

【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6年6月27日(2024.6.27)

【国際公開番号】WO2021/262840

【公表番号】特表2023-531520(P2023-531520A)

【公表日】令和5年7月24日(2023.7.24)

【年通号数】公開公報(特許)2023-137

【出願番号】特願2022-579734(P2022-579734)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/08(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 1 2 N 15/64(2006.01)

C 1 2 N 15/867(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 P 21/08(2006.01)

20

C 1 2 N 15/113(2010.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

A 6 1 K 31/513(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 31/14(2006.01)

A 6 1 P 31/20(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

30

A 6 1 K 47/18(2017.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2017.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/08

C 0 7 K 16/46

40

C 1 2 N 15/64 Z

C 1 2 N 15/867 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 P 21/08

C 1 2 N 15/113 1 0 0 Z

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/7088

50

A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 35/12
 A 6 1 K 31/513
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/18
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 47/10
 A 6 1 K 31/7105
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 47/54

10

【手続補正書】

【提出日】令和6年6月19日(2024.6.19)

【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

20

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) 配列番号34に記載のCDRH1アミノ酸配列、配列番号35または36に記載のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号37に記載のCDRH3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)；ならびに

(ii) 配列番号40～43のうちのいずれか1つに記載のCDRL1アミノ酸配列、配列番号49、44～48、および50～53のうちのいずれか1つに記載のCDRL2アミノ酸配列、ならびに配列番号55または56に記載のCDRL3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)

30

を含む抗体、またはその抗原結合断片であって、

CDRが、CCG番号付けシステムに従って規定され、

前記抗体またはその抗原結合断片が、HBsAgの抗原性ループ領域に結合することが可能であり、必要に応じて、遺伝子型D、A、B、C、E、F、G、H、I、もしくはJ、またはこれらの任意の組合せのB型肝炎ウイルス(HBV)による感染を中和することが可能であり、ただし、前記抗体または抗原結合断片は、それぞれ配列番号34、35、37、41、44、および45に記載のCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3アミノ酸配列を含まない

抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項2】

40

前記CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3アミノ酸配列が、

(i) それぞれ配列番号34、35、37、41、49、および55；

(ii) それぞれ配列番号34、35、37、41、46、および55；

(iii) それぞれ配列番号34、35、37、41、47、および55；

(iv) それぞれ配列番号34、35、37、41、48、および55；

(v) それぞれ配列番号34、35、37、41、45、および55；

(vi) それぞれ配列番号34、35、37、41、50、および55；

(vii) それぞれ配列番号34、35、37、41、51、および55；

(viii) それぞれ配列番号34、35、37、41、52、および55；

50

(i x) それぞれ配列番号 3 4、3 5、3 7、4 1、5 3、および 5 5 ; または

(x) それぞれ配列番号 3 4、3 5、3 7、4 1、4 4、および 5 5

に記載される、請求項 1 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 3】

前記 V H および前記 V L が、(i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 2 ; (i i) それぞれ配列番号 3 8 および 5 9 ; (i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 0 ; (i v) それぞれ配列番号 3 8 および 6 1 ; (v) それぞれ配列番号 3 8 および 5 8 ; (v i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 3 ; (v i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 4 ; (v i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 5 ; (i x) それぞれ配列番号 3 8 および 6 6 ; (x) それぞれ配列番号 3 8 および 7 1 ; または (x i) それぞれ配列番号 3 8 および 7 2 に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % (即ち、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれらの間の任意の非整数値) の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる ; ならびに / あるいは

前記 V H および前記 V L が、

(i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 2 ;

(i i) それぞれ配列番号 3 8 および 5 9 ;

(i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 0 ;

(i v) それぞれ配列番号 3 8 および 6 1 ;

(v) それぞれ配列番号 3 8 および 5 8 ;

(v i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 3 ;

(v i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 4 ;

(v i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 5 ;

(i x) それぞれ配列番号 3 8 および 6 6 ;

(x) それぞれ配列番号 3 8 および 7 1 ; または

(x i) それぞれ配列番号 3 8 および 7 2

に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる ; ならびに / あるいは

好ましくは、前記 V H および前記 V L が、

(i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 2 ;

(i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 6 ;

(i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 7 ;

(i v) それぞれ配列番号 3 8 および 6 8 ; または

(v) それぞれ配列番号 3 8 および 7 2

に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなり ;

必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片は、D 型肝炎ウイルス (H D V) による感染を中和することが可能である、請求項 1 または請求項 2 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 4】

重鎖可変領域 (V H) および軽鎖可変領域 (V L) を含む抗体または抗原結合断片であって、前記 V H および前記 V L が、

(i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 2 ;

(i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 6 ;

(i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 7 ;

(i v) それぞれ配列番号 3 8 および 6 8 ; または

(v) それぞれ配列番号 3 8 および 7 2

に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなり、

前記抗体またはその抗原結合断片が、H B s A g の抗原性ループ領域に結合することが可能であり、遺伝子型 D、A、B、C、E、F、G、H、I、もしくは J、またはこれらの任意の組合せの B 型肝炎ウイルス (H B V) による感染を中和することが可能である、抗体または抗原結合断片。

10

20

30

40

50

【請求項5】

複数の前記抗体または抗原結合断片を含む試料が約40で約120～約168時間インキュベートされた場合に、前記試料中に、前記複数のうちの12%未満、11%もしくはそれ未満、10%もしくはそれ未満、9%もしくはそれ未満、8%もしくはそれ未満、7%もしくはそれ未満、6%もしくはそれ未満、5%もしくはそれ未満、4%もしくはそれ未満、3%もしくはそれ未満、または2%もしくはそれ未満が二量体として含まれ、必要に応じて、二量体の存在が、絶対的サイズ排除クロマトグラフィーによって決定される；ならびに/あるいは

複数の前記抗体または抗原結合断片のインキュベーションが、複数の参照抗体または抗原結合断片のインキュベーションと比較して、二量体の形成の低減を生じ、

前記参照抗体または抗原結合断片が、それぞれ配列番号34、35、37、41、44、および55に記載されるアミノ酸配列に記載のCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3アミノ酸配列を含み、必要に応じて、配列番号38に記載されるVHアミノ酸配列および配列番号57に記載されるVLアミノ酸配列を含み、

必要に応じて、抗体二量体の存在が、絶対的サイズ排除クロマトグラフィーによって決定される；ならびに/あるいは

前記参照抗体または抗原結合断片が、

(i) 4での5日間、15日間、および/もしくは32日間のインキュベーションにおいて；

(ii) 25での5日間、15日間、および/もしくは32日間のインキュベーションにおいて；ならびに/または

(iii) 40での5日間、15日間、および/もしくは32日間のインキュベーションにおいて、

参照抗体と比較して、より低い量の二量体を形成し、ならびに/あるいは低減された頻度で、および/または試料もしくは組成物中の総抗体もしくは抗原結合断片分子のより低いパーセンテージとして、二量体を形成し、

前記参照抗体または抗原結合断片が、それぞれ配列番号34、35、37、41、44、および55に記載されるアミノ酸配列に記載のCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3アミノ酸配列を含み、必要に応じて、配列番号38に記載されるVHアミノ酸配列および配列番号57に記載されるVLアミノ酸配列を含む、

請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項6】

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、単鎖抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、またはscFvを含むならびに/あるいは

前記抗体または抗原結合断片が、多特異性抗体、二特異性抗体、または抗原結合断片である、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項7】

前記抗体または抗原結合断片が、Fc部分を含む；ならびに/あるいは

前記Fc部分が、参照Fc部分と比較して、FcRnへの結合を増強する変異を含み、前記参照Fc部分が当該変異を含まないものである；

前記Fc部分が、参照Fc部分と比較して、FcR、好ましくはFcRIIAおよび/またはFcRIIIAへの結合を増強する変異を含み、前記参照Fc部分が当該変異を含まないものである；ならびに/あるいは

前記Fc部分が、IgGアイソタイプ、例えば、IgG1であるか、またはIgGアイソタイプ、例えば、IgG1に由来し、必要に応じて、前記IgGアイソタイプは、IgG1m17, 1(IgHG1^{*}-01)を含むか、またはこれに由来する、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

F c R n への結合を増強する前記変異が、

- (i) M 4 2 8 L / N 4 3 4 S ;
- (i i) M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E ;
- (i i i) T 2 5 0 Q / M 4 2 8 L ;
- (i v) P 2 5 7 I / Q 3 1 1 I ;
- (v) P 2 5 7 I / N 4 3 4 H ;
- (v i) D 3 7 6 V / N 4 3 4 H ;
- (v i i) T 3 0 7 A / E 3 8 0 A / N 4 3 4 A ; または
- (v i i i) (i) ~ (v i i) の任意の組合せ

10

を含み、

前記 F c 部分のアミノ酸番号付けが、E U 番号付けシステムに従う；ならびに/あるいは

F c R n への結合を増強する前記変異が、M 4 2 8 L / N 4 3 4 S を含む；ならびに/あるいは

F c R への結合を増強する前記変異が、S 2 3 9 D ; I 3 3 2 E ; A 3 3 0 L ; G 2 3 6 A ; またはこれらの任意の組合せを含み、前記 F c 部分のアミノ酸番号付けが、前記 E U 番号付けシステムに従う；ならびに/あるいは

F c R への結合を増強する前記変異が、

- (i) S 2 3 9 D / I 3 3 2 E ;
- (i i) S 2 3 9 D / A 3 3 0 L / I 3 3 2 E ;
- (i i i) G 2 3 6 A / S 2 3 9 D / I 3 3 2 E ; または
- (i v) G 2 3 6 A / A 3 3 0 L / I 3 3 2 E

20

を含む；ならびに/あるいは

F c R への結合を増強する前記変異が、G 2 3 6 A / A 3 3 0 L / I 3 3 2 E を含むか、またはこれからなり、必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片が、S 2 3 9 D を含まず、前記抗体または抗原結合断片が、さらに必要に応じて、2 3 9 位においてネイティプ S を含む；ならびに/あるいは

前記 F c 部分が、前記アミノ酸置換変異：M 4 2 8 L ; N 4 3 4 S ; G 2 3 6 A ; A 3 3 0 L ; および I 3 3 2 E を含み、必要に応じて、S 2 3 9 D を含まない、請求項 7 に記載の抗体または抗原結合断片。

30

【請求項 9】

配列番号 7 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる軽鎖定常領域 (C L) を含む；ならびに/あるいは

配列番号 7 3 のアミノ酸配列に対して 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、もしくはこれからなる C H 1 - C H 2 - C H 3、または次のアミノ酸置換 (E U 番号付け) : G 2 3 6 A ; A 3 3 0 L ; I 3 3 2 E ; M 4 2 8 L ; N 4 3 4 S のうちの 1 つもしくは複数を含むそのバリエーションを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片であって、必要に応じて前記 C H 1 - C H 2 - C H 3 から、C 末端リシンが除去されている、抗体または抗原結合断片。

40

【請求項 1 0】

必要に応じて C 末端リシンが除去された、配列番号 7 5 に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる重鎖 (H C) と、(i) 配列番号 6 2、5 8 ~ 6 1、および 6 3 ~ 7 2 のうちのいずれか 1 つに記載される V L アミノ酸配列ならびに (i i) 配列番号 7 9 に記載される C L アミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる軽鎖 (L C) とを含む、抗体であって、好ましくは、前記 L C が、配列番号 6 2、6 6、6 7、および 7 2 のうちのいずれか 1 つに記載される V L アミノ酸配列を含む、抗体。

50

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体、または抗原結合断片をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片をコードする前記ヌクレオチド配列が、宿主細胞における発現のためにコドン最適化されている、ポリヌクレオチド。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体、または抗原結合断片の軽鎖可変領域 (V L) および必要に応じて軽鎖定常ドメイン (C L) をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 1 3】

