

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年4月7日(2016.4.7)

【公表番号】特表2015-509962(P2015-509962A)

【公表日】平成27年4月2日(2015.4.2)

【年通号数】公開・登録公報2015-022

【出願番号】特願2014-560093(P2014-560093)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/14	(2006.01)
A 6 1 P	1/12	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/12	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 K	39/395	R
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	39/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	37/06	

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月19日(2016.2.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

Clostridium difficileの毒素Aに特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合断片であって、

配列番号2、98、114、130、146および162から選択される重鎖可変領域(HCVR)アミノ酸配列内に含まれる3つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)と、配列番号10、106、122、138、154および170から選択される軽鎖可変領域(LCVR)アミノ酸配列内に含まれる3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)とを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項2】

Clostridium difficileの毒素Aに特異的に結合する請求項1に記

載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、(a)配列番号146のアミノ酸配列を有するHCVRと、(b)配列番号154のアミノ酸配列を有するLCVRとを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項3】

Clostridium difficileの毒素Aに特異的に結合する請求項1に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号2/10、98/106、114/122、130/138、146/154および162/170から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項4】

Clostridium difficileの毒素Aに特異的に結合する、請求項1または3のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、

- (a)配列番号4、100、116、132、148および164から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR1ドメイン；
- (b)配列番号6、102、118、134、150および166から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR2ドメイン；
- (c)配列番号8、104、120、136、152および168から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR3ドメイン；
- (d)配列番号12、108、124、140、156および172から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン；
- (e)配列番号14、110、126、142、158および174から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン；および
- (f)配列番号16、112、128、144、160および176から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR3ドメイン

を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項5】

Clostridium difficileの毒素Aに特異的に結合する、請求項1～4のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、

- (a)配列番号148のアミノ酸配列を有するHCDR1ドメイン；
- (b)配列番号150のアミノ酸配列を有するHCDR2ドメイン；
- (c)配列番号152のアミノ酸配列を有するHCDR3ドメイン；
- (d)配列番号156のアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン；
- (e)配列番号158のアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン；および
- (f)配列番号160のアミノ酸配列を有するLCDR3ドメイン

を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項6】

Clostridium difficileによって產生される毒素Aのカルボキシ末端受容体結合ドメインのアミノ酸残基468～863内のエピトープと相互作用するか、もしくはこれに結合する請求項2に記載の単離された抗体、またはその抗原結合断片であって、毒素Aの前記カルボキシ末端受容体結合ドメインが、配列番号375のアミノ酸配列を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項7】

Clostridium difficileによって產生される毒素Aのカルボキシ末端受容体結合ドメイン内のエピトープと相互作用するか、もしくはこれに結合する請求項2に記載の単離された抗体、またはその抗原結合断片であって、前記エピトープが、配列番号375の残基468～488、配列番号375の残基510～530、配列番号375の残基602～610、配列番号375の残基644～703、配列番号375の残基724～794、配列番号375の残基799～814、および配列番号375の残基858～863からなる群より選択される、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の 1 つ以上の抗体と、薬学的に許容し得る担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 9】

Clostridium difficile の毒素 A に特異的に結合する少なくとも 1 つの抗体またはその抗原結合断片と、*Clostridium difficile* の毒素 B に特異的に結合する少なくとも 1 つの抗体またはその抗原結合断片とを含む請求項 8 に記載の医薬組成物であって、

a) 毒素 A に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 2 、 98 、 114 、 130 、 146 および 162 から選択される重鎖可変領域 (H C V R) アミノ酸配列のいずれか 1 つの中に含まれる 3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1 、 H C D R 2 および H C D R 3) と、配列番号 10 、 106 、 122 、 138 、 154 および 170 から選択される軽鎖可変領域 (L C V R) アミノ酸配列のいずれか 1 つの中に含まれる 3 つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1 、 L C D R 2 および L C D R 3) とを含み；および
b) 毒素 B に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 178 、 194 、 210 、 226 、 242 、 258 、 274 、 290 、 306 、 322 、 338 および 354 から選択される H C V R アミノ酸配列のいずれか 1 つの中に含まれる 3 つの重鎖 C D R (H C D R 1 、 H C D R 2 および H C D R 3) と、配列番号 186 、 202 、 218 、 234 、 250 、 266 、 282 、 298 、 314 、 330 、 346 および 362 から選択される L C V R アミノ酸配列のいずれか 1 つの中に含まれる 3 つの軽鎖 C D R (L C D R 1 、 L C D R 2 および L C D R 3) とを含む、医薬組成物。

