

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和1年10月31日(2019.10.31)

【公表番号】特表2018-534915(P2018-534915A)

【公表日】平成30年11月29日(2018.11.29)

【年通号数】公開・登録公報2018-046

【出願番号】特願2018-515548(P2018-515548)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 0 7 K 16/10 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/70 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/02 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 C 0 7 K 14/705 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 G 0 1 N 33/569 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/48 (2006.01)
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)
 C 1 2 N 15/10 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A
 C 0 7 K 16/10
 C 0 7 K 16/46
 C 1 2 P 21/08
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 Q 1/70
 C 1 2 Q 1/02
 C 0 7 K 19/00
 C 0 7 K 14/705
 A 6 1 K 39/395 S
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 G 0 1 N 33/569 H

G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/48	P
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/10	2 0 0 Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月18日(2019.9.18)

【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】

1 n Mまたはそれ未満の親和性でH I VのN - グリカンエピトープに結合するまたは結合することができる抗H I V抗体または抗体断片。

【請求項2】

H I Vを中和するまたは中和することができる、請求項1に記載の抗体または抗体断片。

【請求項3】

H I Vの2つまたはそれより多くの株またはサブタイプの感染力を阻害する、請求項1または請求項2に記載の抗体または抗体断片。

【請求項4】

H I VがH I V - 1であり、任意選択でグループM H I V - 1である、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項5】

完全長I g Gクラス抗体または一本鎖可変断片(s c F v)である、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項6】

糖鎖操作されてF c領域でのオリゴ糖が改変されており、糖鎖操作されていない抗体と比べた場合、増加したA D C Cエフェクター機能を有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項7】

モノクローナル抗体である、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項8】

ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項9】

(a) 配列番号17のアミノ酸配列を含むC D R - H 1、配列番号18のアミノ酸配列を含むC D R - H 2、配列番号19のアミノ酸配列を含むC D R - H 3、配列番号20のアミノ酸配列を含むC D R - L 1、配列番号21のアミノ酸配列を含むC D R - L 2、および配列番号22のアミノ酸配列を含むC D R - L 3；

(b) 配列番号23のアミノ酸配列を含むC D R - H 1、配列番号24のアミノ酸配列を含むC D R - H 2、配列番号25のアミノ酸配列を含むC D R - H 3、配列番号26のアミノ酸配列を含むC D R - L 1、配列番号27のアミノ酸配列を含むC D R - L 2、および配列番号28のアミノ酸配列を含むC D R - L 3；

(c) 配列番号29のアミノ酸配列を含むC D R - H 1、配列番号30のアミノ酸配列を含むC D R - H 2、配列番号31のアミノ酸配列を含むC D R - H 3、配列番号32のアミノ酸配列を含むC D R - L 1、配列番号33のアミノ酸配列を含むC D R - L 2、および

び配列番号 34 のアミノ酸配列を含む CDR - L3 ;

(d) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む CDR - H1、配列番号 36 のアミノ酸配列を含む CDR - H2、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む CDR - H3、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む CDR - L1、配列番号 39 のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および配列番号 40 のアミノ酸配列を含む CDR - L3 ;

(e) 配列番号 53 のアミノ酸配列を含む CDR - H1、配列番号 54 のアミノ酸配列を含む CDR - H2、配列番号 55 のアミノ酸配列を含む CDR - H3、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む CDR - L1、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および配列番号 58 アミノ酸配列を含む CDR - L3 ;

(f) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む CDR - H1、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む CDR - H2、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む CDR - H3、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む CDR - L1、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および配列番号 28 アミノ酸配列を含む CDR - L3 ;

(g) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む CDR - H1、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む CDR - H2、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む CDR - H3、配列番号 66 のアミノ酸配列を含む CDR - L1、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および配列番号 68 アミノ酸配列を含む CDR - L3 ;

(h) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む CDR - H1、配列番号 42 のアミノ酸配列を含む CDR - H2、配列番号 43 のアミノ酸配列を含む CDR - H3、および配列番号 10 のアミノ酸配列を有する V_L 配列 ; または

(i) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む CDR - H1、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む CDR - H2、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む CDR - H3、および配列番号 12 のアミノ酸配列を有する V_L 配列

を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項 10】

(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列および配列番号 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_L 配列 ;

(b) 配列番号 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列および配列番号 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_L 配列 ;

(c) 配列番号 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列および配列番号 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_L 配列 ;

(d) 配列番号 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列および配列番号 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_L 配列 ;

(e) 配列番号 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列および配列番号 10 のアミノ酸配列を有する V_L 配列 ;

