、モデル対照グループ動物中の G M - C S F、I L - 1 β 、I L - 6、T N F - α 、M C P - 1 のレベルはいずれも著しく上昇し、両者間の差は統計学的意義 ($P < 0.05$) があった。モデル対照グループと比べ、異なる抗 C 5 a 抗体 (C a b 3 5、C a b 4 2、C a b 4 4 または C a b 4 5) を投与した 3 つの用量実験グループ中の G M - C S F、I L - 1 β 、I L - 6、T N F - α 、M C P - 1、C 5 a のレベルは、用量依存的に低下した。更に、大部分のこれらのサイトカインのレベルの用量実験グループとモデルグループでの差は、統計学的意義 ($P < 0.05$) があった。上記結果によると、本願の抗 C 5 a 抗が体内で新型コロナウイルスによるサイトカインストームおよび炎症反応を著しく低減することができることが分かった。

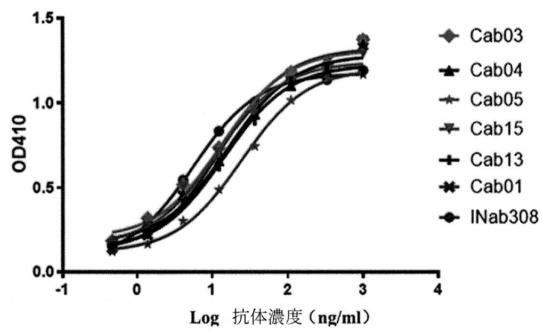
30

40