【請求項 10】

Clostridium difficile の毒素 A に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号 146 / 154 の H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含み、*Clostridium difficile* の毒素 B に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号 274 / 282 の H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む、請求項 8 または 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

a) *Clostridium difficile* の毒素 A に特異的に結合する単離された第 1 の抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号 148 のアミノ酸配列を有する H C D R 1 と、配列番号 150 のアミノ酸配列を有する H C D R 2 と、配列番号 152 のアミノ酸配列を有する H C D R 3 と、配列番号 156 のアミノ酸配列を有する L C D R 1 と、配列番号 158 のアミノ酸配列を有する L C D R 2 と、配列番号 160 のアミノ酸配列を有する L C D R 3 とを含む単離された第 1 の抗体またはその抗原結合断片；

b) *Clostridium difficile* の毒素 B に特異的に結合する単離された第 2 の抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号 276 のアミノ酸配列を有する H C D R 1 と、配列番号 278 のアミノ酸配列を有する H C D R 2 と、配列番号 280 のアミノ酸配列を有する H C D R 3 と、配列番号 284 のアミノ酸配列を有する L C D R 1 と、配列番号 286 のアミノ酸配列を有する L C D R 2 と、配列番号 288 のアミノ酸配列を有する L C D R 3 とを含む単離された第 2 の抗体またはその抗原結合断片；および

c) 薬学的に許容し得る担体または希釈剤を含む、請求項 8 ~ 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記組成物内に含まれる前記抗体が、*Clostridium difficile* の超毒性株由来の毒素 A および B を中和するのに有効である、請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

Clostridium difficile の前記超毒性株が B I / N A P 1 / 027 株である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 B I / N A P 1 / 0 2 7 株が、 V A 5、 V A 1 7、 6 3 3 6 および 6 4 4 3 から選択される、請求項1 3に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

C lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状もしくは疾患を患っている患者を処置するため、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症を処置するため、またはC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状もしくは疾患の発症のリスクを有する患者におけるC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状もしくは疾患の発症を予防するための、請求項8～1 4のいずれかに記載の医薬組成物であって、前記C lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状もしくは疾患が予防されるかもしくは重症度および／もしくは持続期間の点で低減されるか、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症が予防もしくは改善されるか、またはC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e の頻度および／もしくは持続期間、またはその再発の重症度、またはC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e による再燃が軽減される、医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記C lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状または疾患に関連する少なくとも1つの症候または合併症が、食欲不振、腹痛、腹部膨満、出血有りまたは無しの下痢、脱水症、栄養失調、偽膜性大腸炎、完全なまたは部分的な結腸切除、発熱および全身感染症（敗血症）、死亡、C lo s t r i d i u m d i f f i c i l e 症状または疾患の再燃、ならびに移植組織または器官の拒絶からなる群より選択される、請求項1 5に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

C lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状または疾患を発症するリスクを有する前記患者が、高齢患者（65歳以上）、基礎疾患によりまたは免疫抑制治療薬の投与により免疫無防備状態である患者、患者をC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e 感染症に罹患しやすくし得るいくつかの基礎病状を有する患者、長期間（少なくとも1週間）の入院患者、広域抗生物質で長期間（14日間以上）処置されている患者、癌患者、移植患者、ならびに胃内酸度、胃食道逆流性疾患（G E R D）、胃潰瘍および小腸潰瘍または胸やけを軽減または処置するための胃腸疾患または症状の処置に使用される薬剤、例えば限定されないが、プロトンポンプ阻害剤またはヒスタミンH2受容体阻害剤による治療中の患者からなる群より選択される、請求項1 5または1 6に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

C lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状もしくは疾患を患っている患者を処置するのに使用するため、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症を処置するため、またはC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状もしくは疾患の発症のリスクを有する患者におけるC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状もしくは疾患の発症を予防するための薬品の製造における、請求項8～1 4のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記C lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状もしくは疾患が予防されるかまたは重症度および／もしくは持続期間の点で低減されるか、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症が予防もしくは改善されるか、またはC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e の頻度および／もしくは持続期間、またはその再発の重症度、またはC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e による再燃が軽減される、使用。