(f) 配列番号 11 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列および配列番号 12 のアミノ酸配列を有する V_L 配列 ;

(g) 配列番号 13 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列および配列番号 14 のアミノ酸配列を有する V_L 配列 ;

(h) 配列番号 15 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列 ; および任意選択で、配列番号 2、4、6、8、10、12、14 および 65 からなる群から選択される V_L 配列 ; または

(i) 配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V_H 配列 ; および任意選択で、配列番号 2、4、6、8、10、12、14 および 65 からなる群から選択される V_L 配列 ;

を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項 1 1】

(a) 表 4 の C D R - H 1、表 4 の C D R - H 2、表 4 の C D R - H 3、もしくはその任意の組合せ；

(b) 表 5 の C D R - L 1、表 5 の C D R - L 2、表 5 の C D R - L 3、もしくはその任意の組合せ；

(c) 表 4 の V_H 配列、表 5 の V_L 配列、もしくは両方；または

(d) (a)、(b)、もしくは(c)の任意の組合せ

を含まない、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片をコードする単離された核酸。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片および治療剤を含む免疫コンジュゲートであって、任意選択で、前記治療剤が抗ウイルス剤である、免疫コンジュゲート。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片および薬学的に許容される担体を含む医薬製剤。

【請求項 1 7】

H I V を中和する、2 つまたはそれより多くの H I V の株またはサブタイプの感染力を阻害する、H I V 感染を処置する、または A I D S を処置するための医薬の製造における請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体もしくは抗体断片、または請求項 1 5 に記載の免疫コンジュゲートの使用であって、任意選択で、H I V が、H I V - 1、好ましくはグループ M H I V - 1 である、使用。

【請求項 1 8】

前記医薬が、治療剤をさらに含み、任意選択で、前記治療剤が抗ウイルス剤である、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 1 9】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体または抗体断片、または請求項 1 5 に記載の免疫コンジュゲートを含む組成物。

【請求項 2 0】

H I V を中和する、2 つまたはそれより多くの H I V の株またはサブタイプの感染力を阻害する、H I V 感染を処置する、または A I D S を処置するための組成物であって、前記組成物が、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体もしくは抗体断片、または請求項 1 5 に記載の免疫コンジュゲートの有効量を含み、任意選択で、前記 H I V が、H I V - 1、好ましくはグループ M H I V - 1 である、組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物が、治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、任意選択で、前記治療剤が抗ウイルス剤である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

(a) 抗体または抗体断片と試料中に存在する H I V の間の複合体の形成に許容的である条件下で、前記試料を請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片と接触させるステップと、

(b) 免疫検出法により前記複合体の有無を検出するステップと

を含む H I V 免疫組織化学的アッセイであって、任意選択で、前記試料が、血液試料または組織試料である、アッセイ。

【請求項 2 3】

抗 HIV 抗体または抗体断片を作製するための方法であって、

(a) 前記ベクターにコードされるポリペプチドの発現および抗体またはその断片の組立てを可能にする条件下で、培地中において請求項 1 4 に記載の宿主細胞を培養するステップと、

(b) 前記培養された宿主細胞または前記宿主細胞の前記培地から前記抗体または抗体断片を精製するステップと

を含む方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの単離された抗 HIV 抗体または抗体断片の薬学的有効量の薬学的に許容される投与単位を含むキットであって、前記キットは、任意選択で、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、進入または融合阻害剤、およびインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される抗 HIV 薬剤の薬学的有効量の薬学的に許容される投与単位をさらに含む、キット。

【請求項 2 5】

対象において HIV 感染または AIDS の診断、予後、または処置をモニターするためのキットであって、前記キットが、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの単離された抗 HIV 抗体または抗体断片、および前記抗 HIV 抗体または抗体断片に特異的に結合する 1 つまたは複数の検出試薬を含み、任意選択で、PCR または質量分析を実施するための試薬をさらに含む、キット。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体または抗体断片を含む融合タンパク質またはコンジュゲート。

【請求項 2 7】

任意選択でキメラ抗原受容体 (CAR) である、キメラ受容体であるまたはそれを含む、請求項 2 6 に記載の融合タンパク質またはコンジュゲート。

【請求項 2 8】

キメラ抗原受容体 (CAR) を含む、請求項 2 6 に記載の融合タンパク質またはコンジュゲートであって、前記 CAR が (a) ITAM モチーフを含む細胞内シグナル伝達ドメイン、(b) CD 3 由来の細胞内シグナル伝達ドメイン、および / または (c) CD 2 8、CD 1 3 7、ICOS、および OX 4 0 からなる群から選択される共刺激分子由来の細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む、請求項 2 6 に記載の融合タンパク質またはコンジュゲート。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 7】