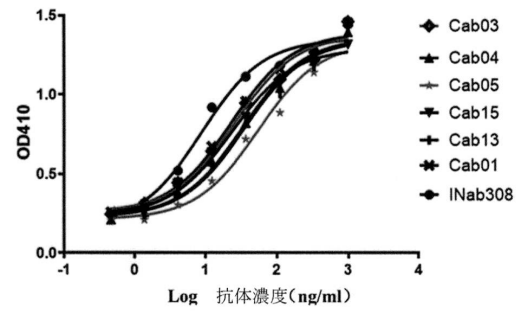
50

【図面】

【図 1 A】

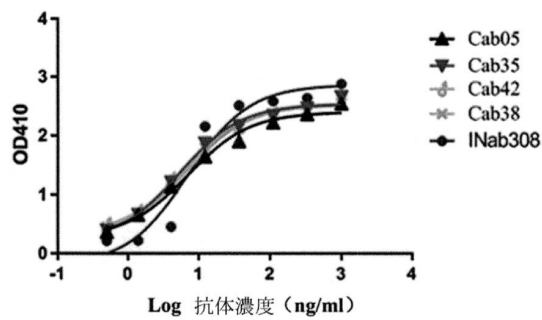


【図 1 B】

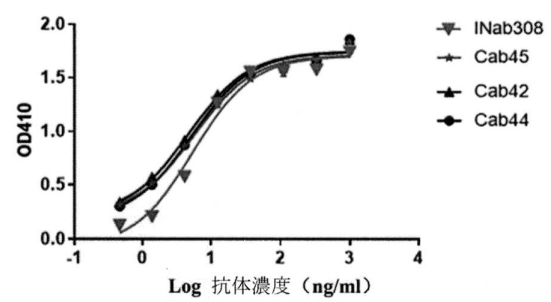


10

【図 2 A】

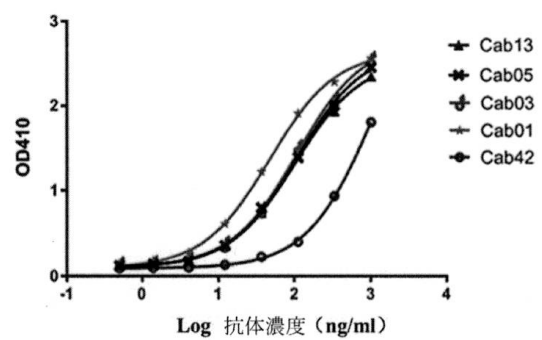


【図 2 B】

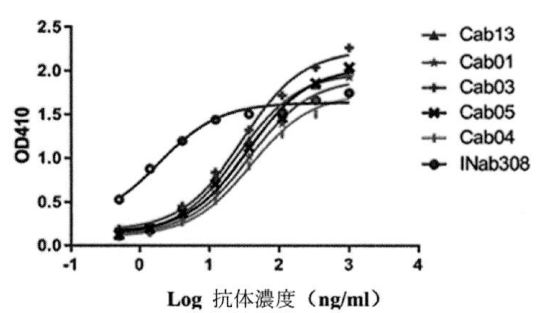


20

【図 2 C】



【図 3 A】

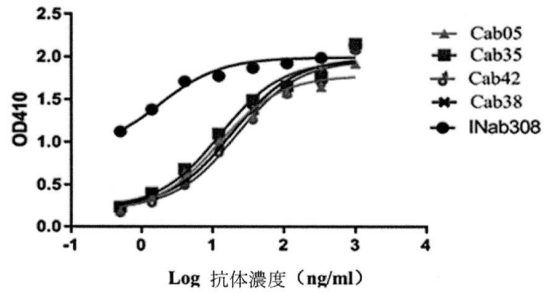


30

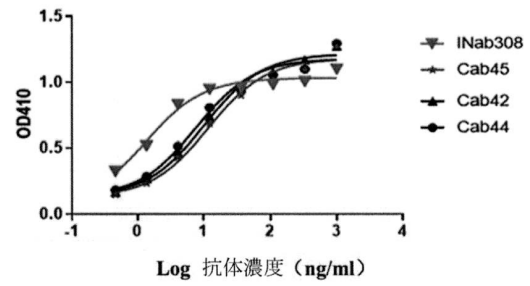
40

50

【図 3 B】



【図 3 C】



10

【図 4 A】

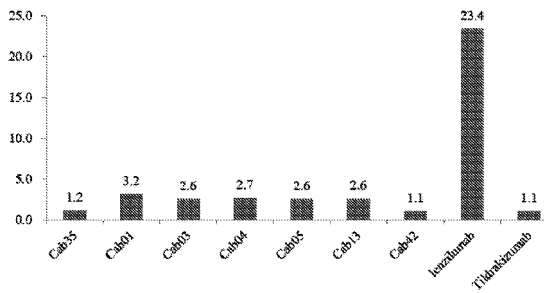
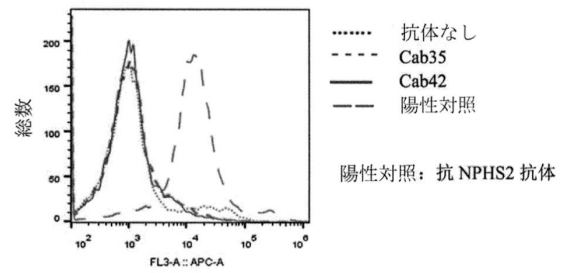


