

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-514858
(P2025-514858A)

(43)公表日 令和7年5月9日(2025.5.9)

(51)国際特許分類			F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/10	(2006.01)	C 0 7 K	16/10	Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	4 C 0 8 5
C 1 2 N	15/63	(2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 H 0 4 5
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13		
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	C 1 2 N	1/15		
			審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全95頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-563287(P2024-563287)	(71)出願人	300022113
(86)(22)出願日	令和5年4月28日(2023.4.28)		アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月21日(2024.11.21)		AstraZeneca UK Limited
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/061297		イギリス国 ケンブリッジ シービー2
(87)国際公開番号	WO2023/209177		0エイエイ ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス フランシス・クリック・アヴェニュー 1
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)		1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0AA, United Kingdom
(31)優先権主張番号	63/336,332		
(32)優先日	令和4年4月29日(2022.4.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/371,454		
(32)優先日	令和4年8月15日(2022.8.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		弁理士 山尾 憲人
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 S A R S − C o V − 2 抗体、及びその使用方法

(57)【要約】

本開示は、S A R S − C o V − 2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体及びその抗原結合フラグメント、並びにその製造法及び使用方法を提供する。例えばS A R S − C o V − 2 感染症の予防、曝露後予防、又は治療に、この抗体を使用することができる。この抗体は、例えば、対象において感染症であるS A R S − C o V − 2 の検出にも使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 31、32、37、34、35、及び 36 の VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及び VL-CDR3 をそれぞれ含む、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 69、70、71、73、74、及び 75 の VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及び VL-CDR3 をそれぞれ含む、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、
を含む、組成物又は組合せ。

10

【請求項 2】

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 61 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体の SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 72 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体の SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、
を含む、組成物又は組合せ。

20

【請求項 3】

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 61 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体と同じ SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のエピトープに結合する、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 72 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体と同じ SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のエピトープに結合する、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、
を含む、組成物又は組合せ。

30

【請求項 4】

前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 31、32、37、34、35 及び 36 の VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2 及び VL-CDR3 をそれぞれ含む、請求項 2 又は 3 に記載の組成物又は組合せ。

40

【請求項 5】

前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む VH と、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む VL とを含む、請求項 4 に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 6】

前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 69、70、71、73、74、及び 74 の VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2 及び VL-CDR3 をそれぞれ含む、請求項 2～5 のいずれか一項に記載

50

の組成物又は組合せ。

【請求項 7】

前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 72 のアミノ酸配列を含む V L を含み、場合により、前記第 2 の抗体が、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 6 に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 8】

前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む V H 及び／又は配列番号 61 のアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 9】

前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む V H 及び／又は配列番号 72 のアミノ酸配列を含む V L を含み、場合により、前記第 2 の抗体が、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 10】

前記組成物又は組合せが S A R S - C o V - 2 ウイルスを中和し、場合により、前記組成物又は組合せが S A R S - C o V - 2 B A . 2 . 1 2 . 1 を 2 5 n g / m L 以下の I C 5 0 又は 2 0 n g / m L 以下の I C 5 0 で中和する、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 11】

前記組成物又は組合せが、S A R S - C o V - 2 D 6 1 4 G、S A R S - C o V - 2 アルファ、S A R S - C o V - 2 デルタ + T 5 1 I + T 9 5 I、S A R S - C o V - 2 B A . 1、S A R S - C o V - 2 B A . 1 . 1、S A R S - C o V - 2 B A . 2、S A R S - C o V - 2 B A . 2 . 1 2 . 1、及び／又は S A R S - C o V - 2 B A . 5 ウイルスを 7 5 n g / m L 以下の I C 5 0 又は 6 0 n g / m L 以下の I C 5 0 で中和する、請求項 26～38 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 12】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが完全ヒト型であり、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが完全ヒト型である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 13】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが軽鎖定常領域を含み、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが軽鎖定常領域を含む、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 14】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト免疫グロブリン I g G κ 及び I g G λ 軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域を含み、場合によって、前記軽鎖定常領域がヒト I g G κ 軽鎖定常領域であり、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト免疫グロブリン I g G κ 及び I g G λ 軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域を含み、場合によって、前記軽鎖定常領域がヒト I g G κ 軽鎖定常領域である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 15】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが重鎖定常領域を含み、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが重鎖定常領域を含む、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 16】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2 重鎖定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 であり、且つ／又は

10

20

30

40

50

、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2 重鎖定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 重鎖定常領域である、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 1 7】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが、(i) ヒト I g G 1 重鎖定常領域と、(i i) ヒト I g G κ 軽鎖定常領域と、を含み、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが、(i) ヒト I g G 1 重鎖定常領域と、(i i) ヒト I g G κ 軽鎖定常領域と、を含む、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 1 8】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが、Y T E 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 重鎖定常領域であり、且つ軽鎖定常領域を含み、場合によって、前記軽鎖定常領域がヒト I g G κ 軽鎖定常領域であり、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが Y T E 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 重鎖定常領域である、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 1 9】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが、Y T E 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 重鎖定常領域であり、且つ軽鎖定常領域を含み、場合によって、前記軽鎖定常領域がヒト I g G κ 軽鎖定常領域であり、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが、Y T E 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 重鎖定常領域である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 2 0】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含み、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 2 1】

前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが完全長抗体であり、且つ／又は、前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが完全長抗体である、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 2 2】

前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが抗原結合フラグメントであり、且つ／又は、前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが抗原結合フラグメントである、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 2 3】

前記第 1 の抗原結合フラグメントが、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド結合 F v、V - N A R ドメイン、I g N a r、I g G Δ C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単一ドメイン抗体、(s c F v)₂、若しくは s c F v - F c を含み、且つ／又は、前記第 2 の抗原結合フラグメントが、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド結合 F v、V - N A R ドメイン、I g N a r、I g G Δ C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単一ドメイン抗体、(s c F v)₂、若しくは s c F v - F c を含む、請求項 2 2 に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 2 4】

前記第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが単離されている、且つ／又は、前記第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが単離されている、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントがモノクローナルであり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントがモノクローナルである、請求項1～24のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 26】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが組換え型であり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが組換え型である、請求項1～25のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 27】

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域、並びに軽鎖定常領域を含む、第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号68のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号72のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域、並びに軽鎖定常領域を含む、第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、

を含む、組成物又は組合せ。

【請求項 28】

(i) 前記第1のヒトIgG1抗体又は抗原結合フラグメントの前記重鎖定常領域が配列番号66のアミノ酸配列を含み、且つ／又は、前記第2のヒトIgG1抗体又は抗原結合フラグメントの前記重鎖定常領域が配列番号66のアミノ酸配列を含むか、或いは(ii) 前記第1のヒトIgG1抗体又は抗原結合フラグメントの前記重鎖定常領域が配列番号66のアミノ酸配列を含み、前記第2のヒトIgG1抗体が配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖を含み、且つ前記第2のヒトIgG1抗体が配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項27に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 29】

前記組成物が薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、請求項1～28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、前記第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとが同じ組成物中にあり、場合によって、前記組成物が医薬組成物である、請求項1～28のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 31】

前記第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、前記第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとが別々の組成物中にあり、場合により、前記第1の抗体又はその抗原結合フラグメント及び／又は前記第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとが医薬組成物中にある、請求項1～28のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 32】

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記抗体又は抗原結合フラグメントが、(i) 配列番号31、32、37、34、35、及び36のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3をそれぞれ、(ii) 配列番号25、26、30、28、67、及び29のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3をそれぞれ、又は(iii) 配列番号13、14、19、16、17、及び18のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3をそれぞれ含む、抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 33】

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記抗体又は抗原結合フラグメントが、

- (a) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 41 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (b) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 45 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (c) 配列番号 48 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 47 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (d) 配列番号 49 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 47 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (e) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 53 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (f) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 57 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (g) 配列番号 58 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 57 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (h) 配列番号 59 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 55 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (i) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 61 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (j) 配列番号 63 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 61 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (k) 配列番号 60 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 64 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；
- (l) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 64 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL)；又は
- (m) 配列番号 63 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH)、及び／若しくは配列番号 64 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む、抗体又はその抗原結合フラグメント。

10

20

【請求項 34】

抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが SARS-CoV-2 偽ウイルスを中和し、場合によって、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2 デルタ、及び／又は SARS-CoV-2 D614G 偽ウイルスを 100 ng/mL 以下の EC50 で中和する、請求項 32 又は 33 に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

30

【請求項 35】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが完全ヒトである、請求項 32～34 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 36】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが軽鎖定常領域を含む、請求項 32～35 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

40

【請求項 37】

前記軽鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリン IgGκ 及び IgGλ 軽鎖定常領域からなる群から選択され、場合により、前記軽鎖定常領域がヒト IgGκ 軽鎖定常領域である、請求項 36 に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 38】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが重鎖定常領域を含む、請求項 32～37 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 39】

50

前記重鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及び I g A 2 重鎖定常領域からなる群から選択され、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 重鎖定常領域である、請求項 38 に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 40】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが、(i) ヒト I g G 1 重鎖定常領域と、(ii) ヒト I g G κ 軽鎖定常領域とを含む、請求項 32～39 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 41】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが、YTE 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 重鎖定常領域である、請求項 32～40 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 42】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが、TM 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒト I g G 1 重鎖定常領域である、請求項 32～41 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 43】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 66 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、請求項 32～42 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 44】

完全長抗体である、請求項 32～43 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 45】

抗原結合フラグメントである、請求項 32～43 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 46】

前記抗原結合フラグメントが、Fab、Fab'、F(ab')₂、単鎖 Fv (scFv)、ジスルフィド結合 Fv、V-NAR ドメイン、IgNar、IgGΔCH2、ミニボディ、F(ab')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単ドメイン抗体、(scFv)₂、又は scFv-Fc を含む、請求項 45 に記載の抗原結合フラグメント。

【請求項 47】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが単離される、請求項 32～46 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 48】

前記抗体又は抗原結合フラグメントがモノクローナルである、請求項 32～47 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 49】

前記抗体又は抗原結合フラグメントが組換え型である、請求項 32～48 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 50】

検出可能な標識を更に含む、請求項 32～49 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 51】

単離されたポリヌクレオチドであって、請求項 32～49 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの前記重鎖可変領域をコードする核酸分子及び／又は請求項 32～49 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの前記軽鎖可変領域をコードする核酸分子を含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 52】

10

20

30

40

50

請求項 5 1 に記載のポリヌクレオチドを含む単離ベクター。

【請求項 5 3】

宿主細胞であって、請求項 5 1 に記載のポリヌクレオチド、請求項 5 2 に記載のベクター、又は請求項 3 2 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの前記重鎖可変領域をコードする核酸分子を含む第 1 のベクターと請求項 3 2 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの前記軽鎖可変領域をコードする核酸分子を含む第 2 のベクターとを含む、宿主細胞。

【請求項 5 4】

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを生成する方法であって、前記核酸分子が発現され、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが生成されるように、請求項 5 3 に記載の宿主細胞を培養することを含み、場合によって、前記方法が、前記抗体又は抗原結合フラグメントを単離することを更に含む、方法。

10

【請求項 5 5】

請求項 5 4 に記載の方法によって生成される抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 5 6】

請求項 3 2 ～ 5 0 及び 5 5 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物であって、場合によって、前記組成物が薬学的に許容される賦形剤を更に含む医薬組成物である、組成物。

【請求項 5 7】

20

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体の SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、(i) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体、又は (ii) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体の SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、を含む、組成物又は組合せ。

30

【請求項 5 8】

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体と同じ SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のエピトープに結合する、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、(i) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体、又は (ii) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体と同じ SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のエピトープに結合する、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、を含む、組成物又は組合せ。

40

【請求項 5 9】

前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、及び 1 8 の VH-CDR 1、VH-CDR 2、VH-CDR 3、VL-CDR 1、

50

V L - C D R 2 及び V L - C D R 3 をそれぞれ含む、請求項 5 7 又は 5 8 に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 6 0】

前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む V L とを含む、請求項 5 9 に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 6 1】

前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 3 1、3 2、3 7、3 4、3 5、及び 3 6 の V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3 をそれぞれ含む、請求項 5 7 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

10

【請求項 6 2】

前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、(i) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む V L、(i i) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む V L、(i i i) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む V L、(i v) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む V L、(v) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む V L、又は(v i) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 6 1 に記載の組成物又は組合せ。

20

【請求項 6 3】

前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 2 0、2 1、2 2、2 3、6 7、及び 2 4 の V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3 をそれぞれ含む、請求項 5 7 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 6 4】

前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、(i) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (V H) 及び配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (V L) ; 又は(i i) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (V H) 及び配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (V L) を含む、請求項 6 3 に記載の組成物又は組合せ。

30

【請求項 6 5】

S A R S - C o V - 2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、及び 1 8 である V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、V L - C D R 2、及び V L - C D R 3 をそれぞれ含む、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、

S A R S - C o V - 2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、(i) 配列番号 3 1、3 2、3 7、3 4、3 5、及び 3 6 である V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、V L - C D R 2、及び V L - C D R 3 をそれぞれ、又は(i i) 配列番号 2 0、2 1、2 2、2 3、6 7、及び 2 4 である V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、V L - C D R 2、及び V L - C D R 3 をそれぞれ含む、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントと、を含む、組成物又は組合せ。

40

【請求項 6 6】

前記第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む V H 及び / 又は配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 5 7 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 6 7】

前記第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む

50

V H及び／又は配列番号61のアミノ酸配列を含むV Lを含む、請求項57～62、65、及び66のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項68】

前記第2の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号52のアミノ酸配列を含むV H及び／又は配列番号53のアミノ酸配列を含むV Lを含む、請求項57～60及び63～66のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項69】

前記組成物又は組合せがSARS-CoV-2偽ウイルスを中和し、場合によって、前記組成物又は組合せが、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2デルタ、及び／又は、SARS-CoV-2 D614G偽ウイルスを75 ng/mL以下のEC50で中和する、請求項57～68のいずれか1つの組成物又は組合せ。

10

【請求項70】

前記組成物又は組合せが、(i) SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、及び／又はSARS-CoV-2 BA.2偽ウイルスを25 ng/mL以下のEC50で中和し、且つ／又は、(ii) SARS-CoV-2デルタ及び／又はSARS-CoV-2 D614G偽ウイルスを75 ng/mL以下のEC50で中和する、請求項57～69のいずれか1つの組成物又は組合せ。

【請求項71】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが完全ヒト型であり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが完全ヒト型である、請求項57～70のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

20

【請求項72】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが軽鎖定常領域を含み、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが軽鎖定常領域を含む、請求項57～71のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項73】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト免疫グロブリンIgGκ及びIgGλ軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域を含み、場合によって、前記軽鎖定常領域がヒトIgGκ軽鎖定常領域であり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト免疫グロブリンIgGκ及びIgGλ軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域を含み、場合によって、前記軽鎖定常領域がヒトIgGκ軽鎖定常領域である、請求項57～72のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

30

【請求項74】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが重鎖定常領域を含み、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが重鎖定常領域を含む、請求項57～73のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項75】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト免疫グロブリンIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2重鎖定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒトIgG1であり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト免疫グロブリンIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2重鎖定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒトIgG1重鎖定常領域である、請求項57～74のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

40

【請求項76】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、(i) ヒトIgG1重鎖定常領域と、(ii) ヒトIgGκ軽鎖定常領域とを含み、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、(i) ヒトIgG1重鎖定常領域と、(ii) ヒトIgGκ軽鎖定常領域とを含む、請求項57～75のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

50

【請求項 77】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、YTE変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒトIgG1重鎖定常領域であり、且つ軽鎖定常領域を含み、場合によって、前記軽鎖定常領域がヒトIgGκ軽鎖定常領域であり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントがYTE変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒトIgG1重鎖定常領域である、請求項57～76のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 78】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、YTE変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒトIgG1重鎖定常領域であり、且つ軽鎖定常領域を含み、場合によって、前記軽鎖定常領域がヒトIgGκ軽鎖定常領域であり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントがYTE変異を含む重鎖定常領域を含み、場合によって、前記重鎖定常領域がヒトIgG1重鎖定常領域である、請求項57～77のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

10

【請求項 79】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号66のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含み、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号66のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、請求項57～78のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 80】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが完全長抗体であり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが完全長抗体である、請求項57～79のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

20

【請求項 81】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが抗原結合フラグメントであり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが抗原結合フラグメントである、請求項57～79のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 82】

前記第1の抗原結合フラグメントが、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖Fv(scFv)、ジスルフィド結合Fv、V-NARDメイン、IgNar、IgGΔCH2、ミニボディ、F(ab')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単一ドメイン抗体、(scFv)₂、若しくはscFv-Fcを含み、且つ／又は、前記第2の抗原結合フラグメントが、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖Fv(scFv)、ジスルフィド結合Fv、V-NARDメイン、IgNar、IgGΔCH2、ミニボディ、F(ab')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単一ドメイン抗体、(scFv)₂、若しくはscFv-Fcを含む、請求項81に記載の組成物又は組合せ。

30

【請求項 83】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが単離されている、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが単離される、請求項57～82のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

40

【請求項 84】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントがモノクローナルであり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントがモノクローナルである、請求項57～83のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 85】

前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが組換え型であり、且つ／又は、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが組換え型である、請求項57～84のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

【請求項 86】

50

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域、並びに軽鎖定常領域を含む、第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域、並びに軽鎖定常領域を含む、第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、
を含む、組成物又は組合せ。

10

【請求項87】

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域、並びに軽鎖定常領域を含む、第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号52のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号53のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域、並びに軽鎖定常領域を含む、第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、
を含む、組成物又は組合せ。

20

【請求項88】

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域、並びに軽鎖定常領域を含む、第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、前記第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号50のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号51のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域、並びに軽鎖定常領域を含む、第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、
を含む、組成物又は組合せ。

30

【請求項89】

前記第1のヒトIgG1抗体又は抗原結合フラグメントの前記重鎖定常領域が配列番号66のアミノ酸配列を含み、且つ／又は、前記第1のヒトIgG1抗体又は抗原結合フラグメントの前記重鎖定常領域が配列番号66のアミノ酸配列を含む、請求項86～88のいずれか一項に記載の組成物又は組合せ。

40

【請求項90】

前記組成物が薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、請求項57～89のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項91】

前記第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、前記第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとが同じ組成物中にあり、場合によって、前記組成物が医薬組成物である、請求項57～89のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項92】

前記第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、前記第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとが別々の組成物中にあり、場合により、前記第1の抗体又はその抗原結合フ

50

ラグメント及び／又は前記第２の抗体又はその抗原結合フラグメントとが医薬組成物中にある、請求項５７～８９のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項９３】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を中和するための方法であって、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を、請求項３２～５０及び５５のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント、又は請求の範囲１～３１及び５７～９２のいずれか一項に記載の組成物又は組合せと接触させる、方法。

【請求項９４】

前記接触がインビトロで行われる、請求項９３に記載の方法。

【請求項９５】

前記接触が対象中で行われる、請求項９３に記載の方法。

【請求項９６】

対象におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の曝露前予防を提供するための方法であって、有効量の請求項１～３１及び５７～９２のいずれか一項に記載の組成物又は組合せを前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項９７】

前記対象が、現在ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染していない、請求項９６に記載の方法。

【請求項９８】

前記対象が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した個人との最近の既知の曝露がない、請求項９６又は９７に記載の方法。

【請求項９９】

前記対象が中等度から重度の免疫低下である、請求項９６～９８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１００】

前記中程度から重度の免疫低下が、医学的状態又は免疫抑制薬の投与又は治療によるものである、請求項９９に記載の方法。

【請求項１０１】

前記対象がＣＯＶＩＤ－１９ワクチン接種に対して十分な免疫応答を獲得できない可能性がある、請求項９６～１００のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０２】

前記対象に対してＣＯＶＩＤ－１９ワクチン接種が推奨されない、請求項９６～１０１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０３】

ＣＯＶＩＤ－１９ワクチン及び／又はＣＯＶＩＤ－１９ワクチン成分に対する重篤な有害反応の既往歴があるために、ＣＯＶＩＤ－１９ワクチン接種が推奨されない、請求項１０２に記載の方法。

【請求項１０４】

前記第１の抗体又はその抗原結合フラグメント及び前記第２の抗体又はその抗原結合フラグメントが、順次投与される、請求項９６～１０３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０５】

対象におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の治療又は予防方法であって、前記方法が、有効量の請求項１～３２、５７～８９、及び９２のいずれか一項に記載の任意の組合せを前記対象に投与することを含み、前記第１の抗体又はその抗原結合フラグメントと、前記第２の抗体又はその抗原結合フラグメントが順次投与される方法。

【請求項１０６】

前記第１の抗体又はその抗原結合フラグメントが、前記第２の抗体又はその抗原結合フラグメントの前記投与前に投与される、請求項１０４又は１０５に記載の方法。

【請求項１０７】

前記第１の抗体又はその抗原結合フラグメントが、前記第２の抗体又はその抗原結合フラグメントの前記投与後に投与される、請求項１０４又は１０５に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 108】

前記第1の抗体又はその抗原結合物が筋肉内に投与され、且つ／又は、前記第2の抗体又はその抗原結合フラグメントが筋肉内に投与される、請求項104～107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 109】

対象におけるSARS-CoV-2の曝露前予防を提供するための方法であって、前記方法が、有効量の請求項32～49及び55のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 110】

対象におけるSARS-CoV-2感染症を治療又は予防する方法であって、前記方法が、有効量の請求項32～49及び55のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを前記対象に投与することを含む、方法。

10

【請求項 111】

前記投与が筋肉内投与である、請求項109又は110に記載の方法。

【請求項 112】

前記対象が、SARS-CoV-2に曝露されているか、又はSARS-CoV-2に曝露するリスクがある、請求項105～108、110及び111のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 113】

前記対象がヒトである、請求項95～112のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 114】

SARS-CoV-2が、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2 ベータ、SARS-CoV-2 デルタ、及び／又はSARS-CoV-2 D614Gである、請求項93～113のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 115】

前記SARS-CoV-2がSARS-CoV-2 BA.2.12.1である、請求項93～113のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 116】

試料中のSARS-CoV-2を検出するための方法であって、前記試料を、請求項32～49及び55のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント、又は請求項1～31及び56～92のいずれか一項に記載の組成物又は組合せと接触させることを含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 関連出願の相互参照

本出願は、2022年4月29日に出願された米国仮特許出願第63／336,332号明細書及び2022年8月15日に出願された米国仮特許出願第63／371,454号明細書の優先権の利益を主張するものであり、その各々は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

2. 電子書式で提出された配列表の参照

本出願と共に提出される、ASCIIテキストファイルで電子的に提出された配列表（ファイル名称：2943__218PC02__SequenceListing__ST26、サイズ：89,789バイト、及び作成日：2023年4月24日）中の配列表の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

本開示は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体及びその抗原結合フラグメント、並びにその使用方法に関する。

50

【背景技術】

【0004】

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型（SARS-CoV-2）によって生じたコロナウイルス2019（COVID-19）の世界的流行が出現した。SARS-CoV-2は、2019年12月に中華人民共和国の武漢市で初めて確認され、急速に世界的な感染を引き起こした。このウイルスの死亡率は現在のところ不確かであるが、全世界的な患者数及び死亡数は膨大である。当該ウイルスは、感染者が咳をしたか、くしゃみをしたか、又は話したときに放出される、鼻又は口からの小滴を介してヒトからヒトに蔓延することができる。潜伏期間（曝露から発症までの時間）は、0～24日の範囲内であり、平均で3～5日であるが、回復後もこの期間中は接触感染する場合がある。SARS-CoV-2に罹患した人の大半は、曝露から11.5日以内に症状を示す。症状としては、発熱、咳、及び呼吸困難が挙げられる。このウイルスは、2型糖尿病、心臓病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、及び／又は肥満症の高齢患者に対してより大きな影響を及ぼす。このウイルスに罹患した患者の大半は軽度の症状を有するが、一部の患者においては、肺感染が重篤であり、重篤な呼吸困難又は更には死をもたらす。

10

【0005】

COVID-19を予防することを目的としたいいくつかのワクチンが承認されており、曝露前予防のための抗体（Evusheld）の組合せも利用可能であるが、これらは、開発後に出現した変異体に対する有効性がより古い変異体に対する有効性がより低い。したがって、ウイルスの新しい変異体によって引き起こされる症例を含む、COVID-19を予防及び治療することができる医薬品が緊急に必要とされている。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本明細書では、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント、並びに組成物及びそれらの組合せが提供される。一部の態様において、組成物又は組合せは、(i) SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、配列番号31、32、37、34、35、及び36のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3をそれぞれ含む、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、(ii) SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、配列番号69、70、71、73、74及び75のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含む、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。

30

【0007】

一部の態様において、組成物又は組合せは、(i) 配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体とSARS-CoV-2のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、(ii) 配列番号68のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号72のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体とSARS-CoV-2のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。

40

【0008】

一部の態様において、組成物又は組合せは、(i) SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体と同じSARS-CoV-2のスパイクタンパク質のエピトープに結合する、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、(ii) SARS-CoV

50

ー 2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 及び配列番号 72 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む抗体と同じ SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のエピトープに結合する、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。

【0009】

一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 31、32、37、34、35 及び 36 の VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2 及び VL-CDR3 をそれぞれ含む。一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 61 のアミノ酸配列を含む VL を含む。

10

【0010】

一部の態様において、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 69、70、71、73、74 及び 74 の VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2 及び VL-CDR3 をそれぞれ含む。一部の態様において、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む VH と、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む VL とを含む。一部の態様において、第 2 の抗体は、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0011】