一部の実施形態では、キメラ抗原受容体 (CAR) は本明細書に記載されるいずれかの抗体を含む。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体は、ITAM モチーフを含む細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む CAR である。他の実施形態では、キメラ抗原受容体は、CD 3 由来の細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む CAR である。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体は、CD 2 8、CD 1 3 7、ICOS、および OX 4 0 からなる群から選択される共刺激分子由来の細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む CAR である。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

1 nMまたはそれ未満の親和性でH I VのN - グリカンエピトープに結合するまたは結合することができる抗H I V抗体。

(項目2)

H I Vを中和するまたは中和することができる、項目1に記載の抗体。

(項目3)

広域中和抗体である、項目1～2のいずれか一項に記載の抗体。

(項目4)

H I VがH I V - 1である、項目1～3のいずれか一項に記載の抗体。

(項目5)

H I VがグループM H I V - 1である、項目1～4のいずれか一項に記載の抗体。

(項目6)

H I VがH I V - 1クレードA、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、またはその任意の組合せ、サブタイプ、もしくは循環組換え形態(C R F)である、項目1～5のいずれか一項に記載の抗体。

(項目7)

糖鎖操作されてF c領域でのオリゴ糖が改変されており、糖鎖操作されていない抗体と比べた場合、増加したA D C Cエフェクター機能を有する、項目1～6のいずれか一項に記載の抗体。

(項目8)

モノクローナル抗体である、項目1～7のいずれか一項に記載の抗体。

(項目9)

ヒト抗体である、項目1～8のいずれか一項に記載の抗体。

(項目10)

ヒト化抗体である、項目1～8のいずれか一項に記載の抗体。

(項目11)

キメラ抗体である、項目1～8のいずれか一項に記載の抗体。

(項目12)

完全長I g Gクラス抗体である、項目9～11のいずれか一項に記載の抗体。

(項目13)

抗体断片である、項目1～6のいずれか一項に記載の抗体。

(項目14)

一本鎖可変断片(s c F v)である、項目1～13のいずれか一項に記載の抗体。

(項目15)

(a) 配列番号17のアミノ酸配列を含むC D R - H 1 ;

(b) 配列番号18のアミノ酸配列を含むC D R - H 2 ;および

(c) 配列番号19のアミノ酸配列を含むC D R - H 3

を含む、項目1～14のいずれか一項に記載の抗体。

(項目16)

(a) 配列番号20のアミノ酸配列を含むC D R - L 1 ;

(b) 配列番号21のアミノ酸配列を含むC D R - L 2 ;および

(c) 配列番号22のアミノ酸配列を含むC D R - L 3

をさらに含む、項目15に記載の抗体。

(項目17)

(a) 配列番号20のアミノ酸配列を含むC D R - L 1 ;

(b) 配列番号21のアミノ酸配列を含むC D R - L 2 ;および

(c) 配列番号22のアミノ酸配列を含むC D R - L 3

を含む、項目1～14のいずれか一項に記載の抗体。

(項目18)

(a) 配列番号23のアミノ酸配列を含むC D R - H 1 ;

(b) 配列番号24のアミノ酸配列を含むC D R - H 2 ;および

(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む CDR - H3 を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 19)

(a) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 ;
(b) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 ; および
(c) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む CDR - L3
をさらに含む、項目 18 に記載の抗体。

(項目 20)

(a) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 ;
(b) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 ; および
(c) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む CDR - L3
を含む、項目 1 ~ 14 のいずれかに記載の抗体。

(項目 21)

(a) 配列番号 29 のアミノ酸配列を含む CDR - H1 ;
(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む CDR - H2 ; および
(c) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む CDR - H3
を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 22)

(a) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 ;
(b) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 ; および
(c) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む CDR - L3
をさらに含む、項目 21 に記載の抗体。

(項目 23)

(a) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 ;
(b) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 ; および
(c) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む CDR - L3
を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 24)

(a) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む CDR - H1 ;
(b) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む CDR - H2 ; および
(c) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む CDR - H3
を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 25)

(a) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 ;
(b) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 ; および
(c) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む CDR - L3
をさらに含む、項目 24 に記載の抗体。

(項目 26)

(a) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 ;
(b) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 ; および
(c) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む CDR - L3
を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 27)