配列番号 8 9、8 5 ~ 8 8、および 9 0 ~ 9 9 のうちのいずれか 1 つに記載のヌクレオチド配列に対して少なくとも 5 0 % の同一性を有するヌクレオチド配列を含む；ならびに / あるいは

(i) 配列番号 8 1 または配列番号 8 2 に記載されるポリヌクレオチド配列、ならびに (i i) 配列番号 8 9、8 5 ~ 8 8、および 9 0 ~ 9 9 のうちのいずれか 1 つまたは複数に記載されるポリヌクレオチド配列を含む；ならびに / あるいは

(i) 配列番号 8 3 に記載されるポリヌクレオチド配列、ならびに (i i) 配列番号 8 9、8 5 ~ 8 8、および 9 0 ~ 9 9 のうちのいずれか 1 つまたは複数に記載されるポリヌクレオチド配列を含む；ならびに / あるいは

(i) 配列番号 8 4 に記載されるポリヌクレオチド配列、ならびに (i i) 配列番号 8 9、8 5 ~ 8 8、および 9 0 ~ 9 9 のうちのいずれか 1 つまたは複数に記載されるポリヌクレオチド配列を含む、請求項 1 1 または請求項 1 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 4】

請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクターであって、必要に応じて、レンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクターを含む、ベクター

【請求項 1 5】

請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドおよび / または請求項 1 4 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 1 6】

(i) 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片；
 (i i) 請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；
 (i i i) 請求項 1 4 に記載のベクター；
 (i v) 請求項 1 5 に記載の宿主細胞；または
 (v) (i) ~ (i v) の任意の組合せ、ならびに
 薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはキャリアーを含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

(a)

(i) 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片；

(i i) 請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；

(i i i) 請求項 1 4 に記載のベクター；

(i v) 請求項 1 5 に記載の宿主細胞；

(v) 請求項 1 6 に記載の医薬組成物；または

(v i) (i) ~ (v i) の任意の組合せ

から選択される構成要素；ならびに

(b)

(1) B 型肝炎感染および / もしくは D 型肝炎感染を予防、処置、弱毒化、および / もしくは診断するために前記構成要素を使用するための使用説明書、ならびに / または

(2) 前記構成要素を被験体に投与するための手段、例えば、シリンジを含むキット。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を産生する方法であつて、前記抗体または抗原結合断片を産生するのに十分な条件下でかつそのような時間にわたつて、請求項 15 に記載の宿主細胞を培養することを含む、方法。

【請求項 19】

被験体における B 型肝炎および / または D 型肝炎感染を処置、予防、および / または弱毒化するための組成物であつて、(i) 請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片 ; (i i) 請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド ; (i i i) 請求項 14 に記載のベクター ; (i v) 請求項 15 に記載の宿主細胞 ; および / または (v) 請求項 16 に記載の医薬組成物、の有効量を含む組成物。

10

【請求項 20】

(1) 前記組成物が、(v i) ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テルビブジン、テノホビル、もしくはこれらの任意の組合せを必要に応じて含む、ポリメラーゼ阻害剤 ; (v i i) I F N ベータおよび / もしくは I F N アルファを必要に応じて含む、インターフェロン ; (v i i i) 抗 P D - 1 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 P D - L 1 抗体もしくはその抗原結合断片、および / または抗 C T L A 4 抗体もしくはその抗原結合断片を必要に応じて含む、チェックポイント阻害剤 ; (i x) 刺激性免疫チェックポイント分子のアゴニスト ; あるいは (x) (v i) ~ (i x) の任意の組合せ、のうちの 1 つまたは複数とともに前記被験体に投与するためのものである ; ならびに / あるいは

20

(2) 前記 B 型肝炎ウイルス感染が、慢性 B 型肝炎ウイルス感染である ; ならびに / あるいは

(3) 前記被験体が、肝臓移植を受けた ; ならびに / あるいは

(4) 前記被験体が、B 型肝炎ウイルスに対して免疫されていない ; ならびに / あるいは

(5) 前記被験体が、新生児である ; ならびに / あるいは

(6) 前記被験体が、血液透析を受けているか、または受けた、請求項 19 に記載の使用のための組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、前記抗体または抗原結合断片を含む医薬組成物の単一用量として前記被験体に投与されるためのものである ; ならびに / あるいは

30

前記医薬組成物の前記単一用量が、2 ~ 18 m g / k g (被験体体重) の範囲内の前記抗体を含む ; ならびに / あるいは

前記医薬組成物の前記単一用量が、最大で 6 m g 、最大で 10 m g 、最大で 15 m g 、最大で 18 m g 、最大で 25 m g 、最大で 30 m g 、最大で 35 m g 、最大で 40 m g 、最大で 45 m g 、最大で 50 m g 、最大で 55 m g 、最大で 60 m g 、最大で 75 m g 、最大で 90 m g 、最大で 300 m g 、最大で 900 m g 、もしくは最大で 3000 m g の前記抗体を含むか、または

40

前記医薬組成物の前記単一用量が、1 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 5 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 10 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 25 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 30 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 50 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 60 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 75 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 90 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 100 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 150 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 200 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 300 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 500 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 750 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 900 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 1500 m g ~ 3000 m g の範囲内、もしくは 2000 m g ~ 3000 m g の範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1 m g ~ 900 m g の範囲内、もしくは 5 m g ~ 900 m g の範囲内、もしくは 10 m g ~ 900 m g の範囲内、もしくは 25 m g ~ 900 m g の範囲内、もしくは 30 m g ~ 900 m g の範囲内、もしくは 50 m g ~ 900 m g の範囲内、もしくは 60 m g ~ 900 m g の範囲内、もしくは 75 m g ~ 900 m g の範

50

範囲、もしくは90mg~900mgの範囲内、もしくは100mg~900mgの範囲内、もしくは150mg~900mgの範囲内、もしくは200mg~900mgの範囲内、もしくは300mg~900mgの範囲内、もしくは500mg~900mgの範囲内、もしくは750mg~900mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~500mgの範囲内、もしくは5mg~500mgの範囲内、もしくは10mg~500mgの範囲内、もしくは25mg~500mgの範囲内、もしくは30mg~500mgの範囲内、もしくは50mg~500mgの範囲内、もしくは60mg~500mgの範囲内、もしくは75mg~500mgの範囲内、もしくは90mg~500mgの範囲内、もしくは100mg~500mgの範囲内、もしくは150mg~500mgの範囲内、もしくは200mg~500mgの範囲内、もしくは300mg~500mgの範囲内、もしくは400mg~500mgの範囲内の量で前記抗体を含むような量で、前記医薬組成物の前記単一用量が前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~300mgの範囲内、もしくは5mg~300mgの範囲内、もしくは10mg~300mgの範囲内、もしくは25mg~300mgの範囲内、もしくは30mg~300mgの範囲内、もしくは50mg~300mgの範囲内、もしくは60mg~300mgの範囲内、もしくは75mg~300mgの範囲内、もしくは90mg~300mgの範囲内、もしくは100mg~300mgの範囲内、もしくは150mg~300mgの範囲内、もしくは200mg~300mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~200mgの範囲内、もしくは5mg~200mgの範囲内、もしくは10mg~200mgの範囲内、もしくは25mg~200mgの範囲内、もしくは30mg~200mgの範囲内、もしくは50mg~200mgの範囲内、もしくは60mg~200mgの範囲内、もしくは75mg~200mgの範囲内、もしくは90mg~200mgの範囲内、もしくは100mg~200mgの範囲内、もしくは150mg~200mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~100mgの範囲内、もしくは5mg~100mgの範囲内、もしくは10mg~100mgの範囲内、もしくは25mg~100mgの範囲内、もしくは30mg~100mgの範囲内、もしくは50mg~100mgの範囲内、もしくは60mg~100mgの範囲内、もしくは75mg~100mgの範囲内、もしくは90mg~100mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~25mgの範囲内、もしくは5mg~25mgの範囲内、もしくは10mg~25mgの範囲内、もしくは15mg~25mgの範囲内、もしくは20mg~25mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~50mgの範囲内、もしくは1mg~25mgの範囲内、もしくは5mg~50mgの範囲内、もしくは5mg~25mgの範囲内、もしくは10~50mgの範囲内、もしくは10~25mgの範囲内、もしくは1~15mgの範囲内、もしくは5mg~15mgの範囲内、もしくは10mg~15mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455

10

20

30

40

50

460、465、470、475、480、485、490、495、500、505
510、515、520、525、530、535、540、545、550、555
560、565、570、575、580、585、590、595、600、605
610、615、620、625、630、635、640、645、650、655
660、665、670、675、680、685、690、695、700、705
710、715、720、725、730、735、740、745、750、755
760、765、770、775、780、785、790、795、800、805
810、815、820、825、830、835、840、845、850、855
860、865、870、875、880、885、890、895、900、905
910、915、920、925、930、935、940、945、950、955
960、965、970、975、980、985、990、995、もしくは100

10

0 mg、またはそれより多くの前記抗体を含むか、または
前記医薬組成物の前記単一用量が、3000 mg未満、2500 mg未満、2000 m
g未満、1500 mg未満、1000 mg未満、900 mg未満、500 mg未満、30
0 mg未満、200 mg未満、100 mg未満、90 mg未満、75 mg未満、50 mg
未満、25 mg未満、もしくは10 mg未満であるが、1 mgよりも多い、2 mgよりも
多い、3 mgよりも多い、4 mgよりも多い、もしくは5 mgよりも多い量で前記抗体を
含む；ならびに/あるいは

前記医薬組成物の前記単一用量が、100 mg/mL ~ 200 mg/mLの範囲内の濃
度、例えば、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/m
L、140 mg/mL、150 mg/mL、160 mg/mL、170 mg/mL、18
0 mg/mL、190 mg/mL、または200 mg/mL、好ましくは150 mg/mL
Lで前記抗体を含む、請求項19または請求項20に記載の使用のための組成物。

20

【請求項22】

100 mg/mL ~ 200 mg/mLの範囲の濃度、例えば、100 mg/mL、11
0 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/
mL、160 mg/mL、170 mg/mL、180 mg/mL、190 mg/mL、ま
たは200 mg/mL、好ましくは150 mg/mLの、請求項1 ~ 10のいずれか一項
に記載の抗体または抗原結合断片、および

薬学的に許容されるキャリアー、賦形剤、または希釈剤
を含む医薬組成物。

30

【請求項23】

前記医薬組成物が、水、必要に応じてUSP水を含む；ならびに/あるいは

前記医薬組成物が、前記医薬組成物中に、ヒスチジンを、必要に応じて、10 mM ~ 4
0 mMの濃度、例えば、20 mMで含む；ならびに/あるいは

前記医薬組成物が、二糖、例えば、スクロースを、必要に応じて、5%、6%、7%、
8%、または9%、好ましくは約7% (w/v)で含む；ならびに/あるいは

前記医薬組成物が、界面活性剤、必要に応じて、ポリソルベート、好ましくはポリソル
ベート80 (PS80)を含み、必要に応じて、前記ポリソルベートが、0.01% ~ 0
.05% (w/v)の範囲内、好ましくは0.02% (w/v)で存在する；ならびに/
あるいは

40

前記医薬組成物が、5.8 ~ 6.2の範囲の、5.9 ~ 6.1の範囲の、または5.8
の、5.9の、6.0の、6.1の、もしくは6.2のpHを有する；好ましくは、前記
医薬組成物が、