一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む VH 及び／又は配列番号 61 のアミノ酸配列を含む VL を含む。一部の態様において、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む VH 及び／又は配列番号 72 のアミノ酸配列を含む VL とを含む。一部の態様において、第 2 の抗体は、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む重鎖及び／又は配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

20

【0012】

一部の態様において、組成物又は組合せは SARS-CoV-2 ウイルスを中和し、場合により組成物又は組合せは SARS-CoV-2 BA.2.12.1 を 25 ng/mL 以下の IC50 又は 20 ng/mL 以下の IC50 で中和する。一部の態様において、組成物又は組合せは、SARS-CoV-2 D614G、SARS-CoV-2 アルファ、SARS-CoV-2 デルタ+T51I+T95I、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2 BA.2.12.1、及び／又は SARS-CoV-2 BA.5 ウイルスを 75 ng/mL 以下の IC50 又は 60 ng/mL 以下の IC50 で中和する。

30

【0013】

一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは完全にヒト型であり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは完全にヒト型である。一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは軽鎖定常領域を含み、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは軽鎖定常領域を含む。一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト免疫グロブリン IgGκ 及び IgGλ 軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域を含み、場合により、軽鎖定常領域はヒト IgGκ 軽鎖定常領域であり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト免疫グロブリン IgGκ 及び IgGλ 軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域を含み、場合により、軽鎖定常領域はヒト IgGκ 軽鎖定常領域である。一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは重鎖定常領域を含み、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは重鎖定常領域を含む。一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト免疫グロブリン IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及び IgA2 重鎖定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト IgG1 であり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト免疫グロブリン IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1

40

50

及び I g A 2 重鎖定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト I g G 1 重鎖定常領域である。一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは、(i) ヒト I g G 1 重鎖定常領域と、(i i) ヒト I g G κ 軽鎖定常領域とを含み、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは、(i) ヒト I g G 1 重鎖定常領域と、(i i) ヒト I g G κ 軽鎖定常領域とを含む。

【 0 0 1 4 】

一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは、Y T E 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト I g G 1 重鎖定常領域であり、且つ軽鎖定常領域を含み、場合により、軽鎖定常領域はヒト I g G κ 軽鎖定常領域であり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは Y T E 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト I g G 1 重鎖定常領域である。一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは、T M 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト I g G 1 重鎖定常領域であり、且つ軽鎖定常領域を含み、場合により、軽鎖定常領域はヒト I g G κ 軽鎖定常領域であり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは T M 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト I g G 1 重鎖定常領域である。

【 0 0 1 5 】

一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含み、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。

【 0 0 1 6 】

一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは完全長抗体であり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは完全長抗体である。

【 0 0 1 7 】

一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは抗原結合フラグメントであり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは抗原結合フラグメントである。一部の態様において、第 1 の抗原結合フラグメントは、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド結合 F v、V - N A R ドメイン、I g N a r、I g G Δ C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単ドメイン抗体、(s c F v)₂、若しくは s c F v - F c を含み、且つ／又は、第 2 の抗原結合フラグメントは、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド結合 F v、V - N A R ドメイン、I g N a r、I g G Δ C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単ドメイン抗体、(s c F v)₂、若しくは s c F v - F c を含む。

【 0 0 1 8 】

一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが単離され、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが単離される。一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントはモノクローナルであり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントはモノクローナルである。一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントは組換えであり、且つ／又は、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントは組換えである。

【 0 0 1 9 】

一部の態様において、組成物又は組合せは、(i) S A R S - C o V - 2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 1 のヒト I g G 1 抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (V H) と、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (V L) と、Y T E 変異及び T M 変異を含む重鎖定常領域及び軽鎖定常領域とを含む、第 1 のヒト I g G 1 抗体又はその抗原結合フラグメントと、(i i) S A R S - C o V - 2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する第 2 のヒト I g G 1 抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (V

10

20

30

40

50

H)、配列番号72のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を含む、第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。一部の態様において、第1のヒトIgG1抗体又は抗原結合性フラグメントの重鎖定常領域は配列番号66のアミノ酸配列を含み、且つ／又は、第1のヒトIgG1抗体又は抗原結合性フラグメントの重鎖定常領域は配列番号66のアミノ酸配列を含む。一部の態様において、第2のヒトIgG1抗体は、配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0020】

一部の態様において、組成物は薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である。

【0021】

一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメント及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは同じ組成物中にあり、場合により、組成物は医薬組成物である。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメント及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは別々の組成物中にあり、場合により、第1の抗体又はその抗原結合フラグメント及び／又は第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは医薬組成物中にある。

【0022】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、(i)配列番号31、32、37、34、35、及び36のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ；(ii)配列番号25、26、30、28、67、及び29のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ；又は(iii)配列番号13、14、19、16、17、及び18のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含む。

【0023】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、(a)配列番号40のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号41のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号45のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(c)配列番号48のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(d)配列番号49のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(e)配列番号52のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号53のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(f)配列番号56のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号57のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(g)配列番号58のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号57のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(h)配列番号59のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号55のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(i)配列番号62のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(j)配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(k)配列番号60のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号64のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(l)配列番号62のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号64のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、(m)配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)及び／又は配列番号64のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)を含む。

【0024】

一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントはSARS-CoV-2偽ウイルスを中和する。一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-

10

20

30

40

50

C o V - 2 B A . 1、S A R S - C o V - 2 B A 1 . 1、S A R S - C o V - 2 B A . 2、S A R S - C o V - 2 デルタ、及び／又は S A R S - C o V - 2 D 6 1 4 G 偽ウイルスを 1 0 0 n g / m L 以下の E C 5 0 で中和する。

【 0 0 2 5 】

一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは完全にヒト型である。

【 0 0 2 6 】

一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、軽鎖定常領域を含む。一部の態様において、軽鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリン I g G κ 及び I g G λ 軽鎖定常領域からなる群から選択され、場合により、前記軽鎖定常領域がヒト I g G κ 軽鎖定常領域である。

【 0 0 2 7 】

一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、重鎖定常領域を含む。一部の態様において、重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及び I g A 2 重鎖定常領域からなる群から選択される。一部の態様において、重鎖定常領域は、ヒト I g G 1 重鎖定常領域である。

【 0 0 2 8 】

一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、(i) ヒト I g G 1 重鎖定常領域、及び (i i) ヒト I g G κ 軽鎖定常領域を含む。

【 0 0 2 9 】

一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、Y T E 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト I g G 1 重鎖定常領域である。一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、T M 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト I g G 1 重鎖定常領域である。一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、Y T E 変異及び T M 変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒト I g G 1 重鎖定常領域である。一部の態様において、本抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。

【 0 0 3 0 】

一部の態様において、本抗体又はその抗原結合フラグメントは、完全長抗体である。一部の態様において、本抗体又はその抗原結合フラグメントは、抗原結合フラグメントである。一部の態様において、抗原結合フラグメントは、F a b、F a b'、F (a b')₂、単鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド結合 F v、V - N A R ドメイン、I g N a r、I g G Δ C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、シングルドメイン抗体、(s c F v)₂、又は s c F v - F c を含む。

【 0 0 3 1 】

一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、単離されている。一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、モノクローナルである。一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、組換え型である。

【 0 0 3 2 】

一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、検出可能な標識を更に含む。

【 0 0 3 3 】

また本明細書においては、ポリヌクレオチドも提供される。

【 0 0 3 4 】

一部の態様において、単離されたポリヌクレオチドは、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする核酸分子、及び／又は軽鎖可変領域をコードする核酸分子を含む。

【 0 0 3 5 】

ベクターも本明細書で提供される。一部の態様において、単離されたベクターは、本明細書に提供されるポリヌクレオチドを含む。

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

宿主細胞も、本明細書で提供される。一部の態様において、宿主細胞は、本明細書で提供されるポリヌクレオチド、本明細書で提供されるベクター、又は本明細書で提供される抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする核酸分子を含む第1のベクター及び軽鎖可変領域をコードする核酸分子を含む第2のベクターを含む。

【0037】

抗体及びその抗原結合フラグメントを産生する方法も本明細書で提供される。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを生成する方法は、核酸分子が発現され、抗体又はその抗原結合フラグメントが生成されるように、本明細書で提供される宿主細胞を培養することを含む。一部の態様において、方法は、抗体又は抗原結合フラグメントを単離することを更に含む。また本明細書においては、本明細書で提供される方法によって作製される抗体及びその抗原結合フラグメントが提供される。

10

【0038】

また本明細書には、組成物も提供されている。一部の態様において、組成物は、本明細書で提供される抗体又は抗原結合フラグメントを含む。一部の態様において、組成物は、薬学的に許容される賦形剤を更に含む医薬組成物である。

【0039】

また本明細書には、組成物と組合せも提供されている。一部の態様において、組成物又は組合せは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第1の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体のSARS-CoV-2のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと；

20

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第2の抗体又はその抗原結合フラグメントが、（i）配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体、又（ii）配列番号52のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号53のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体のSARS-CoV-2のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。

30

【0040】

一部の態様において、組成物又は組合せは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体と同じSARS-CoV-2のスパイクタンパク質のエピトープに結合する、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと；SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、（i）配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）と、配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）、又は（ii）配列番号52のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号53のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体と同じSARS-CoV-2のスパイクタンパク質の同じエピトープに結合する、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。

40

【0041】

一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号13、14、15、16、17、及び18のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含む。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号46のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号47のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0042】

一部の態様において、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号31、3

50

2、37、34、35、及び36のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含む。一部の態様において、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、(i)配列番号63のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号61のアミノ酸配列を含むVL、(ii)配列番号60のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号61のアミノ酸配列を含むVL、(iii)配列番号62のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号61のアミノ酸配列を含むVL、(iv)配列番号60のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号64のアミノ酸配列を含むVL、(v)配列番号62のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号64のアミノ酸配列を含むVL、又は(vi)配列番号63のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号64のアミノ酸配列を含むVLを含む。

10

【0043】

一部の態様において、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号20、21、22、23、67、及び24のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含む。一部の態様において、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、(i)配列番号52のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号53のアミノ酸配列を含むVL、又は(ii)配列番号50のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号51のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0044】

一部の態様において、組成物又は組合せは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1の抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第1の抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号13、14、15、16、17、及び18のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3をそれぞれ含む、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2の抗体又は抗原結合フラグメントであって、この第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、(i)配列番号：31、32、37、34、35、及び36のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3をそれぞれ、又は(ii)配列番号20、21、22、23、67、及び24のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3をそれぞれ含む、第2の抗体又は抗原結合フラグメントとを含む。

20

30

【0045】

一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号46のアミノ酸配列を含むVH及び／又は配列番号47のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0046】

一部の態様において、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号63のアミノ酸配列を含むVH及び／又は配列番号61のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0047】

一部の態様において、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号52のアミノ酸配列を含むVH及び／又は配列番号53のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0048】

一部の態様において、組成物又は組合せはSARS-CoV-2偽ウイルスを中和し、場合により組成物又は組合せは、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2デルタ、及び／又はSARS-CoV-2 D614G偽ウイルスを75 ng/mL以下のEC50で中和する。一部の態様において、組成物又は組合せは、(i)SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、及び／又はSARS-CoV-2 BA.2偽ウイルスを25 ng/mL以下のEC50で中和し、且つ／又は、(ii)SARS-CoV-2デルタ及び／又はSARS-CoV-2 D614G偽ウイルスを75 ng/mL以下のEC50で中和する。

40

【0049】

50

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは完全にヒト型であり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは完全にヒト型である。

【0050】

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは軽鎖定常領域を含み、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは軽鎖定常領域を含む。一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト免疫グロブリンIgGκ及びIgGλ軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域を含み、場合により、軽鎖定常領域はヒトIgGκ軽鎖定常領域であり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト免疫グロブリンIgGκ及びIgGλ軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域を含み、場合により、軽鎖定常領域はヒトIgGκ軽鎖定常領域である。

10

【0051】

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは重鎖定常領域を含み、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは重鎖定常領域を含む。一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト免疫グロブリンIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2重鎖定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒトIgG1であり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト免疫グロブリンIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2重鎖定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒトIgG1重鎖定常領域である。

【0052】

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは、(i)ヒトIgG1重鎖定常領域及び(ii)ヒトIgGκ軽鎖定常領域を含み、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは、(i)ヒトIgG1重鎖定常領域及び(ii)ヒトIgGκ軽鎖定常領域を含む。

20

【0053】

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは、YTE変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒトIgG1重鎖定常領域であり、及び軽鎖定常領域を含み、場合により、軽鎖定常領域はヒトIgGκ軽鎖定常領域であり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントはYTE変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒトIgG1重鎖定常領域である。

30

【0054】

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは、TM変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒトIgG1重鎖定常領域であり、及び軽鎖定常領域を含み、場合により、軽鎖定常領域はヒトIgGκ軽鎖定常領域であり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントはTM変異を含む重鎖定常領域を含み、場合により、重鎖定常領域はヒトIgG1重鎖定常領域である。

【0055】

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号66のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含み、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号66のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。

40

【0056】

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは完全長抗体であり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは完全長抗体である。一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントが抗原結合フラグメントであり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントが抗原結合フラグメントである。一部の態様において、第1の抗原結合フラグメントは、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖Fv(scFv)、ジスルフィド結合Fv、VNARDメイン、IgNar、IgGΔCH2、ミニボディ、F(ab')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単ドメイン抗体、(scFv)₂、若しくはscFv-Fcを含み、且つ／又は、第2の抗原結合フラグメントは、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖Fv(scFv)、ジス

50

ルフィド結合 Fv、V-NARDメイン、IgNar、IgGΔCH2、ミニボディ、F(ab')₃、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、単ドメイン抗体、(scFv)₂、若しくは scFv-Fc を含む。

【0057】

一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントが単離され、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントが単離される。一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントはモノクローナルであり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントはモノクローナルである。一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントは組換えであり、且つ／又は、第2の抗体又は抗原結合フラグメントは組換えである。

10

【0058】

一部の態様において、組成物又は組合せは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第1の抗体又は抗原結合フラグメントが配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)と、配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)と、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域と、軽鎖定常領域とを含む、第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第2の抗体又は抗原結合フラグメントが配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を含む、第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。

20

【0059】

一部の態様において、組成物又は組合せは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第1の抗体又は抗原結合フラグメントが配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)と、配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)と、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域と、軽鎖定常領域とを含む、第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第2の抗体又は抗原結合フラグメントが配列番号52のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号53のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を含む、第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。

30

【0060】

一部の態様において、組成物又は組合せは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第1の抗体又は抗原結合フラグメントが配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)と、配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)と、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域と、軽鎖定常領域とを含む、第1のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントと、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントであって、この第2の抗体又は抗原結合フラグメントが配列番号50のアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)、配列番号51のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)、YTE変異及びTM変異を含む重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を含む、第2のヒトIgG1抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む。

40

【0061】

一部の態様において、第1のヒトIgG1抗体又は抗原結合性フラグメントの重鎖定常領域は配列番号66のアミノ酸配列を含み、且つ／又は、第1のヒトIgG1抗体又は抗原結合性フラグメントの重鎖定常領域は配列番号66のアミノ酸配列を含む。

50

【0062】

一部の態様において、組成物は薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である。

【0063】

本明細書で提供される組合せの一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは同じ組成物中にあり、場合により、組成物は医薬組成物である。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメント及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは別々の組成物中にあり、場合により、第1の抗体又はその抗原結合フラグメント及び／又は第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは医薬組成物中にある。

【0064】

また、本明細書ではSARS-CoV-2を中和するための方法も提供される。一部の態様において、SARS-CoV-2を中和するための方法は、SARS-CoV-2を、明細書に提供される抗体又はその抗原結合フラグメント、又は本明細書に提供される組成物又は組合せと接触させることを含む。一部の態様において、接触はインビトロで行われる。一部の態様において、接触は対象中におけるものである。

【0065】

また、本明細書では、SARS-CoV-2の曝露前予防の方法も提供される。一部の態様において、対象におけるSARS-CoV-2の曝露前予防を提供するための方法は、有効量の明細書に提供される組成物又は組合せを対象に投与することを含む。一部の態様において、対象は現在SARS-CoV-2に感染していない。一部の態様において、対象は、SARS-CoV-2に感染した個人に最近暴露されたことが知られていない。一部の態様において、対象は、中程度から重度の免疫低下を有する。一部の態様において、中程度から重度の免疫低下は、医学的状態又は免疫抑制薬又は治療を受けていることに起因する。一部の態様において、対象は、COVID-19ワクチン接種に対して十分な免疫応答を獲得しない可能性がある。一部の態様において、COVID-19ワクチン接種は対象に推奨されない。一部の態様において、COVID-19ワクチン接種は、COVID-19ワクチン及び／又はCOVID-19ワクチン成分に対する重度の有害反応の病歴のために推奨されない。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメント及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、順次投与される。

【0066】

また、本明細書では、SARS-CoV-2感染を治療又は予防する方法も提供される。一部の態様において、いくつかの態様において、対象におけるSARS-CoV-2感染を治療又は予防する方法は、有効量の明細書で提供される組合せを対象に投与することを含み、第1の抗体又はその抗原結合フラグメント及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、順次投与される。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前に投与される。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントの投与後に投与される。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合物は筋肉内に投与され、及び／又は第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、筋肉内投与される。

【0067】

一部の態様において、対象におけるSARS-CoV-2の曝露前予防を提供するための方法は、有効量の明細書に提供される抗体又はその抗原結合フラグメントを対象に投与することを含む。一部の態様において、対象におけるSARS-CoV-2感染を治療又は予防する方法は、有効量の明細書に提供される抗体又はその抗原結合フラグメントを対象に投与することを含む。一部の態様において、投与は、筋肉内である。

【0068】

本明細書で提供される方法の一部の態様において、対象は、SARS-CoV-2に曝露されているか、又はSARS-CoV-2に曝露されるリスクがある。

【0069】

本明細書中で提供される方法の一部の態様において、対象はヒトである。

【0070】

本明細書中で提供される方法の一部の態様において、SARS-CoV-2は、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2 ベータ、SARS-CoV-2 デルタ、及び／又はSARS-CoV-2 D614Gである。本明細書中で提供される方法の一部の態様において、SARS-CoV-2は、SARS-CoV-2 BA.2.12.1である。

【0071】

また、本明細書ではSARS-CoV-2を検出するための方法も提供される。一部の態様において、試料中のSARS-CoV-2を検出するための方法は、本明細書に提供される抗体又は抗原結合フラグメント、又は本明細書に提供される組成物又は組合せと試料を接触させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【0072】

【図1】RQ33、RQ40、RQ41、及びRQ43抗体によるSARS-CoV-2偽ウイルスの中和を示す。（実施例17を参照。）

【図2】抗体の組合せによるSARS-CoV-2偽ウイルスの中和を示す。（実施例17を参照。）

【図3】フォーカス減少中和試験（FRNT）によるSARS-CoV-2 BA.2.12.1 VOCに対するRQ33、RQ43-GL-H-LO1及びRQ33+RQ43-GL-H-LO1の組合せのインビトロでの中和活性を示す。アッセイは、2回の独立した反復で繰り返し、それぞれ二重反復で行った。非線形回帰用量反応曲線は、各希釈における両方の反復の平均と標準偏差を示す。mAb：モノクローナル抗体、VOC：懸念される変異体（実施例18を参照。）

【図4】SARS-CoV-2オミクロンBA.2.12.1 VOCをスパイクとする偽ウイルスのインビトロ中和アッセイによる中和曲線を示す。アッセイは、3回の独立した反復で繰り返し、それぞれ三重反復で行った。非線形回帰用量反応曲線は、各希釈における平均及び標準偏差と共に、代表的な反復を示す。mAb：モノクローナル抗体、VOC：懸念される変異体（実施例18を参照。）

【図5】シルガビマブ及びRQ43-GL-H-LO1がSARS-CoV-2スパイクタンパク質のレセプター結合ドメインに連続して結合することを示す。SARS-CoV-2スパイクRBDに対するシルガビマブ、RQ43-GL-H-LO1及びCR3022（非競合対照mAb）の同時結合を評価するために、バイオレイヤー干渉法を実施した。mAb1の結合（黒）に続いて、緩衝液（目に見えるシグナルなし）、CR3022（灰色）、シルガビマブ（左のグラフで網掛け）、又はRQ43-GL-H-LO1（右のグラフで網掛け）の結合によるシグナルの増加が示されている。各結合ステップについて平衡状態で10秒間取得したデータポイントから結合シグナルを平均した。mAbsは、結合シグナルの増加が0.3nmより大きい場合、結合しているとみなした。データは、2つの独立した実験を代表するものである。mAb：モノクローナル抗体、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2。（実施例18を参照。）

【図6】SARS-CoV-2のRBDにマッピングされたシルガビマブ結合部位（上）とRQ43結合部位（下）を直線上に表す。シルガビマブ及びRQ43結合部位は不連続であり、ボックスと下線付き文字で示されている。一方、それぞれの結合部位外の残基には下線は付いていない。（実施例18を参照。）

【発明を実施するための形態】

【0073】

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体（例えばモノクローナル抗体）及びその抗原結合フラグメント、並びにその使用方法が本明細書で提供される。

【0074】

7.1 用語

「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子であって、この免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも1か所の抗原認識部位を介して、標的（例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質又は上述の組合せ）を認識して特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、この抗体が所望の生物学的活性を示す限り、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体を含む融合タンパク質及び他の任意の修飾免疫グロブリン分子を包含する。抗体は、免疫グロブリンの下記の5つの主要なクラス：Ig A、Ig D、Ig E、Ig G及びIg M又はこれらのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、Ig G 1、Ig G 2、Ig G 3、Ig G 4、Ig A 1及びIg A 2）（それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ及びミューと称される重鎖定常ドメインの同一性に基づく）のいずれかであり得る。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる周知のサブユニット構造及び三次元構造を有する。抗体は、裸抗体である場合もあれば、又は毒素や放射性同位元素など他の分子と結合している場合もある。

10

【0075】

「抗体フラグメント」という用語は、インタクトな抗体の一部を指す。「抗原結合フラグメント」、「抗原結合ドメイン」又は「抗原結合領域」は、抗原に結合するインタクトな抗体の一部を指す。抗原結合フラグメントは、インタクトな抗体の抗原決定領域（例えば、相補性決定領域（CDR））を含み得る。抗体の抗原結合フラグメントの例として、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFvフラグメント、線状抗体、並びに一本鎖抗体が挙げられるが、これらに限定されない。抗体の抗原結合フラグメントは、げっ歯類（例えば、マウス、ラット又はハムスター）及びヒト等の任意の動物種に由来し得るか又は人工的に生成され得る。

20

【0076】

「SARS-CoV-2抗体の抗スパイクタンパク質」、「SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗体」及び「SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体」という用語は、本明細書において、SARS-CoV-2を標的化する際に抗体が診断剤及び／又は治療剤として有用となるように十分な親和性を有する、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合可能な抗体を指すため互換的に用いられる。無関係の非SARS-CoV-2スパイクタンパク質へのSARS-CoV-2スパイクタンパク質抗体の結合の程度は、例えばForteBio又はBiacoreを用いて測定して、SARS-CoV-2スパイクタンパク質への抗体の結合の約10%未満であり得る。

30

【0077】

「モノクローナル」抗体又はその抗原結合フラグメントは、単一の抗原決定基又はエпитープを高度に特異的に認識して結合することに関与する均質な抗体又は抗原結合フラグメントの集団を指す。これは、様々な抗原決定基に対して向けられる様々な抗体を典型的に含むポリクローナル抗体と対照的である。「モノクローナル」抗体又はその抗原結合フラグメントという用語は、インタクトなモノクローナル抗体及び完全長のモノクローナル抗体の双方、並びに抗体フラグメント（Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv等）、単鎖（scFv）変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他のあらゆる修飾免疫グロブリン分子を包含する。更に、「モノクローナル」抗体又はその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、及びトランスジェニック動物によるものが挙げられるがこれらに限定されない任意の数の方法で製造されるような抗体及びその抗原結合フラグメントを指す。

40

【0078】

本明細書で使用される場合、「可変領域」又は「可変ドメイン」という用語は、同義で使用され、且つ当技術分野で一般的である。可変領域は、典型的には抗体の一部、一般に、軽鎖又は重鎖の一部、典型的には成熟重鎖中のアミノ末端の約110～120個のアミノ酸又は110～125個のアミノ酸、及び成熟軽鎖中の約90～115個のアミノ

50

酸を指し、これらは抗体間で配列が広範囲に異なっており、その特定の抗原に対する特定の抗体の結合性及び特異性において用いられる。配列の可変性は、相補性決定領域（CDR）と称される領域に集中する一方、可変ドメイン中のより高度に保存された領域は、フレームワーク領域（FR）と称される。いかなる特定の機序にも理論にも縛られることを望むものではないが、軽鎖及び重鎖のCDRは、主に抗体と抗原との相互作用及び特異性を担うものと考えられる。一部の態様において、可変領域は、ヒト可変領域である。一部の態様において、可変領域は、齧歯類又はマウスのCDR、及びヒトのフレームワーク領域（FR）を含む。一部の態様において、可変領域は、霊長類（例えば非ヒト霊長類）の可変領域である。一部の態様において、可変領域は、齧歯類又はマウスのCDR、及び霊長類（例えば非ヒト霊長類）のフレームワーク領域（FR）を含む。

10

【0079】

本明細書で使用する「相補性決定領域」又は「CDR」という用語は、配列が超可変性であり、且つ／又は、構造的に明確なループ（超可変ループ）を形成し、且つ／又は、抗原接触残基を含む抗体可変ドメインの領域の各々を指す。抗体は、6つのCDR、例えば、VH内の3つ及びVL内の3つを含み得る。