(a) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む CDR - H1 ;
(b) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む CDR - H2 ;
(c) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む CDR - H3 ; および
(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を有する V_L 配列
を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 28)

(a) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む CDR - H1 ;

(b) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ;
(c) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 ; および
(d) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する V_L 配列
を含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体。
(項目 2 9)

(a) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 ;
(b) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ; および
(c) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3
を含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体。
(項目 3 0)

(a) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 ;
(b) 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; および
(c) 配列番号 5 8 アミノ酸配列を含む C D R - L 3
をさらに含む、項目 2 9 に記載の抗体。
(項目 3 1)

(a) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 ;
(b) 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; および
(c) 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3
を含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体。
(項目 3 2)

(a) 配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 ;
(b) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ; および
(c) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3
を含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体。
(項目 3 3)

(a) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 ;
(b) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ; および
(c) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3
を含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体。
(項目 3 4)

(a) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 ;
(b) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; および
(c) 配列番号 2 8 アミノ酸配列を含む C D R - L 3
をさらに含む、項目 3 3 に記載の抗体。
(項目 3 5)

(a) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 ;
(b) 配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; および
(c) 配列番号 6 8 アミノ酸配列を含む C D R - L 3
をさらに含む、項目 3 3 に記載の抗体。
(項目 3 6)

(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する V_H
配列 ;
(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する V_L 配列 ; または
(c) (a) での V_H 配列および (b) での V_L 配列
を含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体。
(項目 3 7)

(a) 配列番号 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する V_H
配列 ;
(b) 配列番号 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する V_L 配

列；または

(c) (a) での V_H 配列および (b) での V_L 配列を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 38)

(a) 配列番号 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_H 配列；

(b) 配列番号 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_L 配列；または

(c) (a) での V_H 配列および (b) での V_L 配列を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 39)

(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_H 配列；

(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_L 配列；または

(c) (a) での V_H 配列および (b) での V_L 配列を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 40)

(a) 配列番号 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_H 配列；および

(b) 配列番号 10 のアミノ酸配列を有する V_L 配列を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 41)

(a) 配列番号 11 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_H 配列；および

(b) 配列番号 12 のアミノ酸配列を有する V_L 配列を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 42)

(a) 配列番号 13 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_H 配列；

(b) 配列番号 14 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_L 配列；または

(c) (a) での V_H 配列および (b) での V_L 配列を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 43)

(a) 配列番号 15 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_H 配列；または

(b) (a) での V_H 配列および (b) での V_L 配列を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 44)

(a) 配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_H 配列；または

(b) (a) での V_H 配列および (b) での V_L 配列を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 45)

(a) 配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_H 配列；または

(b) (a) での V_H 配列、および配列番号 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する V_L 配列

を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目46)

(a) 配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するV_H配列;または

(b) (a)でのV_H配列、および配列番号65のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するV_L配列

を含む、項目1~14のいずれか一項に記載の抗体。

(項目47)

(a) 表4のCDR-H1、表4のCDR-H2、表4のCDR-H3、もしくはその任意の組合せ;

(b) 表5のCDR-L1、表5のCDR-L2、表5のCDR-L3、もしくはその任意の組合せ;

(c) 表4のV_H配列、表5のV_L配列、もしくは両方;または

(d) (a)、(b)、もしくは(c)の任意の組合せ

を含まない、項目1~47のいずれか一項に記載の抗体。

(項目48)

項目1~47のいずれか一項に記載の抗体をコードする単離された核酸。

(項目49)

項目48に記載の核酸を含むベクター。

(項目50)

項目49に記載のベクターを含む宿主細胞。

(項目51)

抗体を産生する方法であって、前記抗体が産生されるように項目50に記載の宿主細胞を培養するステップを含む方法。

(項目52)

項目1~47のいずれか一項に記載の抗体および治療剤を含む免疫コンジュゲート。

(項目53)

項目1~47のいずれか一項に記載の抗体および薬学的に許容される担体を含む医薬製剤。

(項目54)

医薬として使用するための項目1~47のいずれかに記載の抗体または項目52に記載の免疫コンジュゲート。

(項目55)

HIV感染またはAIDSを処置するための項目1~47のいずれかに記載の抗体または項目52に記載の免疫コンジュゲートの使用。

(項目56)

医薬の製造における項目1~47のいずれかに記載の抗体または項目52に記載の免疫コンジュゲートの使用。

(項目57)

前記医薬がHIV感染またはAIDSの処置のためのものである、項目56に記載の使用。

(項目58)

前記医薬がHIVを中和するためのものである、項目56~57のいずれかに記載の使用。

(項目59)