(i) 150 mg/mLの前記抗体；

(ii) USP水；

(iii) 20 mMヒスチジン；

(iv) 7%スクロース；および

(v) 0.02% PS80

を含み、前記医薬組成物が、6のpHを含む、請求項22に記載の医薬組成物。

50

【請求項 24】

前記医薬組成物が、液体の溶液である；ならびに／あるいは前記医薬組成物が、充填済みシリンジを介する注射のために製剤化されている、請求項 22 または請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

B 型肝炎感染の *in vitro* 診断における使用のための検出された結果を提供するための方法であって、

(i) 被験体由来の試料を、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること；および

(ii) 抗原と前記抗体とを含む複合体、または抗原と前記抗原結合断片とを含む複合体を検出すること

を含む、方法。

【請求項 26】

抗 B 型肝炎ワクチン中の正確な立体構造にあるエピトープの存在または非存在を検出するための方法であって、

(i) 前記ワクチンを、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること；および

(ii) 抗原と前記抗体とを含む複合体、または抗原と前記抗原結合断片とを含む複合体が形成されたかどうかを決定すること

を含む、方法。

【請求項 27】

慢性 HBV 感染および／または HDV 感染を処置することを必要とする被験体における慢性 HBV 感染および／または HDV 感染を処置するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を含み、

前記被験体は、HBV 抗原負荷を低減させるおよび／または HBV 遺伝子発現を阻害する薬剤もまた投与されることとなっており；

前記 HBV 抗原負荷を低減させるおよび／または HBV 遺伝子発現を阻害する薬剤は、RNAi 剤であり、

前記 RNAi 剤が、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号 116 のヌクレオチド 1579 ~ 1597 から 3ヌクレオチド以下異なる少なくとも 15 連続するヌクレオチドを含む；ならびに／あるいは、

前記 HBV 抗原負荷を低減させるおよび／または HBV 遺伝子発現を阻害する薬剤は、RNAi 剤であり、前記 RNAi 剤が、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号 116 のヌクレオチド 1579 ~ 1597 を含む、組成物。

【請求項 28】

重鎖可変領域 (VH) および軽鎖可変領域 (VL) を含む、抗体または抗原結合断片であって、前記 VH および前記 VL は、それぞれ、配列番号 38 および 62 に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり；

前記抗体またはその抗原結合断片が、hBsAg の抗原性ループ領域に結合することが可能であり、かつ遺伝子型 D、A、B、C、E、F、G、H、I、もしくは J、またはこれらの任意の組合せの B 型肝炎ウイルス (HBV) による感染を中和することが可能であり、かつ／あるいは D 型肝炎ウイルス (HDV) による感染を中和することが可能である、抗体または抗原結合断片。

【請求項 29】

慢性 HBV 感染および／または HDV 感染を処置することを必要とする被験体における慢性 HBV 感染および／または HDV 感染を処置するための組成物であって、請求項 28 に記載の抗 HBV 抗体を含む、組成物。

【請求項 30】

慢性 HBV 感染および／または HDV 感染を処置することを必要とする被験体における慢性 HBV 感染および／または HDV 感染を処置するための組成物であって、前記組成物

は、請求項 2 8 に記載の抗 H B V 抗体を含み、かつ、前記被験体が s i R N A を投与される併用療法における使用のためのものであり、

前記 s i R N A が、5' - g s u s g u G f c A f C f U f u c g c u u c a c a L 9 6 - 3' (配列番号 1 2 4) を含むセンス鎖および 5' - u s G f s u g a (A g n) g C f G f a a g u G f c A f c a c s u s u - 3' (配列番号 1 2 5) を含むアンチセンス鎖を有し、

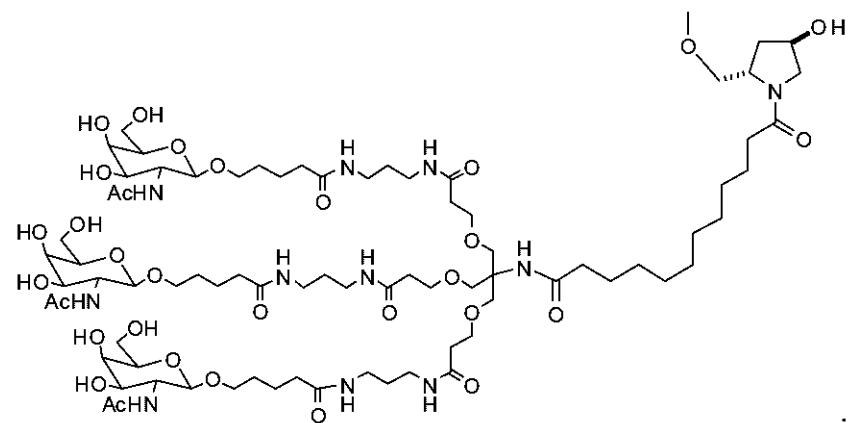
式中、a、c、g、および u が、それぞれ 2' - O - メチルアデノシン - 3' - リン酸、2' - O - メチルシチジン - 3' - リン酸、2' - O - メチルグアノシン - 3' - リン酸、および 2' - O - メチルウリジン - 3' - リン酸であり；

A f、C f、G f、および U f が、それぞれ 2' - フルオロアデノシン - 3' - リン酸、2' - フルオロシチジン - 3' - リン酸、2' - フルオログアノシン - 3' - リン酸、および 2' - フルオロウリジン - 3' - リン酸であり；

s が、ホスホロチオエート連結であり；

L 9 6 が、

【化 2 2】



である、

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】0 7 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 7 5 2】

上記の詳細な説明に照らして、これらおよび他の変更を実施形態に加えることができる。一般に、下記の特許請求の範囲において使用する用語は、本特許請求の範囲を、本明細書および本特許請求の範囲で開示する特定の実施形態に限定するように解釈すべきでなく、当該特許請求の範囲に権利がある均等物の全範囲とともに全ての可能な実施形態を含むように解釈すべきである。したがって、本特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

(i) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列、配列番号 3 5 または配列番号 3 6 のアミノ酸配列、および配列番号 3 7 のアミノ酸配列を中に含む重鎖可変領域 (V H) ; ならびに

(i i) 配列番号 4 1、4 0、4 2、および 4 3 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列、配列番号 4 9、4 4 ~ 4 8、および 5 0 ~ 5 3 のうちのいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列、ならびに配列番号 5 5 または 5 6 に記載のアミノ配列を中に含む軽鎖可変領域 (V L)

を含む抗体、またはその抗原結合断片であって、

20

30

40

50

必要に応じて、前記V Lが、配列番号5 8と比較して、R 6 0 N置換変異、R 6 0 A置換変異、R 6 0 K置換変異、S 6 4 A置換変異、I 7 4 A置換変異、またはこれらの任意の組合せを含み、前記置換変異のアミノ酸番号付けが、配列番号5 8に従い、なおさらに必要に応じて、前記V Lが、配列番号5 8と比較して、いずれのさらなる変異も含まず、前記抗体またはその抗原結合断片が、H B s A gの抗原性ループ領域に結合することが可能であり、必要に応じて、遺伝子型D、A、B、C、E、F、G、H、I、もしくはJ、またはこれらの任意の組合せのB型肝炎ウイルス(H B V)による感染を中和することが可能である、

抗体、またはその抗原結合断片。

(項目2)

(i) 前記V H中に、それぞれ配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、4 9、および5 5に記載のアミノ酸配列；

(i i) 前記V H中に、配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、4 6、および5 5に記載のアミノ酸配列；

(i i i) 前記V H中に、それぞれ配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、4 7、および5 5に記載のアミノ酸配列；

(i v) 前記V H中に、それぞれ配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、4 8、および5 5に記載のアミノ酸配列；

(v) 前記V H中に、それぞれ配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、4 5、および5 5に記載のアミノ酸配列；

(v i) 前記V H中に、それぞれ配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、5 0、および5 5に記載のアミノ酸配列；

(v i i) 前記V H中に、それぞれ配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、5 1、および5 5に記載のアミノ酸配列；

(v i i i) 前記V H中に、それぞれ配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、5 2、および5 5に記載のアミノ酸配列；または

(i x) 前記V H中に、それぞれ配列番号3 4、3 5、および3 7に記載のアミノ酸配列、ならびに前記V L中に、それぞれ配列番号4 1、5 3、および5 5に記載のアミノ酸配列

を含む、項目1に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目3)

(i) 配列番号3 4に記載のC D R H 1アミノ酸配列、配列番号3 5または3 6に記載のC D R H 2アミノ酸配列、および配列番号3 7に記載のC D R H 3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(V H)；ならびに

(i i) 配列番号4 0～4 3のうちのいずれか1つに記載のC D R L 1アミノ酸配列、配列番号4 9、4 4～4 8、および5 0～5 3のうちのいずれか1つに記載のC D R L 2アミノ酸配列、ならびに配列番号5 5または5 6に記載のC D R L 3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(V L)

を含む抗体、またはその抗原結合断片であって、

C D Rが、C C G番号付けシステムに従って規定され、

前記抗体またはその抗原結合断片が、H B s A gの抗原性ループ領域に結合することが可能であり、必要に応じて、遺伝子型D、A、B、C、E、F、G、H、I、もしくはJ、またはこれらの任意の組合せのB型肝炎ウイルス(H B V)による感染を中和すること

10

20

30

40

50

が可能であり、ただし、前記抗体または抗原結合断片は、それぞれ配列番号 34、35、37、41、44、および 45 に記載の CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、および CDRL3 アミノ酸配列を含まない抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 4)

前記 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、および CDRL3 アミノ酸配列が、

- (i) それぞれ配列番号 34、35、37、41、49、および 55；
- (ii) それぞれ配列番号 34、35、37、41、46、および 55；
- (iii) それぞれ配列番号 34、35、37、41、47、および 55；
- (iv) それぞれ配列番号 34、35、37、41、48、および 55；
- (v) それぞれ配列番号 34、35、37、41、45、および 55；
- (vi) それぞれ配列番号 34、35、37、41、50、および 55；
- (vii) それぞれ配列番号 34、35、37、41、51、および 55；
- (viii) それぞれ配列番号 34、35、37、41、52、および 55；
- (ix) それぞれ配列番号 34、35、37、41、53、および 55；または
- (x) それぞれ配列番号 34、35、37、41、44、および 55

に記載される、項目 3 に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 5)

重鎖可変領域 (VH) および軽鎖可変領域 (VL) を含む抗体、またはその抗原結合断片であって、前記 VH および前記 VL が、それぞれ HBC34-v40；HBC34-v36；HBC34-v37；HBC34-v38；HBC34-v39；HBC34-v41；HBC34-v42；HBC34-v43；HBC34-v44；HBC34-v45；HBC34-v46；HBC34-v47；HBC34-v48；HBC34-v49；または HBC34-v50 に記載の CDRH1、CDRH2、CDRH3 および CDRL1、CDRL2、CDRL3 を含み、

前記 CDR が、IMGT 番号付けに従って規定され、必要に応じて、前記 VL が、配列番号 58 と比較して、R60N 置換変異、R60A 置換変異、R60K 置換変異、S64A 置換変異、I74A 置換変異、またはこれらの任意の組合せをさらに含み、前記置換変異のアミノ酸番号付けが、配列番号 58 に従い、さらに必要に応じて、前記 VL が、配列番号 58 と比較して、いずれのさらなる変異も含まない

抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 6)

重鎖可変領域 (VH) および軽鎖可変領域 (VL) を含む抗体、またはその抗原結合断片であって、前記 VH および前記 VL が、それぞれ HBC34-v40；HBC34-v36；HBC34-v37；HBC34-v38；HBC34-v39；HBC34-v41；HBC34-v42；HBC34-v43；HBC34-v44；HBC34-v45；HBC34-v46；HBC34-v47；HBC34-v48；HBC34-v49；または HBC34-v50 に記載の CDRH1、CDRH2、CDRH3 および CDRL1、CDRL2、CDRL3 を含み、