【0080】

「VL」及び「VLドメイン」という用語は、互換的に用いられ、抗体の軽鎖可変領域を指す。

【0081】

「VH」及び「VHドメイン」という用語は、互換的に用いられ、抗体の重鎖可変領域を指す。

20

【0082】

「Kabat付番」という用語及び同様の用語は、当技術分野において認識されており、抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域又はその抗原結合フラグメントのアミノ酸残基を付番する方式を指す。一部の態様において、CDRは、Kabat付番方式に従って決定することができる（例えば、Kabat EA & Wu TT (1971) Ann N Y Acad Sci 190:382-391及びKabat EA et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい）。Kabat付番方式を使用すると、抗体重鎖分子内のCDRは、典型的には、31位～35位のアミノ酸（35位の後に続く1つ又は2つの追加のアミノ酸（Kabat付番スキームでは35A及び35Bと称する）を場合により含み得る）（CDR1）、50位～65位のアミノ酸（CDR2）及び95位～102位のアミノ酸（CDR3）に存在する。Kabat付番方式を使用すると、抗体軽鎖分子内のCDRは、典型的には、24位～34位のアミノ酸（CDR1）、50位～56位のアミノ酸（CDR2）及び89位～97位のアミノ酸（CDR3）に存在する。

30

【0083】

一方、Chothiaは、構造ループの位置を参照するものである（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)）。Kabat付番規則を使用して付番した場合のChothia CDR-H1ループの末端は、このループの長さに応じてH32～H34で変化する（これは、Kabat付番スキームがH35A及びH35Bに挿入を置くためであり、35Aも35Bも存在しない場合、このループは32で終わり、35Aのみが存在する場合、このループは33で終わり、35A及び35Bの両方が存在する場合、このループは34で終わる）。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループとの間で妥協案を示し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用される。

40

【0084】

50

【表 1】

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat付番)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia付番)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

10

【0085】

本明細書で使用される場合、「定常領域」又は「定常ドメイン」という用語は、は、互換的であり、当該技術分野における一般的な意味を有する。定常領域は、抗体部分、例えば、抗体が抗原に結合するのに直接は関与しないが、Fc受容体と相互作用するような様々なエフェクター機能を示し得る軽鎖及び／又は重鎖のカルボキシル末端部分である。免疫グロブリン分子の定常領域は、一般に、免疫グロブリン可変ドメインと比較して保存されたアミノ酸配列を有する。一部の態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、抗体依存性の細胞媒介性細胞傷害（ADCC）にとって十分な定常領域又はその一部分を含む。

20

【0086】

本明細書で使用する場合、「重鎖」という用語は、抗体に関して使用する場合、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の別個のタイプ、例えば、アルファ（ α ）、デルタ（ δ ）、イプシロン（ ϵ ）、ガンマ（ γ ）及びミュー（ μ ）を指すことができ、これにより、IgGのサブクラス、例えばIgG1、IgG2、IgG3及びIgG4を含む、抗体のIgA、IgD、IgE、IgG及びIgMクラスがそれぞれ生じる。重鎖アミノ酸配列は、当該技術分野においてよく知られている。一部の態様において、重鎖は、ヒト重鎖である。

30

【0087】

本明細書で使用する場合、「軽鎖」という用語は、抗体に関して使用する場合、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の別個のタイプ、例えば κ （カッパ）又は λ （ラムダ）を指すことができる。軽鎖アミノ酸配列は、当該技術分野においてよく知られている。一部の態様において、軽鎖は、ヒト軽鎖である。

【0088】

「ヒト化」抗体又はその抗原結合フラグメントという用語は、最小限の非ヒト（例えばマウス）配列を含む特定の免疫グロブリン鎖又はそのフラグメントである、非ヒト（例えばマウス）抗体又は抗原結合フラグメントの形態を指す。典型的には、ヒト化抗体又はその抗原結合フラグメントは、相補性決定領域（CDR）の残基が所望の特異性、親和性及び能力を有する非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDRの残基で置換されている（「CDRグラフト化」）ヒト免疫グロブリンである（Jones et al., Nature, 321: 522-525 (1986); Riechman et al., Nature, 332: 323-327 (1988); Verhoeven et al., Science, 239: 1534-1536 (1988)）。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基は、所望さ

40

50

れる特異性、親和性、及び能力を有する非ヒト種由来の抗体又はフラグメント内の対応する残基で置換されている。ヒト化抗体又はその抗原結合フラグメントは更に、Fvフレームワーク領域にあり、且つ／又は、置換された非ヒト残基内にある追加の残基の置換によって修飾され、抗体又はその抗原結合フラグメントの特異性、親和性、且つ／又は、能力を洗練して最適化することができる。一般に、ヒト化抗体又はその抗原結合フラグメントは、非ヒト免疫グロブリンに対応するCDR領域の全て又は実質的に全てを含有する少なくとも1つ、典型的には2つ又は3つの可変ドメインの実質的に全てを含むこととなるが、FR領域の全て又は実質的に全ては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。また、ヒト化抗体又はその抗原結合フラグメントは、免疫グロブリン定常領域又はドメイン(Fc)の少なくとも一部分、典型的にはヒト免疫グロブリンのものを含み得る。ヒト化抗体を生成するのに用いられる方法の例は、米国特許第5,225,539号明細書、Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973(1994)及びRoguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904(1996)に記載されている。一部の態様において、「ヒト化抗体」は、再表面化抗体(resurfaced antibody)である。

10

【0089】

「ヒト」抗体又は「完全ヒト」抗体、又はその抗原結合フラグメントという用語は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座から誘導されたアミノ酸配列を有する抗体又はその抗原結合フラグメントを意味し、このような抗体又は抗原結合フラグメントは、当技術分野で公知の任意の手法を用いて作製される。このヒト抗体又はその抗原結合フラグメントの定義には、インタクト抗体又は完全長抗体及びそれらのフラグメントが含まれる。

20

【0090】

「結合親和性」は、一般に、分子(例えば抗体又はその抗原結合フラグメント)の単一の結合部位と、その結合パートナー(例えば抗原)との間の非共有結合性相互作用の全体の強度を指す。特に指定されない限り、本明細書で使用される「結合親和性」は、結合対のメンバー(例えば、抗体又はその抗原結合フラグメントと抗原)間で1:1の相互作用を示す固有の結合親和性を指す。分子Xの、そのパートナーYに対する親和性は、一般に、解離定数(K_D)によって表され得る。親和性は、平衡解離定数(K_D)及び平衡結合定数(K_A)が挙げられるがこれらに限定されない、当該技術分野において知られているいくつかの方法で測定され、且つ／又は表され得る。 K_D は k_{off}/k_{on} の商から計算される一方、 K_A は k_{on}/k_{off} の商から計算される。 k_{on} は、例えば抗体又はその抗原結合フラグメントの抗原に対する結合速度定数を指し、 k_{off} は、例えば抗体又はその抗原結合フラグメントの抗原からの解離を指す。 k_{on} 及び k_{off} は、当業者に知られている技術、例えばBIAcore(登録商標)又はKinExAによって決定することができる。

30

【0091】

本明細書で使用する場合、「エピトープ」は、当技術分野の用語であり、抗体又はその抗原結合フラグメントが特異的に結合し得る抗原の局所領域を指す。エピトープは、例えば、ポリペプチドの連続したアミノ酸であってもよく(線状エピトープ又は連続エピトープ)、又は、例えばポリペプチドの2つ以上の非連続領域から一体となったもの(立体構造エピトープ、非線状エピトープ、不連続エピトープ又は非連続エピトープ)であってもよい。一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントが結合するエピトープは、例えばNMR分光法、X線回折結晶解析研究、ELISAアッセイ、水素/重水素交換質量分析法(例えば、液体クロマトグラフィエレクトロスプレー質量分析法)、アレイベースのオリゴペプチドスキャンングアッセイ、及び／又は変異誘発マッピング(例えば、部位特異的変異誘発マッピング)によって判定することができる。X線結晶解析について、結晶化は、当該技術分野において知られている方法のいずれかを用いて達成され得る(例えば、Giege Ret al., (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4):339-350; Mc

40

50

Pherson A (1990) Eur J Biochem 189:1-23; Chayen NE (1997) Structure 5:1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251:6300-6303)。抗体／その抗原結合フラグメント：抗原の結晶は、よく知られたX線回折技術を用いて調べることができ、コンピューターソフトウェア、例えばX-PLOR (Yale University、1992、Molecular Simulations, Incにより配布される；例えば、Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al., ; 米国特許出願公開第2004/0014194号明細書を参照されたい)、及びBUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49 (Pt 1):37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A:361-423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56 (Pt 10):1316-1323を参照されたい)を用いて精製することができる。変異誘発マッピング研究は、当業者に公知の任意の方法を用いて達成され得る。例えば、アラニンスキャニング変異誘発技術を含む変異誘発技術の説明については、Champe M et al., (1995) J Biol Chem 270:1388-1394及びCunningham BC & Wells JA (1989) Science 244:1081-1085を参照されたい。

10

【0092】

20

参照抗体と「同じエピトープに結合する」抗体とは、参照抗体と同じアミノ酸残基に結合する抗体を指す。抗体の、参照抗体と同じエピトープに結合する能力は、水素／重水素交換アッセイによって決定することができる（例えば、Coales et al. Rapid Commun. Mass Spectrom. (2009) 23:639-647を参照されたい）。

【0093】

本明細書で使用される場合、「免疫特異的に結合する」、「免疫特異的に認識する」、「特異的に結合する」及び「特異的に認識する」という用語は、抗体又はその抗原結合フラグメントの文脈では類似の用語である。これらの用語は、抗体又はその抗原結合フラグメントがその抗原結合ドメインを介してエピトープに結合すること、及び結合が抗原結合ドメインとエピトープとの間にいくらかの相補性を必要とすることを示している。したがって、一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に「特異的に結合する」抗体はまた、1つ以上の関連するウイルス（例えばSARS-1）のスパイクタンパク質に結合することができ、且つ／又はSARS-CoV-2のスパイクタンパク質のバリエーションに結合することができるが、無関係の非SARS-CoV-2スパイクタンパク質への結合の程度は、例えばForteBio又はBiacoreを用いて測定して、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対する抗体の結合の約10%未満である。

30

【0094】

抗体は、所与のエピトープへの参照抗体の結合をある程度ブロックする限りにおいて、当該エピトープ又は重複エピトープに優先的に結合するならば、当該エピトープへの参照抗体の結合を「競合的に阻害する」と言われる。競合的阻害は、当技術分野で公知の任意の方法、例えば競合ELISAアッセイにより、決定し得る。抗体は、所与のエピトープに対する参照抗体の結合を、少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%又は少なくとも50%競合的に阻害すると言うことができる。

40

【0095】

「単離」されたポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、又は組成物は、天然に見られない形態のポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、又は組成物である。単離ポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞又は組成物には、もはや天然に見られる形態ではない程度まで精製されているものが含まれる。一部の態様において、単離されている抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、又は組

50

成物は、実質的に純粋である。本明細書で使用される「実質的に純粋」は、少なくとも50%純粋（即ち、夾雑物を含まない）、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも98%純粋、又は少なくとも99%純粋な材料を指す。

【0096】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書において互換的に使用され、任意の長さのアミノ酸の多量体を指す。ポリマーは、直鎖又は分岐鎖であり得、修飾アミノ酸を含み得、非アミノ酸によって中断され得る。この用語には、天然に又は介入により、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、又は任意の他の操作又は修飾、例えば標識成分とのコンジュゲーションによって修飾されているアミノ酸ポリマーも包含される。また、例えば、アミノ酸の1つ以上の類似体（例えば、非天然アミノ酸などを含む）及び当技術分野で公知の他の修飾を含有するポリペプチドも定義の範囲内に含まれる。本発明のポリペプチドは抗体に基づくため、一部の態様において、ポリペプチドは単鎖又は結合鎖として存在し得ることが理解される。

10

【0097】

「同一性パーセント」は、2つの配列（例えばアミノ酸配列又は核酸配列）間の同一性の程度を指す。同一性パーセントは、2つの配列をアラインメントし、且つギャップを導入して配列間の同一性を最大化させることによって決定することができる。アラインメントは、当該技術分野において知られているプログラムを用いて生じさせることができる。本明細書での目的のために、ヌクレオチド配列のアラインメントは、デフォルトパラメータに設定したblastnプログラムにより実行することができ、アミノ酸配列のアラインメントは、デフォルトパラメータに設定したblastpプログラムにより実行することができる（ワールドワイドウェブncbi.nlm.nih.gov上の全米バイオテクノロジー情報センター（National Center for Biotechnology Information、NCBI）参照）。

20

【0098】

本明細書中で用いられる、疎水性側鎖を有するアミノ酸として、アラニン（A）、イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルアラニン（F）、トリプトファン（W）、及びチロシン（Y）が挙げられる。脂肪族疎水性側鎖を有するアミノ酸として、アラニン（A）、イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、及びバリン（V）が挙げられる。芳香族疎水性側鎖を有するアミノ酸として、フェニルアラニン（F）、トリプトファン（W）、及びチロシン（Y）が挙げられる。

30

【0099】

本明細書中で用いられる、極性中性側鎖を有するアミノ酸として、アスパラギン（N）、システイン（C）、グルタミン（Q）、セリン（S）、及びスレオニン（T）が挙げられる。

【0100】

本明細書中で用いられる、荷電側鎖を有するアミノ酸として、アスパラギン酸（D）、グルタミン酸（E）、アルギニン（R）、ヒスチジン（H）、及びリジン（K）が挙げられる。酸性荷電側鎖を有するアミノ酸として、アスパラギン酸（D）及びグルタミン酸（E）が挙げられる。塩基性荷電側鎖を有するアミノ酸として、アルギニン（R）、ヒスチジン（H）、及びリジン（K）が挙げられる。

40

【0101】

本明細書で使用される場合、「宿主細胞」という用語は、任意の種類の細胞、例えば初代細胞、培養細胞、又は細胞株由来細胞であってよい。一部の態様において、「宿主細胞」という用語は、核酸分子により形質移入された細胞、及びそのような細胞の子孫細胞又は潜在的子孫細胞を指す。そのような細胞の子孫細胞は、例えば、後続世代において、又は宿主細胞ゲノムへの核酸分子の組み込みにおいて生じ得る変異又は環境の影響のため、核酸分子を形質移入された親細胞と同一でない場合がある。

【0102】

50

「医薬製剤」又は「医薬組成物」という用語は、活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、且つ製剤が投与されることになる対象に対して容認しがたいほどに有毒である追加的成分を含有しない調製物を指す。製剤は、無菌であり得る。

【0103】

本明細書で提供される場合、抗体又はその抗原結合フラグメントの「組合せ」は、一緒に使用する2つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントを指す。抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せは、単一の医薬組成物中に一緒に含有させることもできるし、別々の医薬組成物中に含有させることもできる。別々の医薬組成物に含まれる抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せは、同時に投与することも、順次投与することもできる。

10

【0104】

本明細書で使用する時、「投与する」、「投与すること」、「投与」などの用語は、所望の生物学的作用部位への薬物、例えばSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの送達を可能にするために使用され得る方法（例えば、静脈内投与）を指す。本明細書に記載される薬剤及び方法と共に用いることのできる投与手法は、例えば、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current edition, Pergamon; 及び Remington's, Pharmaceutical Sciences, current edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa に記載されている。

20

【0105】

本明細書で使用する場合、「対象」及び「患者」という用語は、互換的に用いられる。対象は、動物であり得る。一部の態様において、対象は哺乳動物、例えば、非ヒト動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、マウス、サル又は他の霊長類等）である。一部の態様において、対象は、ヒトである。

【0106】

「治療有効量」という用語は、対象における疾患又は障害を治療するのに有効な薬物、例えば1つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントの量を指す。

【0107】

「治療する (treating)」又は「治療 (treatment)」又は「治療すること (to treat)」又は「軽減する (alleviating)」又は「軽減すること (to alleviate)」などの用語は、診断された病状又は障害を治療し、減速し、その症状を緩和し、且つ／又は、その進行を停止させる治療的手段を指す。したがって、治療を必要とする者には、障害を有すると既に診断された者又は障害を有する疑いのある者が含まれる。治療を必要とする患者又は対象としては、コロナウイルス2019 (COVID-19) と診断された者、及び重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) に感染した者が挙げられ得る。

30

【0108】

或いは、薬理学的及び／又は生理学的な効果は予防的なものであってよく、即ち、この効果は、疾患又はその症状を完全又は部分的に予防する。この点に関して、本開示の方法は、「予防有効量」の薬物（例えば、1つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメント）を投与することを含む。「予防有効量」は、所望の予防結果（例えば、SARS-CoV-2 感染症又は疾患発症の予防）を達成するために、必要な投与量及び期間にわたり有効な量を指す。

40

【0109】

本開示及び特許請求の範囲で使用する場合、単数形の「1つの (a)」、「1つの (an)」及び「その (the)」は、別途文脈が明確に指示しない限り、複数形を含む。

【0110】

態様が「含む (comprising)」という語と共に本明細書に記載される場合は必ず、「からなる (consisting of)」及び／又は「から本質的になる (c

50

onsisting essentially of)」という用語で別途記載される類似の態様も提供されることが理解される。本開示において、「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含有する (containing)」、及び「有する (having)」等は、「含む (includes)」、「含む (including)」等を意味し得；「から本質的になる (consisting essentially of)」又は「本質的になる (consists essentially)」はオープンエンドであり、列挙されているものの基本的又は新規な特性が、列挙されているもの以外の存在によって変化しない限りにおいて、列挙されるもの以外の存在を許容するが、先行技術の態様は除外する。

【0111】

特に指定がないか、又は文脈から明らかでない限り、本明細書で使用される場合、「又は」という用語は、包括的であると理解される。「及び／又は」という用語は、本明細書において「A 及び／又は B」などの語句で使用される場合、「A 及び B」、「A 又は B」の両方、「A」及び「B」を含むものとする。同様に、「及び／又は」という用語は、「A、B 及び／又は C」などの語句で使用される場合、以下の態様の各々を包含するものとする： A、B 及び C；A、B 又は C；A 又は C；A 又は B；B 又は C；A 及び C；A 及び B；B 及び C；A（単独）；B（単独）；並びに C（単独）の各々を包含することが意図される。

【0112】

本明細書で使用される場合、「約」及び「およそ」という用語は、数値又は数の範囲を修飾するのに用いられる場合、当該値又は範囲から上回って10%まで、及び下回って10%までの偏差が、引用される値又は範囲の意図される意味の範囲内に留まることを示す。態様が、ある数値又は範囲について文言「約」又は「およそ」と共に本明細書中に記載される場合は常に、当該特定の数値又は範囲（「約」を含まない）に言及する、他の点では類似の態様もまた提供されることが理解される。

【0113】

本明細書で提供されるいずれの組成物又は方法も、本明細書で提供される他の組成物及び方法のいずれかの1つ又は複数と組み合わせられ得る。

【0114】

7. 2 抗体及びその抗原結合フラグメント

特定の態様において、本明細書中で提供されるのは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体（例えば、ヒト抗体等のモノクローナル抗体）及びその抗原結合フラグメントである。SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のスパイクタンパク質のアミノ酸配列は配列番号1に提供される。

10

20

30

40

50

【化 1】

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
 NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIVN
 NATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDL
 EGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTL
 LALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETK
 CTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNKRKISNC
 VADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADY
 NYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAGSTPC
 NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC
 VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVIT
 PGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVN
 NSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTI
 SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE
 VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCL
 GDIAARDLICAQKFNGLTVLPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQ
 MAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALN
 TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASA
 NLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPA
 ICHDGKAHFREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP
 LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQ
 ELGKYEYQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDD
 SEPVLKGVKLHYT (配列番号1)

10

20

30

【0115】

配列番号1のアミノ酸1～12は、スパイクタンパク質のシグナルペプチドである。したがって、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の成熟したバージョンには、配列番号1のアミノ酸13～1273が含まれる。配列番号1のアミノ酸13～1213は細胞外ドメインに対応し、アミノ酸1214～1234は膜貫通ドメインに対応し、アミノ酸1235～1273は細胞質ドメインに対応する。

【0116】

一部の態様において、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合し、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)に特異的に結合する。

【0117】

一部の態様において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合し、且つ表1に列挙される抗体の6つのCDR(即ち、抗体の3つのVH CDR及び同抗体の3つのVL CDR)を含む。

【0118】

40

50

【表 2】

表1.Kabat定義CDRを有する抗体配列					
クローン	H/L	可変領域配列	CDR1	CDR2	CDR3
RQ20	H	QVQLVESGPEMKKPGTTSVKVSCKASGFTTITSVAVQWV	TSAVQ (配列番号2)	WIAVGSGN	PHCDRTSCH
		RQARGQRLEWMGWIAVGSGNTNYAQKFQDRVTINRD MSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPHCDRTSCHDGF DIWGQGTMTVTVSS (配列番号38)		TNYAQKFQ D (配列番号3)	DGFDI (配列番号4)
RQ20	L	DIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASRRGTGIPDRFSGSGTDFLTISR LEPEDEAVYYCQQYGGSPWTFGGTKVEIK (配列番号39)	RASQSVRSS YLA (配列番号5)	GASRRGT (配列番号6)	QQYGSSPWT (配列番号7)
RQ20-GL-LH	H	QVQLVQSGPEVKKPGTTSVKVSCKASGFTTITSVAVQWV	TSAVQ (配列番号2)	WIAVGSGN	PHCDRTSCH
		RQARGQRLEWMGWIAVGSGNTNYAQKFQDRVTITRD MSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPHCDRTSCHDGF DIWGQGTMTVTVSS (配列番号40)		TNYAQKFQ D (配列番号3)	DGFDI (配列番号4)
RQ20-GL-LH	L	EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASRRGTGIPDRFSGSGTDFLTISR LEPEDEAVYYCQQYGGSPWTFGGTKVEIK (配列番号41)	RASQSVRSS YLA (配列番号5)	GASRRGT (配列番号6)	QQYGSSPWT (配列番号7)
RQ29	H	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASRGTFNTYVFTWV RQAPGQGLEWMGGIIPFFGTADY AQKFQGRVTITADDS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRLSQWDLPLPMWGQGT LVTVSS (配列番号42)	TYVFT (配列番号8)	GIIPFFGTAD Y AQKFQ (配列番号9)	LSQWDLPLM (配列番号10)

【 0 1 1 9 】

10

20

30

40

50

【表 3】

RQ29	L	DIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSFSTSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGTSGTDFLTISR LEPEDFAVYQCQYGTSPRMYTFGGTKVDIK (配列番号 43)	RASQSFSS YLA (配列番号 11)	GASSRAT (配列番号67)	QQYGTSPRM YT (配列番号12)
RQ29- GL-LH	H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASRGTFNTYVFTWV RQAPGQGLEWMGHIIPFGTADYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRLSQWDLPLPMWGQGT LVTVSS (配列番号44)	TYVFT (配列 番号8)	GIIPFFGTAD YAQKFQG (配列番号9)	LSQWDLPLM (配列番号10)
RQ29- GL-LH	L	EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSFSTSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFLTISR LEPEDFAVYQCQYGTSPRMYTFGGTKLEIK (配列番号 45)	RASQSFSS YLA (配列番号 11)	GASSRAT (配列番号67)	QQYGTSPRM YT (配列番号12)
RQ33	H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVFGGSITSSNHYWVW IRQPPGKGLEWIGSMYYSGSTAYNPSTLNRTISVDTSK NQFSLKLSSTAAADTAVYYCARQIGPKRPSQVADWFD PWGQGTLVTVSS (配列番号46)	SSNHYWV (配列番号13)	SMYYSGST AYNPSTLN (配列番号14)	QIGPKRPSQV ADWFDP (配列番号15)
RQ33	L	DIQLTQSPSFLSASVGDRTVTITCRASQGISYLAWYQQK PGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGTFTLTISLQ PEDFATYYCQQQLNSYPLTFGGGKVEIK (配列番号47)	RASQGISY LA (配列番号16)	AASLTQS (配列番号17)	QQLSYPLT (配列番号18)
RQ33- GL-H	H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSNHYWVW IRQPPGKGLEWIGSMYYSGSTAYNPSTLNRTISVDTSK	SSNHYWV (配列番号)	SMYYSGST AYNPSTLN	QIGPKRPSQV ADWFDP

【 0 1 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 4】

		NQFSLKLSVTAADTAVYYCARQIGPKRPSQVADWFD PWGQGTLVTVSS (配列番号48)	13)	(配列番号14)	(配列番号15)
RQ33- GL-H	L	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQK PGKAPKLLIYAAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGKVEIK (配列番号47)	RASQGISSY LA (配列番号16)	AASTLQS (配列番号17)	QQLNSYPLT (配列番号18)
RQ33- GL-H- LO1	H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSNHYWVW IRQPPGKGLEWIGSMYYSGSTAYNPSTNRTISVDTSK NQFSLKLSVTAADTAVYYCARQIGPKRPSQVADWFEF WGQGTLVTVSS (配列番号49)	SSNHYWV (配列番号13)	SMYYSGST AYNPSTN (配列番号14)	QIGPKRPSQV ADWFEP (配列番号19)
RQ33- GL-H- LO1	L	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQK PGKAPKLLIYAAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGKVEIK (配列番号47)	RASQGISSY LA (配列番号16)	AASTLQS (配列番号17)	QQLNSYPLT (配列番号18)
RQ40	H	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAINWV RQAPGQGLEWMGGIPIFRTPHYAQKFQGRVTITADEST GTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPCGGGDCPCQYLKSSKL DWYFDLWGRGTLVTVSS (配列番号50)	SYAIN (配列 番号20)	GIPIFRTPH YAKKFQ (配列番号21)	PSCGGDCPCQ YLKSSKLDW YFDL (配列 番号22)
RQ40	L	VIWMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQHYGSSPLTFGQGTTRLEIK (配列番号51)	RASQSVSST YLA (配列 番号23)	GASSRAT (配列番号67)	QHYGSSPLT (配列番号24)
RQ40- H	H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAINWV	SYAIN (配列)	GIPIFRTPH	PSCGGDCPCQ