前記抗体が広域中和抗体である、項目56~58のいずれかに記載の使用。

(項目60)

HIVがHIV-1である、項目56~59のいずれかに記載の使用。

(項目61)

HIVがグループM HIV-1である、項目56~60のいずれかに記載の使用。

(項目62)

H I V が H I V - 1 クレード A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、またはその任意の組合せ、サブタイプ、もしくは C R F である、項目 5 6 ~ 6 1 のいずれかに記載の使用。

(項目 6 3)

H I V 感染または A I D S を有する個体を処置する方法であって、前記個体に項目 1 ~ 4 7 のいずれかに記載の抗体または項目 5 2 に記載の免疫コンジュゲートの有効量を投与するステップを含む方法。

(項目 6 4)

治療剤を投与するステップをさらに含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記治療剤が抗ウイルス剤である、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 6)

(a) 抗体と試料中に存在する H I V の間での抗体 - H I V 複合体の形成に許容的である条件下で、前記試料を項目 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の抗体と接触させるステップと、

(b) 免疫検出法により前記複合体の有無を検出するステップとを含む H I V 免疫組織化学的アッセイ。

(項目 6 7)

前記試料が血液試料または組織試料である、項目 6 6 に記載のアッセイ。

(項目 6 8)

抗 H I V 抗体またはその断片を作製するための方法であって、

(a) 前記ベクターにコードされるポリペプチドの発現および抗体またはその断片の組立てを可能にする条件下で、培地中において項目 5 0 に記載の細胞を培養するステップと、

(b) 前記培養された細胞または前記細胞の前記培地から前記抗体または断片を精製するステップと

を含む方法。

(項目 6 9)

(a) 項目 1 ~ 4 7 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの単離された抗 H I V 抗体の薬学的有効量の薬学的に許容される投与単位を含むキット。

(項目 7 0)

抗 H I V 薬剤の薬学的有効量の薬学的に許容される投与単位をさらに含む、項目 6 9 に記載のキット。

(項目 7 1)

前記抗 H I V 薬剤が、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、進入または融合阻害剤、およびインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される薬剤である、項目 6 9 に記載のキット。

(項目 7 2)

対象において H I V 感染または A I D S の診断、予後、または処置をモニターするためのキットであって、項目 1 ~ 4 7 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの単離された抗 H I V 抗体、および前記抗 H I V 抗体に特異的に結合する 1 つまたは複数の検出試薬を含むキット。

(項目 7 3)

P C R を実施するための試薬をさらに含む、項目 7 2 に記載のキット。

(項目 7 4)

質量分析を実施するための試薬をさらに含む、項目 7 2 に記載のキット。

(項目 7 5)

項目 1 ~ 4 7 のいずれかに記載の抗体を含む融合タンパク質またはコンジュゲート。

(項目 7 6)

任意選択でキメラ抗原受容体 (C A R) である、キメラ受容体であるまたはそれを含む

、項目 7 5 に記載の融合タンパク質またはコンジュゲート。

(項目 7 7)

項目 1 ~ 4 7 のいずれかに記載の抗体を含むキメラ抗原受容体 (C A R) 。

(項目 7 8)

前記 C A R が I T A M モチーフを含む細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む、項目 7 7 に記載のキメラ抗原受容体。

(項目 7 9)

前記 C A R が、 C D 3 由来の細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む、項目 7 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。

(項目 8 0)

前記 C A R が、 C D 2 8、 C D 1 3 7、 I C O S、および O X 4 0 からなる群から選択される共刺激分子由来の細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む、項目 7 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0350