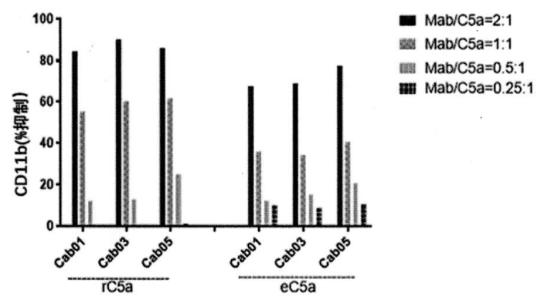
FIG.4A

【図 4 B】

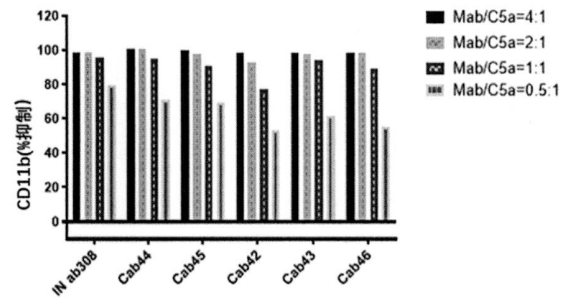


20

【図 5 A】



【図 5 B】

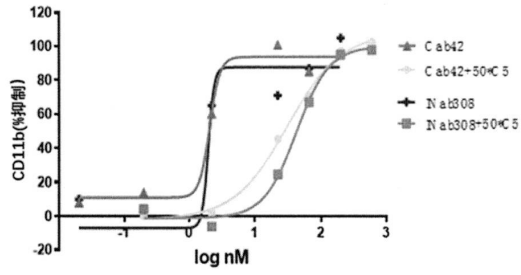


30

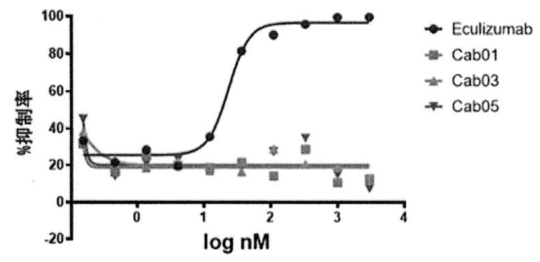
40

50

【図 5 C】

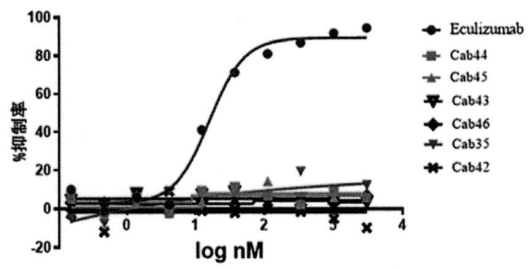


【図 6 A】

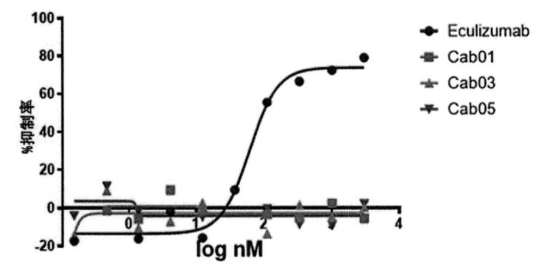


10

【図 6 B】

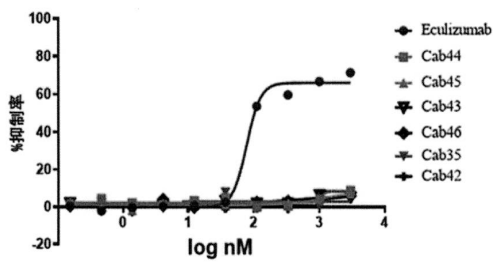


【図 6 C】

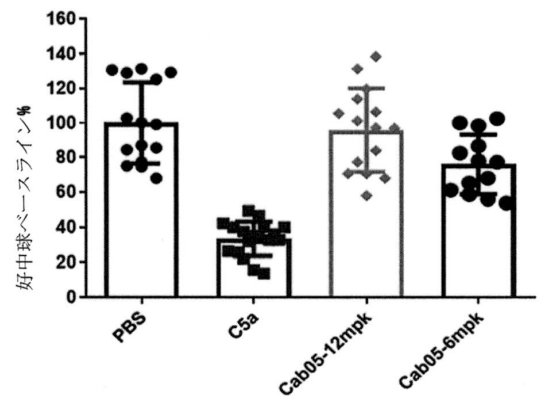