【 0 1 2 1 】

【表 5】

GL-LH		RQAPGQGLEWMGGIPIFRTPHYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDATVYYCASPSCGGDCPCQYLKSSKL DWYFDLWGRGTLVTVSS (配列番号52)	番号20)	YAQKFQG (配列番号21)	YLKSSKLDW YFDL (配列番号 22)
RQ40- GL-LH	L	EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQHYGSSPLTFGQGRLEIK (配列番号53)	RASQSVSST YLA (配列 番号23)	GASSRAT (配列番号67)	QHYGSSPLT (配列番号24)
RQ41	H	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASEIIVSRNYMSWVR QAPGKGLEWVSVIYSGGSTFYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDVVG GTDYWGQGT LVTVSS (配列番号54)	RNYMS (配列番号25)	VIYSGGSTF YADSVKG (配列番号26)	DLDVVGGTD Y (配列番号27)
RQ41	L	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQYQGSSPGYTFGQGTKVDIK (配列番号55)	RASQSVSSS YLA (配列 番号28)	GASSRAT (配列番号67)	QQYGSSPGY T (配列番号29)
RQ41- GL-LH	H	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASEIIVSRNYMSWVR QAPGKGLEWVSVIYSGGSTFYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDVVG GTDYWGQGT LVTVSS (配列番号56)	RNYMS (配列番号25)	VIYSGGSTF YADSVKG (配列番号26)	DLDVVGGTD Y (配列番号27)
RQ41- GL-LH	L	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRL	RASQSVSSS YLA (配列番号)	GASSRAT (配列番号)	QQYGSSPGY T (配列番号)

【 0 1 2 2 】

10

20

30

40

【表 6】

		EPEDFAVYYCQYQSSPGYTFGPGTKVDIK (配列番号57)	28)	67)	29)
RQ41- GL- LH- LO1	H	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAAASEIIVSRNYMSWVR QAPGKGLEWVSVIYSGGSTFYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDLEVVG GTDYWGQGT LVTVSS (配列番号58)	RNYMS (配列番号25)	VIYSGGSTF YADSVK G (配列番号26)	DLEVVG GTD Y (配列番号30)
RQ41- GL- LH- LO1	L	EIVLTQSPG T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S R A T G I P D R F S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Y Q S S P G Y T F G P G T K V D I K (配列番号57)	R A S Q S V S S S Y L A (配列番号 28)	G A S S R A T (配列番号67)	Q Q Y G S S P G Y T (配列番号29)
RQ41- LO1	H	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAAASEIIVSRNYMSWVR QAPGKGLEWVSVIYSGGSTFYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDLEVVG GTDYWGQGT LVTVSS (配列番号59)	RNYMS (配列番号25)	VIYSGGSTF YADSVK G (配列番号26)	DLEVVG GTD Y (配列番号30)
RQ41- LO1	L	EIVLTQSPG T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S R A T G I P D R F S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Y Q S S P G Y T F G Q G T K V D I K (配列番号55)	R A S Q S V S S S Y L A (配列番号 28)	G A S S R A T (配列番号67)	Q Q Y G S S P G Y T (配列番号29)
RQ43	H	EVQLLETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFPFDDYAIHWVR LAPGKGLEWVSSISWDSGSIGYADSVKGRFTISRDN AK NSLYLQMNLSLRAEDTALYYCAKGA FPGYSSGWYYGL	DYAIH (配列番号 31)	SISWDSGSI GYADSVK G (配列番号)	GA FPGYSSG WYYGLDV (配列番号)

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 7】

		DVWGQGATVTVSS (配列番号60)	TGTSSDVG GYNVVS (配列番号34)	EVSKRPS (配列番号35)	SSYAGNKG (配列番号36)
RQ43	L	QSVVTQPPSASGSLGQSVTISCTGTSSDVGGYNVSWY QQHPGKAPKLMIFEVSKRPSGVDPDRFSGSKSGNTASLT VSGLQAEDEADYYCSSLYAGNKGVFGGGTKLTVL (配列 番号61)			
RQ43- GL-H	H	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFPFDDYAIHWVR LAPGKGLEWVSSISWDSGSIGYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEEDTALYYCAKGAFFPGYSSGWYYGL DVWGQGTITVTVSS (配列番号62)	DYAIH (配列番号31)	SISWDSGSI GYADSVKG (配列番号32)	GAFPGYSSG WYYGLDV (配列番号33)
RQ43- GL-H	L	QSVVTQPPSASGSLGQSVTISCTGTSSDVGGYNVSWY QQHPGKAPKLMIFEVSKRPSGVDPDRFSGSKSGNTASLT VSGLQAEDEADYYCSSLYAGNKGVFGGGTKLTVL (配列 番号61)	TGTSSDVG GYNVVS (配列番号34)	EVSKRPS (配列番号35)	SSYAGNKG (配列番号36)
RQ43- GL-H- LO1	H	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFPFDDYAIHWVR LAPGKGLEWVSSISWDSGSIGYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEEDTALYYCAKGAFFPGYSSGWYYGL EVWGQGTITVTVSS (配列番号63)	DYAIH (配列番号31)	SISWDSGSI GYADSVKG (配列番号32)	GAFPGYSSG WYYGLEV (配列番号37)
RQ43- GL-H- LO1	L	QSVVTQPPSASGSLGQSVTISCTGTSSDVGGYNVSWY QQHPGKAPKLMIFEVSKRPSGVDPDRFSGSKSGNTASLT VSGLQAEDEADYYCSSLYAGNKGVFGGGTKLTVL (配列 番号61)	TGTSSDVG GYNVVS (配列番号34)	EVSKRPS (配列番号35)	SSYAGNKG (配列番号36)

【 0 1 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 8】

RQ43- GL-L	H	EVQLLETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFPFDDYAIHWVR LAPGKGLEWVSSISWDSGSIGYADSVKGRFTISRDN AK NSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGAAPGYSSGWYYGL DVWGQGATVTVSS (配列番号60)	DYAIH (配列番号31)	SISWDSGSI GYADSVKG (配列番号32)	GAFPGYSSG WYYGLDV (配列番号33)
RQ43- GL-L	L	QSAVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIFEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYC SSYAGNKGVFSGTKVTVL (配列 番号64)	TGTSSDVG GYNYVS (配列番号34)	EVSKRPS (配列番号35)	SSYAGNKGV (配列番号36)
RQ43- GL-LH	H	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFPFDDYAIHWVR LAPGKGLEWVSSISWDSGSIGYADSVKGRFTISRDN AK NSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGAAPGYSSGWYYGL DVWGQGTTVTVSS (配列番号62)	DYAIH (配列番号31)	SISWDSGSI GYADSVKG (配列番号32)	GAFPGYSSG WYYGLDV (配列番号33)
RQ43- GL-LH	L	QSAVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIFEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYC SSYAGNKGVFSGTKVTVL (配列 番号64)	TGTSSDVG GYNYVS (配列番号34)	EVSKRPS (配列番号35)	SSYAGNKGV (配列番号36)
RQ43- GL- LH- LO1	H	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFPFDDYAIHWVR LAPGKGLEWVSSISWDSGSIGYADSVKGRFTISRDN AK NSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGAAPGYSSGWYYGL EVWGQGTTVTVSS (配列番号63)	DYAIH (配列番号31)	SISWDSGSI GYADSVKG (配列番号32)	GAFPGYSSG WYYGLEV (配列番号37)
RQ43-	L	QSAVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY	TGTSSDVG	EVSKRPS	SSYAGNKGV

【 0 1 2 5 】

【表 9】

GL- LH- LO1		QQHPGKAPKLMIFEVSKRPSGVSNRFSGKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYAGNKGVFGSGTKVTVL (配列 番号64)	GYNYVS (配列番号34)	(配列番号35)	(配列番号36)
シルガビ マブ (AZD1 061)	H	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFTFMSSAVQW VRQARGQRLEWIGWVIGSGNTNYAQKFQERVTTTRD MSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPYCSSISCNDGFDI WQQGTMTVTVSS (配列番号68)	GFTFMSSA (配列番号69)	IVIGSGNT (配列番号70)	AAPYCSSISC NDGFDI (配列番号71)
シルガビ マブ (AZD1 061)	L	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFLTITISRL EPEDFAVYYCQHYGSSRGWTFGGGTKVEIK (配列 番号72)	QSVSSSY (配列番号73)	GAS (配列番号74)	QHYGSSRGW T (配列番号75)
クローン	H/L	重鎖及び軽鎖の配列	CDR1	CDR2	CDR3
シルガビ マブ (AZD1 061)	H	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRDVMMSWV RQAPGKGLEWVGRIKSKIDGGTTDYAAPVKGRFTISR DSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTAGSYYYDITVGP LPEGKFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHCTCPCPAPEFEGGPSVFLEPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV	GFTFMSSA (配列番号69)	IVIGSGNT (配列番号70)	AAPYCSSISC NDGFDI (配列番号71)

【 0 1 2 6 】

【表 10】

		NKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号76)		
シルガビ マブ (AZD1 061)	L	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPLKLLMYWASTRESGVPDFRFGSGSGA EFTLTISSLQAEDVAIYYCQYYSTLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (配列番号77)	QSVSSSY (配列番号73)	GAS (配列番号74) QHYGSSRGW T (配列番号75)

10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

一部の態様において、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合し、且つ表1に記載される抗体のVHを含む。一部の態様において、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合し、且つ表1に記載される抗体のVLを含む。

【 0 1 2 8 】

一部の態様において、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合し、且つ1に列挙される抗体のVH及びVL

50

(すなわち、抗体のVH及び同じ抗体のVL)を含む。

【0129】

一部の態様において、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、そのVLドメインのみによって、又はそのVHドメインのみによって、又はその3つのVL CDRのみによって、又はその3つのVH CDRのみによって説明され得る。例えば、ヒト軽鎖又は重鎖ライブラリからそれぞれ相補性軽鎖又は重鎖を特定して、高い、又は元の抗体の親和性よりも高い親和性を有するヒト化抗体バリエーションをもたらすことによる、マウス抗 $\alpha\beta$ 3抗体のヒト化を説明する、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるRader C et al., (1998) PNAS 95:8910-8915参照。また、特異的VLドメイン(又はVHドメイン)を用いて、ライブラリを相補性可変ドメインの有無に関してスクリーニングすることによって、特異的抗原に結合する抗体を生成する方法を説明する、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるClackson T et al., (1991) Nature 352:624-628参照。スクリーニングの結果、特定のVHドメインに対する14の新規パートナーと、特定のVLドメインに対する13の新規パートナーが得られ、これらはELISAによって決定されたように強力な結合体であった。また、特異的VHドメインを用いて、ライブラリ(例えばヒトVLライブラリ)を相補的VLドメインの有無に関してスクリーニングすることによって特異的抗原に結合する抗体を生成する方法であって、選択されたVLドメインを次に、追加の相補的(例えばヒト)VHドメインの選択を誘導するのに用いることができる方法を説明する、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるKim SJ & Hong HJ, (2007) J Microbiol 45:572-577参照。

【0130】

一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントのCDRを、免疫グロブリン構造ループの位置を指すChothia付番スキームに従って決定することができる(例えば、Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196:901-917; Al-Lazikani B et al., (1997) J Mol Biol 273:927-948; Chothia C et al., (1992) J Mol Biol 227:799-817; Tramontano A et al., (1990) J Mol Biol 215(1):175-82;及び米国特許第7,709,226号明細書を参照されたい)。典型的には、Kabatt付番規則を使用する場合、Chothia CDR-H1ループは重鎖アミノ酸26~32、33、又は34に存在し、Chothia CDR-H2ループは重鎖アミノ酸52~56に存在し、Chothia CDR-H3ループは重鎖アミノ酸95~102に存在する一方、Chothia CDR-L1ループは軽鎖アミノ酸24~34に存在し、Chothia CDR-L2ループは軽鎖アミノ酸50~56に存在し、Chothia CDR-L3ループは軽鎖アミノ酸89~97に存在する。Kabatt付番規則を使用して付番した場合のChothia CDR-H1ループの末端は、このループの長さに応じてH32~H34で変化する(これは、Kabatt付番スキームがH35A及びH35Bに挿入を置くためであり、35Aも35Bも存在しない場合、このループは32で終わり、35Aのみが存在する場合、このループは33で終わり、35A及び35Bの両方が存在する場合、このループは34で終わる)。

【0131】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合し、且つ表1に列挙される抗体のChothia VH及びVL CDRを含む抗体及びその抗原結合フラグメントが本明細書で提供される。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ以上のCDRを含み、Chothia及びKabatt CDRは、同じアミノ酸配列を有する。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合し、且つKabatt CDR及びChothia CDRの組合せを含む抗体及びその抗原結合フラグメントが本明細書で提供される。

【0132】

一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントのCDRを、Lefranc M-P, (1999) The Immunologist 7:132-136及びLefranc M-P et al., (1999) Nucleic Acids Res 27:209-212に記載されるように、IMGT付番方式に従って決定することができる。IMGT付番スキームに従えば、VH-CDR1は26～35位であり、VH-CDR2は51～57位であり、VH-CDR3は93～102位であり、VL-CDR1は27～32位であり、VL-CDR2は50～52位であり、VL-CDR3は89～97位である。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合し、且つ例えば、上記のLefranc M-P (1999)及び上記のLefranc M-P et al., (1999)に記載されるような、表1に列挙される抗体のIMGT VH及びVL CDRを含む抗体及びその抗原結合フラグメントが本明細書で提供される。

10

【0133】

一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントのCDRは、MacCallum RM et al., (1996) J Mol Biol 262:732-745に従って決定することができる。例えば、Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in Antibody Engineering, Kontermann and Duebel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)も参照されたい。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合し、且つMacCallum RM et al.における方法によって決定されるような、表1に列挙される抗体のVH及びVL CDRを含む抗体又はその抗原結合フラグメントが本明細書で提供される。

20

【0134】

一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントのCDRは、Kabat CDRとChothia構造ループの間を取ったものであるAbM超可変領域を参照し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェア(Oxford Molecular Group, Inc.)で使用されるAbM付番スキームに従って決定することができる。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合し、且つAbM付番スキームによって決定されるような、表1に列挙される抗体のVH及びVL CDRを含む抗体又はその抗原結合フラグメントが本明細書で提供される。

30

【0135】

一部の態様において、本明細書中で提供されるのは、重鎖及び／又は軽鎖を含む抗体である。ヒト定常領域配列の非限定的な例が、当該技術分野において説明されており、例えば、米国特許第5,693,780号明細書及びKabat EA et al. (1991)、前掲参照。

【0136】

重鎖に関して、一部の態様において、本明細書に記載される抗体の重鎖は、アルファ(α)、デルタ(δ)、イプシロン(ϵ)、ガンマ(γ)又はミュー(μ)重鎖であり得る。一部の態様において、記載される抗体の重鎖は、ヒトアルファ(α)、デルタ(δ)、イプシロン(ϵ)、ガンマ(γ)、又はミュー(μ)重鎖を含み得る。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する本明細書に記載される抗体は、重鎖を含み、VHドメインのアミノ酸配列が、表1に記載されるアミノ酸配列を含み、重鎖の定常領域が、ヒトガンマ(γ)重鎖定常領域(例えば、ヒトIgG1重鎖定常領域)のアミノ酸配列を含む。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する本明細書に記載される抗体は、重鎖を含み、VHドメインのアミノ酸配列が、表1に記載される配列を含み、重鎖の定常領域が、本明細書に

40

50

記載されるか、又は当該技術分野において知られているヒト重鎖のアミノ酸を含む。

【0137】

当技術分野において周知のとおり、重鎖C末端のリジンは、例えば細胞培養において除去することができる。一方、C末端のリジンは、ヒトIgGの全てのサブクラス（すなわち、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）の重鎖遺伝子で保存されているが、この残基は一般的に血清中のIgGには存在しない。抗体からのC末端リジンのプロセッシング及び切断は、細胞培養中の生成物の電荷不均一性を引き起こす最も一般的な原因の一つであることも知られている。組換えIgGの重鎖C末端のリジン残基は、哺乳動物宿主細胞に内在するカルボキシペプチダーゼによって、細胞培養中に除去することができる。したがって、一部の態様において、本明細書で提供される抗体又は抗原結合フラグメントは、C末端リジンを有する重鎖を含む。一部の態様において、本明細書で提供される抗体又は抗原結合フラグメントは、C末端リジンを有さない重鎖を含む。

10

【0138】

一部の態様において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントの軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖又はヒトラムダ軽鎖である。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する本明細書に記載される抗体は、軽鎖を含み、VLドメインのアミノ酸配列は、表1に記載される配列を含み、軽鎖の定常領域は、ヒトカッパ又はラムダ軽鎖定常領域のアミノ酸配列を含む。

【0139】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、軽鎖を含み、VLドメインのアミノ酸配列は、表1に示される配列を含み、軽鎖の定常領域は、ヒトカッパ軽鎖定常領域のアミノ酸配列を含む。ヒトカッパ軽鎖定常領域のアミノ酸配列は、RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC（配列番号64）のアミノ酸配列で構成され得る。

20

【0140】

一部の態様において、本明細書に記載される抗体の軽鎖は、ラムダ軽鎖である。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する本明細書に記載される抗体は、軽鎖を含み、VLドメインのアミノ酸配列は、表1に記載される配列を含み、軽鎖の定常領域は、ヒトラムダ軽鎖定常領域のアミノ酸配列を含む。ヒトカッパ軽鎖定常領域のアミノ酸配列は、GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTTPSKQSNKNKYAASSYLSTLTPPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS（配列番号65）のアミノ酸配列で構成されうる。

30

【0141】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する、本明細書中に記載される抗体は、本明細書中に記載されるあらゆるアミノ酸配列を含むVHドメイン及びVLドメインを含み、且つ定常領域は、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、又はIgY免疫グロブリン分子、若しくはヒトIgG、IgE、IgM、IgD、IgA、又はIgY免疫グロブリン分子の定常領域のアミノ酸配列を含む。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する、本明細書に記載される抗体は、本明細書に記載される任意のアミノ酸配列を含むVHドメイン及びVLドメインを含み、且つ定常領域は、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、又はIgY免疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子の任意のクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2）、又は任意のサブクラス（例えば、IgG2a及びIgG2b）の定常領域のアミノ酸配列を含む。一部の態様において、定常領域は、ヒトIgG、IgE、IgM、IgD、IgA、又はIgY免

40

50

疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子の任意のクラス（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及びI g A 2）、又は任意のサブクラス（例えば、I g G 2 a 及びI g G 2 b）の定常領域のアミノ酸配列を含む。

【0142】

F c 領域の遺伝子操作は、例えば治療用抗体及びその抗原結合フラグメントの半減期を延長し、且つインビボでの分解を防ぐために当該技術分野で使用されている。一部の態様において、I g G の異化作用を媒介し、I g G 分子の分解を防ぐ胎児性 F c 受容体（F c R n）に対するI g G 分子の親和性を高めるために、I g G 抗体又は抗原結合フラグメントのF c 領域を改変することができる。好適なF c 領域アミノ酸置換又は改変は、当該技術分野において知られており、例えば、K a b a t の E U インデックスに従って付番された三重置換 M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E が挙げられる（「Y T E」と呼ばれる）（例えば、米国特許第 7, 6 5 8, 9 2 1 号明細書；米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 3 0 2 0 5 8 号明細書；及び Y u e t a l . , A n t i m i c r o b . A g e n t s C h e m o t h e r . , 6 1 (1) : e 0 1 0 2 0 - 1 6 (2 0 1 7) を参照されたい）。一部の態様において、S A R S - C o V - 2 のスパイクタンパク質に結合する抗体又は抗原結合フラグメント（例えば、モノクローナル抗体又はフラグメント）は、Y T E 変異を含む F c 領域を含む。

10

【0143】

三重変異（T M）L 2 3 4 F / L 2 3 5 E / P 3 3 1 S（欧州連合付番規則に従う；S a z i n s k y e t a l . P r o c N a t l A c a d S c i U S A , 1 0 5 : 2 0 1 6 7 - 2 0 1 7 2 (2 0 0 8)）が重鎖定常領域にあることにより、I g G エフェクター機能を著しく低減させることができる。

20

【0144】

一部の態様において、Y T E 変異及び T M 変異を含む I g G 1 C H 1 - C H 3 配列は、以下のアミノ酸配列で構成される。

【化 2】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGG
PSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号66)

30

【0145】

一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントの1つ以上の機能特性、例えば血清半減期、補体結合性、F c 受容体結合性、及び／又は抗原依存性細胞傷害性を変化させるために、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントのF c 領域（例えば、K a b a t 付番方式（例えばK a b a t におけるE U インデックス）に従って付番した、C H 2 ドメイン（ヒトI g G 1 の残基 2 3 1 ~ 3 4 0）、及び／又はC H 3 ドメイン（ヒトI g G 1 の残基 3 4 1 ~ 4 4 7）、及び／又はヒンジ領域）に、1つ、2つ、又はそれ以上の変異（例えばアミノ酸置換）が導入される。

40

【0146】

一部の態様において、例えば米国特許第 5, 6 7 7, 4 2 5 号明細書に記載されるように、F c 領域（C H 1 ドメイン）のヒンジ領域に、1つ、2つ又はそれ以上の変異（例えばアミノ酸置換）を導入して、ヒンジ領域のシステイン残基数を変更（例えば、増加又は減少）するようにしてもよい。C H 1 ドメインのヒンジ領域のシステイン残基数を変更して、例えば軽鎖及び重鎖の会合を促進してもよく、又は抗体又はその抗原結合フラグメン

50

トの安定性を変化（例えば増大又は低減）させてもよい。

【0147】

一部の態様において、エフェクター細胞の表面のFc受容体（例えば、活性化Fc受容体）に対する抗体又はその抗原結合フラグメントの親和性を増大又は低減させるために、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントのFc領域（例えば、Kabab付番方式（例えばKababにおけるEUインデックス）に従って付番した、CH2ドメイン（ヒトIgG1の残基231～340）、及び／又はCH3ドメイン（ヒトIgG1の残基341～447）、及び／又はヒンジ領域）に、1つ、2つ又はそれ以上の変異（例えばアミノ酸置換）が導入される。Fc受容体に対する親和性を低減又は増大させるFc領域の変異、及びそのような変異をFc受容体又はそのフラグメントに導入するための技法は当業者に既知である。Fc受容体に対する抗体又はその抗原結合フラグメントの親和性を変化させることができるFc受容体の変異の例は、例えばSmith Petal., (2012) PNAS 109: 6181-6186、米国特許第6,737,056号明細書、並びに国際公開第02/060919号パンフレット；国際公開第98/23289号パンフレット；及び国際公開第97/34631号パンフレットに記載されており、これらの文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0148】

一部の態様において、インビボでの抗体又はその抗原結合フラグメントの半減期を変化（例えば、短縮又は延長）させるために、IgG定常ドメイン又はそのFcRn結合フラグメント（好ましくは、Fc又はヒンジ-Fcドメインフラグメント）に、1つ、2つ又はそれ以上のアミノ酸変異（即ち、置換、挿入又は欠失）が導入される。インビボでの抗体又はその抗原結合フラグメントの半減期を変化（例えば、短縮又は延長）させる変異の例については、例えば、国際公開第02/060919号パンフレット；国際公開第98/23289号パンフレット；及び国際公開第97/34631号パンフレット；並びに米国特許第5,869,046号明細書、同第6,121,022号明細書、同第6,277,375号明細書及び同第6,165,745号明細書を参照されたい。一部の態様において、インビボでの抗体又はその抗原結合フラグメントの半減期を短縮させるために、IgG定常ドメイン又はそのFcRn結合フラグメント（好ましくは、Fc又はヒンジ-Fcドメインフラグメント）に、1つ、2つ又はそれ以上のアミノ酸変異（即ち、置換、挿入又は欠失）が導入される。一部の態様において、インビボでの抗体又はその抗原結合フラグメントの半減期を増加させるために、IgG定常ドメイン、又はそのFcRn結合フラグメント（好ましくは、Fc又はヒンジ-Fcドメインフラグメント）に、1つ、2つ又はそれ以上のアミノ酸変異（即ち、置換、挿入、又は欠失）が導入される。一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、KababにおけるEUインデックス（Kabab EA et al., (1991) 前掲）に従って付番した、第2の定常（CH2）ドメイン（ヒトIgG1の残基231～340）及び／又は第3の定常（CH3）ドメイン（ヒトIgG1の残基341～447）に、1つ以上のアミノ酸変異（例えば、置換）を有し得る。一部の態様において、IgG1の定常領域は、KababにおけるようなEUインデックスに従って付番された、252位におけるメチオニン（M）からチロシン（Y）への置換、254位におけるセリン（S）からスレオニン（T）への置換、及び256位におけるスレオニン（T）からグルタミン酸（E）への置換を含む。参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,658,921号明細書を参照されたい。「YTE変異体」と称されるこの種の変異体IgGは、同抗体の野生型バージョンと比較して、4倍の半減期の増加を呈することが示されている（Dall'Acqua WF et al., (2006) J. Biol. Chem. 281: 23514-24を参照されたい）。一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、KababにおけるEUインデックスに従って付番した、251～257、285～290、308～314、385～389及び428～436位におけるアミノ酸残基の1つ、2つ、3つ又はそれ以上のアミノ酸置換を含むIgG定常ドメインを含む。