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0350】

対形成感度およびアッセイの精度のさらなる検証として、いくつかの稀な (1 0 , 0 0 0 に 1 細胞未満) 天然の $V_H V_L$ 対形成が既知および公知である場合に、試料を処理した。記憶 B 細胞が HIV 中和活性を提示する抗体について近年深く探られた、HIV エリートコントローラ患者からの末梢 B 細胞を得た。350, 000 個の B 細胞を処理して、合計 38, 620 個のフィルター処理された $V_H V_L$ 対を生成した。興味深いことに、この個体は、以前の健康な試料 (図 7 A) または一般的な健康な末梢 B 細胞レパトリーより大きな割合の I g G を示した。このデータセットからの V_H 配列を、P G T 1 2 1 を含むこの個体からの全ての報告された広域中和抗体 (b N A b) と比較し、8 つの近いまたは同一の V_H 配列を見出し、b N A b のこのファミリーが循環 B 細胞の 0 . 0 3 % 未満に相当することを示した。決定的なことに、これらの重鎖と対になった全ての軽鎖は、予想されたような同様に稀な b N A b 系統であり、以前に報告されたのと同じ I g - V 3 - 2 1 / J 3 再配列および特質三重コドン挿入を提示したが、これは、本発明者らの方法の高い精度および感度を裏付ける。さらに、この個体からの全ての公知のおよび新たに生成された P G T 1 2 1 様 $V_H V_L$ 対の系統樹の上で (図 7 B)、 V_H および V_L ツリーは、著しく類似したトポロジーを示し、対の V_H および V_L 配列は鏡のような位置を占有するが、これはおそらく共有された系統学的歴史を反映する。ここで発見された変異体対は、この規則によくあてはまる。興味深いことに、2 つの公開された抗体 P G T 1 2 2 および P G T 1 2 3 は、例外として出現する；これらの 2 つの対形成のための裏付けは見出されなかったが、代わりに P G T 1 2 2 V_H : P G T 1 2 3 V_L 様および P G T 1 2 3 V_H : P G T 1 2 2 V_L 様の対が見出され、元の報告書の未検証の対形成が解決された。8 つの新規 P G T 様 $V_H V_L$ 対の完全な V (D) J 領域をコードする DNA を合成し、完全な I g G として抗体を発現し、HIV の複数の偽株を中和するそれらの能力を試験した (図 7 C)。抗体はよく発現し、ウイルスに対して強力な中和活性を全てが示し、関連する生体試料から天然の形で対になった機能的抗体変異体を迅速に生成することにおける本発明者らのアプローチの有用性を実証した。

(実施例 2 7)

ヒト試料

- 【 手続補正 4 】
- 【 補正対象書類名 】 図面
- 【 補正対象項目名 】 図 2
- 【 補正方法 】 変更
- 【 補正の内容 】
- 【 図 2 】