20

【図 6 D】



【図 7】

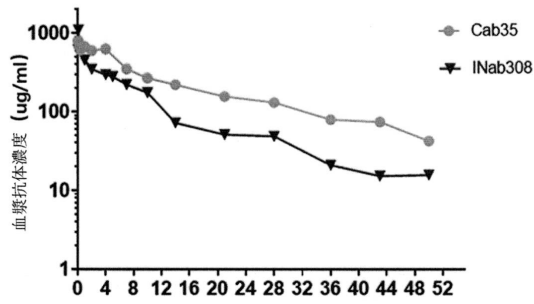


30

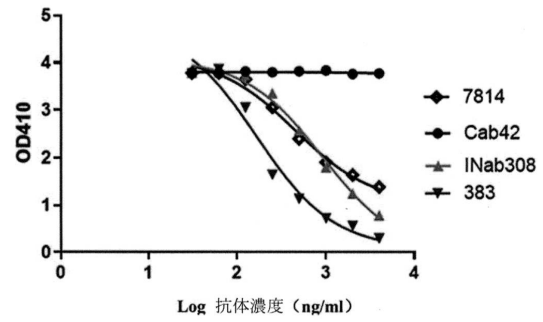
40

50

【図 8】

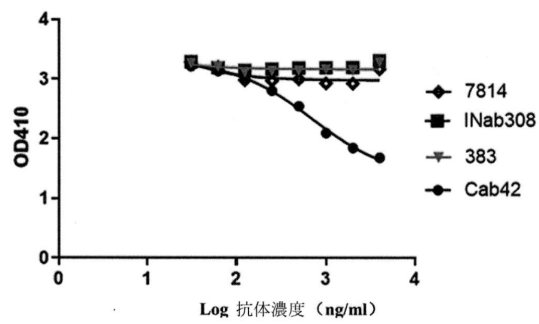


【図 9 A】

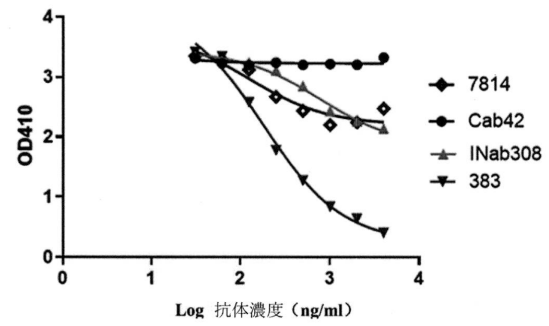


10

【図 9 B】

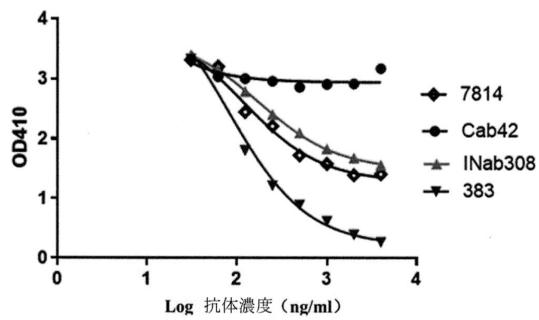


【図 9 C】

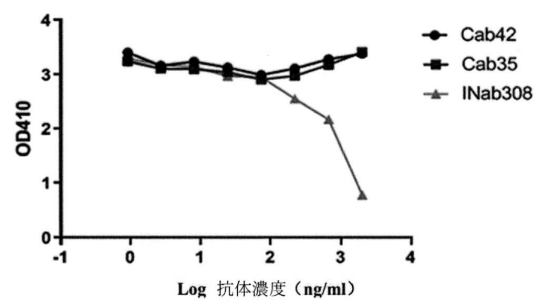


20

【図 9 D】



【図 9 E】

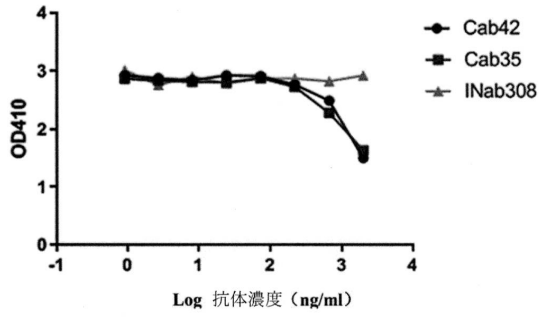


30