20

30

40

【0149】

50

一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントのエフェクター機能を変化させるために、1つ、2つ又はそれ以上のアミノ酸置換がIgG定常ドメインのFc領域に導入される。例えば、KabataにおけるようなEUIンデックスに従って付番したアミノ酸残基234、235、236、237、297、318、320及び322から選択される1つ以上のアミノ酸を、抗体又はその抗原結合フラグメントのエフェクターリガンドに対する親和性は変化するが、親抗体の抗原結合能は保持するように、異なるアミノ酸残基で置換することができる。親和性を変化させるエフェクターリガンドは、例えば、Fc受容体又は補体のC1成分であり得る。この手法は、米国特許第5,624,821号明細書及び同第5,648,260号明細書で更に詳細に記載されている。一部の態様において、定常領域ドメインを（点突然変異又は他の手段によって）欠失又は不活性化させることにより、循環抗体又はその抗原結合フラグメントのFc受容体結合を低減させてもよく、それによって腫瘍局在化が増大する。例えば、定常ドメインを欠失又は不活性化することによって腫瘍局在化を増大させる変異についての説明は、例えば、米国特許第5,585,097号明細書及び同第8,591,886号明細書を参照されたい。一部の態様において、1つ以上のアミノ酸置換をFc領域に導入して、Fc領域上の潜在的なグリコシル化部位を除去することが可能であり、それによってFc受容体結合を低減させ得る（例えば、Shields RL et al., (2001) J Biol Chem 276:6591-604を参照されたい）。

10

【0150】

一部の態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントが、変化したC1q結合性及び／又は低減又は無効化した補体依存性細胞傷害（CDC）を有するように、KabataにおけるようなEUIンデックスに従って付番した定常領域のアミノ酸残基322、329及び331から選択される1つ以上のアミノ酸を、異なるアミノ酸残基で置換してもよい。この手法は、米国特許第6,194,551号明細書（Idusogieら）に更に詳細に記載されている。一部の態様において、CH2ドメインのN末端領域の231位～238位内のアミノ酸の1つ以上のアミノ酸残基を改変し、それによって抗体の補体に結合する能力が変化する。この手法は、更に国際公開第94/29351号パンフレットに記載されている。一部の態様において、抗体依存性細胞傷害（ADCC）を媒介する抗体又はその抗原結合フラグメントの能力を向上させ、且つ／又は、KabataにおけるようなEUIンデックスに従って付番される下記の位置：238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、328、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438又は439で1つ以上のアミノ酸を変異させること（例えば、アミノ酸置換を導入すること）によって抗体又はその抗原結合フラグメントのFcγ受容体に対する親和性を増大させるために、Fc領域が改変される。この手法は、更に国際公開第00/42072号パンフレットに記載されている。

20

30

40

【0151】

一部の態様において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、KabataにおけるようなEUIンデックスに従って付番した、267位、328位、又はその組合せに変異（例えば、置換）を有するIgG1の定常ドメインを含む。一部の態様において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、S267E、L328F、及びその組合せからなる群から選択される変異（例えば、置換）を有するIgG1の定常ドメインを含む。一部の態様において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、S267E／L328F変異（例えば、置換）を有するIgG1の定常ドメインを含む。一部の態様において、S267E／L328F変異（例えば、置換）を有するIgG1の定常ドメインを含む、本明細書に記載される抗体又はその抗原結

50

合フラグメントは、FcγRIIA、FcγRIIB、又はFcγRIIA及びFcγRIIBに対して増大した結合親和性を有する。

【0152】

遺伝子操作されたグリコフォームは、種々の目的、例として、限定されるものではないが、エフェクター機能の向上又は低減に有用であり得る。本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントに遺伝子操作されたグリコフォームを生成するための方法としては、例えば、Umana P et al., (1999) Nat Biotechnol 17:176-180; Davies J et al., (2001) Biotechnol Bioeng 74:288-294; Shields RL et al., (2002) J Biol Chem 277:26733-26740; Shinkawa T et al., (2003) J Biol Chem 278:3466-3473; Niwa R et al., (2004) Clin Cancer Res 1:6248-6255; Presta LG et al., (2002) Biochem Soc Trans 30:487-490; Kanda Y et al., (2007) Glycobiology 17:104-118; 米国特許第6,602,684号明細書; 同第6,946,292号明細書; 及び同第7,214,775号明細書; 米国特許出願公開第2007/0248600号明細書; 同第2007/0178551号明細書; 同第2008/0060092号明細書; 及び同第2006/0253928号明細書; 国際公開第00/61739号パンフレット; 国際公開第01/292246号パンフレット; 国際公開第02/311140号パンフレット; 及び国際公開第02/30954号パンフレット; Potillegent (商標) technology (Biowa, Inc. Princeton, N. J.); 及びGlycoMAB (登録商標) glycosylation engineering technology (Glycart biotechnology AG, Zurich, Switzerland) に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Ferrara C et al., (2006) Biotechnol Bioeng 93:851-861; 国際公開第07/039818号パンフレット; 国際公開第12/130831号パンフレット; 国際公開第99/054342号パンフレット; 国際公開第03/011878号パンフレット; 及び国際公開第04/065540号パンフレットも参照されたい。

10

20

30

【0153】

一部の態様において、本明細書に記載される定常領域の変異又は改変のいずれかを、2つの重鎖定常領域を有する本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントの一方又は両方の重鎖定常領域に導入してもよい。

【0154】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2を中和する。一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2偽ウイルスを中和する。一部の態様において、この抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2デルタ、及び/又はSARS-CoV-2 D614G偽ウイルスを100 ng/mL以下のEC50 (例えば、約1 ng/mL~約100 ng/mL、又は約2.5 ng/mL~約100 ng/mLのEC50) で中和する。

40

【0155】

競合結合アッセイを用いて、2つの抗体が重複エピトープに結合するかを判定することができる。免疫グロブリンが、試験下で、SARS-CoV-2又はSARS-CoV-2のスパイクタンパク質等の共通抗原への参照抗体の特異的結合を阻害するアッセイにより、競合結合を判定することができる。多数の種類の競合結合アッセイ、例えば、Octet競合結合アッセイ、固相直接又は間接ラジオイムノアッセイ(RIA)、固相直接又

50

は間接酵素イムノアッセイ (EIA)、サンドイッチ競合アッセイ (Stahli C et al., (1983) Methods Enzymol 9:242-253 参照) ; 固相直接ビオチン-アビジンEIA (Kirkland TN et al., (1986) J Immunol 137:3614-9 参照) ; 固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ (Harlow E & Lane D, (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press 参照) ; I-125 標識を用いる固相直接標識RIA (Morel GA et al., (1988) Mol Immunol 25(1):7-15 参照) ; 固相直接ビオチン-アビジンEIA (Cheung RC et al., (1990) Virology 176:546-52) ; 及び直接標識RIA (Moldenhauer G et al., (1990) Scand J Immunol 32:77-82) が知られている。典型的には、そのようなアッセイは、非標識試験免疫グロブリン及び標識参照免疫グロブリンのいずれかを有する固体表面又は細胞に結合した精製抗原の使用を伴う。試験免疫グロブリンの存在下で、固体表面又は細胞に結合した標識の量を判定することによって、競合的阻害を測定することができる。通常、試験免疫グロブリンは、過剰に存在する。通常、競合抗体は、過剰に存在する場合、共通抗原への参照抗体の特異的結合を、少なくとも50~55%、55~60%、60~65%、65~70%、70~75%、又はそれ以上阻害することとなる。競合結合アッセイは、標識抗原又は標識抗体のいずれかをを用いて、多数の異なるフォーマットで構成され得る。このアッセイの一般的なバージョンでは、抗原は、96ウェルプレート上に固定される。次に、抗原に対する標識抗体の結合をブロックする未標識抗体の能力が、放射性標識又は酵素標識を用いて測定される。更なる詳細について、例えば、Wagener C et al., (1983) J Immunol 130:2308-2315 ; Wagener C et al., (1984) J Immunol Methods 68:269-274 ; Kuroki M et al., (1990) Cancer Res 50:4872-4879 ; Kuroki M et al., (1992) Immunol Invest 21:523-538 ; Kuroki M et al., (1992) Hybridoma 11:391-407、及びAntibodies: A Laboratory Manual, Ed Harlow E & Lane D editors supra, pp. 386-389 参照。一例の競合結合アッセイが、本明細書中の実施例15に示されている。

【0156】

一部の態様において、別の抗体又はその抗原結合フラグメントの結合を競合的に阻害する抗体又はその抗原結合フラグメントは、Octet競合結合アッセイ、例えば本明細書の実施例15で提供されるOctet競合結合アッセイでの結合を競合的に阻害する。

【0157】

一部の態様において、競合アッセイは、表面プラズモン共鳴 (BIAcore (登録商標)) を用いて、例えば、Abdiche YN et al., (2009) Analytical Biochem 386:172-180 によって説明されるもの等の「インタンデムアプローチ」によって実行され、これにより、抗原が、チップ表面、例えば、CM5 センサチップ上に固定されてから、抗体又は抗原結合フラグメントがチップ上を流れる。抗体又はその抗原結合フラグメントが、本明細書中に記載されるSARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に結合する抗体と競合するかを判定するために、最初に抗体又は抗原結合フラグメントをチップ表面上に流して飽和を達成してから、潜在的競合抗体を添加する。続いて、競合抗体又はその抗原結合フラグメントの結合が、非競合対照と比較して判定且つ定量され得る。

【0158】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、当業者に知られている、又は本明細書中に記載されるアッセイ (例えば、ELISA 競合アッセイ、又は懸濁アレイ又は表面プラズモン共鳴アッセイ) を用いて判定される、記載される抗体又はその抗原結合フラグ

メントが、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に、又はSARS-CoV-2に結合するのを競合的に（例えば用量依存的に）阻害する抗体である。

【0159】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する、本明細書に記載されるような抗原結合フラグメントは、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びscFvからなる群から選択され、Fab、Fab'、F(ab')₂、又はscFvは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質又はSARS-CoV-2に特異的に結合する、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を含む。Fab、Fab'、F(ab')₂、又はscFvは、本明細書中で論じたものが挙げられるがこれに限定されない、当業者に知られているあらゆる技術によって生成可能である。一部の態様において、Fab、Fab'、F(ab')₂、又はscFvは、インビボで抗体の半減期を延長させる部分を更に含む。この部分は、「半減期延長部分」とも称される。インビボでFab、Fab'、F(ab')₂、又はscFvの半減期を延長させるための当業者に既知の任意の部分が使用され得る。例えば、半減期延長部分としては、Fc領域、ポリマー、アルブミン、若しくはアルブミン結合タンパク質又は化合物が挙げられ得る。ポリマーとしては、天然又は合成の、場合により、置換された直鎖又は分枝鎖のポリアルキレン、ポリアルケニレン、ポリオキシアルキレン、多糖、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、メトキシポリエチレングリコール、ラクトース、アミロース、デキストラン、グリコーゲン、又はこれらの誘導体が挙げられ得る。置換基としては、1つ以上のヒドロキシ基、メチル基、又はメトキシ基が挙げられ得る。一部の態様において、Fab、Fab'、F(ab')₂、又はscFvは、半減期延長部分を結合させるために、1つ以上のC末端アミノ酸を加えることによって改変することができる。一部の態様において、半減期延長部分は、ポリエチレングリコール又はヒト血清アルブミンである。一部の態様において、Fab、Fab'、F(ab')₂、又はscFvは、Fc領域に融合されている。

10

20

【0160】

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、検出可能な標識又は物質に融合又は結合（例えば共有結合又は非共有結合）させることができる。検出可能な標識又は物質の例として、グルコースオキシダーゼ等の酵素標識；ヨウ素（¹²⁵I、¹²¹I）、炭素（¹⁴C）、硫黄（³⁵S）、トリチウム（³H）、インジウム（¹²¹In）、及びテクネチウム（⁹⁹Tc）等の放射性同位体；ルミノール等の発光標識；並びにフルオレセイン及びローダミン等の蛍光標識、並びにビオチンが挙げられる。そのような標識抗体又はその抗原結合フラグメントを使用して、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質又はSARS-CoV-2を検出することができる。例えば、下記のセクション7.6.2を参照されたい。

30

【0161】

7.3 抗体及びその抗原結合フラグメントの組合せ

本明細書で提供される方法は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せ、例えば、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとの組合せを使用する。一部の態様において、組合せにおける第1及び第2の抗体又は抗原結合フラグメントは、単一の組成物である。一部の態様において、組合せにおける第1及び第2の抗体又は抗原結合フラグメントは、それぞれ別個の組成物である。第1及び第2の抗体、又はそれらの抗原結合フラグメントが別々の組成物である組合せの場合、第1及び第2の抗体、又はそれらの抗原結合フラグメントは同時に又は順次投与することができる。

40

【0162】

また、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント、例えばSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する第1の抗体体又はその抗原結合フラグメント及びSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合す

50

る第2の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物、例えば医薬組成物も、本明細書で提供される。このような組成物は、第1の抗体又は抗原結合フラグメントと、第2の抗体又は抗原結合フラグメントの両方を含む。

【0163】

一部の態様において、本明細書で提供される組合せ又は組成物は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する第1の抗体又は抗原結合フラグメントと、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する第2の抗体又は抗原結合フラグメントとを含む。一部の態様において、本明細書で提供する方法は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントの組合せ又は組成、例えば、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する第1の抗体又はその抗原結合フラグメントと、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する第2の抗体又はその抗原結合フラグメントとを含む組合せ又は組成物を使用する。

10

【0164】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様では、第1及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の非重複エピトープに結合する。本明細書に提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第1の抗体及び第2の抗体、又はそれらの抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のRBDに同時に結合することができる。

【0165】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、表1に提供される抗体の6つのCDR配列を含み、及び／又は第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、表1に提供される抗体の6つのCDR配列を含む。

20

【0166】

第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43-GL-H-LO1抗体の6つのCDRを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、シルガビマブ抗体の6つのCDRを含むことができる。

【0167】

第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体の6つのCDRを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29又はRQ29-GL-LH抗体の6つのCDRを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体の6つのCDRを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33抗体、RQ33-GL-H抗体、RQ33-GL-H-LO1抗体、又はRQ33-GL-H-LO1抗体の6つのCDRを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体の6つのCDRを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40又はRQ40-GL-LH抗体の6つのCDRを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体の6つのCDRを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又はRQ41-LO1抗体の6つのCDRを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体の6つのCDRを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43抗体、RQ43-GL-H抗体、RQ43-GL-H-LO1抗体、RQ43-GL-L抗体、RQ43-GL-LH抗体、又はRQ43-GL-LH-LO1抗体の6つのCDRを含むことができる。

30

40

【0168】

第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29又はRQ29-GL-LH抗体の6つのCDRを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ3

50

3 抗体、RQ33-GL-H 抗体、RQ33-GL-H-LO1 抗体、又は RQ33-GL-H-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29 又は RQ29-GL-LH 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40 又は RQ40-GL-LH 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29 又は RQ29-GL-LH 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又は RQ41-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29 又は RQ29-GL-LH 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43 抗体、RQ43-GL-H 抗体、RQ43-GL-H-LO1 抗体、RQ43-GL-L 抗体、RQ43-GL-LH 抗体、又は RQ43-GL-LH-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。

10

【0169】

第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33、RQ33-GL-H、RQ33-GL-H-LO1、又は RQ33-GL-H-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40 抗体又は RQ40-GL-LH 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33、RQ33-GL-H、RQ33-GL-H-LO1、又は RQ33-GL-H-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又は RQ41-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33、RQ33-GL-H、RQ33-GL-H-LO1、又は RQ33-GL-H-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43、RQ43-GL-H、RQ43-GL-H-LO1、RQ43-GL-L、RQ43-GL-LH、又は RQ43-GL-LH-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。

20

【0170】

第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40 又は RQ40-GL-LH 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又は RQ41-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40 又は RQ40-GL-LH 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43 抗体、RQ43-GL-H 抗体、RQ43-GL-H-LO1 抗体、RQ43-GL-L 抗体、RQ43-GL-LH 抗体、又は RQ43-GL-LH-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。

30

【0171】

第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又は RQ41-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43 抗体、RQ43-GL-H 抗体、RQ43-GL-H-LO1 抗体、RQ43-GL-L 抗体、RQ43-GL-LH 抗体、又は RQ43-GL-LH-LO1 抗体の 6 つの CDR を含むことができる。

40

【0172】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、表 1 に提供される抗体の VH 及び／又は VL 配列を含み、且つ／又は、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、表 1 に提供される抗体の VH 及び／又は VL 配列を含む。

【0173】

第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43-GL-H-LO1 抗体の VH 及び／又は VL を含むことができ、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、シルガ

50

ビマブ抗体のVH及び／又はVLを含むことができる。一部の態様において、第2の抗体は、配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0174】

第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29又はRQ29-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33抗体、RQ33-GL-H抗体、RQ33-GL-H-LO1抗体、又はRQ33-GL-H-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40又はRQ40-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41抗体、RQ41-GL-LH抗体、RQ41-GL-LH-LO1抗体、又はRQ41-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ20、RQ20-GL-LH、又はRQ20-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43抗体、RQ43-GL-H抗体、RQ43-GL-H-LO1抗体、RQ43-GL-L抗体、RQ43-GL-LH抗体、又はRQ43-GL-LH-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。

10

20

【0175】

第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29抗体又はRQ29-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33抗体、RQ33-GL-H抗体、RQ33-GL-H-LO1抗体、又はRQ33-GL-H-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29抗体又はRQ29-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40又はRQ40-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29抗体又はRQ29-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又はRQ41-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ29又はRQ29-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43抗体、RQ43-GL-H抗体、RQ43-GL-H-LO1抗体、RQ43-GL-L抗体、RQ43-GL-LH抗体、又はRQ43-GL-LH-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。

30

【0176】

第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33、RQ33-GL-H、RQ33-GL-H-LO1、又はRQ33-GL-H-LO1抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40又はRQ40-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33、RQ33-GL-H、RQ33-GL-H-LO1、又はRQ33-GL-H-LO1抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又はRQ41-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ33、RQ33-GL-H、RQ33-GL-H-LO1、又はRQ33-GL-H-LO1抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合

40

50

フラグメントは、RQ43、RQ43-GL-H、RQ43-GL-H-LO1、RQ43-GL-L、RQ43-GL-LH、又はRQ43-GL-LH-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。

【0177】

第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40又はRQ40-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又はRQ41-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ40又はRQ40-GL-LH抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43抗体、RQ43-GL-H抗体、RQ43-GL-H-LO1抗体、RQ43-GL-L抗体、RQ43-GL-LH抗体、又はRQ43-GL-LH-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。

10

【0178】

第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ41、RQ41-GL-LH、RQ41-GL-LH-LO1、又はRQ41-LO1抗体のVH及びVLを含むことができ、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、RQ43抗体、RQ43-GL-H抗体、RQ43-GL-H-LO1抗体、RQ43-GL-L抗体、RQ43-GL-LH抗体、又はRQ43-GL-LH-LO1抗体のVH及びVLを含むことができる。

【0179】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）と配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）とを含む抗体がSARS-CoV-2のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害し、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号68のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）と配列番号72のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）とを含む抗体がSARS-CoV-2のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号63のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号61のアミノ酸配列を含むVLを含む。一部の態様において、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号68のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号72のアミノ酸配列を含むVLを含む。一部の態様において、第2の抗体は、配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む。

20

30

【0180】

本明細書に提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントと同じSARS-CoV-2のスパイクタンパク質のエピトープに結合し、第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号68のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号72のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体と同じSARS-CoV-2のスパイクタンパク質のエピトープに結合する。

【0181】

40

本明細書に提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合性フラグメントは、配列番号31、32、37、34、35及び36のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含み、第2の抗体又はその抗原結合性フラグメントは、配列番号69、70、71、73、74及び75のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含む。

【0182】

本明細書で提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号63のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号61のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含み、且つ第2の抗体又はその

50

抗原結合フラグメントは、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号 72 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む。一部の態様において、第 2 の抗体は、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む。

【0183】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）と配列番号 47 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）とを含む抗体が SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害し、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）と配列番号 61 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）とを含む抗体が SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害する。一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 47 のアミノ酸配列を含む VL、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 47 のアミノ酸配列を含む VL、又は配列番号 49 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 47 のアミノ酸配列を含む VL を含む。一部の態様において、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 61 のアミノ酸配列を含む VL、配列番号 60 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 61 のアミノ酸配列を含む VL、配列番号 62 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 61 のアミノ酸配列を含む VL、配列番号 60 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 64 のアミノ酸配列を含む VL、配列番号 62 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 64 のアミノ酸配列を含む VL、又は配列番号 63 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 64 のアミノ酸配列を含む VL を含む。

10

20

【0184】

本明細書に提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第 1 の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号 47 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体及び第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントと同じ SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のエピトープに結合し、第 2 の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号 61 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体と同じ SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のエピトープに結合する。

30

【0185】

本明細書に提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合性フラグメントは、配列番号 13、14、15、16、17 及び 18 の VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2 及び VL-CDR3 をそれぞれ含み、第 2 の抗体又はその抗原結合性フラグメントは、配列番号 31、32、37、34、35 及び 36 の VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2 及び VL-CDR3 をそれぞれ含む。

【0186】

本明細書で提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号 47 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含み、且つ第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号 61 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む。

40

【0187】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、第 1 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）と配列番号 47 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）とを含む抗体が SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質への結合を競合的に阻害し、第 2 の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）と配列番号 53 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）とを含む抗体が SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質

50

への結合を競合的に阻害する。一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号46のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号47のアミノ酸配列を含むVL、配列番号48のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号47のアミノ酸配列を含むVL、又は配列番号49のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号47のアミノ酸配列を含むVLを含む。一部の態様において、第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号52のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号53のアミノ酸配列を含むVL、又は配列番号50のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号51のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0188】

本明細書に提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第1の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントと同じSARS-CoV-2のスパイクタンパク質のエピトープに結合し、第2の抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号52のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号53のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む抗体と同じSARS-CoV-2のスパイクタンパク質のエピトープに結合する。

【0189】

本明細書に提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合性フラグメントは、配列番号13、14、15、16、17及び18のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含み、第2の抗体又はその抗原結合性フラグメントは、配列番号20、21、22、23、67、及び24のVH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3をそれぞれ含む。

【0190】

本明細書で提供される組合せ、組成物、又は方法の一部の態様において、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号46のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号47のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含み、且つ第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号52のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）及び配列番号53のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）を含む。

【0191】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、組合せ又は組成物がSARS-CoV-2偽ウイルスを中和する。一部の態様において、この組合せ又は組成物は、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2デルタ、及び／又はSARS-CoV-2 D614G偽ウイルスを75 ng/mL以下のEC50（例えば、約1 ng/mL～約75 ng/mL、又は約2.5 ng/mL～約75 ng/mLのEC50）で中和する。一部の態様において、この組合せ又は組成物は、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA1.1、及び／又はSARS-CoV-2 BA.2偽ウイルスを25 ng/mL以下のEC50（例えば、約1 ng/mL～約25 ng/mL、又は約2.5 ng/mL～約25 ng/mLのEC50）で中和する。一部の態様において、この組合せ又は組成物は、SARS-CoV-2デルタ及び／又はSARS-CoV-2 D614G偽ウイルスを75 ng/mL以下のEC50（例えば、約1 ng/mL～約75 ng/mL、約2.5 ng/mL～約75 ng/mL、約10 ng/mL～約75 ng/mL、又は約20 ng/mL～約75 ng/mLのEC50）で中和する。一部の態様において、その組合せ又は組成物は、(i) SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA1.1、及び／又はSARS-CoV-2 BA.2偽ウイルスを25 ng/mL以下のEC50（例えば、約1 ng/mL～約25 ng/mL、又は約2.5 ng/mL～約25 ng/mLのEC50）で中和し、(ii) SARS-CoV-2デルタ及び／又はSARS-CoV-2 D614G偽ウイルスを75 ng/mL以下のEC50（例えば、約1 ng/mL～約75 ng/mL、約2.5 ng/mL～約

10

20

30

40

50

75 ng/mL、約10 ng/mL～約75 ng/mL、又は約20 ng/mL～約75 ng/mLのEC50)で中和する。

【0192】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、組合せ又は組成物がSARS-CoV-2ウイルスを中和する。一部の態様において、組合せ又は組成物は、SARS-CoV-2 D614G、SARS-CoV-2 アルファ、SARS-CoV-2 デルタ+T51I+T95I、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2 BA.2.12.1、及び／又はSARS-CoV-2 BA.5を75 ng/mL以下のIC50 (例えば、約1 ng/mL～約75 ng/mL、約2.5 ng/mL～約75 ng/mL又は約5 ng/mL～約75 ng/mLのIC50)で中和する。一部の態様において、組合せ又は組成物は、SARS-CoV-2 D614G、SARS-CoV-2 アルファ、SARS-CoV-2 デルタ+T51I+T95I、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 BA.1.1、SARS-CoV-2 BA.2、SARS-CoV-2 BA.2.12.1、及び／又はSARS-CoV-2 BA.5を60 ng/mL以下のIC50 (例えば、約1 ng/mL～約60 ng/mL、約2.5 ng/mL～約60 ng/mL又は約5 ng/mL～約60 ng/mLのIC50)で中和する。又は