前記 CDR が、CCG 番号付けに従って規定され、必要に応じて、前記 VL が、配列番号 58 と比較して、R60N 置換変異、R60A 置換変異、R60K 置換変異、S64A 置換変異、I74A 置換変異、またはこれらの任意の組合せをさらに含み、前記置換変異のアミノ酸番号付けが、配列番号 58 に従い、さらに必要に応じて、前記 VL が、配列番号 58 と比較して、いずれの他の変異も含まない

抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 7)

(i) 前記 VH が、配列番号 38 もしくは 39 に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、もしくはこれらからなる；ならびに / または

10

20

30

40

50

(i i) 前記 V L が、配列番号 6 2、5 8 ~ 6 1、6 3 ~ 6 6、6 9、7 1、および 7 2 のうちのいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、もしくはこれらからなる、
項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 8)

(i) 前記 V H が、配列番号 3 8 もしくは 3 9 に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % (即ち、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、もしくは 1 0 0 %、またはそれらの間の任意の非整数値) の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、もしくはこれらからなる；および / あるいは

(i i) 前記 V L が、配列番号 6 2、5 8 ~ 6 1、6 3 ~ 6 6、6 9、7 1、および 7 2 のうちのいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % (即ち、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、もしくは 1 0 0 %、またはそれらの間の任意の非整数値) の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、もしくはこれらからなる、

項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 9)

前記 V H および前記 V L が、(i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 2；(i i) それぞれ配列番号 3 8 および 5 9；(i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 0；(i v) それぞれ配列番号 3 8 および 6 1；(v) それぞれ配列番号 3 8 および 5 8；(v i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 3；(v i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 4；(v i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 5；(i x) それぞれ配列番号 3 8 および 6 6；(x) それぞれ配列番号 3 8 および 7 1；または (x i) それぞれ配列番号 3 8 および 7 2 に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % (即ち、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれらの間の任意の非整数値) の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 1 0)

配列番号 3 8 または 3 9 のアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 6 2、5 7 ~ 6 1、および 6 3 ~ 7 2 のうちのいずれか 1 つのバリエーションを含む軽鎖可変領域 (V L) とを含む抗体、またはその抗原結合断片であって、前記バリエーションが、次の変異：R 6 0 A；R 6 0 N；R 6 0 K；S 6 4 A；および I 7 4 A のうちのいずれか 1 つまたは複数を含み、必要に応じて、前記 V L バリエーションが、それぞれ配列番号 6 2、5 7 ~ 6 1、および 6 3 ~ 7 2 と比較して、いずれのさらなる変異も含まない、抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 1 1)

配列番号 3 8 または 3 9 のアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 6 2、5 7 ~ 6 1、および 6 3 ~ 7 2 のうちのいずれか 1 つのバリエーションを含む軽鎖可変領域 (V L) とを含む抗体、またはその抗原結合断片であって、前記バリエーションが、Q 7 8、D 8 1、またはその両方において、置換変異 (例えば、保存的アミノ酸置換、または生殖細胞系列にコードされるアミノ酸への変異など) を含み、必要に応じて、前記 V L バリエーションが、それぞれ配列番号 6 2、5 7 ~ 6 1、および 6 3 ~ 7 2 と比較して、いずれのさらなる変異も含まない、抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 1 2)

前記 V H が、配列番号 3 8 もしくは 3 9 に記載されるアミノ酸配列を含むか、もしくはこれらからなる；および / または前記 V L が、配列番号 6 2、5 8 ~ 6 1、6 3 ~ 6 6、6 9、7 1、もしくは 7 2 のうちのいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含むか、もしくはこれらからなる、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 1 3)

前記 V H および前記 V L が、

(i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 2；

10

20

30

40

50

- (i i) それぞれ配列番号 3 8 および 5 9 ;
- (i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 0 ;
- (i v) それぞれ配列番号 3 8 および 6 1 ;
- (v) それぞれ配列番号 3 8 および 5 8 ;
- (v i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 3 ;
- (v i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 4 ;
- (v i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 5 ;
- (i x) それぞれ配列番号 3 8 および 6 6 ;
- (x) それぞれ配列番号 3 8 および 7 1 ; または
- (x i) それぞれ配列番号 3 8 および 7 2

に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる、項目 1 ~ 9 および 1 2 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 1 4)

重鎖可変領域 (V H) および軽鎖可変領域 (V L) を含む抗体または抗原結合断片であって、前記 V H および前記 V L が、

- (i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 2 ;
- (i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 6 ;
- (i i i) それぞれ配列番号 3 8 および 6 7 ;
- (i v) それぞれ配列番号 3 8 および 6 8 ; または
- (v) それぞれ配列番号 3 8 および 7 2

に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなり、

前記抗体またはその抗原結合断片が、 H B s A g の抗原性ループ領域に結合することが可能であり、遺伝子型 D、A、B、C、E、F、G、H、I、もしくは J、またはこれらの任意の組合せの B 型肝炎ウイルス (H B V) による感染を中和することが可能である、抗体または抗原結合断片。

(項目 1 5)

D 型肝炎ウイルス (H D V) による感染を中和することが可能である、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 1 6)

複数の前記抗体または抗原結合断片を含む試料が約 4 0 で約 1 2 0 ~ 約 1 6 8 時間インキュベートされた場合に、前記試料中に、前記複数のうちの 1 2 % 未満、1 1 % もしくはそれ未満、1 0 % もしくはそれ未満、9 % もしくはそれ未満、8 % もしくはそれ未満、7 % もしくはそれ未満、6 % もしくはそれ未満、5 % もしくはそれ未満、4 % もしくはそれ未満、3 % もしくはそれ未満、または 2 % もしくはそれ未満が二量体として含まれ、必要に応じて、二量体の存在が、絶対的サイズ排除クロマトグラフィーによって決定される、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 1 7)

複数の前記抗体または抗原結合断片のインキュベーションが、複数の参照抗体または抗原結合断片のインキュベーションと比較して、二量体の形成の低減を生じ、

前記参照抗体または抗原結合断片が、それぞれ配列番号 3 4、3 5、3 7、4 1、4 4、および 5 5 に記載されるアミノ酸配列に記載の C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3 アミノ酸配列を含み、必要に応じて、配列番号 3 8 に記載される V H アミノ酸配列および配列番号 5 7 に記載される V L アミノ酸配列を含み、

必要に応じて、抗体二量体の存在が、絶対的サイズ排除クロマトグラフィーによって決定される、

項目 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 1 8)

(i) 4 での 5 日間、1 5 日間、および / もしくは 3 2 日間のインキュベーションにおいて ;

(i i) 2 5 での5日間、15日間、および/もしくは32日間のインキュベーションにおいて；ならびに/または

(i i i) 4 0 での5日間、15日間、および/もしくは32日間のインキュベーションにおいて、

参照抗体と比較して、より低い量の二量体を形成し、ならびに/あるいは低減された頻度で、および/または試料もしくは組成物中の総抗体もしくは抗原結合断片分子のより低いパーセンテージとして、二量体を形成し、

前記参照抗体または抗原結合断片が、それぞれ配列番号34、35、37、41、44、および55に記載されるアミノ酸配列に記載のCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3アミノ酸配列を含み、必要に応じて、配列番号38に記載されるVHアミノ酸配列および配列番号57に記載されるVLアミノ酸配列を含む、

項目1～17のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 1 9)

組成物中の、二量体として含まれる抗体または抗原結合断片分子のパーセンテージが、組成物中の、二量体として存在する参照抗体分子のパーセンテージの、それぞれ4/5未満、3/4未満、1/2未満、1/3未満、1/4未満、1/5未満、1/6未満、1/7未満、1/8未満、1/9未満、または1/10未満である、項目1～18のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 2 0)

前記抗体または抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドがトランスフェクトされた宿主細胞が、参照抗体または抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドがトランスフェクトされた参照宿主細胞よりも、それぞれ1.5倍もしくはそれより多くの、2倍もしくはそれより多くの、3倍もしくはそれより多くの、または4倍もしくはそれより多くの量の抗体または抗原結合断片を提供し、前記参照抗体または抗原結合断片が、それぞれ配列番号34、35、37、41、44、および55に記載されるアミノ酸配列に記載のCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3アミノ酸配列を含み、必要に応じて、配列番号38に記載されるVHアミノ酸配列および配列番号57に記載されるVLアミノ酸配列を含む、項目1～19のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 2 1)

前記抗体またはその抗原結合断片が、トランスフェクトされた参照細胞において産生される参照抗体または抗原結合断片と比較してより高い力価で、トランスフェクトされた細胞において産生され、前記参照抗体または抗原結合断片が、それぞれ配列番号34、35、37、41、44、および55に記載されるアミノ酸配列に記載のCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3アミノ酸配列を含み、必要に応じて、配列番号38に記載されるVHアミノ酸配列および配列番号57に記載されるVLアミノ酸配列を含む、項目1～20のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 2 2)

前記抗体またはその抗原結合断片が、参照抗体または抗原結合断片が産生される力価よりも少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、または少なくとも4倍高い力価で、トランスフェクトされた細胞において産生され、前記参照抗体または抗原結合断片が、それぞれ配列番号34、35、37、41、44、および55に記載されるアミノ酸配列に記載のCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3アミノ酸配列を含み、必要に応じて、配列番号38に記載されるVHアミノ酸配列および配列番号57に記載されるVLアミノ酸配列を含む、項目1～21のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 2 3)

前記抗体または抗原結合断片が、約3.2もしくはそれ未満、3.0未満、2.5未満

10

20

30

40

50

、 2 . 0 未満、 1 . 5 未満、 または 1 . 0 未満の EC 5 0 (n g / m l) で HB s A g (a d w) に結合することが可能である、 項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 2 4)

前記抗体または抗原結合断片が、 3 . 5 未満、 3 . 4 未満、 3 . 3 未満、 3 . 2 未満、 3 . 1 未満、 3 . 0 未満、 2 . 9 未満、 2 . 8 未満、 2 . 7 未満、 2 . 6 未満、 2 . 5 未満、 2 . 4 未満、 2 . 3 未満、 2 . 1 未満、 2 . 0 未満、 1 . 9 未満、 1 . 8 未満、 1 . 7 未満、 1 . 6 未満、 1 . 5 未満、 1 . 4 未満、 1 . 3 未満、 1 . 2 未満、 1 . 1 未満、 または 1 . 0 未満の EC 5 0 (n g / m l) で HB s A g (例えば、 サブタイプ a d w のもの) に結合することが可能である、 項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

10

(項目 2 5)

前記抗体または抗原結合断片が、 0 . 9 と 2 . 0 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 9 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 8 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 7 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 6 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 5 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 4 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 3 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 2 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 1 との間の、 または 0 . 9 と 1 . 0 との間の、 または 1 . 0 と 2 . 0 との間の EC 5 0 (n g / m l) で HB s A g (例えば、 サブタイプ a d w のもの) に結合することが可能である、 項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 2 6)

20

前記抗体または抗原結合断片が、 2 . 0 またはそれ未満の EC 5 0 (n g / m l) で HB s A g (a d w) に結合することが可能である、 項目 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 2 7)

2 0 n g / m l 未満、 好ましくは 1 5 n g / m l またはそれ未満、 より好ましくは 1 0 n g / m l またはそれ未満の、 B 型肝炎ウイルス感染中和 EC 5 0 を有する、 項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 2 8)

前記抗体またはその抗原結合断片が、 1 8、 1 7、 1 6、 1 5、 1 4、 1 3、 1 2、 1 1、 1 0、 9、 8、 または 7 n g / m l の感染中和 EC 5 0 で B 型肝炎ウイルス感染を中和することが可能である、 項目 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

30

(項目 2 9)