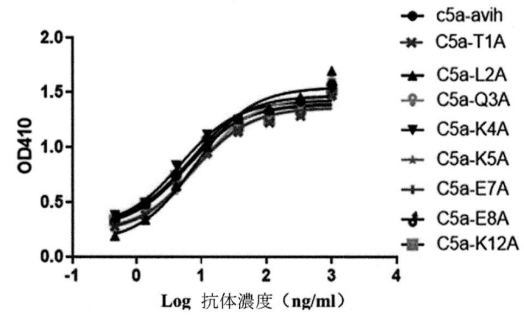
40

50

【図 9 F】

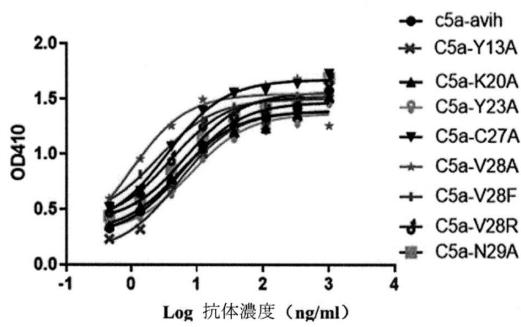


【図 10 A】

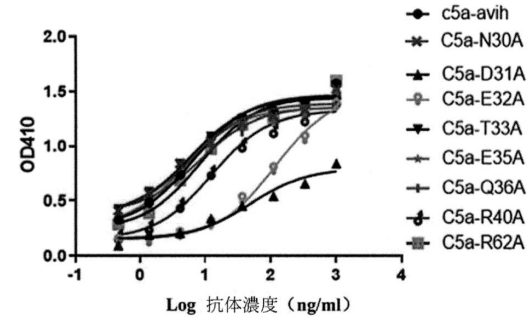


10

【図 10 B】

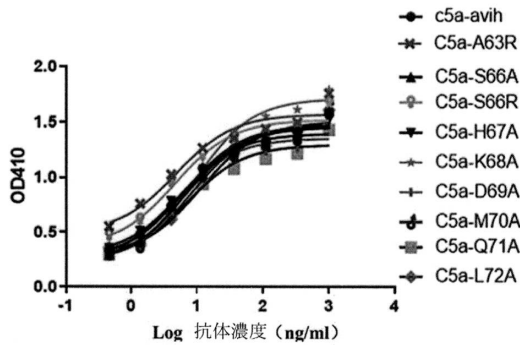


【図 10 C】

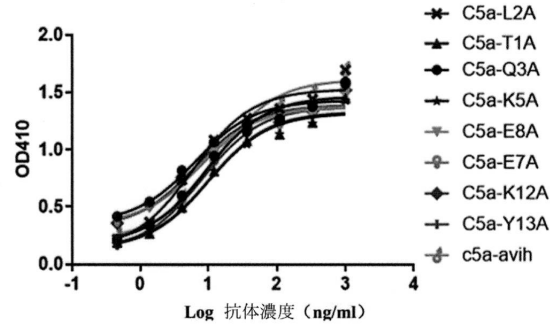


20

【図 10 D】



【図 10 E】

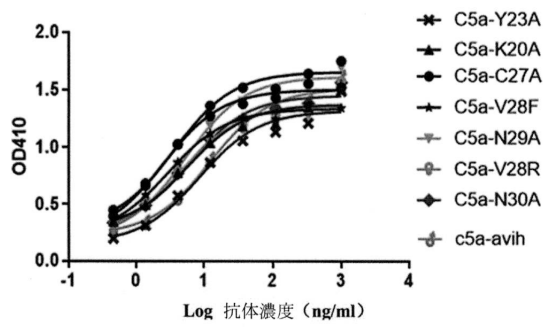


30

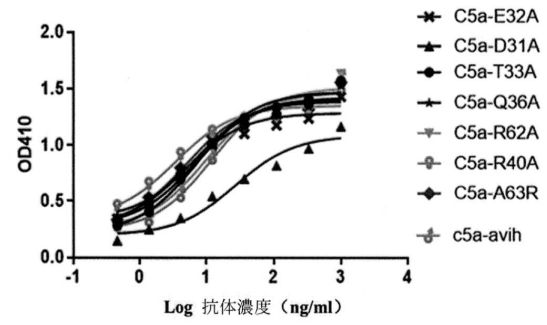
40

50

【図 10 F】

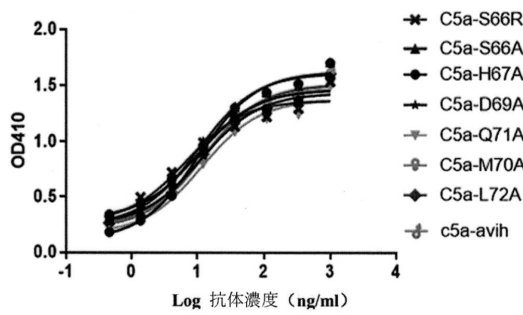