【請求項 1 9】

C lo s t r i d i u m d i f f i c i l e に関連する症状または疾患を発症するリスクを有する前記患者が、高齢患者、疾患によりまたは免疫抑制治療薬の投与により免疫無防備状態である患者、患者をC lo s t r i d i u m d i f f i c i l e 感染症に罹患しやすくし得るいくつかの基礎病状を有する患者、長期間の入院患者、広域抗生物質で長

期間処置されている患者、胃腸疾患または症状を処置するためのプロトンポンプ阻害剤による治療中の患者、癌患者、ならびに移植患者から選択される、請求項15～17のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項20】

前記癌患者が、抗癌薬による処置を受けているか、または癌を処置するための放射線療法を受けている、請求項19に記載の使用。

【請求項21】

前記移植患者が、造血幹細胞移植または固形組織もしくは器官移植を受けている患者である、請求項19に記載の使用。

【請求項22】

前記移植患者が、免疫抑制薬もしくは任意の移植拒絶反応抑制薬で処置されているか、または移植後の組織もしくは器官移植片拒絶を予防するための投薬計画による処置を受けている者である、請求項19または21に記載の使用。

【請求項23】

前記医薬組成物が、第2の治療剤と組み合わせて前記患者に投与される、請求項18～22のいずれかに記載の使用。

【請求項24】

前記第2の治療剤が、トキソイド、*Clostridium difficile*ワクチン、抗生物質、*Clostridium difficile*の毒素Aおよび/Bに対する別の異なる抗体、ならびに*Clostridium difficile*に関連する症状または疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症を改善するのに有用な任意の他の緩和療法から選択される、請求項23に記載の使用。

【請求項25】

前記*Clostridium difficile*に関連する症状または疾患に関連する少なくとも1つの症候または合併症が、食欲不振、腹痛、腹部膨満、出血有りまたは無しの下痢、脱水症、栄養失調、偽膜性大腸炎、完全なまたは部分的な結腸切除、発熱および全身感染症(敗血症)、死亡、*Clostridium difficile*症状または疾患の再燃、ならびに移植組織または器官の拒絶からなる群より選択される、請求項24に記載の使用。

【請求項26】

請求項1～25のいずれか一項に含まれる抗体をコードする、単離された核酸。

【請求項27】

請求項26に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項28】

請求項27に記載の発現ベクターを含む、単離された宿主細胞。

【請求項29】

*Clostridium difficile*の毒素Bに特異的に結合する第2の抗体またはその抗原結合断片をさらに含む、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記*Clostridium difficile*の毒素Bに特異的に結合する第2の抗体またはその抗原結合断片が、配列番号276のアミノ酸配列を有するHCDR1と、配列番号278のアミノ酸配列を有するHCDR2と、配列番号280のアミノ酸配列を有するHCDR3と、配列番号284のアミノ酸配列を有するLCDR1と、配列番号286のアミノ酸配列を有するLCDR2と、配列番号288のアミノ酸配列を有するLCDR3とを含む、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】

*Clostridium difficile*に関連する症状または疾患を発症するリスクを有する前記患者が、高齢患者、疾患によりまたは免疫抑制治療薬の投与により免疫無防備状態である患者、患者を*Clostridium difficile*感染症に罹患しやすくし得るいくつかの基礎病状を有する患者、長期間の入院患者、広域抗生物質で長

期間処置されている患者、胃腸疾患または症状を処置するためのプロトンポンプ阻害剤による治療中の患者、癌患者、ならびに移植患者から選択される、請求項15～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記癌患者が、抗癌薬による処置を受けているか、または癌を処置するための放射線療法を受けている、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記移植患者が、造血幹細胞移植または固形組織もしくは器官移植を受けている患者である、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記移植患者が、免疫抑制薬もしくは任意の移植拒絶反応抑制薬で処置されているか、または移植後の組織もしくは器官移植片拒絶を予防するための投薬計画による処置を受けている者である、請求項31または33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記医薬組成物が、第2の治療剤と組み合わせて前記患者に投与されるものであることを特徴とする、請求項8～17および31～34のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記第2の治療剤が、トキソイド、Clostridium difficileワクチン、抗生物質、Clostridium difficileの毒素Aおよび/またはBに対する別の異なる抗体、ならびにClostridium difficileに関連する症状または疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症を改善するのに有用な任意の他の緩和療法から選択される、請求項35に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