前記抗体またはその抗原結合断片が、 それぞれ配列番号 3 4、 3 5、 3 7、 4 1、 4 4、 および 5 5 に記載されるアミノ酸配列に記載の C D R H 1、 C D R H 2、 C D R H 3、 C D R L 1、 C D R L 2、 および C D R L 3 アミノ酸配列を含み、 必要に応じて、 配列番号 3 8 に記載される V H アミノ酸配列および配列番号 5 7 に記載される V L アミノ酸配列を含む参照抗体または抗原結合断片の感染中和 EC 5 0 よりも低い感染中和 EC 5 0 で B 型肝炎ウイルス感染を中和することが可能である、 項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

40

(項目 3 0)

前記抗体またはその抗原結合断片が、 ヒト抗体、 モノクローナル抗体、 精製された抗体、 単鎖抗体、 F a b、 F a b '、 F (a b ') 2、 F v、 または s c F v を含む、 項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 3 1)

前記抗体または抗原結合断片が、 多特異性抗体または抗原結合断片である、 項目 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 3 2)

前記抗体または抗原結合断片が、 二特異性抗体または抗原結合断片である、 項目 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

50

(項目 3 3)

前記抗体または抗原結合断片が、F c 部分を含む、項目 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 3 4)

前記 F c 部分が、参照 F c 部分と比較して、F c R n への結合を増強する変異を含み、前記参照 F c 部分が当該変異を含まないものである、項目 3 3 に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 3 5)

前記 F c 部分が、参照 F c 部分と比較して、F c R、好ましくは F c R I I A および / または F c R I I I A への結合を増強する変異を含み、前記参照 F c 部分が当該変異を含まないものである、項目 3 3 または 3 4 に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 3 6)

前記 F c 部分が、I g G アイソタイプ、例えば、I g G 1 であるか、または I g G アイソタイプ、例えば、I g G 1 に由来する、項目 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 3 7)

I g G 1 m 1 7 , 1 (I g H G 1 * 0 1) を含むか、またはこれに由来する、項目 3 3 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 3 8)

F c R n への結合を増強する前記変異が、

(i) M 4 2 8 L / N 4 3 4 S ;

(i i) M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E ;

(i i i) T 2 5 0 Q / M 4 2 8 L ;

(i v) P 2 5 7 I / Q 3 1 1 I ;

(v) P 2 5 7 I / N 4 3 4 H ;

(v i) D 3 7 6 V / N 4 3 4 H ;

(v i i) T 3 0 7 A / E 3 8 0 A / N 4 3 4 A ; または

(v i i i) (i) ~ (v i i) の任意の組合せ

を含み、

前記 F c 部分のアミノ酸番号付けが、E U 番号付けシステムに従う、

項目 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 3 9)

F c R n への結合を増強する前記変異が、M 4 2 8 L / N 4 3 4 S を含む、項目 3 8 に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 4 0)

F c R への結合を増強する前記変異が、S 2 3 9 D ; I 3 3 2 E ; A 3 3 0 L ; G 2 3 6 A ; またはこれらの任意の組合せを含み、前記 F c 部分のアミノ酸番号付けが、前記 E U 番号付けシステムに従う、項目 3 5 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 4 1)

F c R への結合を増強する前記変異が、

(i) S 2 3 9 D / I 3 3 2 E ;

(i i) S 2 3 9 D / A 3 3 0 L / I 3 3 2 E ;

(i i i) G 2 3 6 A / S 2 3 9 D / I 3 3 2 E ; または

(i v) G 2 3 6 A / A 3 3 0 L / I 3 3 2 E

を含む、項目 4 0 に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 4 2)

F c R への結合を増強する前記変異が、G 2 3 6 A / A 3 3 0 L / I 3 3 2 E を含むか、またはこれからなり、必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片が、S 2 3 9 D を含まず、前記抗体または抗原結合断片が、さらに必要に応じて、2 3 9 位においてナイテ

10

20

30

40

50

イプSを含む、項目40または41に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目43)

前記Fc部分が、前記アミノ酸置換変異：M428L；N434S；G236A；A330L；およびI332Eを含み、必要に応じて、S239Dを含まない、項目33～42のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目44)

配列番号79のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる軽鎖定常領域（CL）を含む、項目1～43のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目45)

配列番号73のアミノ酸配列に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、もしくはこれからなるCH1-CH2-CH3、または次のアミノ酸置換（EU番号付け）：G236A；A330L；I332E；M428L；N434Sのうちの1つもしくは複数を含むそのバリエーションを含む、項目1～44のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目46)

前記CH1-CH2-CH3から、C末端リシンが除去されている、項目45に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目47)

必要に応じてC末端リシンが除去された、配列番号75に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる重鎖（HC）と、(i)配列番号62、58～61、および63～72のうちのいずれか1つに記載されるVLアミノ酸配列ならびに(ii)配列番号79に記載されるCLアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる軽鎖（LC）とを含む、抗体。

(項目48)

前記LCが、配列番号62、66、67、および72のうちのいずれか1つに記載されるVLアミノ酸配列を含む、項目47に記載の抗体。

(項目49)

必要に応じてC末端リシンが除去された、配列番号76に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる重鎖（HC）と、(i)配列番号62、58～61、および63～72のうちのいずれか1つに記載されるVLアミノ酸配列ならびに(ii)配列番号79に記載されるCLアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる軽鎖（LC）とを含む、抗体。

(項目50)

前記LCが、配列番号62、66、67、および72のうちのいずれか1つに記載されるVLアミノ酸配列を含む、項目49に記載の抗体。

(項目51)

必要に応じてC末端リシンが除去された、配列番号77に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる重鎖（HC）と、(i)配列番号62、58～61、および63～72のうちのいずれか1つに記載されるVLアミノ酸配列ならびに(ii)配列番号79に記載されるCLアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる軽鎖（LC）とを含む、抗体。

(項目52)

前記LCが、配列番号62、66、67、および72のうちのいずれか1つに記載されるVLアミノ酸配列を含む、項目51に記載の抗体。

(項目53)

必要に応じてC末端リシンが除去された、配列番号78に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる重鎖（HC）と、(i)配列番号62、58～61、および6

10

20

30

40

50

3 ~ 7 2 のうちのいずれか 1 つに記載される V L アミノ酸配列ならびに (i i) 配列番号 7 9 に記載される C L アミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる軽鎖 (L C) とを含む、抗体。

(項目 5 4)

前記 L C が、配列番号 6 2、6 6、6 7、および 7 2 のうちのいずれか 1 つに記載される V L アミノ酸配列を含む、項目 5 3 に記載の抗体。

(項目 5 5)

前記抗体または抗原結合断片が、H B s A g 遺伝子型 A、B、C、D、E、F、G、H、I、および J、またはこれらの任意の組合せから選択される遺伝子型の H B s A g に結合することが可能である、項目 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片

10

(項目 5 6)

前記抗体または抗原結合断片が、H B V 感染を有する哺乳動物において H B V D N A の血清濃度を低減させることが可能である、項目 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 5 7)

前記抗体または抗原結合断片が、H B V 感染を有する哺乳動物において H B s A g の血清濃度を低減させることが可能である、項目 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 5 8)

前記抗体または抗原結合断片が、H B V 感染を有する哺乳動物において H B e A g の血清濃度を低減させることが可能である、項目 1 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

20

(項目 5 9)

前記抗体または抗原結合断片が、H B V 感染を有する哺乳動物において H B c r A g の血清濃度を低減させることが可能である、項目 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目 6 0)

項目 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の抗体、または抗原結合断片をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド。

30

(項目 6 1)

項目 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の抗体、または抗原結合断片の軽鎖可変領域 (V L) および必要に応じて軽鎖定常ドメイン (C L) をコードするポリヌクレオチド。

(項目 6 2)

前記抗体または抗原結合断片をコードする前記ヌクレオチド配列が、宿主細胞における発現のためにコドン最適化されている、項目 6 0 または 6 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 3)

配列番号 8 9、8 5 ~ 8 8、および 9 0 ~ 9 9 のうちのいずれか 1 つに記載のヌクレオチド配列に対して少なくとも 5 0 % の同一性を有するヌクレオチド配列を含む、項目 6 2 に記載のポリヌクレオチド。

40

(項目 6 4)

(i) 配列番号 8 1 または配列番号 8 2 に記載されるポリヌクレオチド配列、ならびに (i i) 配列番号 8 9、8 5 ~ 8 8、および 9 0 ~ 9 9 のうちのいずれか 1 つまたは複数に記載されるポリヌクレオチド配列を含む、項目 6 0 ~ 6 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 5)

(i) 配列番号 8 3 に記載されるポリヌクレオチド配列、ならびに (i i) 配列番号 8 9、8 5 ~ 8 8、および 9 0 ~ 9 9 のうちのいずれか 1 つまたは複数に記載されるポリヌクレオチド配列を含む、項目 6 0 ~ 6 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 6)

50

(i) 配列番号 8 4 に記載されるポリヌクレオチド配列、ならびに (i i) 配列番号 8 9、8 5 ~ 8 8、および 9 0 ~ 9 9 のうちのいずれか 1 つまたは複数に記載されるポリヌクレオチド配列を含む、項目 6 0 ~ 6 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 7)

項目 6 0 ~ 6 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目 6 8)

レンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクターを含む、項目 6 7 に記載のベクター。

(項目 6 9)

項目 6 0 ~ 6 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドおよび / または項目 6 7 もしくは 6 8 に記載のベクターを含む宿主細胞。 10

(項目 7 0)

(i) 項目 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片；

(i i) 項目 6 0 ~ 6 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；

(i i i) 項目 6 7 もしくは 6 8 に記載のベクター；

(i v) 項目 6 9 に記載の宿主細胞；または

(v) (i) ~ (i v) の任意の組合せ、ならびに

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはキャリアーを含む、医薬組成物。

(項目 7 1) 20

(a)

(i) 項目 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片；

(i i) 項目 6 0 ~ 6 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；

(i i i) 項目 6 7 もしくは 6 8 に記載のベクター；

(i v) 項目 6 9 に記載の宿主細胞；

(v) 項目 7 0 に記載の医薬組成物；または

(v i) (i) ~ (v i) の任意の組合せ

から選択される構成要素；ならびに

(b)

(1) B 型肝炎感染および / もしくは D 型肝炎感染を予防、処置、弱毒化、および / もしくは診断するために前記構成要素を使用するための使用説明書、ならびに / または 30

(2) 前記構成要素を被験体に投与するための手段、例えば、シリンジを含むキット。

(項目 7 2)

(i) ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テルビブジン、テノホビル、もしくはこれらの任意の組合せを必要に応じて含む、ポリメラーゼ阻害剤；

(i i) I F N ベータおよび / もしくは I F N アルファを必要に応じて含む、インターフェロン；

(i i i) 抗 P D - 1 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 P D - L 1 抗体もしくはその抗原結合断片、および / または抗 C T L A 4 抗体もしくはその抗原結合断片を必要に応じて含む、チェックポイント阻害剤； 40

(i v) 刺激性免疫チェックポイント分子のアゴニスト；あるいは

(v) (i) ~ (i v) の任意の組合せ

をさらに含む、項目 7 0 に記載の組成物または項目 7 1 に記載のキット。

(項目 7 3)

前記ポリメラーゼ阻害剤が、ラミブジンを含む、項目 7 2 に記載の組成物またはキット。

(項目 7 4)

項目 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を産生する方法であって、前記抗体または抗原結合断片を産生するのに十分な条件下でかつそのような時間にわたって、項目 6 9 に記載の宿主細胞を培養することを含む、方法。 50

(項目 75)