【図 10 G】

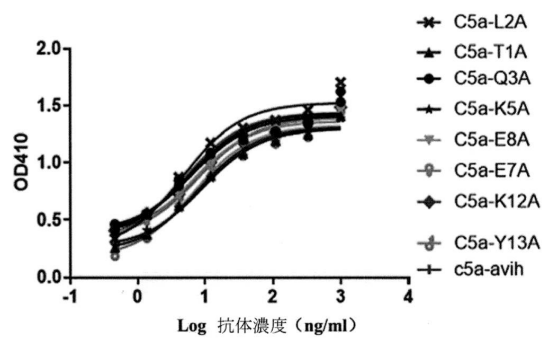


10

【図 10 H】

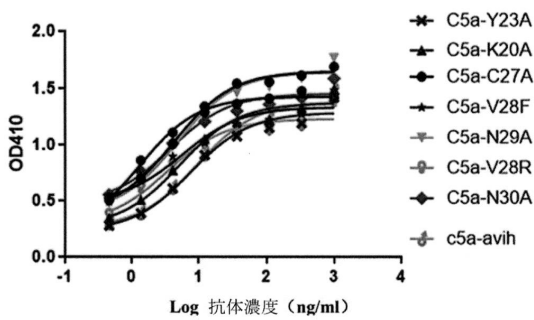


【図 10 I】

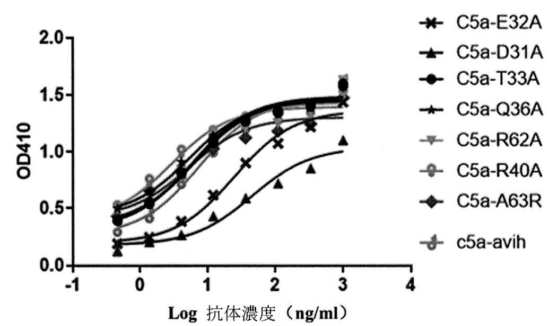


20

【図 10 J】



【図 10 K】

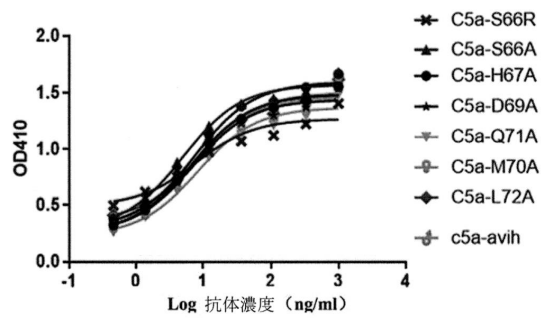


30

40

50

【図 10 L】



【図 11 A】

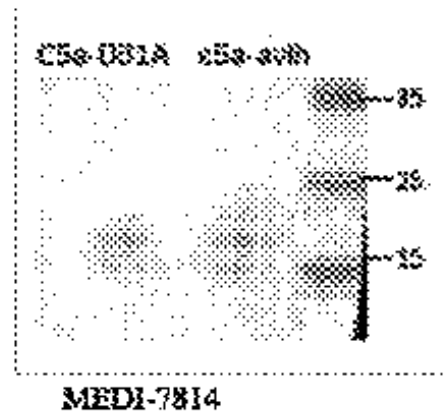


FIG.11A

【図 11 B】

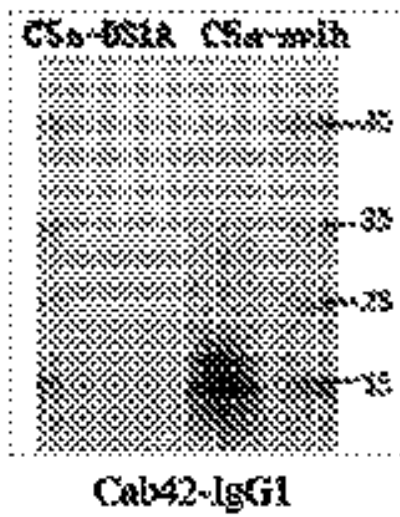
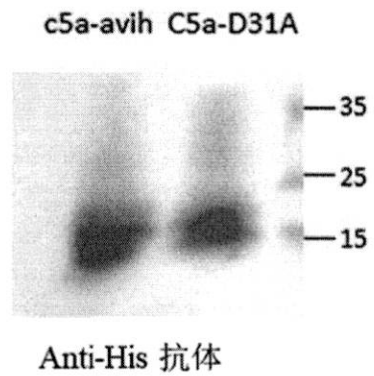