他の実施形態は、以下の詳細な説明を精査することによって明らかとなろう。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

Clostridium difficileの毒素Aもしくは毒素Bに特異的に結合するか、または毒素Aおよび毒素Bの両方に結合するかもしくはこれらの両方と交差反応する単離された抗体であって、

a) Clostridium difficileの毒素Aに特異的に結合する前記単離された抗体またはその抗原結合断片が、配列番号2、98、114、130、146および162から選択される重鎖可変領域(HCVR)アミノ酸配列内に含まれる3つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)と、配列番号10、106、122、138、154および170から選択される軽鎖可変領域(LCVR)アミノ酸配列内に含まれる3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)とを含み；

b) Clostridium difficileの毒素Bに特異的に結合する前記単離された抗体またはその抗原結合断片が、配列番号178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338および354から選択されるHCVRアミノ酸配列内に含まれるHCDR1、HCDR2およびHCDR3と、配列番号186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346および362から選択されるLCVRアミノ酸配列内に含まれるLCDR1、LCDR2およびLCDR3とを含み；および

c) Clostridium difficileの毒素Aおよび毒素Bの両方に結合するか、またはこれらの両方と交差反応する前記単離された抗体または抗原結合断片が、配

列番号 18、34、50、66 および 82 から選択される H C V R アミノ酸配列内に含まれる H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 と、配列番号 26、42、58、74 および 90 から選択される L C V R アミノ酸配列内に含まれる L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 とを含む、単離された抗体。

(項目 2)

Clostridium difficile の毒素 A に特異的に結合する項目 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、(a) 配列番号 146 のアミノ酸配列を有する H C V R と、(b) 配列番号 154 のアミノ酸配列を有する L C V R とを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 3)

Clostridium difficile の毒素 A に特異的に結合する項目 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号 2 / 10、98 / 106、114 / 122、130 / 138、146 / 154 および 162 / 170 から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 4)

Clostridium difficile の毒素 A に特異的に結合する、項目 1 または 3 のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、(a) 配列番号 4、100、116、132、148 および 164 から選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 1 ドメイン；

(b) 配列番号 6、102、118、134、150 および 166 から選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 2 ドメイン；

(c) 配列番号 8、104、120、136、152 および 168 から選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 3 ドメイン；

(d) 配列番号 12、108、124、140、156 および 172 から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 1 ドメイン；

(e) 配列番号 14、110、126、142、158 および 174 から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 2 ドメイン；および

(f) 配列番号 16、112、128、144、160 および 176 から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 3 ドメイン

を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 5)

Clostridium difficile の毒素 A に特異的に結合する、項目 1 ~ 4 のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、

(a) 配列番号 148 のアミノ酸配列を有する H C D R 1 ドメイン；

(b) 配列番号 150 のアミノ酸配列を有する H C D R 2 ドメイン；

(c) 配列番号 152 のアミノ酸配列を有する H C D R 3 ドメイン；

(d) 配列番号 156 のアミノ酸配列を有する L C D R 1 ドメイン；

(e) 配列番号 158 のアミノ酸配列を有する L C D R 2 ドメイン；および

(f) 配列番号 160 のアミノ酸配列を有する L C D R 3 ドメイン

を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 6)

Clostridium difficile の毒素 B に特異的に結合する、項目 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、(a) 配列番号 274 のアミノ酸配列を有する H C V R と、(b) 配列番号 282 のアミノ酸配列を有する L C V R とを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 7)

Clostridium difficile の毒素 B に特異的に結合する、項目 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号 178 / 186、194 / 202、210 / 218、226 / 234、242 / 250、258 / 266、274 / 282、290 / 298、306 / 314、322 / 330、338 / 346 および 3

54/362から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目8)

Clostridium difficileの毒素Bに特異的に結合する、項目1または7のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、