被験体におけるB型肝炎感染および/またはD型肝炎感染を予防、処置、弱毒化、および/または診断するための医薬の製造における、(i)項目1~59のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片；(ii)項目60~66のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；(iii)項目67もしくは68に記載のベクター；(iv)項目69に記載の宿主細胞；および/または(v)項目70、72、もしくは73に記載の医薬組成物の使用。

(項目 76)

被験体におけるB型肝炎および/またはD型肝炎感染を処置、予防、および/または弱毒化する方法であって、(i)項目1~59のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片；(ii)項目60~66のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；(iii)項目67もしくは68に記載のベクター；(iv)項目69に記載の宿主細胞；および/または(v)項目70、72、もしくは73に記載の医薬組成物、の有効量を前記被験体に投与することを含む、方法。

(項目 77)

(vi)ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テルビブジン、テノホビル、もしくはこれらの任意の組合せを必要に応じて含む、ポリメラーゼ阻害剤；(vii)IFNベータおよび/もしくはIFNアルファを必要に応じて含む、インターフェロン；(viii)抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片、抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片、および/または抗CTLA4抗体もしくはその抗原結合断片を必要に応じて含む、チェックポイント阻害剤；(ix)刺激性免疫チェックポイント分子のアゴニスト；あるいは(x)(vi)~(ix)の任意の組合せ、のうちの1つまたは複数、を、前記被験体に投与することをさらに含む、項目76に記載の方法。

(項目 78)

前記B型肝炎感染が、慢性B型肝炎感染である、項目76または77に記載の方法。

(項目 79)

前記被験体が、肝臓移植を受けた、項目76~78のいずれか一項に記載の方法。

(項目 80)

前記被験体が、B型肝炎に対して免疫されていない、項目76~79のいずれか一項に記載の方法。

(項目 81)

前記被験体が、新生児である、項目76~80のいずれか一項に記載の方法。

(項目 82)

前記被験体が、血液透析を受けているか、または受けた、項目76~81のいずれか一項に記載の方法。

(項目 83)

前記方法が、前記抗体または抗原結合断片を含む医薬組成物の単一用量を前記被験体に投与することを含む、項目76~82のいずれか一項に記載の方法。

(項目 84)

前記医薬組成物の前記単一用量が、2~18mg/kg(被験体体重)の範囲内の前記抗体を含む、項目83に記載の方法。

(項目 85)

前記医薬組成物の前記単一用量が、最大で6mg、最大で10mg、最大で15mg、最大で18mg、最大で25mg、最大で30mg、最大で35mg、最大で40mg、最大で45mg、最大で50mg、最大で55mg、最大で60mg、最大で75mg、最大で90mg、最大で300mg、最大で900mg、もしくは最大で3000mgの前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~3000mgの範囲内、もしくは5mg~3000mgの範囲内、もしくは10mg~3000mgの範囲内、もしくは25mg~3000mgの範囲内、もしくは30mg~3000mgの範囲内、もしくは50mg~

10

20

30

40

50

3000mgの範囲内、もしくは60mg~3000mgの範囲内、もしくは75mg~3000mgの範囲内、もしくは90mg~3000mgの範囲内、もしくは100mg~3000mgの範囲内、もしくは150mg~3000mgの範囲内、もしくは200mg~3000mgの範囲内、もしくは300mg~3000mgの範囲内、もしくは500mg~3000mgの範囲内、もしくは750mg~3000mgの範囲内、もしくは900mg~3000mgの範囲内、もしくは1500mg~3000mgの範囲内、もしくは2000mg~3000mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~900mgの範囲内、もしくは5mg~900mgの範囲内、もしくは10mg~900mgの範囲内、もしくは25mg~900mgの範囲内、もしくは30mg~900mgの範囲内、もしくは50mg~900mgの範囲内、もしくは60mg~900mgの範囲内、もしくは75mg~900mgの範囲内、もしくは90mg~900mgの範囲内、もしくは100mg~900mgの範囲内、もしくは150mg~900mgの範囲内、もしくは200mg~900mgの範囲内、もしくは300mg~900mgの範囲内、もしくは500mg~900mgの範囲内、もしくは750mg~900mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~500mgの範囲内、もしくは5mg~500mgの範囲内、もしくは10mg~500mgの範囲内、もしくは25mg~500mgの範囲内、もしくは30mg~500mgの範囲内、もしくは50mg~500mgの範囲内、もしくは60mg~500mgの範囲内、もしくは75mg~500mgの範囲内、もしくは90mg~500mgの範囲内、もしくは100mg~500mgの範囲内、もしくは150mg~500mgの範囲内、もしくは200mg~500mgの範囲内、もしくは300mg~500mgの範囲内、もしくは400mg~500mgの範囲内の量で前記抗体を含むような量で、前記医薬組成物の前記単一用量が前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~300mgの範囲内、もしくは5mg~300mgの範囲内、もしくは10mg~300mgの範囲内、もしくは25mg~300mgの範囲内、もしくは30mg~300mgの範囲内、もしくは50mg~300mgの範囲内、もしくは60mg~300mgの範囲内、もしくは75mg~300mgの範囲内、もしくは90mg~300mgの範囲内、もしくは100mg~300mgの範囲内、もしくは150mg~300mgの範囲内、もしくは200mg~300mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~200mgの範囲内、もしくは5mg~200mgの範囲内、もしくは10mg~200mgの範囲内、もしくは25mg~200mgの範囲内、もしくは30mg~200mgの範囲内、もしくは50mg~200mgの範囲内、もしくは60mg~200mgの範囲内、もしくは75mg~200mgの範囲内、もしくは90mg~200mgの範囲内、もしくは100mg~200mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~100mgの範囲内、もしくは5mg~100mgの範囲内、もしくは10mg~100mgの範囲内、もしくは25mg~100mgの範囲内、もしくは30mg~100mgの範囲内、もしくは50mg~100mgの範囲内、もしくは60mg~100mgの範囲内、もしくは75mg~100mgの範囲内、もしくは90mg~100mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~25mgの範囲内、もしくは5mg~25mgの範囲内、もしくは10mg~25mgの範囲内、もしくは15mg~25mgの範囲内、もしくは20mg~25mgの範囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1mg~50mgの範囲内、もしくは1mg~25mgの範囲内、もしくは5mg~50mgの範囲内、もしくは5mg~25mgの範囲内、もしくは10~50mgの範囲内、もしくは10~25mgの範囲内、もしくは1~15mgの範囲内、もしくは5mg~15mgの範囲内、もしくは10mg~15mgの範

10

20

30

40

50

囲内の量で前記抗体を含むか、または

前記医薬組成物の前記単一用量が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、505、510、515、520、525、530、535、540、545、550、555、560、565、570、575、580、585、590、595、600、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700、705、710、715、720、725、730、735、740、745、750、755、760、765、770、775、780、785、790、795、800、805、810、815、820、825、830、835、840、845、850、855、860、865、870、875、880、885、890、895、900、905、910、915、920、925、930、935、940、945、950、955、960、965、970、975、980、985、990、995、もしくは1000 mg、またはそれより多くの前記抗体を含むか、または

10

20

前記医薬組成物の前記単一用量が、3000 mg未満、2500 mg未満、2000 mg未満、1500 mg未満、1000 mg未満、900 mg未満、500 mg未満、300 mg未満、200 mg未満、100 mg未満、90 mg未満、75 mg未満、50 mg未満、25 mg未満、もしくは10 mg未満であるが、1 mgよりも多い、2 mgよりも多い、3 mgよりも多い、4 mgよりも多い、もしくは5 mgよりも多い量で前記抗体を含む、

項目83または84に記載の方法。

30

(項目86)

前記医薬組成物の前記単一用量が、100 mg/mL ~ 200 mg/mLの範囲内の濃度、例えば、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL、160 mg/mL、170 mg/mL、180 mg/mL、190 mg/mL、または200 mg/mL、好ましくは150 mg/mLで前記抗体を含む、項目83 ~ 85のいずれか一項に記載の方法。

(項目87)

前記医薬組成物の前記単一用量が、約75 mgの前記抗体を含む、項目83 ~ 86のいずれか一項に記載の方法。

(項目88)

前記医薬組成物の前記単一用量が、約90 mgの前記抗体を含む、項目83 ~ 87のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目89)

前記医薬組成物の前記単一用量が、最大で300 mgの前記抗体を含む、項目83 ~ 88のいずれか一項に記載の方法。

(項目90)

前記医薬組成物の前記単一用量が、最大で900 mgの前記抗体を含む、項目83 ~ 89のいずれか一項に記載の方法。

(項目91)

前記医薬組成物の前記単一用量が、最大で3,000 mgの前記抗体を含む、項目83

50

～ 90 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 92)

前記方法が、前記単一用量を皮下注射によって投与することを含み、必要に応じて、前記単一用量が、6 mg の前記抗体または 18 mg の前記抗体を含むか、またはこれらからなる、項目 83 ～ 91 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 93)

前記方法が、前記単一用量を静脈内注射によって投与することを含む、項目 83 ～ 92 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 94)

前記医薬組成物が、水、必要に応じて USP 水をさらに含む、項目 83 ～ 93 のいずれか一項に記載の方法。 10

(項目 95)

前記医薬組成物が、前記医薬組成物中に、ヒスチジンを、必要に応じて、10 mM ～ 40 mM の範囲内の濃度、例えば、20 mM でさらに含む、項目 83 ～ 94 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 96)

前記医薬組成物が、二糖、例えば、スクロースを、必要に応じて、5%、6%、7%、8%、または 9%、好ましくは約 7% (w/v) でさらに含む、項目 83 ～ 95 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 97)

前記医薬組成物が、界面活性剤またはトリブロックコポリマー、必要に応じて、ポリソルベートまたはポロクサマー - 188、好ましくはポリソルベート 80 (PS80) をさらに含む、必要に応じて、前記ポリソルベートまたはポロクサマー - 188 が、0.01% ～ 0.05% (w/v) の範囲内、好ましくは 0.02% (w/v) で存在する、項目 83 ～ 96 のいずれか一項に記載の方法。 20

(項目 98)

前記医薬組成物が、5.8 ～ 6.2 の範囲内の、5.9 ～ 6.1 の範囲内の、または 5.8 の、5.9 の、6.0 の、6.1 の、もしくは 6.2 の pH を有する、項目 83 ～ 97 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 99)

前記医薬組成物が、 30

(i) 150 mg/mL の前記抗体；

(ii) USP 水；

(iii) 20 mM ヒスチジン；

(iv) 7% スクロース；および

(v) 0.02% PS80

を含み、前記医薬組成物が、6 の pH を含む、項目 98 に記載の方法。

(項目 100)

前記被験体が成体である、項目 83 ～ 99 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 101)

前記被験体が、18 歳 ～ 65 歳の範囲内である、項目 100 に記載の方法。 40

(項目 102)

前記被験体が、40 kg ～ 125 kg の体重である、および/または前記被験体が、 $18 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ のボディマスインデックス (BMI) を有する、項目 83 ～ 101 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 103)

前記被験体が、例えば、2 回の機会にわたる陽性血清 HBsAg、HBV DNA、および/または HBeAg によって定義される慢性 HBV 感染を有し、前記 2 回の機会が、少なくとも 6 か月離れている、項目 83 ～ 102 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 104)

前記被験体が、肝硬変を有さない、項目 83 ~ 103 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 105)

肝硬変の非存在が、
Fibros can 評価 (例えば、前記医薬組成物の前記単一用量を投与する前 6 か月以内の) ; または

肝臓生検 (例えば、前記医薬組成物の前記単一用量を投与する前 12 か月以内の) によって決定され、

好ましくは、肝硬変の非存在が、Metavir F3 線維症の非存在または F4 肝硬変の非存在によって決定される、
項目 104 に記載の方法。

(項目 106)

