

【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29年3月30日(2017.3.30)

【公表番号】特表2016-512554(P2016-512554A)

【公表日】平成28年4月28日(2016.4.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-026

【出願番号】特願2016-501801(P2016-501801)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/00	(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 N	15/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/155	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/10	
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	15/00	Z N A
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 N	15/00	C
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1

A 6 1 K	39/155
A 6 1 K	31/713
A 6 1 K	48/00
A 6 1 K	39/39
A 6 1 P	29/00
C 1 2 P	21/08

【手続補正書】**【提出日】**平成29年2月27日(2017.2.27)**【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】**

呼吸器合胞体ウイルスFタンパク質(RSV-F)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性断片であって、前記抗体は下記特徴：

(a) 完全ヒトモノクローナル抗体である；

(b) 配列番号354の約161位～約188位のアミノ酸残基を含むアミノ酸配列と相互作用する；

(c) 配列番号354の173位のセリン、もしくは配列番号354の174位のスレオニンのいずれかと、または配列番号354の173位のセリン及び配列番号354の174位のスレオニンの両者と相互作用する；

(d) 呼吸器合胞体ウイルスサブタイプA及びサブタイプB系統をインビトロで中和できる；

(e) RSV感染の動物モデルにおいて、鼻及び／または肺のウイルス量をインビボで有意に低減する能力を示す；または

(f) ウィルスの細胞への融合を阻害する；

のうちの1以上を有する、前記単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項2】

請求項1に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片であって：

(a) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号354の約161位～約188位のアミノ酸残基を含むアミノ酸配列と相互作用し、任意に前記抗体は、呼吸器合胞体ウイルスサブタイプA及び／またはサブタイプB系統をインビトロ及びインビボで中和する完全ヒトモノクローナル抗体である；

(b) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、約0.05mg/kg～約0.15mg/kgの用量で投与した場合に、マウスRSV感染モデルにおいて肺のウイルス量を有意に低減する能力を示す；

(c) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、約0.62mg/kg～約5.0mg/kgの用量で投与した場合に、コットンラットRSV感染モデルにおいて、パリビズマブ(palivizumab)と比べて対数値で1～2高い鼻及び／または肺のウイルス力価の減少度を示す；

(d) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、マウスRSVサブタイプA感染モデルにおいて投与した場合に約0.15mg/kg以下のED₉₉を示す；

(e) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、コットンラットRSVサブタイプA感染モデルにおいて投与した場合に約0.62mg/kg以下のED₉₉を示す；

(f) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、コットンラットRSVサブタイプB感染モデルにおいて投与した場合に約2.5mg/kg以下のED₉₉を示す；

(g) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、パリビズマブまたはモタビズマブ(m

o t a v i z u m a b) の E D₉₉よりも約 2 ~ 3 倍低い E D₉₉を示す；

(h) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、1種以上の R S V サブタイプ A 実験室株に対してパリビズマブよりも約 15 ~ 17 倍向上した中和力を示すか、または、1種以上の R S V サブタイプ A 臨床株に対してパリビズマブよりも約 10 ~ 22 倍向上した中和力を示す；

(i) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、1種以上の R S V サブタイプ B 実験室株に対してパリビズマブよりも約 2 ~ 5 倍向上した中和力を示す

(j) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、1種以上の R S V サブタイプ A 実験室株またはサブタイプ A 臨床株に対して A M - 22 よりも約 0.5 ~ 2 倍向上した中和力を示す；

(k) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、1種以上の R S V サブタイプ B 実験室株に対して A M - 22 よりも約 2.5 ~ 17 倍向上した中和力を示す；及び / または

(l) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、表面プラズモン共鳴による測定値で $1.0 \times 10^{-7} \text{M}$ ~ $6.0 \times 10^{-10} \text{M}$ の K_D で R S V - F と特異的に結合する；前記単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片であって：

(a) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322 及び 338 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 (H C V R) を含む；

(b) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330 及び 346 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 (L C V R) を含む；及び / または

(c) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 2 / 10、18 / 26、34 / 42、50 / 58、66 / 74、82 / 90、98 / 106、114 / 122、130 / 138、146 / 154、162 / 170、178 / 186、194 / 202、210 / 218、226 / 234、242 / 250、258 / 266、274 / 282、290 / 298、306 / 314、322 / 330 及び 338 / 346 からなる群より選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペア、好ましくは 274 / 282 及び 338 / 346 からなる群より選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペア、を含む；前記単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 4】

R S V - F に特異的に結合する単離されたヒト抗体またはその抗原結合性断片であって、前記抗体は：

(a) 配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322 及び 338 からなる群より選択される重鎖可変領域 (H C V R) アミノ酸配列中に含まれる 3 つの重鎖 C D R (H C D R 1、H C D R 2 及び H C D R 3) を含み、かつ、配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330 及び 346 からなる群より選択される軽鎖可変領域 (L C V R) アミノ酸配列中に含まれる 3 つの軽鎖 C D R (L C D R 1、L C D R 2 及び L C D R 3) を含む；または