(a) 配列番号180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340および356からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR1ドメイン；

(b) 配列番号182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342および358からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR2ドメイン；

(c) 配列番号184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344および360からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR3ドメイン；

(d) 配列番号188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348および364からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン；

(e) 配列番号190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350および366からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン；および

(f) 配列番号192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352および368からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR3ドメイン

を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目9)

Clostridium difficileの毒素Bに特異的に結合する、項目1または6～8のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、

(a) 配列番号276からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR1ドメイン；

(b) 配列番号278からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR2ドメイン；

(c) 配列番号280からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR3ドメイン；

(d) 配列番号284からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン；

(e) 配列番号286からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン；および

(f) 配列番号288からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR3ドメイン

を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目10)

Clostridium difficileの毒素Aおよび毒素Bの両方に結合するか、またはこれらの両方と交差反応する、項目1に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、(a)配列番号18および34から選択されるアミノ酸配列を有するHCVRと、(b)配列番号26および42から選択されるアミノ酸配列を有するLCVRとを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目11)

Clostridium difficileの毒素Aおよび毒素Bの両方に結合するか、またはこれらの両方と交差反応する、項目1に記載の単離された抗体またはその抗原結

合断片であって、配列番号 18 / 26、34 / 42、50 / 58、66 / 74 および 82 / 90 から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 12)

Clostridium difficile の毒素Aおよび毒素Bの両方に結合するか、またはこれらの両方と交差反応する、項目1または11のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号 18 / 26 および 34 / 42 から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 13)

Clostridium difficile の毒素Aおよび毒素Bの両方に結合するか、またはこれらの両方と交差反応する、項目1または11のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、

(a) 配列番号 20、36、52、68 および 84 から選択されるアミノ酸配列を有する HCDR1 ドメイン；

(b) 配列番号 22、38、54、70 および 86 から選択されるアミノ酸配列を有する HCDR2 ドメイン；

(c) 配列番号 24、40、56、72 および 88 から選択されるアミノ酸配列を有する HCDR3 ドメイン；

(d) 配列番号 28、44、60、76 および 92 から選択されるアミノ酸配列を有する LCDR1 ドメイン；

(e) 配列番号 30、46、62、78 および 94 から選択されるアミノ酸配列を有する LCDR2 ドメイン；および

(f) 配列番号 32、48、64、80 および 96 から選択されるアミノ酸配列を有する LCDR3 ドメイン

を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 14)

Clostridium difficile の毒素Aおよび毒素Bの両方に結合するか、またはこれらの両方と交差反応する項目1、11または13のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片であって、

(a) 配列番号 20 および 36 から選択されるアミノ酸配列を有する HCDR1 ドメイン；

(b) 配列番号 22 および 38 から選択されるアミノ酸配列を有する HCDR2 ドメイン；

(c) 配列番号 24 および 40 から選択されるアミノ酸配列を有する HCDR3 ドメイン；

(d) 配列番号 28 および 44 から選択されるアミノ酸配列を有する LCDR1 ドメイン；

(e) 配列番号 30 および 46 から選択されるアミノ酸配列を有する LCDR2 ドメイン；および

(f) 配列番号 32 および 48 から選択されるアミノ酸配列を有する LCDR3 ドメインを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 15)

Clostridium difficile によって產生される毒素Aのカルボキシ末端受容体結合ドメインのアミノ酸残基 468 ~ 863 内のエピトープと相互作用するか、もしくはこれに結合する項目2に記載の単離された抗体、またはその抗原結合断片であって、毒素Aの前記カルボキシ末端受容体結合ドメインが、配列番号 375 のアミノ酸配列を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目 16)

Clostridium difficile によって產生される毒素Aのカルボキシ末

端受容体結合ドメイン内のエピトープと相互作用するか、もしくはこれに結合する項目2に記載の単離された抗体、またはその抗原結合断片であって、前記エピトープが、配列番号375の残基468～488、配列番号375の残基510～530、配列番号375の残基602～610、配列番号375の残基644～703、配列番号375の残基724～794、配列番号375の残基799～814、および配列番号375の残基858～863からなる群より選択される、単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目17)

項目1～16のいずれかに記載の1つ以上の抗体と、薬学的に許容し得る担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

