

【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 (H C V R) アミノ酸配列内に含まれる 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) アミノ酸配列内に含まれる 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HC DR1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HC DR2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HC DR3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LC DR1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LC DR2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LC DR3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HC DR1ドメイン；

(b)配列番号150のアミノ酸配列を有するHC DR2ドメイン；

(c)配列番号152のアミノ酸配列を有するHC DR3ドメイン；

(d)配列番号156のアミノ酸配列を有するLC DR1ドメイン；

(e)配列番号158のアミノ酸配列を有するLC DR2ドメイン；および

(f)配列番号160のアミノ酸配列を有するLC DR3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*によって産生される毒素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*によって産生される毒素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 (HCV 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 (HCD R 1、HCD R 2 および HCD 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 (LCV 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 (LCD R 1、LCD R 2 および LCD 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 HCV 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 CDR (HCD R 1、HCD R 2 および HCD 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 LCV 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 CDR (LCD R 1、LCD R 2 および LCD 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 HCV R / LCV 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 HCV R / LCV 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 HCD R 1 と、配列番号 150 のアミノ酸配列を有する HCD R 2 と、配列番号 152 のアミノ酸配列を有する HCD R 3 と、配列番号 156 のアミノ酸配列を有する LCD R 1 と、配列番号 158 のアミノ酸配列を有する LCD R 2 と、配列番号 160 のアミノ酸配列を有する LCD 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 HCD R 1 と、配列番号 278 のアミノ酸配列を有する HCD R 2 と、配列番号 280 のアミノ酸配列を有する HCD R 3 と、配列番号 284 のアミノ酸配列を有する LCD R 1 と、配列番号 286 のアミノ酸配列を有する LCD R 2 と、配列番号 288 のアミノ酸配列を有する LCD 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 BI / NAP 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BI/NAP1/027株が、VA5、VA17、6336および6443から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

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、請求項8～14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、医薬組成物。

【請求項16】

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15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

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15または16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

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、請求項8～14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。

【請求項19】

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、トキシイド、*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 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、トキシイド、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るう。

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 (HCV R) アミノ酸配列内に含まれる 3 つの重鎖相補性決定領域 (HCD R 1、HCD R 2 および HCD 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 (LCV R) アミノ酸配列内に含まれる 3 つの軽鎖相補性決定領域 (LCD R 1、LCD R 2 および LCD R 3) 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 HCV R アミノ酸配列内に含まれる HCD R 1、HCD R 2 および HCD 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 LCV R アミノ酸配列内に含まれる LCD R 1、LCD R 2 および LCD R 3 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 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 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 H C D R 1 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 H C D R 2 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 H C D R 3 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 L C D R 1 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 L C D R 2 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 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 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 H C D R 1 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 H C D R 2 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 H C D R 3 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 L C D R 1 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 L C D R 2 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 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 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 H C V R 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 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 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 H C D R 1 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 H C D R 2 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 H C D R 3 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 L C D R 1 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 L C D R 2 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 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 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 H C D R 1 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 H C D R 2 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 H C D R 3 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 L C D R 1 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 L C D R 2 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 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 15)

Clostridium difficile によって産生される毒素 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 によって産生される毒素 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(HCVR)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(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(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HCVR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LCVR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HCVR/LCVR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HCVR/LCVR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 BI / NAP 1 / 027 株である、項目 21 に記載の医薬組成物。

(項目 23)

前記 BI / NAP 1 / 027 株が、VA5、VA17、6336 および 6443 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、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 2 8)

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 2 9)

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 3 0)

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 3 1)

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 3 2)

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 3 3)

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 3 4)

前記第2の治療剤が、トキシイド、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 3 5)

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 3 6)

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 3 7)

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。