前記被験体が、ヌクレオシ(チ)ド逆転写酵素阻害剤 (NRTI) を、必要に応じて、前記単一用量が投与される前 120 日以内、さらに必要に応じて、60 日以内に受けた、項目 83 ~ 105 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 107)

前記 NRTI が、テノホビル ; テノホビルジソプロキシル (例えば、テノホビルジソプロキシル (disproxil) フマル酸塩) ; テノホビルアラフェナミド ; エンテカビル ; ラミブジン ; アデホビル ; および アデホビルジピボキシルのうちの 1 つまたは複数を含む、項目 106 に記載の方法。

(項目 108)

前記被験体が、前記単一用量が投与されるより 28 日以下前に、100 IU/mL 未満の血清 HBV DNA 濃度を有する、項目 83 ~ 107 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 109)

前記被験体が、前記単一用量が投与される前に、3,000 IU/mL 未満の血清 HBsAg 濃度を有し、必要に応じて、前記単一用量が投与される前に、1,000 IU/mL 未満の血清 HBsAg 濃度を有する、項目 83 ~ 108 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 110)

前記被験体が、前記単一用量が投与されるより 28 日以下前に、3,000 IU/mL よりも高いまたはそれと等しい血清 HBsAg 濃度を有し、必要に応じて、前記単一用量が投与されるより 28 日以下前に、1,000 IU/mL よりも高いまたはそれと等しい血清 HBsAg 濃度を有する、項目 83 ~ 109 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 111)

前記被験体が、前記単一用量が投与されるより 28 日以下前に、HBe-抗原 (HBeAg) 陰性であった、項目 83 ~ 110 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 112)

前記被験体が、前記単一用量が投与されるより 28 日以下前に、抗 HB 抗体について陰性であった、項目 83 ~ 111 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 113)

前記被験体が、前記単一用量の投与の前に、

(i) 線維症を有さない、および / もしくは肝硬変を有さない ; ならびに / または
(ii) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) < 2 x 正常上限 (ULN) を有する、

項目 83 ~ 112 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 114)

前記単一用量の投与の 56 日後に、前記被験体が、前記単一用量の投与の 0 日 ~ 28 日前の前記被験体の血清 HBsAg と比較して、血清 HBsAg (例えば、Abbott ARCHITECT アッセイを使用して決定される、例えば、血清中の HBsAg の濃度) における 2 分の 1 未満の低減を有する、項目 83 ~ 113 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 115)

10

20

30

40

50

前記単一用量の投与後に（例えば、前記単一用量の投与の56日後に）、前記被験体が、
 (i) 参照被験体と比較して、HBVの低減したもしくは重症度が低い肝内伝播を有する；および/または

(ii) HBVに対する適応免疫応答を含む、
 項目83～114のいずれか一項に記載の方法。

(項目116)

前記被験体が男性である、項目83～115のいずれか一項に記載の方法。

(項目117)

前記被験体が女性である、項目83～115のいずれか一項に記載の方法。

(項目118)

100 mg/mL～200 mg/mLの範囲の濃度、例えば、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL、160 mg/mL、170 mg/mL、180 mg/mL、190 mg/mL、または200 mg/mL、好ましくは150 mg/mLの、項目1～59のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片、および

薬学的に許容されるキャリアー、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物。

(項目119)

前記医薬組成物が、最大で6 mg、最大で18 mg、最大で75 mg、最大で90 mg、最大で300 mg、最大で900 mg、または最大で3000 mgの前記抗体を含む、
 項目118に記載の医薬組成物。

(項目120)

前記医薬組成物が、約75 mgの前記抗体を含む、項目118または119に記載の医薬組成物。

(項目121)

前記医薬組成物が、約90 mgの前記抗体を含む、項目118または119に記載の医薬組成物。

(項目122)

前記医薬組成物が、約300 mgの前記抗体を含む、項目118または119に記載の医薬組成物。

(項目123)

前記医薬組成物が、約900 mgの前記抗体を含む、項目118または119に記載の医薬組成物。

(項目124)

前記医薬組成物が、約3,000 mgの前記抗体を含む、項目118または119に記載の医薬組成物。

(項目125)

前記医薬組成物が、水、必要に応じてUSP水を含む、項目118～124のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目126)

前記医薬組成物が、前記医薬組成物中に、ヒスチジンを、必要に応じて、10 mM～40 mMの濃度、例えば、20 mMで含む、項目118～125のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目127)

前記医薬組成物が、二糖、例えば、スクロースを、必要に応じて、5%、6%、7%、8%、または9%、好ましくは約7% (w/v) で含む、項目118～126のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目128)

前記医薬組成物が、界面活性剤、必要に応じて、ポリソルベート、好ましくはポリソルベート80 (PS80) を含み、必要に応じて、前記ポリソルベートが、0.01%～0

10

20

30

40

50

0.5% (w/v) の範囲内、好ましくは 0.02% (w/v) で存在する、項目 118 ~ 127 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 129)

前記医薬組成物が、5.8 ~ 6.2 の範囲の、5.9 ~ 6.1 の範囲の、または 5.8 の、5.9 の、6.0 の、6.1 の、もしくは 6.2 の pH を有する、項目 118 ~ 128 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 130)

前記医薬組成物が、
 (i) 150 mg/mL の前記抗体；
 (ii) USP 水；
 (iii) 20 mM ヒスチジン；
 (iv) 7% スクロース；および
 (v) 0.02% PS 80

を含み、前記医薬組成物が、6 の pH を含む、項目 118 ~ 129 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 131)

前記単一用量の投与後に、前記被験体の血清 HBsAg が、ベースラインと比較して、 $1.0 \log^{-1.0}$ IU/mL、 $1.5 \log^{-1.0}$ IU/mL、またはそれよりも大きく低減され、必要に応じて、前記低減が、前記単一用量の投与後に、1、2、3、4、5、6、7、8 日間にわたって、またはそれより長く持続する、項目 83 ~ 117 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 132)

前記単一用量の投与後に、前記被験体の血清 HBsAg が、ベースラインと比較して、少なくとも 8、少なくとも 15、少なくとも 22、または少なくとも 29 日間にわたって低減される、項目 83 ~ 117 および 131 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 133)

B 型肝炎および / または D 型肝炎感染の *in vitro* 診断のための方法であって、
 (i) 被験体由来の試料を、項目 1 ~ 59 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること；および

(ii) 抗原と前記抗体とを含む複合体、または抗原と前記抗原結合断片とを含む複合体を検出すること
 を含む、方法。

(項目 134)

前記試料が、前記被験体から単離された血液を含む、項目 133 に記載の方法。

(項目 135)

抗 B 型肝炎および / または抗 D 型肝炎ワクチン中の正確な立体構造にあるエピトープの存在または非存在を検出するための方法であって、

(i) 前記ワクチンを、項目 1 ~ 59 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること；および

(ii) 抗原と前記抗体とを含む複合体、または抗原と前記抗原結合断片とを含む複合体が形成されたかどうかを決定すること
 を含む、方法。

(項目 136)

前記医薬組成物が、
 (i) G236A / A330L / I332E を含まない Fc 部分を含む参照ポリペプチドと比較して、ヒト Fc RIIIA、ヒト Fc RIIIA、またはその両方への増強された結合を有し、前記ヒト Fc RIIIA が、必要に応じて、H131 もしくは R131 である、および / または前記ヒト Fc RIIIA が、必要に応じて、F158 もしくは V158 である；

(ii) G236A / A330L / I332E を含まない Fc 部分を含む参照ポリペ

10

20

30

40

50

チドと比較して、ヒトFc RIIBへの低減された結合を有する；

(iii)ヒトFc RIIBに結合しない；

(iv)G236A/A330L/I332Eを含まないFc部分を含む参照ポリペプチドと比較して、ヒトC1qへの低減された結合を有する；

(v)ヒトC1qに結合しない；

(vi)G236A/A330L/I332Eを含まないFc部分を含む参照ポリペプチドよりも高い程度まで、Fc RIIA、ヒトFc RIIIA、またはその両方を活性化し、前記ヒトFc RIIAが、必要に応じて、H131もしくはR131である、および/または前記ヒトFc RIIIAが、必要に応じて、F158もしくはV158である；

10

(vii)ヒトFc RIIBを活性化しない；

(viii)G236A/A330L/I332Eを含まないFc部分を含む参照ポリペプチドよりも高い程度まで、HBsAgの存在下でヒトナチュラルキラー(NK)細胞を活性化し、前記参照ポリペプチドが、必要に応じて、HB Ag、必要に応じてHBs Agに結合する抗体である；

(ix)HBsAg-Y100C/P120T、HBsAg-P120T、HBsAg-P120S/S143L、HBsAg-C121S、HBsAg-R122D、HBsAg-R122I、HBsAg-T123N、HBsAg-Q129H、HBsAg-Q129L、HBsAg-M133H、HBsAg-M133L、HBsAg-M133T、HBsAg-K141E、HBsAg-P142S、HBsAg-S143K、HBsAg-D144A、HBsAg-G145R、HBsAg-N146A、またはこれらの任意の組合せを含むHBsAgパリアントに結合することが可能である；ならびに/あるいは

20

(x)HBsAgに結合し、G236A/A330L/I332Eを含まないFc部分を含む参照抗体もしくは抗原結合断片と比較して、HBsAg-Y100C/P120T、HBsAg-P120T、HBsAg-P120S/S143L、HBsAg-C121S、HBsAg-R122D、HBsAg-R122I、HBsAg-T123N、HBsAg-Q129H、HBsAg-Q129L、HBsAg-M133H、HBsAg-M133L、HBsAg-M133T、HBsAg-K141E、HBsAg-P142S、HBsAg-S143K、HBsAg-D144A、HBsAg-G145R、HBsAg-N146A、またはこれらの任意の組合せを含むHBsAgパリアントへの改善された結合を有する、

30

項目1~59のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目137)

慢性HBV感染を処置することを必要とする被験体における慢性HBV感染を処置する方法であって、

HBV抗原負荷を低減させる薬剤を前記被験体に投与すること；および

項目1~59のいずれか一項からの抗HBV抗体を前記被験体に投与することを含む、方法。

(項目138)

慢性HBV感染を処置することを必要とする被験体における慢性HBV感染を処置する方法であって、

HBV遺伝子発現の阻害剤を前記被験体に投与すること；および

項目1~59のいずれか一項からの抗HBV抗体を前記被験体に投与することを含む、方法。

40

(項目139)

RNAi剤が、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号116のヌクレオチド1579~1597から3ヌクレオチド以下異なる少なくとも15連続するヌクレオチドを含む、項目137または138に記載の方法。

(項目140)

50

前記RNAi剤が、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号116のヌクレオチド1579～1597を含む、項目137～139のいずれか一項に記載の方法。

(項目141)

前記RNAi剤の少なくとも1つの鎖が、少なくとも1ヌクレオチドの3'オーバーハングを含む、項目137～140のいずれか一項に記載の方法。

(項目142)

前記RNAi剤の少なくとも1つの鎖が、少なくとも2ヌクレオチドの3'オーバーハングを含む、項目137～140のいずれか一項に記載の方法。

(項目143)

前記RNAi剤の前記二本鎖領域が、15～30ヌクレオチド対の長さである、項目137～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目144)

前記RNAi剤の前記二本鎖領域が、17～23ヌクレオチド対の長さである、項目137～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目145)

前記RNAi剤の前記二本鎖領域が、17～25ヌクレオチド対の長さである、項目137～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目146)

前記RNAi剤の前記二本鎖領域が、23～27ヌクレオチド対の長さである、項目137～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目147)

前記RNAi剤の前記二本鎖領域が、19～21ヌクレオチド対の長さである、項目137～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目148)