(項目18)

*Clostridium difficile*の毒素Aに特異的に結合する少なくとも1つの抗体またはその抗原結合断片と、*Clostridium difficile*の毒素Bに特異的に結合する少なくとも1つの抗体またはその抗原結合断片とを含む項目17に記載の医薬組成物であって、

a) 毒素Aに特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号2、98、114、130、146および162から選択される重鎖可変領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)と、配列番号10、106、122、138、154および170から選択される軽鎖可変領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)とを含み；および
 b) 毒素Bに特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338および354から選択されるHCDRアミノ酸配列のいずれか1つの中に含まれる3つの重鎖CDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)と、配列番号186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346および362から選択されるLCDRアミノ酸配列のいずれか1つの中に含まれる3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)とを含む、医薬組成物。

(項目19)

*Clostridium difficile*の毒素Aに特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号146/154のHCDR/LCDRアミノ酸配列ペアを含み、*Clostridium difficile*の毒素Bに特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号274/282のHCDR/LCDRアミノ酸配列ペアを含む、項目17または18のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目20)

a) *Clostridium difficile*の毒素Aに特異的に結合する単離された第1の抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号148のアミノ酸配列を有するHCDR1と、配列番号150のアミノ酸配列を有するHCDR2と、配列番号152のアミノ酸配列を有するHCDR3と、配列番号156のアミノ酸配列を有するLCDR1と、配列番号158のアミノ酸配列を有するLCDR2と、配列番号160のアミノ酸配列を有するLCDR3とを含む単離された第1の抗体またはその抗原結合断片；

b) *Clostridium difficile*の毒素Bに特異的に結合する単離された第2の抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号276のアミノ酸配列を有するHCDR1と、配列番号278のアミノ酸配列を有するHCDR2と、配列番号280のアミノ酸配列を有するHCDR3と、配列番号284のアミノ酸配列を有するLCDR1と、配列番号286のアミノ酸配列を有するLCDR2と、配列番号288のアミノ酸配列を有するLCDR3とを含む単離された第2の抗体またはその抗原結合断片；および

c) 薬学的に許容し得る担体または希釈剤を含む、項目17～19のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目21)

前記組成物内に含まれる前記抗体が、*Clostridium difficile*の超

毒性株由来の毒素AおよびBを中和するのに有効である、項目17～20のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目22)

Clostridium difficileの前記超毒性株がB I / N A P 1 / 0 2 7株である、項目21に記載の医薬組成物。

(項目23)

前記B I / N A P 1 / 0 2 7株が、V A 5、V A 1 7、6 3 3 6および6 4 4 3から選択される、項目22に記載の医薬組成物。

(項目24)

Clostridium difficileに関連する症状もしくは疾患を患っている患者を処置するため、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症を処置するため、またはClostridium difficileに関連する症状もしくは疾患の発症のリスクを有する患者におけるClostridium difficileに関連する症状もしくは疾患の発症を予防するための方法であって、有効量の項目17～23のいずれかに記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含み、前記Clostridium difficileに関連する症状もしくは疾患が予防されるかもしくは重症度および／もしくは持続期間の点で低減されるか、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症が予防もしくは改善されるか、またはClostridium difficileの頻度および／もしくは持続期間、またはその再発の重症度、またはClostridium difficileによる再燃が軽減される、方法。

(項目25)

前記Clostridium difficileに関連する症状または疾患に関連する少なくとも1つの症候または合併症が、食欲不振、腹痛、腹部膨満、出血有りまたは無しの下痢、脱水症、栄養失調、偽膜性大腸炎、完全なまたは部分的な結腸切除、発熱および全身感染症（敗血症）、死亡、Clostridium difficile症状または疾患の再燃、ならびに移植組織または器官の拒絶からなる群より選択される、項目24に記載の方法。

(項目26)

Clostridium difficileに関連する症状または疾患を発症するリスクを有する前記患者が、高齢患者（65歳以上）、基礎疾患によりまたは免疫抑制治療薬の投与により免疫無防備状態である患者、患者をClostridium difficile感染症に罹患しやすくし得るいくつかの基礎病状を有する患者、長期間（少なくとも1週間）の入院患者、広域抗生物質で長期間（14日間以上）処置されている患者、癌患者、移植患者、ならびに胃内酸度、胃食道逆流性疾患（GERD）、胃潰瘍および小腸潰瘍または胸やけを軽減または処置するための胃腸疾患または症状の処置に使用される薬剤、例えは限定されないが、プロトンポンプ阻害剤またはヒスタミンH2受容体阻害剤による治療中の患者からなる群より選択される、項目24または25に記載の方法。