10

【0193】

本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、組合せ又は組成物がSARS-CoV-2 BA.2.12.1ウイルスを中和する。本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、組合せ又は組成物は、SARS-CoV-2 BA.2.12.1ウイルスを25 ng/mL以下のIC50 (例えば、約1 ng/mL～約25 ng/mL、約5 ng/mL～約25 ng/mL、約10 ng/mL～約25 ng/mL、又は約15 ng/mL～約25 ng/mLのIC50)で中和する。本明細書で提供される組合せ、組成物又は方法の一部の態様において、組合せ又は組成物は、SARS-CoV-2 BA.2.12.1ウイルスを20 ng/mL以下のIC50 (例えば、約1 ng/mL～約20 ng/mL、約5 ng/mL～約20 ng/mL、約10 ng/mL～約20 ng/mL、又は約15 ng/mL～約20 ng/mLのIC50)で中和する。

20

30

【0194】

本明細書で提供される組合せ及び方法の一部の態様において、第1及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、同じ組成物中にある。本明細書で提供される組合せ及び方法の一部の態様において、第1及び第2の抗体又はその抗原結合フラグメントは、別々の組成物中にある。

【0195】

7.4 抗体の作製

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントは、抗体及びその抗原結合フラグメントを合成するための当該技術分野で既知の任意の方法によって、例えば、化学合成によって、又は組換え発現技法によって、產生することができる。本明細書に記載される方法は、他に指示がない限り、分子生物学、微生物学、遺伝分析、組換えDNA、有機化学、生化学、PCR、オリゴヌクレオチド合成及び修飾、核酸ハイブリダイゼーション、並びに当該技術分野の技能の範囲内の関連分野における従来技術を使用する。これらの技術は、例えば、本明細書で引用されている参考文献で説明されており、文献に詳細に説明されている。例えば、Sambrook J et al., (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel FM et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987年及び年次改訂版) ;

40

50

Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (1987年及び年次改訂版) Gait (ed.) (1984) Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press; Birren B et al., (eds.) (1999) Genome Analysis: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Pressを参照されたい。

【0196】

一部の態様において、本明細書中で提供されるのは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する抗体又は抗原結合フラグメントを製造する方法であって、本明細書中に記載される細胞又は宿主細胞を培養することを含む方法である。一部の態様において、本明細書中で提供されるのは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを製造する方法であって、本明細書中に記載される細胞又は宿主細胞（例えば、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含む細胞又は宿主細胞）を用いて抗体又はその抗原結合フラグメントを発現させる（例えば、組換え発現させる）ことを含む方法である。一部の態様において、細胞は、単離された細胞である。一部の態様において、外因性ポリヌクレオチドが細胞に導入されている。一部の態様において、当該方法は更に、細胞、宿主細胞、若しくは培養物から得られた抗体又は抗原結合フラグメントを分離又は精製する工程を含む。

【0197】

ポリクローナル抗体を生成する方法が、当該技術分野において知られている（例えば、Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed., Ausubel FM et al., eds., John Wiley and Sons, New Yorkの第11章を参照されたい）。

【0198】

モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ、組換え、及びファージディスプレイ技術、酵母ベース提示技術、又はこれらの組合せの使用を含む、当該技術分野で知られる多種多様な技術を使用して調製され得る。例えば、モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントは、当該技術分野において知られており、例えば、Harlow E & Lane D, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling GJ et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)で教示されるか、又はKohler G & Milstein C (1975) Nature 256: 495に記載されているものを含むハイブリドーマ技術を用いて生成することができる。本明細書中に記載される抗体を選択且つ生成するために使用され得る酵母ベースの提示法の例として、例えば、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第2009/036379A2号パンフレット、国際公開第2010/105256号パンフレット、及び国際公開第2012/009568号パンフレットに開示されるものが挙げられる。

【0199】

一部の態様において、モノクローナル抗体又は抗原結合フラグメントは、クローン細胞（例えば、組換え抗体又は抗原結合フラグメントを産生するハイブリドーマ又は宿主細胞）によって産生される抗体又は抗原結合フラグメントであり、抗体又は抗原結合フラグメントは、例えばELISA、又は当該技術分野で既知の他の抗原結合アッセイによって決定して、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する。一部の態

様において、モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントは、ヒト抗体又はその抗原結合フラグメントであり得る。一部の態様において、モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントは、Fabフラグメント又は $F(ab')_2$ フラグメントであり得る。本明細書中に記載されるモノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントは、例えば、Kohler G & Milstein C (1975) Nature 256:495に記載されるハイブリドーマ法によって製造され得るか、又は、例えば本明細書中に記載される技術を用いて、ファージライブラリから単離され得る。クローン細胞株の、そしてそれによって発現されるモノクローナル抗体及びその抗原結合フラグメントの他の調製方法は、当該技術分野において周知である（例えば、Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed., Ausubel FM et al. (前掲)の第11章を参照されたい）。

10

【0200】

本明細書中に記載される抗体の抗原結合フラグメントは、当業者に知られる任意の技術によって生成され得る。例えば、本明細書中に記載されるFab及び $F(ab')_2$ フラグメントは、(Fabフラグメントを生成するための)パパイン等の酵素、又は($F(ab')_2$ フラグメントを生成するための)ペプシンを用いた、免疫グロブリン分子のタンパク質分解的切断によって生成され得る。Fabフラグメントは、四量体抗体分子の2つの同一のアームのうちの1つに対応し、重鎖のVHドメイン及びCH1ドメインと対になる完全軽鎖を含有する。 $F(ab')_2$ フラグメントは、ヒンジ領域内のジスルフィド結合によって連結した四量体抗体分子の2つの抗原結合アームを含有する。

20

【0201】

更に、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントはまた、当該技術分野において知られる種々のファージディスプレイ法及び／又は酵母ベースの提示法を用いて生成することができる。ファージディスプレイ法では、タンパク質が、これをコードするポリヌクレオチド配列を有するファージ粒子の表面上に提示される。特に、VHドメイン及びVLドメインをコードするDNA配列は、動物cDNAライブラリ（例えば、罹患組織のヒト又はマウスcDNAライブラリ）から増幅される。VHドメイン及びVLドメインをコードするDNAは、PCRによってscFvリンカーと一緒に組み換えられて、ファージミドベクター中にクローニングされる。ベクターは、大腸菌(E. coli)にエレクトロポレーションで導入され、大腸菌(E. coli)にヘルパーファージを感染させる。これらの方法において使用されるファージは、典型的には、繊維状ファージ、例としてfd及びM13であり、VH及びVLドメインは、通常、ファージ遺伝子III又は遺伝子VIIのいずれかに組換えにより融合される。特定の抗原に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを発現するファージは、抗原により、例えば、標識抗原、又は固体表面若しくはビーズに結合したか若しくは捕捉された抗原を用いて、選択又は識別され得る。本明細書中に記載される抗体又はフラグメントを作成するのに用いられ得るファージディスプレイ法の例として、Brinkman U et al., (1995) J Immunol Methods 182:41-50; Ames RS et al., (1995) J Immunol Methods 184:177-186; Kettleborough CA et al., (1994) Eur J Immunol 24:952-958; Persic L et al., (1997) Gene 187:9-18; Burton DR & Barbas CF (1994) Advan Immunol 57:191-280; 国際出願PCT/GB91/001134号明細書、国際公開第90/02809号パンフレット、国際公開第91/10737号パンフレット、国際公開第92/01047号パンフレット、国際公開第92/18619号パンフレット、国際公開第93/11236号パンフレット、国際公開第95/15982号パンフレット、国際公開第95/20401号パンフレット、及び国際公開第97/13844号パンフレット；並びに米国特許第5,698,426号明細書、米国特許第5,223,409号明細書、米国特許第5,403,484号明細書、米国特許第5,580,717号明細書、米国特許第5,427,908号明細書、米国特許第5,75

30

40

50

0, 753号明細書、米国特許第5, 821, 047号明細書、米国特許第5, 571, 698号明細書、米国特許第5, 427, 908号明細書、米国特許第5, 516, 637号明細書、米国特許第5, 780, 225号明細書、米国特許第5, 658, 727号明細書、米国特許第5, 733, 743号明細書、及び米国特許第5, 969, 108号明細書に開示されるものが挙げられる。

【0202】

7.4.1 ポリヌクレオチド

一部の態様において、本明細書中で提供されるのは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合する、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメント、又はそのドメイン（例えば、可変軽鎖領域及び／又は可変重鎖領域）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、並びにベクター、例えば、宿主細胞（例えば、大腸菌（E. coli）及び哺乳動物細胞）内での組換え発現用の、そのようなポリヌクレオチドを含むベクターである。

10

【0203】

一部の態様において、本明細書中で提供されるのは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に免疫特異的に結合し、且つ本明細書中に記載されるアミノ酸配列を含む抗体又はその抗原結合フラグメント、並びにそのような抗体又は抗原結合フラグメントとSARS-CoV-2への結合に関して（例えば、用量依存的に）競合するか、又はそのような抗体又は抗原結合フラグメントのものと同一エピトープに結合する抗体又は抗原結合フラグメント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る。

20

【0204】

例えばコドン／RNA最適化、異種シグナル配列との置換、及びmRNA不安定性要素の排除によって最適化される、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントをコードするポリヌクレオチドも本明細書で提供される。コドン変化（例えば、遺伝子コードの縮退に起因して同じアミノ酸をコードするコドン変化）を導入し、並びに／又はmRNAの阻害領域を除去することによって、組換え発現のためのSARS-CoV-2のスパイクタンパク質又はそのドメイン（例えば、重鎖、軽鎖、VHドメイン、又はVLドメイン）に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする最適化された核酸を生成するための方法は、例えば、米国特許第5, 965, 726号明細書、同第6, 174, 666号明細書、同第6, 291, 664号明細書、同第6, 414, 132号明細書、及び同第6, 794, 498号明細書に記載される最適化法を適宜適応させることによって実施可能である。

30

【0205】

本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメント、又はそのドメインをコードするポリヌクレオチドは、当該技術分野においてよく知られる方法（例えば、PCR及び他の分子クローニング法）を用いて、好適な供給源（例えばハイブリドーマ）由来の核酸から生成され得る。例えば、知られている配列の3'末端及び5'末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを用いたPCR増幅は、注目する抗体を産生するハイブリドーマ細胞から得られたゲノムDNAを用いて実行され得る。そのようなPCR増幅法を用いて、抗体又はその抗原結合フラグメントの軽鎖及び／又は重鎖をコードする配列を含む核酸を得ることができる。そのようなPCR増幅法を用いて、抗体又はその抗原結合フラグメントの可変軽鎖領域及び／又は可変重鎖領域をコードする配列を含む核酸を得ることができる。増幅された核酸は、宿主細胞内での発現のために、そして例えば、キメラ抗体及びヒト化抗体又はその抗原結合フラグメントを生成するための更なるクローニングのために、ベクター中にクローニングされ得る。

40

【0206】

本明細書で提供されるポリヌクレオチドは、例えば、RNA形態であってもDNA形態であってもよい。DNAとして、cDNA、ゲノムDNA、及び合成DNAが挙げられ、そしてDNAは、二本鎖であっても一本鎖であってもよい。一本鎖であれば、DNAは、

50

コード鎖であっても非コード（アンチセンス）鎖であってもよい。一部の態様において、ポリヌクレオチドは、もう1つの内因性イントロンを欠いているcDNA又はDNAである。一部の態様において、ポリヌクレオチドは、天然に存在しないポリヌクレオチドである。一部の態様において、ポリヌクレオチドは、組換えにより生成される。一部の態様において、ポリヌクレオチドは単離されている。一部の態様において、ポリヌクレオチドは、実質的に純粋である。一部の態様において、ポリヌクレオチドは、天然成分から精製される。

【0207】

7.4.2 細胞及びベクター

一部の態様において、宿主細胞、例えば哺乳動物細胞中における組換え発現のために、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体及びその抗原結合フラグメント又はそのドメイン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を含むベクター（例えば発現ベクター）が本明細書で提供される。SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント（例えば、ヒト抗体又はその抗原結合フラグメント）を組換え発現するために、こうしたベクターを含む細胞、例えば宿主細胞も本明細書で提供される。特定の態様において、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントを生成するための方法であって、そのような抗体又はその抗原結合フラグメントを宿主細胞内で発現させることを含む方法である。

【0208】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント又はそのドメイン（例えば、本明細書に記載の重鎖又は軽鎖）の組換え発現は、抗体又はその抗原結合フラグメント又はそのドメインをコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターの構築を伴う。本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメント又はそのドメイン（例えば、重鎖可変ドメイン又は軽鎖可変ドメイン）をコードするポリヌクレオチドが得られると、抗体又はその抗原結合フラグメントの生成用のベクターを、当該技術分野において周知の技術を用いた組換えDNA技術によって生成することができる。ゆえに、ヌクレオチド配列をコードする抗体又はその抗原結合フラグメント又はそのドメイン（例えば、軽鎖又は重鎖）を含有するポリヌクレオチドを発現させることによってタンパク質を調製するための方法が、本明細書中に記載されている。当業者に周知される方法を使用して、抗体又はその抗原結合フラグメント又はそのドメイン（例えば軽鎖又は重鎖）コード配列、並びに適した転写及び翻訳制御シグナルを含有する発現ベクターを構築することができる。これらの方法には、例えば、インビトロ組換えDNA技術、合成技術、及びインビボ遺伝子組換え技術が含まれる。本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント、重鎖又は軽鎖、重鎖又は軽鎖可変ドメイン、又はプロモーターに作動可能に結合した重鎖又は軽鎖CDRをコードするヌクレオチド配列を含む複製可能ベクターも本明細書で提供される。そのようなベクターは、例えば、抗体又はその抗原結合フラグメントの定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むことができ（例えば、国際公開第86/05807号パンフレット及び国際公開第89/01036号パンフレット；並びに米国特許第5,122,464号明細書を参照）、そして抗体又はその抗原結合フラグメントの可変ドメインは、重鎖全体、軽鎖全体、又は重鎖全体及び軽鎖全体の双方の発現のために、そのようなベクター中にクローニングされ得る。

【0209】

発現ベクターは、従来技術によって細胞（例えば、宿主細胞）に移入されることができ、得られた細胞は、続いて従来技術によって培養されて、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント（例えば、表1に提供される抗体の6つのCDR、すなわちVH、VL、VH及びVL、重鎖、軽鎖、又は重鎖及び軽鎖を含む抗体又はその抗原結合フラグメント）又はそのドメイン（例えば、表1に提供される抗体のVH、VL、VH及びVL、重鎖、又は軽鎖）を産生することができる。したがって、宿主細胞中におけるこ

した配列の発現のために、プロモーターに作動可能に結合された、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント（例えば、表1に提供される抗体の6つのCDR、すなわちVH、VL、VH及びVL、重鎖、軽鎖、又は重鎖及び軽鎖を含む抗体又はその抗原結合フラグメント）、或いはそのドメイン（例えば、表1に提供される抗体のVH、VL、VH及びVL、重鎖、又は軽鎖）をコードするポリヌクレオチドを含有する宿主細胞が本明細書で提供される。一部の態様において、二本鎖抗体又はその抗原結合フラグメントの発現のために、重鎖及び軽鎖の双方をコードするベクターを、個々に、以下で詳細に説明するように、免疫グロブリン全体の発現用の宿主細胞内で共発現させることができる。一部の態様において、宿主細胞は、本明細書に記載の抗体の重鎖及び軽鎖（例えば、表1に提供される抗体の重鎖及び軽鎖）の両方、又はそのドメイン（例えば表1に提供される抗体のVH及びVL）をコードするポリヌクレオチドを含有するベクターを含有する。一部の態様において、宿主細胞は2つの異なるベクターを含有し、第1のベクターは、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖又は重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含み、第2のベクターは、本明細書に記載の抗体（例えば、表1に提供される抗体の6つのCDRを含む抗体）又はそのドメインの軽鎖又は軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の態様において、第1の宿主細胞は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖又は重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第1のベクターを含み、第2の宿主細胞は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント（例えば、表1に提供される抗体の6つのCDRを含む抗体又はその抗原結合フラグメント）の軽鎖又は軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第2のベクターを含む。一部の態様において、第1の細胞によって発現される重鎖又は重鎖可変領域は、第2の細胞の軽鎖又は軽鎖可変領域と会合して、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント（例えば、表1に提供される抗体の6つのCDRを含む抗体又はその抗原結合フラグメント）を形成する。一部の態様において、本明細書中で提供されるのは、そのような第1の宿主細胞及びそのような第2の宿主細胞を含む宿主細胞の集団である。

10

20

【0210】

一部の態様において、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの軽鎖又は軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第1のベクター、及び本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント（例えば、表1に提供される抗体のCDRを含む抗体又はその抗原結合フラグメント）の重鎖又は重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第2のベクターを含むベクターの集団が本明細書で提供される。これ以外にも、重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドの双方をコードし、且つそれらを発現することができる単一のベクターが用いられてもよい。

30

【0211】

様々な宿主発現ベクター系を利用して、本明細書に記載の抗体及びその抗原結合フラグメント（例えば、表1に提供される抗体のCDRを含む抗体又はその抗原結合フラグメント）を発現することが可能である（例えば、米国特許第5,807,715号明細書を参照されたい）。こうした宿主発現系は、目的のコード配列を生成し、続いて精製することができる媒体を表すが、適切なヌクレオチドコード配列で形質移入された又は形質移入された場合、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントをインサイチュで発現し得る細胞をも表す。これらとして、抗体コード配列を含有する組換えバクテリオファージDNA、プラスミドDNA、若しくはコスミドDNA発現ベクターにより形質転換された細菌（例えば、大腸菌（*E. coli*）及び枯草菌（*B. subtilis*））等の微生物；抗体コード配列を含有する組換え酵母発現ベクターにより形質転換された酵母（例えば、サッカロマイセス属酵母（*Saccharomyces*）ピキア属酵母（*Pichia*））；抗体コード配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス（*baculovirus*））に感染した昆虫細胞系；組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス（*cauliflower mosaic virus*）、CaMV；タバコモザイクウイルス（*tobacco mosaic vi*

40

50

r u s)、T M V) に感染したか、若しくは抗体コード配列を含む組換えプラスミド発現ベクター (例えば T i プラスミド) により形質転換された植物細胞系 (例えば、コナミドリムシ (Chlamydomonas reinhardtii) 等の緑藻類) ; 又は哺乳動物細胞のゲノムに由来するプロモーター (例えばメタロチオネインプロモーター) 若しくは哺乳動物ウイルスに由来するプロモーター (例えば、アデノウイルス後期プロモーター、ワクシニアウイルス 7.5 K プロモーター) を含有する組換え発現コンストラクトを有する哺乳動物細胞系 (例えば、COS (例えば、COS 1 又は COS)、CHO、BHK、MDCK、HEK 293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7030、HsS78Bst、HeLa、及び NIH 3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、及び BMT 10 細胞) が挙げられるが、これらに限定されない。一部の態様において、本明細書に記載の抗体及びその抗原結合フラグメント (例えば、表 1 に提供される抗体の CDR を含む抗体又はその抗原結合フラグメント) を発現するための細胞は、CHO 細胞、例えば、CHO GS System (商標) (Lonza) の CHO 細胞である。一部の態様において、本明細書に記載の抗体を発現するための細胞は、ヒト細胞、例えば、ヒト細胞株である。一部の態様において、哺乳動物発現ベクターは、pOptiVEC (商標) 又は pcDNA3.3 である。一部の態様において、とりわけ組換え抗体分子全体の発現のための、大腸菌 (Escherichia coli) 等の細菌細胞、又は真核細胞 (例えば哺乳動物細胞) が、組換え抗体分子の発現に用いられる。例えば、ヒトサイトメガロウイルスに由来する主要中間体の初期遺伝子プロモーター要素等のベクターと併用される、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞等の哺乳動物細胞が、抗体に有効な発現系である (Foecking MK & Hofstetter H (1986) Gene 45:101-105; 及び Cockett MI et al., (1990) Biotechnology 8:662-667)。一部の態様において、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントは、CHO 細胞又は NS0 細胞により生成される。

10

20

30

40

【0212】

更に、挿入配列の発現をモジュレートし、又は望まれる規定の様式で遺伝子産物を修飾及びプロセッシングする宿主細胞株を選択することができる。タンパク質産物のそのような修飾 (例えばグリコシル化) 及びプロセッシング (例えば切断) は、タンパク質の機能に寄与し得る。この目的のため、1 次転写物の適切なプロセッシング、遺伝子産物のグリコシル化、及びリン酸化のための細胞機構を有する真核宿主細胞を使用することができる。そのような哺乳動物宿主細胞として、CHO、VERO、BHK、HeLa、MDCK、HEK 293、NIH 3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20、及び T47D、NS0 (いかなる免疫グロブリン鎖も内因的に産生しないマウス骨髄腫細胞株)、CRL7030、COS (例えば、COS 1 又は COS)、PER.C6、VERO、HsS78Bst、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、BMT10、及び HsS78Bst 細胞が挙げられるがこれらに限定されない。一部の態様において、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合する、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントは、CHO 細胞等の哺乳動物細胞内で産生される。

【0213】

本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントが組換え発現によって産生されたら、これを、当該技術分野で知られる任意の免疫グロブリン分子精製法、例えば、クロマトグラフィー (例えば、イオン交換、アフィニティ、特にプロテイン A 後の特異的抗原に対する親和性によるもの、及びサイズ排除クロマトグラフィー)、遠心分離、示差溶解度、又は任意の他の標準的なタンパク質精製技術によって精製することができる。更に、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントは、本明細書に記載される、又はさもなければ当該技術分野で既知の異種ポリペプチド配列に融合させて、精製を促進することができる。

【0214】

50

一部の態様において、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントは、単離又は生成される。一般に、単離された抗体又はその抗原結合フラグメントは、単離された抗体又はその抗原結合フラグメントとは異なる抗原特異性を有するその他の抗体又はその抗原結合フラグメントを実質的に含まないものである。例えば、一部の態様において、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの調製は、細胞材料及び／又は化学前駆体を実質的に含まない。

【0215】

7.5 医薬組成物

生理学的に許容される担体、賦形剤、又は安定剤中で所望の程度の純度を有する、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント又は本明細書に記載される抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せを含む組成物が本明細書で提供される (Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)。許容される担体、賦形剤、又は安定剤は、利用される投薬量及び濃度ではレシピエントに対して非毒性である。

10

【0216】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する少なくとも1つの抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物は、薬学的に許容される担体と共に配合物中で提供される (例えば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drug Facts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)を参照されたい)。一部の態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する2つの抗体又は抗原結合フラグメント、例えば、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の異なるエピトープに結合する2つの抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。一部の態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) の異なるエピトープに結合する2つの抗体又は抗原結合フラグメントを含む。一部の態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のRBDの非重複エピトープに結合する2つの抗体又は抗原結合フラグメントを含む。一部の態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、同時にSARS-CoV-2に結合することができる2つの抗体又は抗原結合フラグメントを含む。

20

30

【0217】

本明細書に記載の医薬組成物は、SARS-CoV-2の中和に有用であり得る。

【0218】

本明細書に記載の医薬組成物は、患者におけるSARS-CoV-2感染症、若しくは患者におけるSARS-CoV-2感染症に関連する1つ以上の状態又は合併症の予防及び／又は治療に有用であり得る。一部の態様において、患者はSARS-CoV-2に既に曝露されている場合がある。本明細書に記載の方法に従って予防及び／又は治療可能な、SARS-CoV-2感染症、又はSARS-CoV-2感染症に関連する1つ以上の状態若しくは合併症の例としては、発熱、咳、倦怠、息切れ、呼吸困難、筋肉痛、悪寒、筋肉痛、悪寒、咽頭炎、味覚若しくは嗅覚の喪失、頭痛、胸痛、悪心、嘔吐、及び下痢が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の方法に従って治療可能な、患者におけるSARS-CoV-2感染症に関連する1つ以上の状態又は合併症の更なる例としては、心合併症、呼吸器合併症、糖尿病合併症、臓器不全、及び血液凝固が挙げられるが、これらに限定されない。一部の態様において、本明細書で提供される医薬組成物が、SARS-CoV-2感染症に関する1つ以上のリスク因子を有する患者における、本明

40

50

細書に記載のSARS-CoV-2感染症、又はSARS-CoV-2感染症に関連する1つ以上の状態若しくは合併症の治療又は予防に有用であり得る。一部の態様において、リスク因子としては、65歳以上であること、免疫不全症であること、及び慢性の肺疾患、喘息、又は糖尿病のうち1つ以上を患っていることが挙げられるがこれらに限定されないリスク因子に悩まされている。

【0219】

本明細書に記載の医薬組成物は、一部の態様において、医薬として使用することを目的とする。本明細書に記載の医薬組成物は、一部の態様において、例えば、患者（例えばヒト患者）から得られた試料中のSARS-CoV-2の存在を検出するための診断薬として使用することを目的とする。

10

【0220】

本明細書で提供される組成物は、筋肉内（IM）投与、例えばIM注射のために製剤化することができる。

【0221】

インビボ投与の目的に使用するための本明細書で提供される組成物は、滅菌であり得る。これは、例えば、無菌濾過膜を通して濾過することによって容易に達成される。

【0222】

7.6 使用及び材料

7.6.1 治療的使用及び方法

一部の態様において、患者におけるSARS-CoV-2感染症、又は患者におけるSARS-CoV-2感染症に関連する1つ以上の状態若しくは合併症を予防及び／又は治療する方法が本明細書で提供される。SARS-CoV-2感染症を治療又は予防する方法は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する1つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントを、それを必要とする患者（例えば、ヒト患者）に投与することを含み得る。