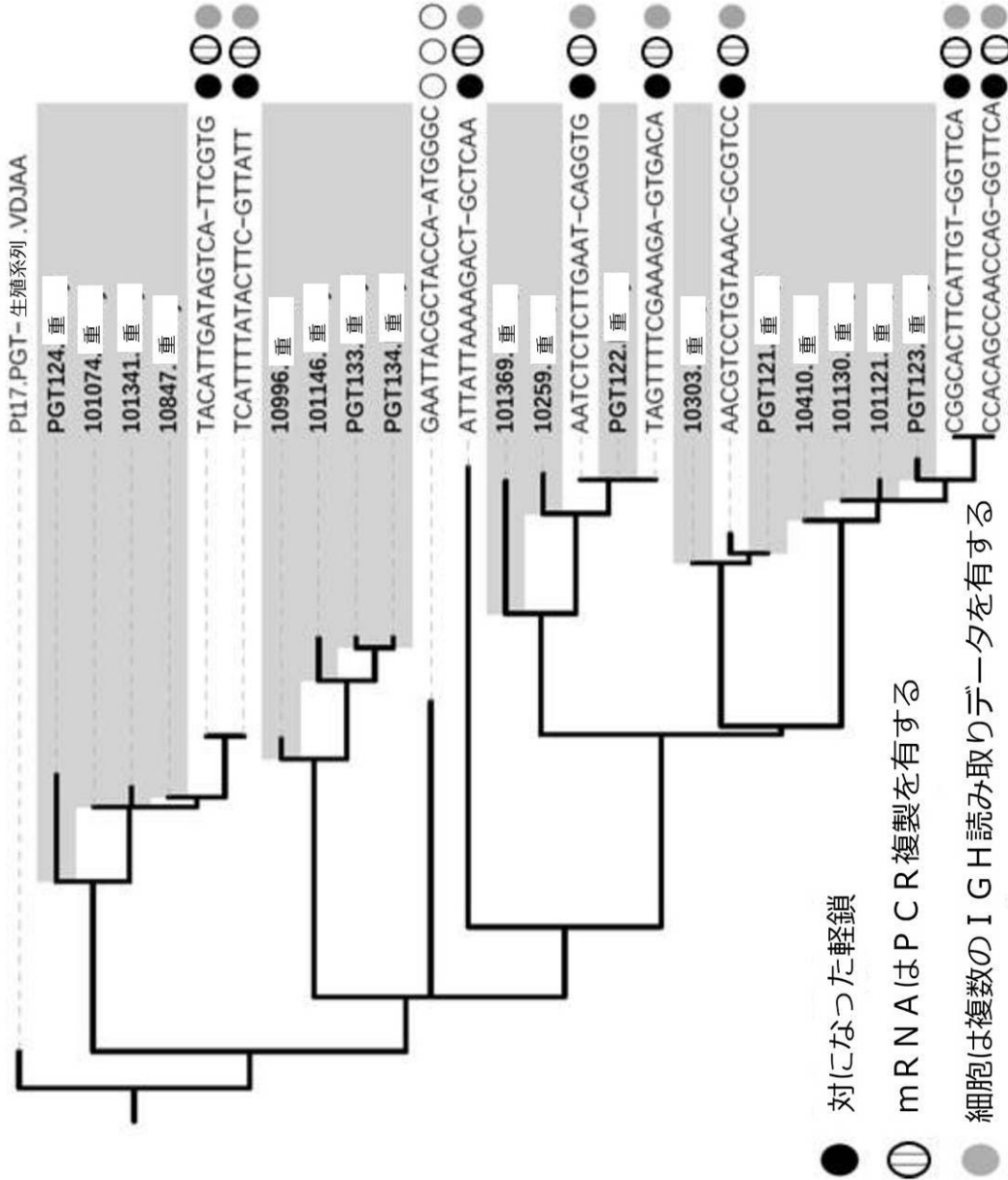


FIG. 2

- 【 手続補正 5 】
- 【 補正対象書類名 】 図面
- 【 補正対象項目名 】 図 3
- 【 補正方法 】 変更
- 【 補正の内容 】

【 図 3 】

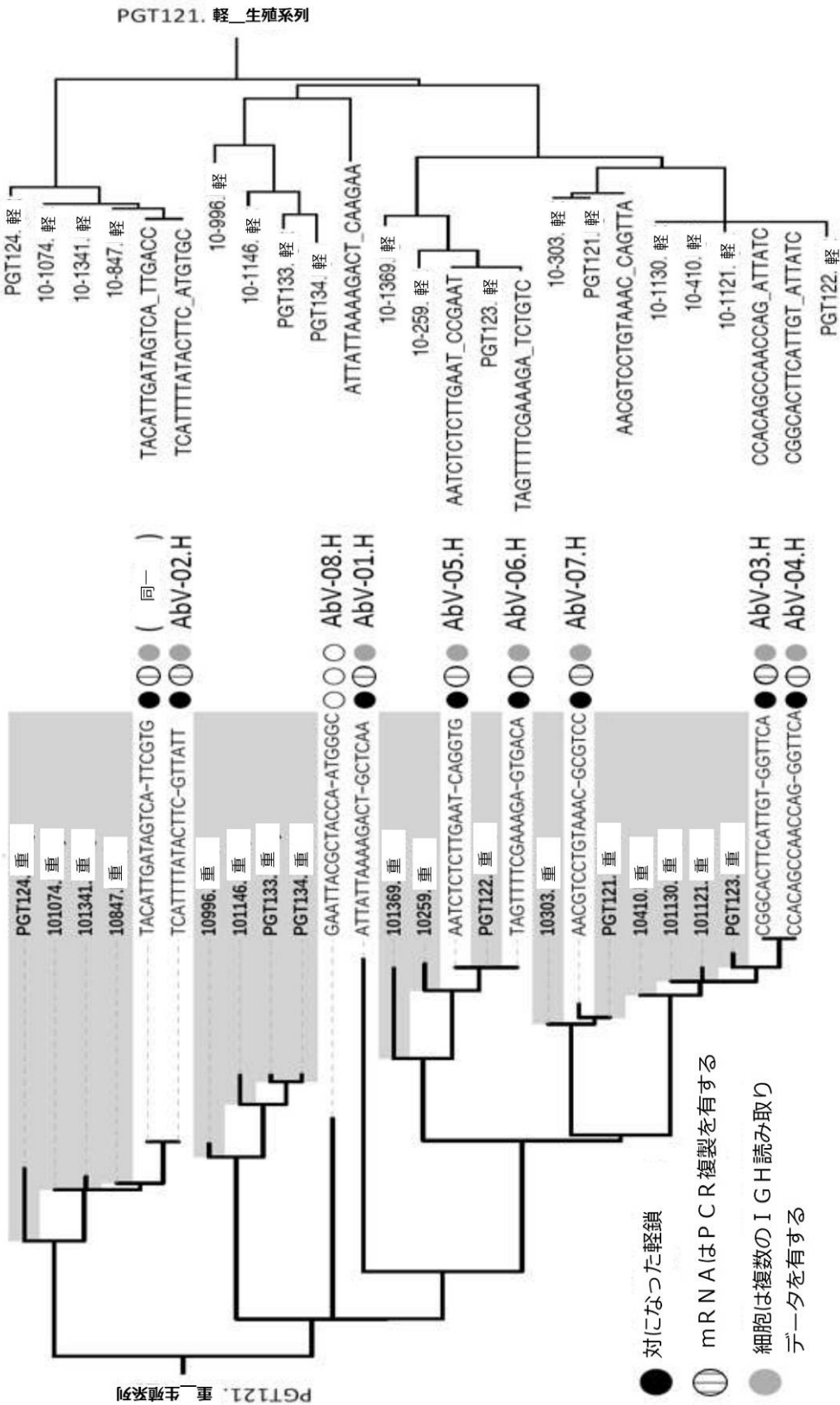


FIG. 3

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018534915A5	公开(公告)日	2019-10-31
申请号	JP2018515548	申请日	2016-09-24
[标]发明人	ヴィニヨーフランソワ ブリッグスエードリアンランガム ティンブレイクソニア		
发明人	ヴィニヨー, フランソワ ブリッグス, エードリアン ランガム ゴールドフレス, ステファン ジェイ. ティンブレイク, ソニア		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/10 C07K16/46 C12P21/08 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12Q1/70 C12Q1/02 C07K19/00 C07K14/705 A61K39/395 A61K45/00 A61P31/18 A61P43/00 G01N33 /569 G01N33/53 G01N33/48 C12N15/62 C12N15/10		
CPC分类号	A61K39/395 A61K39/42 A61K2039/505 A61K2039/5158 A61P31/18 C07K16/1063 C07K2317/21 C07K2317/33 C07K2317/55 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/622 C07K2317/76 C07K2317/92 C07K2319/03 C07K2319/33 C07K2319/70 C12N2740/16023 C12N2740/16051 C12N2740/16111 C07K14/7051 C07K2317/24 G01N33/56988 A61K47/6803 C07K16/46 C12N15/1132		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C07K16/10 C07K16/46 C12P21/08 C12N15/63.Z C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12Q1/70 C12Q1/02 C07K19/00 C07K14/705 A61K39/395.S A61K45/00 A61P31/18 A61P43/00.121 G01N33/569.H G01N33/53.Y G01N33/48.P C12N15/62.Z C12N15/10.200.