(項目27)

Clostridium difficileに関連する症状もしくは疾患を患っている患者を処置するのに使用するため、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症を処置するため、またはClostridium difficileに関連する症状もしくは疾患の発症のリスクを有する患者におけるClostridium difficileに関連する症状もしくは疾患の発症を予防するための項目17～23のいずれかに記載の医薬組成物であって、前記Clostridium difficileに関連する症状もしくは疾患が予防されるかまたは重症度および／もしくは持続期間の点で低減されるか、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症が予防もしくは改善されるか、またはClostridium difficileの頻度および／もしくは持続期間、またはその再発の重症度、またはClostridium difficileによる再燃が軽減される、医薬組成物。

(項目28)

Clostridium difficileに関連する症状もしくは疾患を患っている患者を処置するのに使用するため、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症を処置するため、またはClostridium difficileに関連する症状もしくは疾患の発症のリスクを有する患者におけるClostridium difficileに関連する症状もしくは疾患の発症を予防するための薬品の製造における、項目17～23のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記Clostridium difficileに関連する症状もしくは疾患が予防されるかまたは重症度および／もしくは持続期間の点で低減されるか、または前記症状もしくは疾患に関連する少なくとも1つの症候もしくは合併症が予防もしくは改善されるか、またはClostridium difficileの頻度および／もしくは持続期間、またはその再発の重症度、またはClostridium difficileによる再燃が軽減される、使用。

(項目29)

Clostridium difficileに関連する症状または疾患を発症するリスクを有する前記患者が、高齢患者、疾患によりまたは免疫抑制治療薬の投与により免疫無防備状態である患者、患者をClostridium difficile感染症に罹患しやすくし得るいくつかの基礎病状を有する患者、長期間の入院患者、広域抗生物質で長期間処置されている患者、胃腸疾患または症状を処置するためのプロトンポンプ阻害剤による治療中の患者、癌患者、ならびに移植患者から選択される、項目27または28に記載の医薬組成物の使用。

(項目30)

前記癌患者が、抗癌薬による処置を受けているか、または癌を処置するための放射線療法を受けている、項目29に記載の医薬組成物の使用。

(項目31)

前記移植患者が、造血幹細胞移植または固形組織もしくは器官移植を受けている患者である、項目29に記載の医薬組成物の使用。

(項目32)

前記移植患者が、免疫抑制薬もしくは任意の移植拒絶反応抑制薬で処置されているか、または移植後の組織もしくは器官移植片拒絶を予防するための投薬計画による処置を受けている者である、項目29または31に記載の医薬組成物の使用。

(項目33)

前記医薬組成物が、第2の治療剤と組み合わせて前記患者に投与される、項目17～32のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

(項目34)

前記第2の治療剤が、トキソイド、Clostridium difficileワクチン、抗生物質、Clostridium difficileの毒素Aおよび／またはBに対する別の異なる抗体、ならびにClostridium difficileに関連する症状または疾患に関連する少なくとも1つの症候を改善するのに有用な任意の他の緩和療法から選択される、項目33に記載の医薬組成物の使用。

(項目35)

前記Clostridium difficileに関連する症状または疾患に関連する少なくとも1つの症候または合併症が、食欲不振、腹痛、腹部膨満、出血有りまたは無しの下痢、脱水症、栄養失調、偽膜性大腸炎、完全なまたは部分的な結腸切除、発熱および全身感染症（敗血症）、死亡、Clostridium difficile症状または疾患の再燃、ならびに移植組織または器官の拒絶からなる群より選択される、項目34に記載の使用。

(項目36)

前記項目のいずれかに含まれる抗体をコードする、単離された核酸。

(項目37)

項目 3 6 に記載の核酸を含む、発現ベクター。

(項目 3 8)

項目 3 7 に記載の発現ベクターを含む、単離された宿主細胞。