(b) (i) 配列番号 8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、及び 344 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；及び

(i i) 配列番号 16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、30

4、320、336及び352からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR3ドメイン

を含み、任意にさらに：

(iii) 配列番号4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324及び340からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR1ドメイン；

(iv) 配列番号6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326及び342からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR2ドメイン；

(v) 配列番号12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332及び348からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン；及び

(vi) 配列番号14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334及び350からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン

を含む、前記単離されたヒト抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項5】

配列番号2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330及び338/346からなる群より選択される重鎖・軽鎖配列ペアを含む抗体または抗原結合性断片と、RSV-Fへの特異的結合に関して競合する、またはRSV-F上の同一エピトープに結合する、単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項6】

請求項1～5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性断片であって：

(a) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号355及び356からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸配列と相互作用する；

(b) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号354の161番～188番残基のうちの少なくとも1の残基と相互作用する；

(c) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号355または配列番号356中の少なくとも1の残基と相互作用する；または

(d) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号354の173位のセリン、もしくは配列番号354の174位のスレオニンのいずれかと、または配列番号354の173位のセリン及び配列番号354の174位のスレオニンの両者と相互作用する；前記単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項7】

請求項2の(a)に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、

配列番号274の重鎖可変領域(HCVR)アミノ酸配列中に含まれる3つの重鎖CDR(HCDR1、HCDR2及びHCDR3)と、配列番号282の軽鎖可変領域(LCVR)アミノ酸配列中に含まれる3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2及びLCDR3)とを含み、任意に前記単離された抗体またはその抗原結合性断片は：

- (a) 配列番号276のアミノ酸配列を含むHCDR1ドメイン；
- (b) 配列番号278のアミノ酸配列を含むHCDR2ドメイン；
- (c) 配列番号280のアミノ酸配列を含むHCDR3ドメイン；
- (d) 配列番号284のアミノ酸配列を含むLCDR1ドメイン；

(e) 配列番号 286 のアミノ酸配列を含む L C D R 2 ドメイン；及び
 (f) 配列番号 288 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 ドメイン
 を含み、そして好ましくは：

(i) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 355 及び 356 からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸配列と相互作用する；

(ii) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 354 の 161 番～188 番残基のうちの少なくとも 1 のアミノ酸残基と相互作用する；

(iii) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 355 または配列番号 356 中の少なくとも 1 のアミノ酸残基と相互作用する；または

(iv) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 354 の 173 位のセリン、もしくは配列番号 354 の 174 位のスレオニンのいずれかと、または配列番号 354 の 173 位のセリン及び配列番号 354 の 174 位のスレオニンの両者と相互作用する；

前記単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 8】

R S V - F への結合に関してパリビズマブ、または A M - 22 と交差競合しない、請求項 1～4 のいずれかに記載の単離された抗体。

【請求項 9】

配列番号 354 の 255 番アミノ酸残基から 276 番アミノ酸残基までの R S V - F 上のエピトープに結合しない、請求項 1～4、7 または 8 のいずれかに記載の単離されたヒト抗体。

【請求項 10】

請求項 1～9 のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合性断片をコードする単離された核酸分子；前記核酸分子を含む発現ベクター；または、前記発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 11】

呼吸器合胞体ウイルス (R S V) 感染、または R S V 感染に関連する少なくとも 1 種の症状を予防または治療する方法において使用するための、請求項 1～9 のいずれかに記載の抗体もしくはその抗原結合性断片、または請求項 1～9 のいずれかに記載の抗体もしくはその抗原結合性断片を含む組成物であって、前記方法は、それを必要とする患者に対し、R S V 感染が防止されるように、または該感染に関連する少なくとも 1 種の症状が、数もしくは重症度において緩和もしくは低減されるように投与することを含む、前記抗体もしくはその抗原結合性断片または前記組成物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片、または組成物であって：

(a) 前記投与の結果、患者において反復性の喘鳴が予防される；

(b) 前記投与の結果、子供において R S V 関連喘息が予防される；

(c) R S V 感染がサブタイプ A またはサブタイプ B 呼吸器合胞体ウイルスによって生じる；

(d) 前記それを必要とする患者が、R S V 感染を得るリスクが高い患者、または基礎疾患もしくは既存の症状に起因してより深刻な R S V 感染を経験するおそれのある患者であり；任意に前記患者は、早期産児、正期産児、基礎疾患（例えば先天性心疾患、慢性肺疾患、囊胞性線維症、免疫不全症、神経筋疾患）を有するもしくは有しない 1 歳以上の子供、施設収容患者もしくは入院患者、またはうっ血性心不全もしくは慢性閉塞性肺疾患等の基礎疾患有するもしくは有しない高齢者（65 歳を超える者）であり、

好ましくは、前記患者は、肺系統、心血管系、筋神経系、または免疫系の欠陥に起因する症状を有し、より好ましくは、前記症状は、気道の異常；慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、囊胞性線維症、もしくは気管支肺異形成症のような慢性肺疾患；うっ血性心不全 (C H F)、もしくは先天性心疾患のような慢性心疾患；呼吸器分泌物の処理を弱める神経筋疾患；及び、任意に重症複合免疫不全もしくは重症後天性免疫不全の結果であるか、もし