20

【0223】

一部の態様において、SARS-CoV-2感染症に罹患するリスクのある対象における感染の可能性を低減する方法が本明細書で提供される。SARS-CoV-2感染症に罹患するリスクのある対象における感染の可能性を低減する方法は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する1つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントを投与することを含み得る。

30

【0224】

一部の態様において、SARS-CoV-2感染症、又はSARS-CoV-2感染症に関連する1つ以上の状態、若しくは合併症を予防及び／又は治療する方法が本明細書で提供される。SARS-CoV-2感染症に関連する状態又は合併症としては、発熱、咳、倦怠、息切れ、呼吸困難、筋肉痛、悪寒、筋肉痛、悪寒、咽頭炎、味覚若しくは嗅覚の喪失、頭痛、胸痛、悪心、嘔吐、及び下痢が挙げられるが、これらに限定されない。一部の態様において、SARS-CoV-2感染症の1つ以上のリスク因子を有する患者においてSARS-CoV-2感染症を予防及び／又は治療する方法が本明細書で提供される。一部の態様において、リスク因子としては、65歳以上であること、免疫不全症であること、慢性の肺疾患、喘息、又は糖尿病のうち1つ以上を患っていること、及び／又は免疫不全症であることが挙げられるが、これらに限定されない。一部の態様において、こうした方法は、本明細書で提供されるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント、又は、本明細書のSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物を、それを必要とする患者（例えばヒト患者）に投与することを含む。

40

【0225】

一部の態様において、こうした方法は、本明細書で提供されるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する2つの抗体又はその抗原結合フラグメント、又は、本明細書のSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する2つの抗体又はその抗原結合

50

フラグメントを含む医薬組成物を、それを必要とする患者（例えばヒト患者）に投与することを含む。

【0226】

一部の態様において、こうした方法は、本明細書のSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する1つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物を、それを必要とする患者（例えばヒト患者）に投与することを含む。一部の態様において、患者は、65歳以上であること、免疫不全症であること、慢性の肺疾患、喘息、又は糖尿病のうち1つ以上を患っていることが挙げられるが、これらに限定されない。

【0227】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する1つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメント、又は医薬組成物が、SARS-CoV-2に罹患するリスクのある対象（例えば、ヒト対象）に投与される。

【0228】

一部の態様において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する1つ又は複数の抗体又はその抗原結合フラグメントを、例えば筋肉内注射を介して筋肉内投与する。

【0229】

通常、患者はヒトであるが、非ヒト哺乳動物、例として、トランスジェニック哺乳動物を治療することもできる。

【0230】

一部の態様において、本発明は、抗体又はその抗原結合フラグメント、抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せ、又は医薬品として使用するために本明細書で提供される医薬組成物に関する。一部の態様において、本発明は、SARS-CoV-2感染の予防又は治療のための方法において使用するための、抗体又はその抗原結合フラグメント、抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せ、又は本明細書において提供される医薬組成物に関する。一部の態様において、本発明は、抗体又はその抗原結合フラグメント、抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せ、又は本明細書で提供される医薬組成物であって、有効量の抗体又はその抗原結合フラグメント、抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せ、又は本明細書で提供される医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるSARS-CoV-2感染の治療のための方法において使用するための、抗体又はその抗原結合フラグメント、抗体又はその抗原結合フラグメントの組合せ、又は本明細書で提供される医薬組成物に関する。

【0231】

状態の治療に有効となる抗体又はその抗原結合フラグメント、又は組成物の量は、疾患の性質に応じて変化する。組成物中で利用される正確な用量も、投与経路、及び疾患の重症度に応じて変化する。

【0232】

7.6.2 検出及び診断用途

本明細書に記載のSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（例えばセクション7.2を参照されたい）を用いて、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、免疫沈降法、又はウエスタンブロット法などの免疫アッセイを含む当業者に既知の古典的方法を用いて、生体試料中のSARS-CoV-2タンパク質レベル、又はSARS-CoV-2のレベルをアッセイすることができる。好適な抗体アッセイ標識は、当該技術分野で既知であり、これとしては、グルコースオキシダーゼなどの酵素標識；ヨウ素（ ^{125}I 、 ^{121}I ）、炭素（ ^{14}C ）、イオウ（ ^{35}S ）、トリチウム（ ^3H ）、インジウム（ ^{121}In ）、及びテクネチウム（ ^{99}Tc ）などの放射性同位体；ルミノールなどの発光標識；並びにフルオレセイン及びローダミンなどの蛍光標識が挙げられる。こうした標識を用いて、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを標識することができる。或いは、本明細書に記載のSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを認識する第2の抗

10

20

30

40

50

体又はその抗原結合フラグメントは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントで標識され、これと共に用いられて、SARS-CoV-2タンパク質レベルを検出することができる。

【0233】

SARS-CoV-2タンパク質の発現レベルをアッセイすることは、第1の生体試料中のSARS-CoV-2タンパク質のレベルを、直接的（例えば、絶対タンパク質レベルを決定又は推定することによって）又は相対的（例えば、第2の生体試料中の疾患に関連するタンパク質のレベルを比較することによって）に、定性的又は定量的に測定又は推定することを含むことを意図する。第1の生体試料中のSARS-CoV-2タンパク質発現レベルを計測又は推定して、標準SARS-CoV-2タンパク質レベルと比較することができ、この標準は、障害を有しない個体から得た第2の生体試料から取られるか、又は障害を有しない個体集団の平均レベルによって決定される。

10

【0234】

本明細書で用いられる場合、「生体試料」という用語は、SARS-CoV-2を潜在的に発現する対象、細胞株、組織、又は他の細胞供給源から得られる任意の生体試料を指す。動物（例えばヒト）から組織生検及び体液を得る方法は、当該技術分野において周知である。

【0235】

本明細書中に記載されるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、検出可能な、又は機能的な標識を有し得る。蛍光標識が用いられる場合、当該技術分野において知られている、現在利用可能な顕微鏡検査及び蛍光活性化セルソーター分析（FACS）、又はこれら両方の方法の手順の組合せを利用して、特異的な結合部材を同定及び定量化することができる。本明細書中に記載されるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、蛍光標識を有し得る。例示的な蛍光標識として、例えば、反応性の結合プローブ、例えば、アミノクマリン、フルオレセイン、並びにテキサスレッド、Alexa Fluor色素、Cy色素、及びDyLight色素が挙げられる。SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、同位体³H、¹⁴C、³²P、³⁵S、³⁶Cl、⁵¹Cr、⁵⁷Co、⁵⁸Co、⁵⁹Fe、⁶⁷Cu、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹¹⁷Lu、¹²¹I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁹⁸Au、²¹¹At、²¹³Bi、²²⁵Ac、及び¹⁸⁶Re等の放射性標識を有し得る。放射性標識を用いる場合、当該技術分野において知られている現在利用可能な計数手順を利用して、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの特異的結合を同定且つ定量化することができる。標識が酵素である場合、検出は、現在利用されている、当該技術分野において知られている比色技術、分光光度技術、蛍光分光光度技術、電流測定技術、又は気体定量技術のいずれによっても達成可能である。これは、試料又は対照試料を、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントと、抗体又はその抗原結合フラグメントとSARS-CoV-2のスパイクタンパク質との間での複合体の形成を可能にする条件の下で接触させることによって、達成することができる。抗体又は抗原結合フラグメントと、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質との間で形成されたあらゆる複合体が、試料（及び場合によっては対照）中で検出且つ比較することができる。SARS-CoV-2に対する、本明細書に記載のSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの特異的結合を考慮すると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、（例えば対象における）SARS-CoV-2を特異的に検出するために用いられ得る。

20

30

40

【0236】

例えば、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の存在の程度を定量的に分析するための試験キットの形態で調製され得るアッセイシステムも本明細書に含めることができる。当該系又は試験キットは、標識成分、例えば標識抗体又は抗原結合フラグメント、及び

50

1つ以上の追加の免疫化学試薬を含み得る。キットの詳細について、例えば、以下のセクション7.7を参照されたい。

【0237】

一部の態様において、試料を抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含む、インビトロで試料中のSARS-CoV-2スパイクタンパク質を検出するための方法が本明細書で提供される。一部の態様において、インビトロで試料中のSARS-CoV-2スパイクタンパク質を検出するための、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合フラグメントの使用が本明細書で提供される。一態様において、対象、又は対象から得られた試料中におけるSARS-CoV-2スパイクタンパク質の検出に使用するための、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合フラグメント、又は医薬組成物が本明細書で提供される。一態様において、診断薬として使用するための、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合フラグメント、又は医薬組成物が本明細書で提供される。一部の態様において、抗体は検出可能な標識を含む。一部の態様において、対象は、ヒトである。

【0238】

7.7 キット

本明細書に記載の1つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントを含むキットが、本明細書で提供される。一部の態様において、本明細書で提供される1つ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントなどの、本明細書に記載の医薬組成物の成分の1つ以上を充填した1つ以上の容器を含む医薬パック又はキットが本明細書で提供される。場合により、こうした容器は、医薬品又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する政府機関によって規定された形態の通知を伴ってもよく、この通知は、ヒトに投与するための製造、使用又は販売の機関による承認を示す。

【0239】

また、本明細書中で提供されるのは、診断法に用いることができるキットである。一部の態様において、キットは、1つ以上のコンテナ内に、本明細書中に記載される抗体又はその抗原結合フラグメント、例えば精製された抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。一部の態様において、本明細書に記載のキットは、対照として使用することのできる、実質的に単離されたSARS-CoV-2スパイクタンパク質抗原を含有する。一部の態様において、本明細書中に記載されるキットは更に、SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗原と反応しない対照抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。一部の態様において、本明細書に記載のキットは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗原に対する抗体又はその抗原結合フラグメントの結合を検出するための1つ以上の要素を含有する（例えば、抗体又はその抗原結合フラグメントが、蛍光化合物、酵素基質、放射性化合物、又は発光化合物などの検出可能な基質に結合されてもよく、或いは、第1の抗体又はその抗原結合フラグメントを認識する第2の抗体又はその抗原結合フラグメントが検出可能な基質に結合されてもよい）。一部の態様において、本明細書で提供されるキットは、組換えにより生成された又は化学合成されたSARS-CoV-2スパイクタンパク質抗原を含み得る。キット中で提供されるSARS-CoV-2スパイクタンパク質抗原はまた、固体支持体に結合されていてもよい。一部の態様において、上記のキットの検出手段は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗原が結合する固体支持体を含む。また、そのようなキットは、非結合レポーター標識抗ヒト抗体若しくはその抗原結合フラグメント、又は抗マウス／ラット抗体若しくはその抗原結合フラグメントを含んでもよい。この態様において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗原への、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの結合は、レポーター標識抗体又はその抗原結合フラグメントの結合によって検出可能である。

【0240】

以下の実施例は、限定としてではなく、例示として提供される。

【実施例】

【0241】

8. 実施例

本実施例のセクション（すなわちセクション 8）における実施例は、限定としてではなく、例示として提供される。

【0242】

8.1 実施例 1：抗体及びタンパク質の作製

抗体 V_H 及び V_L DNA フラグメントを、YTE による血清半減期延長及び TME 効果機能喪失の修飾を施したヒト IgG1 Fc を含む CMV 駆動の哺乳類発現プラスミドにクローニングした。プラスミドをサンガーシーケンシングによって配列決定した。抗体は、293Fectin (Gibco #12347019) を製造元の指示に従って使用し、HEK293F 細胞において一時的に発現させた。また、Freestyle 培地 (Gibco #12338018) で 6 日間培養した。6 日目に、培地を遠心分離によって清澄化し、濾過し、MabSelect SuRe 樹脂 (Cytiva #11-0034-94) を用いて精製した。抗体の純度は、HP-SEC を使用して下記のように決定し、抗体の正確な質量を質量分析によって検証した。例示的な抗体の配列を表 1 に記載する。

10

【0243】

SARS-CoV-2 RBD (残基 334-526) を、N 末端 CD33 リーダー配列と C 末端 GSSG リンカー、AviTag、GSSG リンカー、8xHisTag を用いてクローニングし、Freestyle 293 細胞 (Thermo Fisher) で発現させ、HisTrap カラム (GE Healthcare) を用いたアフィニティークロマトグラフィー、続いて Superdex 200 カラム (GE Healthcare) を用いたサイズ排除クロマトグラフィーにより単離した。精製されたタンパク質は SDS-PAGE によって分析し、純度及び適切な分子量を確認した。エンドトキシン濃度は、Charles River Endosafe (登録商標) カートリッジ (Charles River) を用いて測定したところ、1 EU/mg 以下であった。

20

【0244】

8.2 実施例 2：HP-SEC

HP-SEC を用いて抗体試料を分析して、凝集物、モノマー、及びフラグメントの濃度を決定した。試料 (PBS 緩衝液中 100 µg) を Agilent 1200 シリーズ高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 装置に注入し、TSKgel G3000SW xL サイズ排除カラム (Tosoh Bioscience #08541) を用いて分離した。移動相は 100 mM リン酸ナトリウム (pH 6.8) で、試料の流量は 1 mL/分であった。紫外線 (UV) の検出は 280 nm で行った。結果を表 2 に示す。

30

【0245】

8.3 実施例 3：バキュロウイルス (Baculovirus) ELISA

バキュロウイルス粒子 (BVP) ELISA は、基本的に以前に報告された方法 (Hotzel I, Theil FP, Bernstein LJ, Prabhu S, Deng R, Quintana L, et al. A strategy for risk mitigation of antibodies with fast clearance. MAbs 2012; 4: 753-60) を一部修正して実施した。簡単に説明すると、50 mM 炭酸ナトリウム緩衝液 (pH 9.6) 中の 1% バキュロウイルス (BV) 懸濁液を使用して、96 ウェル ELISA プレート (Nunc Maxisorp) の半分を 4°C で一晩コーティングし、ELISA プレートの後半はプレート結合の抗体を試験するためにコーティングせずに残した。以下の工程は全て室温で行った。翌日、ウェルをダルベッコ PBS (DPBS) で洗浄した後、ブロッキング緩衝液 (0.5% BSA 入りダルベッコ PBS) で 1 時間インキュベートし、その後 DPBS で 3 回洗浄した。次に、ブロッキング緩衝液中の 100 nM 及び 10 nM の抗体を、BVP でコートしたウェルとコートしていないウェルの両方に加え、1 時間インキュベートした後、DPBS で 3 回洗浄した。次に、ブロッキング緩衝液中のヤギ抗ヒト IgG-HRP 二次抗体 (1:5000 希釈、Sigma-Aldrich #A0170) をウェルに加え、1 時間インキュベートした後、DPBS で 3 回洗浄した。最後に、TMB 基質 (SeraCare #

40

50

5120-0075)を各ウェルに加え、2分間インキュベートした。各ウェルに等量の0.2M硫酸を加えて反応を停止させた。吸収度を450nmで測定した。BVPスコア及びプレート結合は、吸光度を試験抗体無添加の対照ウェルに対して正規化することにより決定した。結果を表2に示す。

【0246】

8.4 実施例4：HEK結合アッセイ

非特異的HEK細胞結合は、Mirrorball蛍光サイトメーター(SPT Labtech)を用いて測定した。まず、Alexa Fluor 647ヤギ抗ヒトIgG(H+L)抗体(Invitrogen #A-21445)をMirrorball緩衝液(BSA0.5%添加Hank's平衡塩溶液)で16nMに希釈したものを10uL、384ウェルの透明底プレートのウェルに添加した。次に、Mirrorball緩衝液で連続希釈した試験抗体10uLをウェルに加えた。最後に、Mirrorball緩衝液で250,000細胞/mLに希釈したHEK293f細胞20uLをウェルに加えた。プレートを室温で2時間インキュベートし、Mirrorball蛍光サイトメーターを用いて各ウェルの蛍光を測定した。結果を表2に示す。

【0247】

8.5 実施例5：AC-SINS

AC-SINSは、若干の修正を加えつつ、基本的に前述(Geng SB, Wu J, Alam ME, Schultz JS, Dickinson CD, Seminer CR, et al. Facile Preparation of Stable Antibody-Gold Conjugates and Application to Affinity-Capture Self-Interaction Nanoparticle Spectroscopy. Bioconjug Chem 2016;27:2287-300)と同様に行った。簡単に説明すると、全ヤギIgG(Jackson ImmunoResearch #005-000-003)(非捕捉)抗体とポリクロールヤギ抗ヒトIgG Fc(Jackson ImmunoResearch #109-005-098)(捕捉)抗体の両方を20mM酢酸カリウム(pH4.3)緩衝液に透析し、20nmの金ナノ粒子(Innova Biosciences #3201-0100)に捕捉：非捕捉抗体の3：2の割合で結合させた。抗体は金ナノ粒子と9：1の割合で室温にて1時間インキュベートした後、0.1μMポリ(エチレングリコール)メチルエーテルチオール(2000MW、Sigma-Aldrich #729140)を添加して1時間ブロッキングした。コーティング及びブロックしたナノ粒子を遠心分離で12.5倍に濃縮し、4℃で保存した。自己会合を評価するため、5μLのナノ粒子を、PBS、pH7.2又は緩衝液中、50ug/mLの精製抗体45μLと384ウェルプレート中で混合した。対照として、ナノ粒子を緩衝液のみ(抗体なし)と混合した。吸光度はSPECTROstar Nano UV/visプレートリーダーで490~700nmの範囲で測定した。ピーク吸光度の波長をMARSデータ解析ソフトウェアで計算し、ナノ粒子のみの対照と比較した波長シフトを決定するために使用した。結果を表2に示す。

【0248】

8.6 実施例6：加速安定性熱負荷試験

加速安定性試験では、試料をPBS(pH7.2)で1mg/mLに希釈し、4℃又は45℃で2週間インキュベートした。その後、0日目、7日目、及び14日目の試料を、本明細書に記載されているように、HP-SECペプチドマッピング及びDELFA結合アッセイにより分析した。各試料のモノマー、凝集体、及びフラグメントの割合は、HPLC ChemStationソフトウェア(Agilent)を用いた曲線積分に基づいて計算した。モノマー、凝集体、及びフラグメントの含有量の変化は、45℃と4℃でインキュベートした各試料間の値の差から計算した。結果を表3に示す。

【0249】

8.7 実施例7：光安定性アッセイ

光安定性試験では、抗体を 2.5 mg/mL の濃度で PBS (pH 7.2) に調製し、 1 cc のショットガラスバイアルに満たし、栓をして密封し、ICH 準拠の光安定性試験用チャンバー (Caron モデル 6545-2) に入れた。試料は、1 週間にわたって 3000ルクス の白色光に曝露し、総曝露量は約 50 万ルクス時間 であった。試料は、これらのセクションで説明したように、HP-SEC とペプチドマッピングによって分析した。結果を表 3 に示す。

【0250】

8.8 実施例 8：血清安定性アッセイ

抗体をヒト血清 (Sigma) で 0.5 mg/mL に希釈し、 37°C で 14 日間インキュベートした。0 日目の対照試料を採取し、試験まで -80°C で凍結保存した。14 日目の培養試料も、全ての試料の検査が完了するまで、 -80°C で凍結保存した。ストレス負荷試料と非ストレス負荷試料の結合は、本明細書で説明されている RBD に対する DELFIA 結合アッセイにより評価した。結果を表 3 に示す。

【0251】

8.9 実施例 9：DSC

熱融解転移は、Microcal VP 示差走査熱量測定システム (Malvern, PA) を用いて測定した。モノクローナル抗体溶液を最終緩衝液で 1 mg/mL に希釈し、試料を 20°C から 95°C まで 90°C/h の温度勾配で加熱しながら、熱容量 (Cp) の変化を測定した。標準化された熱容量データは、緩衝液ブランクを差し引いた後、モノクローナル抗体の濃度に合わせて標準化することで得た。Microcal LLC 社の origin ソフトウェアを使用してデータを分析し、明確なドメインの構造変化に伴う熱的融解転移を計算した。結果を表 2 に示す。

【0252】

8.10 実施例 10：粘度

濃縮抗体溶液は、 100 mg/mL の溶液に希釈した。各試料を、CP20-1 コーン・プレートシステム (Anton Parr、部品番号 3274) を使用した MCR301 レオメーターで、 23°C 、 1000 s^{-1} の回転せん断応力にさらした。データ収集の過程で、1 分間に 5 回の測定を行い、粘度値を算出するためにこれらを平均した。結果を表 2 に示す。

【0253】

8.11 実施例 11：DLS

抗体パネルを別の緩衝液に再調製した。Z 平均見かけの拡散係数の測定は、波長 833 nm のレーザー光源を装備した Dynapro プレートリーダー (Wyatt technology、Santabarbara、CA) を使用して実施した。散乱光は、 153° の角度で背面散乱モードにて収集した。各抗体について、2、4、6、8、及び 10 mg/mL の各濃度で $40 \mu\text{L}$ を 384 ウェル低容量プレート (Corning、Tewksbury、MA) に三重反復で分注し、パラフィンフィルムで覆い、気泡を除去するために 3000 RPM で 1 分間遠心した。測定前に試料室を 1 時間平衡化し、10 秒間隔で 10 回のデータ収集を行い、各ウェルで平均化した。Z 平均の並進拡散係数は、自己相関関数のキュムラント分析から決定され、

$D = D_0 (1 + k_D C)$ としてモデル化され、「 k_D 」拡散ビリアル係数 (相互作用パラメータ) が得られる。

結果を表 2 に示す。

【0254】

8.12 実施例 12：ペプチドマッピング

製造上の推奨事項に基づいて、トリプシン消化ペプチドマッピングを実施した。簡単に説明すると、 $100 \mu\text{g}$ の抗体試料を、ジチオスレイトール (DTT、20291、Thermo Scientific) を加えたグアニジン塩酸緩衝液中で、 37°C で 30 分間、変性及び還元した。次に、試料をヨードアセトアミド (IAM、786-078、G-Biosciences) で室温、暗所にて 30 分間アルキル化した。その後、試料混

合液を6 M尿素で透析し、トリスpH 7.5緩衝液で希釈してトリプシン消化を行った。トリプシン（V5280、プロメガ）をプロテアーゼ：タンパク質の比率が1：20になるように添加し、37℃で4時間インキュベートした。トリフルオロ酢酸（trifluoroacetic acid：TFA、T6508、Sigma-Aldrich）を添加することで反応を停止させた。試料の消化物を、AQUITY超高速液体クロマトグラフィー（ultra-performance liquid chromatograph：UPLC；Waters）に接続したFusion Orbitrap質量分析計（Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA、USA）で分析した。分離には、AQUITY UPLC BEH300 C18カラム（1.7 μm、2.1×150mm、Waters）を使用した。カラム温度は55℃に保持した。移動相Aは0.02% TFA水溶液、移動相Bは0.02% TFAアセトニトリル溶液とした。消化後のペプチドは、0～35%のリニアグラジエントでカラムから溶出させ、220nmのUV吸収と質量分析計（mass spectrometry：MS）とを用いてクロマトグラフプロファイルをモニターした。MSデータはBiopharma Finder 3.0（サーモフィッシャーサイエンティフィック）でデータ処理を行った。結果を表3に示す。

10

【0255】

8.13 実施例13：DEL FIA結合アッセイ

SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）への抗体の結合を、熱ストレス負荷の前後でDEL FIA（登録商標）（PerkinElmer）法を用いて測定した。Nunc MaxiSorp（商標）96ウェルプレートは、精製されたRBDオミクロンタンパク質で一晩コーティングされている。次にアッセイプレートを1×TBS-Tween緩衝液（PerkinElmer）で洗浄し、ウシ血清アルブミン（Sigma）でブロッキングした。抗体試料を段階希釈し、1時間プレートに加えた。結合した抗体の検出にはDEL FIA（登録商標）ユーロピウム-N1抗ヒトIgG（PerkinElmer）を使用し、Envisionプレートリーダー（PerkinElmer）で時間分解蛍光によりシグナルを定量化した。IC₅₀は、Graph Pad Prism v8.0を使用して4パラメータロジスティック（four-parameter logistic：4PL）曲線で計算した。ストレス負荷試料のIC₅₀を参照試料と比較して、パーセント相対効力を得た。

20

30

【0256】

8.14 実施例14：FcRnアフィニティークロマトグラフィー

約40 μg / 40 μLの抗体を、Agilent HPLCを使用して1 mLのhu FcRn結合セファローズ親和性カラムに添加し、その後、緩衝液A（20 mM MES、150 mM NaCl、pH 5.5）から40%緩衝液B（20 mM トリス+150 mM NaCl、pH 8.8）への3 CVリニアグラジエントと、40%から100%緩衝液Bへの18 CV直線勾配を使用した。実験は室温で0.5 mL / 分の流速で実施し、Agilent-DADを使用して溶出プロファイルとしてA280を測定した。滞留時間（Retention time：RT）は、以下の式：相対RT = $\left(\frac{[試料RT - NIP228 RT]}{[NIP228-YTE RT - NIP228 RT]} \right)$ で相対滞留時間に正規化し、WT及びYTEフォーマットで挙動の安定した対照抗体NIP228を使用した。結果を表3に示す。