前記RNAi剤の前記二本鎖領域が、21～23ヌクレオチド対の長さである、項目137～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目149)

前記RNAi剤の各鎖が、15～30ヌクレオチドを有する、項目137～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目150)

前記RNAi剤の各鎖が、19～30ヌクレオチドを有する、項目137～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目151)

前記RNAi剤が、siRNAである、項目137～150のいずれか一項に記載の方法。

(項目152)

前記siRNAが、HBsAgタンパク質、HBcAgタンパク質、およびHBxタンパク質、またはHBV DNAポリメラーゼタンパク質をコードするHBV転写物の発現を阻害する、項目151に記載の方法。

(項目153)

前記siRNAが、P遺伝子、NC_{003977.2}のヌクレオチド2309～3182および1～1625；S遺伝子(L、M、およびSタンパク質をコードする)、NC_{003977.2}のヌクレオチド2850～3182および1～837；HBx、NC_{003977.2}のヌクレオチド1376～1840；またはC遺伝子、NC_{003977.2}のヌクレオチド1816～2454、によってコードされる標的の少なくとも15連続するヌクレオチドに結合する、項目151または項目152に記載の方法。

(項目154)

前記siRNAの前記アンチセンス鎖が、5'-UGUGAAGCGAAGUGCACACUU-3'(配列番号119)のヌクレオチド配列の少なくとも15連続するヌクレ

10

20

30

40

50

オチドを含む、項目 1 5 1 または項目 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 5 5)

前記 s i R N A の前記アンチセンス鎖が、5' - U G U G A A G C G A A G U G C A C A C U U - 3' (配列番号 1 1 9) のヌクレオチド配列の少なくとも 1 9 連続するヌクレオチドを含む、項目 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 5 6)

前記 s i R N A の前記アンチセンス鎖が、5' - U G U G A A G C G A A G U G C A C A C U U - 3' (配列番号 1 1 9) のヌクレオチド配列を含む、項目 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 5 7)

前記 s i R N A の前記アンチセンス鎖が、5' - U G U G A A G C G A A G U G C A C A C U U - 3' (配列番号 1 1 9) のヌクレオチド配列からなる、項目 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記 s i R N A の前記センス鎖が、5' - G U G U G C A C U U C G C U U C A C A - 3' (配列番号 1 1 8) のヌクレオチド配列を含む、項目 1 5 4 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 9)

前記 s i R N A の前記センス鎖が、5' - G U G U G C A C U U C G C U U C A C A - 3' (配列番号 1 1 8) のヌクレオチド配列からなる、項目 1 5 4 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 0)

前記 s i R N A の前記アンチセンス鎖が、5' - U A A A A U U G A G A G A A G U C C A C C A C - 3' (配列番号 1 2 1) のヌクレオチド配列の少なくとも 1 5 連続するヌクレオチドを含む、項目 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

前記 s i R N A の前記アンチセンス鎖が、5' - U A A A A U U G A G A G A A G U C C A C C A C - 3' (配列番号 1 2 1) のヌクレオチド配列の少なくとも 1 9 連続するヌクレオチドを含む、項目 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

前記 s i R N A の前記アンチセンス鎖が、5' - U A A A A U U G A G A G A A G U C C A C C A C - 3' (配列番号 1 2 1) のヌクレオチド配列を含む、項目 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記 s i R N A の前記アンチセンス鎖が、5' - U A A A A U U G A G A G A A G U C C A C C A C - 3' (配列番号 1 2 1) のヌクレオチド配列からなる、項目 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 6 4)

前記 s i R N A の前記センス鎖が、5' - G G U G G A C U U C U C U C A A U U U U A - 3' (配列番号 1 2 0) のヌクレオチド配列を含む、項目 1 5 4 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 5)

前記 s i R N A の前記センス鎖が、5' - G G U G G A C U U C U C U C A A U U U U A - 3' (配列番号 1 2 0) のヌクレオチド配列からなる、項目 1 5 4 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法、使用のための組成物、または使用。

(項目 1 6 6)

前記センス鎖のヌクレオチドの実質的に全ておよび前記アンチセンス鎖のヌクレオチドの実質的に全てが、改変ヌクレオチドであり、

前記センス鎖が、3' 末端において結合されるリガンドにコンジュゲートされる、項目 1 5 1 ~ 1 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

シトール改変ヌクレオチド、シクロヘキセニル改変ヌクレオチド、ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、5'-リン酸を含むヌクレオチド、アデノシン-グリコール核酸、または5'-リン酸模倣物を含むヌクレオチドである、項目151~169のいずれか一項に記載の方法。

(項目171)

前記*siRNA*が、リン酸骨格改変、2'リボース改変、5'三リン酸改変、または*GalNAc*コンジュゲーション改変を含む、項目151~169のいずれか一項に記載の方法。

(項目172)

前記リン酸骨格改変が、ホスホロチオエート結合を含む、項目171に記載の方法。

10

(項目173)

前記2'リボース改変が、フルオロまたは-O-メチル置換を含む、項目171または項目172に記載の方法。

(項目174)

前記*siRNA*が、5'-*gsusguGfcAfCfUfucgcuucacacAL96-3'* (配列番号122)を含むセンス鎖および5'-*usGfsugaAfGfGfaaguGfcAfcacsusu-3'* (配列番号123)を含むアンチセンス鎖を有し、

式中、*a*、*c*、*g*、および*u*が、それぞれ2'-O-メチルアデノシン-3'-リン酸、2'-O-メチルシチジン-3'-リン酸、2'-O-メチルグアノシン-3'-リン酸、および2'-O-メチルウリジン-3'-リン酸であり；

Af、*Cf*、*Gf*、および*Uf*が、それぞれ2'-フルオロアデノシン-3'-リン酸、2'-フルオロシチジン-3'-リン酸、2'-フルオログアノシン-3'-リン酸、および2'-フルオロウリジン-3'-リン酸であり；

*s*が、ホスホロチオエート連結であり；

*L96*が、N-[トリス(*GalNAc*-アルキル)-アミドデカノイル]-4-ヒドロキシプロピノールである

項目151~159および166~173のいずれか一項に記載の方法。

(項目175)

前記*siRNA*が、5'-*gsusguGfcAfCfUfucgcuucacacAL96-3'* (配列番号124)を含むセンス鎖および5'-*usGfsuga(Agn)GfGfaaguGfcAfcacsusu-3'* (配列番号125)を含むアンチセンス鎖を有し、

式中、*a*、*c*、*g*、および*u*が、それぞれ2'-O-メチルアデノシン-3'-リン酸、2'-O-メチルシチジン-3'-リン酸、2'-O-メチルグアノシン-3'-リン酸、および2'-O-メチルウリジン-3'-リン酸であり；

Af、*Cf*、*Gf*、および*Uf*が、それぞれ2'-フルオロアデノシン-3'-リン酸、2'-フルオロシチジン-3'-リン酸、2'-フルオログアノシン-3'-リン酸、および2'-フルオロウリジン-3'-リン酸であり；

(*Agn*)が、アデノシン-グリコール核酸(*GNA*)であり；

40

*s*が、ホスホロチオエート連結であり；

*L96*が、N-[トリス(*GalNAc*-アルキル)-アミドデカノイル]-4-ヒドロキシプロピノールである、

項目151~159および166~173のいずれか一項に記載の方法。

(項目176)

前記*siRNA*が、5'-*gsusgugaCfuUfCfUfucacAfUfuuuaL96-3'* (配列番号126)を含むセンス鎖および5'-*usAfsaaaUfUGfAfgagaAfGufccaccsasasc-3'* (配列番号127)を含むアンチセンス鎖を有し、

式中、*a*、*c*、*g*、および*u*が、それぞれ2'-O-メチルアデノシン-3'-リン酸、

50

2' - O - メチルシチジン - 3' - リン酸、2' - O - メチルグアノシン - 3' - リン酸、および2' - O - メチルウリジン - 3' - リン酸であり；

A f、C f、G f、およびU fが、それぞれ2' - フルオロアデノシン - 3' - リン酸、2' - フルオロシチジン - 3' - リン酸、2' - フルオログアノシン - 3' - リン酸、および2' - フルオロウリジン - 3' - リン酸であり；

s が、ホスホロチオエート連結であり；

L 9 6 が、N - [トリス (G a l N A c - アルキル) - アミドデカノイル] - 4 - ヒドロキシプロピノールである、

項目 1 5 1 ~ 1 5 3 および 1 6 0 ~ 1 7 3 のいずれか一項に記載の方法、使用のための組成物、または使用。

(項目 1 7 7)

前記被験体がヒトであり、RNA i 剤または si RNA の治療有効量が前記被験体に投与され；前記 RNA i 剤または si RNA の前記有効量が、約 1 m g / k g ~ 約 8 m g / k g である、項目 1 3 7 ~ 1 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 8)

前記 RNA i 剤または si RNA が、1 日 2 回、1 日 1 回、2 日毎、3 日毎、1 週間に 2 回、1 週間に 1 回、1 週間おき、4 週間毎、または 1 か月に 1 回、前記被験体に投与される、項目 1 3 7 ~ 1 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 9)

前記 RNA i 剤または si RNA が、4 週間毎に前記被験体に投与される、項目 1 3 7 ~ 1 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 0)

各々が HBV 遺伝子に指向される 2 つの si RNA が投与され、第 1 の si RNA が、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 0、または配列番号 1 2 6 を含むアンチセンス鎖を有し；第 2 の si RNA が、配列番号 1 1 6 のヌクレオチド 2 8 5 0 ~ 3 1 8 2 の少なくとも 1 5 連続するヌクレオチドを含むセンス鎖を有する si RNA を含む、項目 1 5 1 ~ 1 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 1)

HBV 遺伝子に指向される 2 つの si RNA が投与され、前記 2 つの si RNA が、HBV X 遺伝子に指向される si RNA および HBV S 遺伝子に指向される si RNA を含む、項目 1 5 1 ~ 1 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 2)

各々が HBV 遺伝子に指向される 2 つの si RNA が投与され、第 1 の si RNA が、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、または配列番号 1 2 5 を含むアンチセンス鎖を有し；第 2 の si RNA が、配列番号 1 2 1 または配列番号 1 2 7 を含むアンチセンス鎖を有する、項目 1 5 1 ~ 1 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 3)

第 1 の si RNA が、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 2、または配列番号 1 2 4 を含むセンス鎖を有し；第 2 の si RNA が、配列番号 1 2 0 または配列番号 1 2 6 を含むセンス鎖を有する、項目 1 8 1 に記載の方法。

(項目 1 8 4)

前記 2 つの si RNA が同時に投与される、項目 1 7 9 ~ 1 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 5)

ヌクレオチド (シ) ドアナログを前記被験体に投与することをさらに含むか、または前記被験体がヌクレオチド (シ) ドアナログもまた投与される、項目 1 3 7 ~ 1 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 6)

前記ヌクレオチド (シ) ドアナログが、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (T D F)、テノホビルアラフェナミド (T A F)、ラミブジン、アデホビルジピボキシル、エンテ

10

20

30

40

50

カビル (E T V)、テルビブジン、 A G X - 1 0 0 9、エムトリシタピン (F T C)、ク
レブジン、リトナビル、ジピボキシル、ロブカビル、ファミビル、 N - アセチル - システ
イン (N A C)、 P C 1 3 2 3、 t h e r a d i g m - H B V、サイモシン - アルファ、
およびガンシクロビル、ベシホビル (b e s i f o v i r) (A N A - 3 8 0 / L B - 8
0 3 8 0)、またはテノホビル - エキサリアデス (t e n o f v i r - e x a l i a d e
s) (T L X / C M X 1 5 7) である、項目 1 8 5 に記載の方法、使用のための組成物、
または使用。

10

20

30

40

50