くは免疫抑制をもたらす他の感染性疾患もしくは癌性疾患の結果であるか、もしくは免疫抑制剤療法もしくは放射線療法による治療の結果である、免疫抑制；からなる群より選択される；

(e) 前記少なくとも1種の症状は、発熱、鼻詰まり、咳、食欲減退、低酸素症、呼吸困難（呼吸促迫または息切れ）、喘鳴、無呼吸、脱水症状、食欲不振及び精神状態の変化からなる群より選択される；

(f) 前記それを必要とする患者は、前記抗体またはその抗原結合性断片を予防的に、または治療的に投与される；

(g) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、静脈内、筋肉内、及び皮下からなる群より選択される経路で投与される；または

(h) 前記抗体またはその抗原結合性断片は、第二の治療剤と組み合わせて前記患者に投与され、任意に前記第二の治療剤は、抗ウイルス剤；RSVに特異的なワクチン、インフルエンザウイルスに特異的なワクチン、またはメタニューモウイルス（MPV）に特異的なワクチン；RSV抗原またはメタニューモウイルス（MPV）抗原に特異的なsiRNA；RSV抗原またはメタニューモウイルス（MPV）抗原に特異的な第二の抗体；抗-IL4R抗体、インフルエンザウイルス抗原に特異的な抗体、抗-RSV-G抗体；及びNSAIDからなる群より選択される；

前記抗体もしくはその抗原結合性断片または前記組成物。

【請求項13】

請求項1～9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性断片のうちのいずれか1以上と、薬剤的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項14】

それ必要とする患者において呼吸器合胞体ウイルス（RSV）感染を予防するため、またはRSV感染している患者を治療するため、または前記感染に関連する少なくとも1種の症状もしくは合併症を改善するために使用される請求項13記載の医薬組成物であって、前記感染が防止されるか、または前記感染に関連する少なくとも1種の症状もしくは合併症が防止され、改善され、もしくはその重症度及び／もしくは持続期間が低減される、前記医薬組成物。

【請求項15】

請求項14に記載の医薬組成物であって：

(a) それを必要とする患者が、RSV感染を得るリスクが高い患者、または基礎疾患もしくは既存の症状に起因してより深刻なRSV感染を経験するおそれのある患者であり；任意に、前記それを必要とする患者が、早期産児、正期産児、基礎疾患（例えば先天性心疾患、慢性肺疾患、囊胞性線維症、免疫不全症、神経筋疾患）を有するもしくは有しない1歳以上の子供、施設収容患者もしくは入院患者、またはうっ血性心不全もしくは慢性閉塞性肺疾患等の基礎疾患有するもしくは有しない高齢者（65歳を超える者）であり、好ましくは、前記患者は、肺系統、心血管系、筋神経系、または免疫系の欠陥に起因する症状を有し、より好ましくは、前記症状は、気道の異常；慢性閉塞性肺疾患（COPD）、囊胞性線維症、もしくは気管支肺異形成症のような慢性肺疾患；うっ血性心不全（CHF）、もしくは先天性心疾患のような慢性心疾患；呼吸器分泌物の処理を弱める神経筋疾患；及び、任意に重症複合免疫不全もしくは重症後天性免疫不全の結果であるか、もしくは免疫抑制をもたらす他の感染性疾患もしくは癌性疾患の結果であるか、もしくは免疫抑制剤療法もしくは放射線療法による治療の結果である、免疫抑制；からなる群より選択される；

(b) 前記少なくとも1種の症状は、発熱、鼻詰まり、咳、食欲減退、低酸素症、呼吸困難（呼吸促迫または息切れ）、喘鳴、無呼吸、脱水症状、食欲不振及び精神状態の変化からなる群より選択される；

(c) 前記それを必要とする患者は、前記抗体またはその抗原結合性断片を予防的に、または治療的に投与される；

(d) 前記組成物が、静脈内、筋肉内、及び皮下からなる群より選択される経路で投

与される；または

(e) 前記組成物が第二の治療剤と組み合わせて前記患者に投与され、任意に前記第二の治療剤が、抗ウイルス剤；RSVに特異的なワクチン、インフルエンザウイルスに特異的なワクチン、またはメタニューモウイルス(MPV)に特異的なワクチン；RSV抗原またはメタニューモウイルス(MPV)抗原に特異的なsiRNA；RSV抗原またはメタニューモウイルス(MPV)抗原に特異的な第二の抗体；抗-IL4R抗体、インフルエンザウイルス抗原に特異的な抗体、抗-RSV-G抗体；及びNSAIDからなる群より選択される；

前記医薬組成物。

【請求項16】

以下の：

(a) 配列番号354の約161位～約188位のアミノ酸配列と、薬剤的に許容される担体、任意にさらにアジュバント；または

(b) 配列番号355及び/または配列番号356のアミノ酸配列と、薬剤的に許容される担体、任意にさらにアジュバント；
を含む、免疫原性組成物。