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA01 2G045/AA24 2G045/AA25 2G045/AA28 2G045/CA25 2G045/CB01 2G045/DA30 2G045 /FB03 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ10 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063 /QR72 4B063/QR77 4B063/QR79 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/CE12 4B064/DA01 4B065/AA93X 4B065/AA94X 4B065/AA94Y 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/BA02 4B065/BA05 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084 /AA19 4C084/MA57 4C084/MA59 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZB33 4C084/ZC75 4C085/AA14 4C085/CC01 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG02 4C085 /GG03 4C085/GG04 4C085/GG06 4C085/GG10 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA76 4H045/EA22 4H045/EA29 4H045 /EA53 4H045/FA72 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/232279 2015-09-24 US		
其他公开文献	JP2018534915A		

摘要(译)

本发明涉及可用于治疗 and 检测人免疫缺陷病毒 (HIV) 的新型抗HIV抗体。这些抗体表现出高度的灵敏度，并且能够提供广泛的特异性。在一个实施方案中，抗-HIV抗体如分离的抗-HIV抗体提供，抗-HIV抗体可以是或结合结合N- HIV的表位的聚糖在等于1nm或更小的亲和性。在一些实施方案中，抗体能够中和或中和HIV。

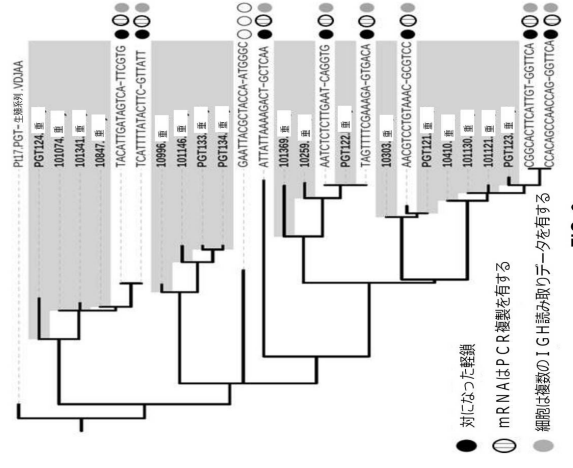


FIG. 2