FIG.11B

【図 11 C】



Anti-His 抗体

10

20

30

40

50

【図 1 1 D】

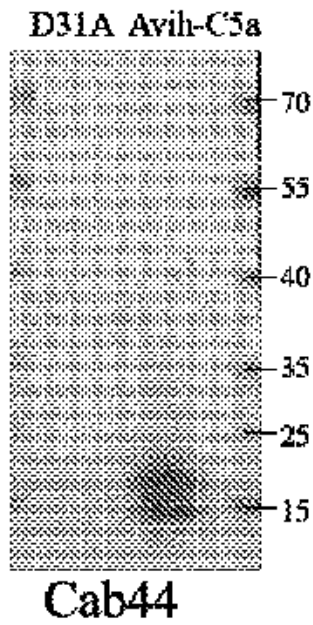


FIG.11D

【図 1 1 E】

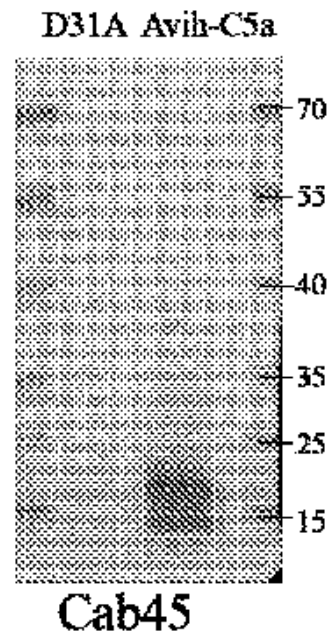


FIG.11E

【図 1 1 F】

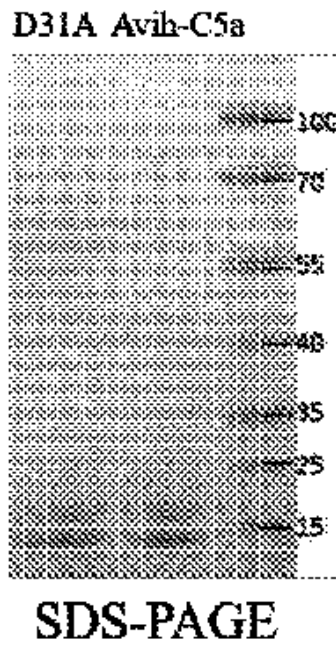
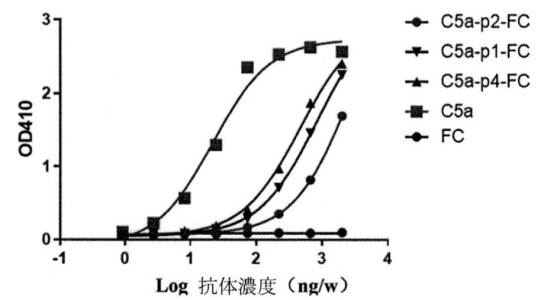


FIG.11F

【図 1 2 A】



10

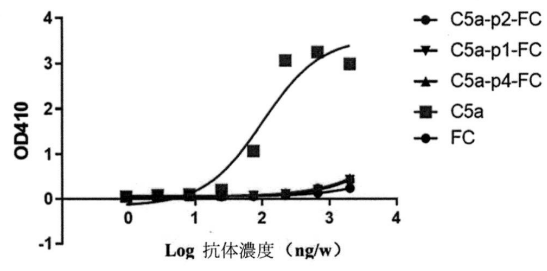
20

30

40

50

【図 1 2 B】



10

【配列表】

0007674399000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
C 0 7 K	7/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	7/08	
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
		C 1 2 P	21/08	Z N A

ン、ベイジン・エコノミック・テクノロジカル・ディベロップメント・エリア、ジンハイアー・ロード、ナンバー・3 6

(72)発明者 リー, チョン

中華人民共和国、1 0 0 1 7 6 ベイジン、ベイジン・エコノミック・テクノロジカル・ディベロップメント・エリア、ジンハイアー・ロード、ナンバー・3 6

審査官 長谷川 強

(56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 1 2 2 0 9 (J P , A)

岡山医学会雑誌, 2009年, 第121巻, pp. 119-122

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 K 1 6 / 1 8
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5
A 6 1 P 1 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 6
C 0 7 K 7 / 0 8
C 0 7 K 1 6 / 4 6
C 1 2 N 1 / 1 5
C 1 2 N 1 / 1 9
C 1 2 N 1 / 2 1
C 1 2 N 5 / 1 0
C 1 2 N 1 5 / 1 3
C 1 2 N 1 5 / 6 3
C 1 2 P 2 1 / 0 8
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)