40

【0257】

8.15 実施例15：Octet結合競合

結合競合は、OctetモデルQK 384バイオレイヤー干渉測定装置（Forté Bio）を用いて行った。ストレプトアビジンチップを最初に1×kinetics bufferに10分間浸漬し、続いて1×kinetics buffer中で60秒間ベースラインシグナル測定を行った。次に、4 nMに希釈したkinetics buffer中のビオチン化 SARS-CoV-2スパイクRBDを300秒間チップに添加した。次に、抗原を含むチップを、mAb1参照抗体として1 μMの第1のmAb（mAb

50

b 1) を含むウェルに加え、300 秒間結合を測定した。次いで、チップを 1 μ M の第 2 の mAb (mAb 2) を含むウェルに浸し、2 回目の結合を 300 秒間測定した。各ステップ終了時の結合シグナルは、平衡状態での最後の 10 秒間のデータポイントを平均し、シグナルの変化を決定した。mAb 2 添加後にシグナルが 0.5 nm 以上増加した場合、mAb は競合しないと判断した。結果は表 4 に示すとおりであり、RQ 40 及び RQ 43 が RQ 33 と競合しないことを示している。

【0258】

8.16 実施例 16：点変異を有する RBD への結合

SARS-CoV-2 スパイク RBD (wt 及び点変異体) への mAb 結合の速度論的評価 (k_a , k_d , 及び K_D) を Octet モデル QK 384 バイオレイヤー干渉計 (Fortebio 社製) を用いて行った。抗ペンター His (HIS1K) チップを最初に 1 $\times$ kinetics buffer に 10 分間浸漬し、続いて 1 $\times$ kinetics buffer 中で 60 秒間ベースラインシグナル測定を行った。次に、5 μ g/ml に希釈した kinetics buffer 中の His タグ付き SARS-CoV-2 スパイク RBD を 240 秒間チップに添加した。次いで、抗原含有チップを、開始濃度 200 nM の mAb を含むウェルに添加し、続いて 2 倍希釈し、結合を 300 秒間測定した。その後、1 $\times$ kinetics buffer で解離を 300 秒間測定した。データは参照の減算を行い、Octet Data Analysis Software 12.0 を使って 1:1 結合モデルに当てはめた。(収集したデータを、Biacore ソフトウェアを用いて単一サイト結合方程式に当てはめ、結合キネティクスの測定値を得た。) 結果を表 5 に示すが、RQ 43 及び RQ 33 は K444A 及び F486A の RBD 変異に対して感受性がないことが示された。

【0259】

8.17 実施例 17：偽ウイルス中和アッセイ

Freestyle 293X 細胞を播種し、以下をコードするパッケージングプラスミドと共に、ルシフェラーゼを発現する第三世代ヒト免疫不全ウイルス (HIV) ベースのレンチウイルスベクターで形質移入した：C 末端の 19 アミノ酸の欠失、Rev、及び Gag-pol を有する SARS-CoV-2 スパイクタンパク質。ウイルス上清は 48 時間後に採取した。細胞デブリを低速遠心分離で除去し、上清を 0.45 μ M フィルターユニットに通した。上清を超遠心分離で 100 倍に濃縮し、本アッセイで使用するストックウイルスを作製した。

【0260】

mAb の連続希釈液を 384 ウェルマイクロタイタープレート中で調製し、偽ウイルスと 37 $^{\circ}$ C で 1 時間ブレインキュベートし、そこにヒト ACE2 を安定的に発現する Ad293 細胞を添加した。プレートを 37 $^{\circ}$ C のインキュベーターに戻して 48 時間インキュベートし、ルシフェラーゼ活性を、EnVision 2105 Multimode Plate Reader (Perkin Elmer) 上で、Bright-Glo (商標) Luciferase Assay System (Promega) を使用し、製造業者の勧告に従い測定した。偽ウイルス単独の対照と比較して阻害率を計算し、効力 (IC_{50} 値) を、GraphPad Prism ソフトウェアバージョン 8.1.0 を使用して非線形回帰によって決定した。各 mAb の平均 IC_{50} 値を、2 回の独立した実験の最小値から決定した。偽ウイルス中和アッセイの結果を図 1 及び図 2 に示す。mAb の組合せをテストする中和アッセイでは、対照として AZD7442 を用いた。AZD7442 は、SARS-CoV-2 ウイルス感染後の回復期の患者より提供された B 細胞由来の 2 つの抗体 (シルガビマブ (AZD8895) 及びシルガビマブ (AZD1061)) の組合せである。

【0261】

10

20

30

40

50

表2

抗体	イソピコ(pI)	力価(CHO 小規模、 NIP228 の割合)	モノマー含有量	モノマー滞留時間(対 NIP228)	自己会合(AC-SINS PBS/緩衝液)	BVP(HEK 細胞との 結合)	DSC—開始時 温度、℃	DSC—Fab 第 1 転移時温 度、℃	DLS kD(g/ml)	150mg/mL での粘度、 (cP)
RQ33 (TM-YTE)	DP*	17	98.62	-0.004	1.9/2.6	1.01 (なし)	45.1	79.3	19.9	4.6
RQ33-GL-H (TM-YTE)	DP		98.32	-0.024	1.6/1.6	0.96 (なし)				
RQ33-GL-H-LO1 (TM-YTE)		46.2	98.3	0.04	2.1/1.6	0.97 (なし)	46.1	77.3	17.4	5.1
RQ40 (TM-YTE)	Cys ループ**	38.3	92.9; 90	0.078	1.6/2.4	0.95 (なし)	47.9	75	13.9	
RQ40-GL-LH (TM-YTE)	Cys ループ		97.4	0.08	0.5/0.5	1.23 (なし)	47.2	75.2	11.7	7.2
RQ41 (TM-YTE)	インテグリン BS***	28	99.37	-0.009	2.1/2.1	1.11 (なし)	46.6	61.9	7	5.5
RQ41-GL-LH (TM-YTE)	インテグリン BS	36.1	98	0.003	1.1/1.1	1(なし)				5.5
RQ41-GL-LH-LO1 (TM-YTE)			99.26	-0.016						
RQ41-LO1 (TM-YTE)			99.25	-0.017						
RQ43 (TM-YTE)	インテグリン BS	69.5	99.35	0.043	1.9/1.1	1.08 (なし)	47.6	61.8	5.8	8
RQ43-GL-L (TM-YTE)	インテグリン BS		98.7	0.021	1.4/1.6	0.92 (なし)				

【 表 1 1 】

【表 1 2】

RQ43-GL-H (TM-YTE)	インテグリン BS		99.3	0.014	1.6/0.9	0.84 (なし)	45.7	65.5		
RQ43-GL-LH (TM-YTE)	インテグリン BS		99.17	-0.007	1.1/0.0	0.7(なし)			1.2	
RQ43-GL-LH-LO1 (TM-YTE)			98.6	0.008						
RQ43-GL-H-LO1 (TM-YTE)		51.15	97.6	0.03	0.5/0.5	1.21 (なし)	45.1	60.9	2.5	6.8

* DP=フラグメント化を潜在的に引き起こし得る「DP」アミノ酸配列

** Cysループ=CDR中のジスルフィドループ

*** インテグリンBS=インテグリン結合部位

【 0 2 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

抗体	熱 7 日目凝集 (ラズメット化)	熱 7 日目結合	熱 14 日目凝集 (ラズメット化)	熱 14 日目結合	光 7 日目凝集 (ラズメット化)	光 7 日目結合	血清安定性 7 日目結合	血清安定性 14 日目結合	負荷前後での FcRn カラ ム結合	ペチアツベツヤ
	0.03 (0.26)	102%	0.20 (0.65)	109%	0.04 (0.16)	94%	98%	95%	通過	CDRH1 脱アミド、 CDRH3 異性化
	0.09 (0.23)	107%	0.48 (0.68)		0.00 (0.14)					
	0.85 (0.00)	93%	3.84 (1.75)	102%	2.14 (1.19)	86%	88%	89%		
RQ33 (TM-YTE)										
RQ33-GL-H (TM-YTE)										
RQ33-GL-H-LO1 (TM-YTE)										
RQ40 (TM-YTE)										

表3

【 0 2 6 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

RQ40-GL-LH (TM-YTE)	0.71 (0.19)	117%	1.58 (0.52)	96%	1.06 (0.00)	95%	106%	111%	通過	CDRH3 の酸化
RQ41 (TM-YTE)	1.15 (0.48)	101%	2.34 (1.39)	118%	0.11 (0.18)	94%	97%	89%		
RQ41-GL-LH (TM-YTE)	1.05 (0.23)	108%	2.24 (1.15)	121%	0.05 (0.00)	106%	100%	98%		
RQ41-GL-LH-LO1 (TM-YTE)										
RQ41-LO1 (TM-YTE)										
RQ43 (TM-YTE)	0.13 (0.62)	105%	0.69 (1.34)	111%	0.18 (0.24)	98%	100%	97%	通過	
RQ43-GL-L (TM-YTE)										
RQ43-GL-H (TM-YTE)										
RQ43-GL-LH (TM-YTE)	0.09 (0.29)	106%			0.50 (0.00)	100%	86%			
RQ43-GL-LH-LO1 (TM-YTE)										
RQ43-GL-H-LO1 (TM-YTE)	0.59 (0.28)	99%	0.57 (0.66)	102%	0.20 (0.13)	93%	106%	96%	通過	

【 0 2 6 5】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表4

mAb1(下)/mAb2(右)	RQ33	RQ40	RQ41	RQ43
RQ33		非競合ペア	競合ペア	非競合ペア
RQ40	非競合ペア		競合ペア	競合ペア
RQ41	競合ペア	競合ペア		競合ペア
RQ43	非競合ペア	競合ペア	競合ペア	

【 0 2 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表5: RBD点変異体に対する結合活性		
	KD(M)値	
mAb	RBD 野性型	
RQ33	3.65E-09	F486A** 3.28E-09
RQ40	<1.0E-12	4.71E-08
RQ43	<1.0E-12	<1.0E-12

10

20

30

40

【0 2 6 7】

8 . 1 8 実施例 1 8 : R Q 3 3 の多様な中和プロファイル

R Q 3 3、R Q 4 3 − G L − H − L O 1、及びその組合せ (R Q 3 3 + R Q 4 3 − G L − H − L O 1) を中和アッセイで評価し、S A R S − C o V − 2 の懸念される変異体 (V O C) に対する抗ウイルス活性を測定した。抗ウイルス活性は用量依存性で観察され、ほとんどの V O C で抗体濃度と中和率の間に S 字形相関が見られた。しかし、本物の S A R S − C o V − 2 ウイルスの B A . 2 . 1 2 . 1 変異体について中和を測定したところ、低濃度の R Q 3 3 では中和陰性 (すなわち感染増強) が観察された (図 3) 。この観察結果は、R Q 4 3 − G L − H − L O 1、及びその組合せ (R Q 3 3 + R Q 4 3 − G L − H − L

50

〇 1) を用いた観察結果とは対照的であり、低濃度の抗体では中和率は低いか、又は全く中和されなかったが、陰性中和（すなわち感染増強）は認められなかった。この感染増強の観察は、真正の B A . 2 . 1 2 . 1 ウイルスをアッセイした場合にのみ観察され、偽ウイルス（図 4）を用いても、他の変種の真正ウイルスを用いても観察されなかった。

【 0 2 6 8 】

低濃度の R Q 3 3 で真正の B A . 2 . 1 2 . 1 ウイルスの増強感染が観察されたことは、曝露前予防において S A R S - C o V - 2 感染症を予防するモノクローナル抗体製剤が目標とする製品プロファイルとは一致しない。そこで、（R Q 3 3 の代わりに）シルガビマブ及び R Q 4 3 - G L - H - L O 1 の併用を評価した。シルガビマブ及び R Q 4 3 - G L - H - L O 1 は生化学的に適合しており、R Q 4 3 - G L - H - L O 1 は B A . 2 R B D を用いた O c t e t 競合アッセイでシルガビマブと競合しないことが示された（図 5）。このことは、R B D 表面上の R Q 4 3 （R Q 4 3 - G L - H - L O 1 の親）とシルガビマブの結合フットプリントを比較することによっても実証された（図 6）。更に、シルガビマブと R Q 4 3 - G L - H - L O 1 を併用することで、懸念される全ての検査対象変異体を幅広く強力にカバーすることができる（表 6）。

【 0 2 6 9 】

【表 1 7】

表6: 真正ウイルス中和アッセイによるRQ43-GL-H-LO1及びシルガビマブのSARS-CoV-2 抗ウイルス活性

mAb の名称	真正ウイルス中和 IC50(ng/ml)							
	D614 G	アルファ	デルタ +T51I +T95I	BA. 1	BA.1.1	BA. 2	BA.2.1 2.1	BA.5
シルガビマブ	66	6	14	3779	>10000	21	29	131
RQ43-GL-H-LO1	99	60	21	11	7	31	28	17
RQ43-GL-H-LO1+シルガビマブ	58	7	24	29	16	18	20	24

注記: 表中のIC50値は、それぞれ2つの独立した反復の平均から二重反復で計算される。

IC50: 最大半量阻害濃度、mAb: モノクローナル抗体、SARS-CoV-2: 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2。

【 0 2 7 0 】

本発明は、本明細書に記載される態様によってその範囲を制限されるべきではない。実際、説明されたものだけでなく、本発明の様々な変更形態が、前述の説明及び添付の図面から当業者に明らかになるであろう。そのような改変形態は、添付の特許請求の範囲の範囲内であるものとする。

【 0 2 7 1 】

本明細書で引用される全ての参考文献（例えば、公報、又は特許、又は特許出願）は、それぞれの個々の参考文献（例えば、公報、又は特許、又は特許出願）が、あらゆる目的のためにその全体が参照により組み込まれると具体的に且つ個別に示されたのと同程度に、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 2 7 2 】

一部の態様は特許請求の範囲に含まれる。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

図 1

mAbの 名称	偽ウイルスの中和			
	オミクロン (BA.1)	BA.1.1	BA.2	デルタ
RQ33	4.5 ^a	3.1 ^a	79.7 ^b	204.8 ^c
RQ40	6.4 ^a	4.2 ^a	7.0 ^a	11.2 ^a
RQ41	6.2 ^a	3.9 ^a	12.6 ^a	18.2 ^a
RQ43	7.8 ^a	6.0 ^a	10.5 ^a	25.9 ^a
D614G				15.8 ^a

^a 最高の効力(<20ng/mL)
^b 十分な効力(20-100ng/mL)
^c 最低の効力(>100ng/mL)

*TPPの閾値はオミクロン系列全体で
100ng/mL未満である。

【図 2】

図 2

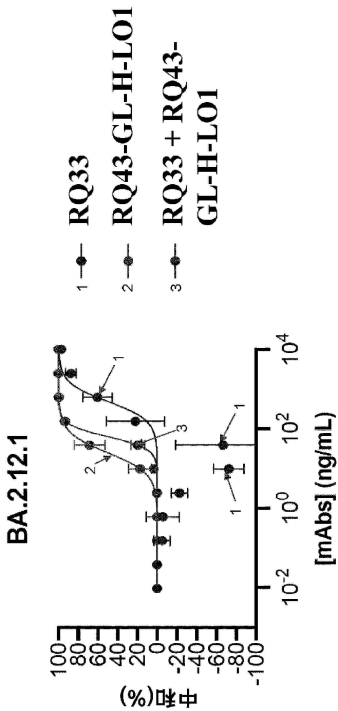
mAbの名称	偽ウイルスの中和、EC50(ng/ml)			
	BA.1	BA.1.1	BA.2	デルタ
RQ33 + RQ40	5.4 ^a	4.6 ^a	13.0 ^a	25.7 ^b
RQ33 + RQ43	5.7 ^a	5.9 ^a	24.7 ^b	59.0 ^b
AZD7442	470.4 ^c	772.5 ^c	29.3 ^b	7.2 ^a
D614G				8.5 ^a

^a 最高の効力(<20ng/mL)
^b 十分な効力(20-100ng/mL)
^c 最低の効力(>100ng/mL)

*TPPの閾値はオミクロン系列全体で
100ng/mL未満である。

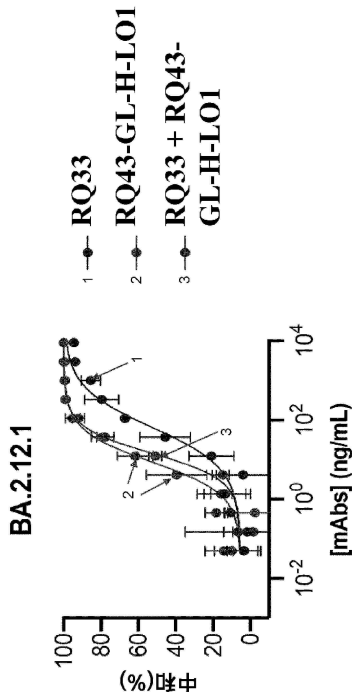
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



【 図 5 】

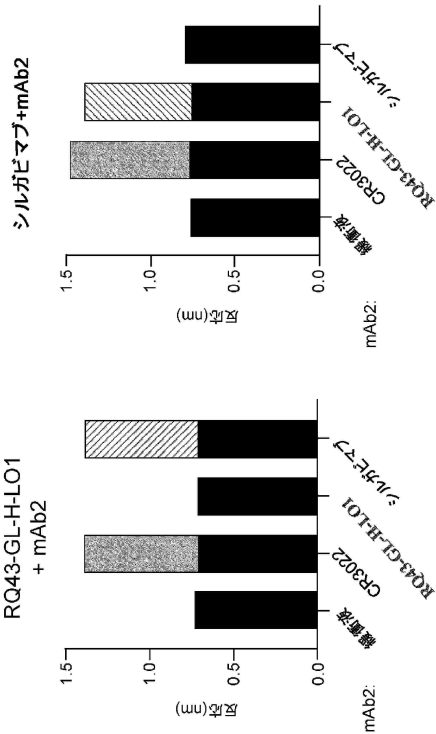


図5

【 図 6 】

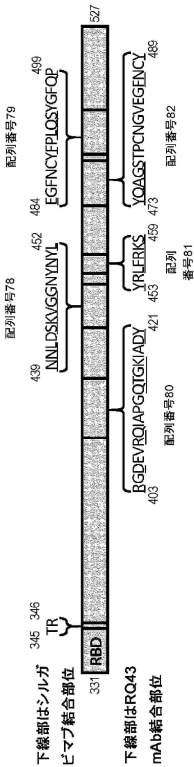


図6

【 配列表 】

2025514858000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
	International application No. PCT/EP2023/061297
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed. b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)). ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed. 2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing. 3. Additional comments:	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/061297**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **2, 3, 57, 58(all partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-31(completely); 32-62, 65-67, 69-86, 93-116(partially)

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/061297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/10 A61P31/14 A61K39/395
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KUMAR SANJEEV ET AL: "Current status of therapeutic monoclonal antibodies against SARS-CoV-2", PLOS PATHOGENS, vol. 17, no. 9, 1 January 2021 (2021-01-01), pages e1009885-e1009885, XP055903304, US ISSN: 1553-7366, DOI: 10.1371/journal.ppat.1009885 abstract, figures 1 and 2 ----- -/--	1-62, 65-67, 69-86, 93-116

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2023

Date of mailing of the international search report

15/09/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bernhardt, Wiebke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/061297

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ASDAQ SYED MOHAMMED BASHEERUDDIN ET AL: "A Patent Review on the Therapeutic Application of Monoclonal Antibodies in COVID-19", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, vol. 22, no. 21, 4 November 2021 (2021-11-04), page 11953, XP055866687, DOI: 10.3390/ijms222111953 whole document, in particular tables 3 and 4	1-62, 65-67, 69-86, 93-116
Y	----- Takashita Emi: "Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant", N Engl J Med ., 26 January 2022 (2022-01-26), XP055916050, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/artic les/PMC8809508/pdf/NEJMc2119407.pdf [retrieved on 2022-04-27] abstract, table 1	1-62, 65-67, 69-86, 93-116
Y	----- CORTI DAVIDE ET AL: "Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies", CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 184, no. 12, 26 May 2021 (2021-05-26) , pages 3086-3108, XP086614258, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2021.05.005 [retrieved on 2021-05-26] abstract, figures 1-6, table 1	1-62, 65-67, 69-86, 93-116
Y	----- STARR TYLER N ET AL: "SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 597, no. 7874, 14 July 2021 (2021-07-14), pages 97-102, XP037552990, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-021-03807-6 [retrieved on 2021-07-14] abstract, figures 1-4	1-62, 65-67, 69-86, 93-116
1 Y	----- US 2021/300999 A1 (CROWE JR JAMES E [US] ET AL) 30 September 2021 (2021-09-30) table 1; sequences 33, 34, 39, 40 ----- -/--	1-31, 93-116

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/061297

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KEVIN O. SAUNDERS ET AL: "Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 10, 1 January 2019 (2019-01-01), page 1296, XP055654839, DOI: 10.3389/fimmu.2019.01296 abstract, table 2, table 3 -----	1-62, 65-67, 69-86, 93-116
A	GERSHONI JONATHAN M ET AL: "Epitope mapping - The first step in developing epitope-based vaccines", BIODRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 21, no. 3, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 145-156, XP009103541, ISSN: 1173-8804, DOI: 10.2165/00063030-200721030-00002 pages 148-149 -----	3, 58
A	RUDIHOFF S ET AL: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 79, no. 6, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983, XP002683593, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.79.6.1979 abstract -----	1-62, 65-67, 69-86, 93-116
A	WINKLER K ET AL: "Changing the antigen binding specificity by single point mutations of an anti-p24 (HIV-1) antibody", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILLIAMS & WILKINS CO, US, vol. 165, no. 8, 15 October 2000 (2000-10-15), pages 4505-4514, XP002579393, ISSN: 0022-1767 abstract -----	1-62, 65-67, 69-86, 93-116

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/061297

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2021300999 A1	30-09-2021	AU 2021242306 A1	17-11-2022
		BR 112022018949 A2	08-11-2022
		CA 3175110 A1	30-09-2021
		CL 2022002594 A1	02-06-2023
		CN 115768790 A	07-03-2023
		CO 2022014820 A2	21-10-2022
		CR 20220545 A	09-01-2023
		DO P2022000199 A	30-11-2022
		EC SP22083269 A	30-11-2022
		EP 4045533 A1	24-08-2022
		IL 296537 A	01-11-2022
		JP 2023518849 A	08-05-2023
		KR 20220158053 A	29-11-2022
		TW 202200610 A	01-01-2022
		US 2021300999 A1	30-09-2021
		US 2022281958 A1	08-09-2022
		UY 39135 A	29-10-2021
		WO 2021195418 A1	30-09-2021

International Application No. PCT/EP2023/061297

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-31 (completely); 32-62, 65-67, 69-86, 93-116 (partially)

An antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to the spike protein of SARS-CoV-2 comprising 6 CDR or the VH/VL sequences of the antibody designated RQ43 in the application (see table 1); compositions thereof; products and methods related thereto.

2. claims: 32-60, 63-66, 68-85, 88-116 (all partially)

An antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to the spike protein of SARS-CoV-2 comprising 6 CDR or the VH/VL sequences of the antibody designated RQ40 in the application (see table 1); compositions thereof; products and methods related thereto.

3. claims: 32-116 (partially)

An antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to the spike protein of SARS-CoV-2 comprising 6 CDR or the VH/VL sequences of the antibody designated RQ33 in the application (see table 1); compositions thereof; products and methods related thereto.

4. claims: 33-56, 93-95, 109-116 (all partially)

An antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to the spike protein of SARS-CoV-2 comprising 6 CDR or the VH/VL sequences of the antibody designated RQ20 in the application (see table 1); compositions thereof; products and methods related thereto.

5. claims: 33-56, 93-95, 109-116 (all partially)

An antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to the spike protein of SARS-CoV-2 comprising 6 CDR or the VH/VL sequences of the antibody designated RQ29 in the application (see table 1); compositions thereof; products and methods related thereto.

6. claims: 33-56, 87, 93-116 (all partially)

An antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to the spike protein of SARS-CoV-2 comprising 6 CDR or the VH/VL sequences of the antibody designated RQ41 in the application (see table 1); compositions thereof; products and methods related thereto.

10

20

30

40

50

International Application No. **PCT/EP2023/061297**

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210	
---	10
	20
	30
	40
	50

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 2, 3, 57, 58(all partially)

Claim 2 refers to a composition comprising antibodies which competitively inhibits binding to the spike protein of SARS-CoV-2 of VH- and VL-sequence defined antibodies.

Claim 3 refers to a composition comprising antibodies which binding to the same epitope of the spike protein of SARS-CoV-2 of VH- and VL-sequence defined antibodies.

Claim

57 refers to a composition comprising antibodies which competitively inhibits binding to the spike protein of SARS-CoV-2 of VH- and VL-sequence defined antibodies.

Claim 58 refers to a composition comprising antibodies which binding to the same epitope of the spike protein of SARS-CoV-2 of VH- and VL-sequence defined antibodies. Concerning claims 2 and 57, it is noted that the definition of the antibody as " competing with [a defined antibody]" is considered as an unusual parameter. As at least one antibody with which the antibodies of the compositions compete are supposedly novel, the prior art will not provide any comparative data with those antibodies. Consequently, in addition to the fact that such unusual parameters might disguise novelty, it is impossible to carry out a search in the prior art for an antibody which competes with an hitherto unknown antibody. Claims 2 and 57 can only be searched in as far as the dependent claims defined further sequences of said antibodies.

Concerning claims 3 and 58, it is noted that application is silent with regard to the epitope to which the antibodies bind. There are different techniques to identify an epitope with X-ray analysis of the co-crystallization of the antigen-antibody complex being the gold-standard. However, such a technique is not trivial and does not work for many antibodies (see Gershoni et al. (D8), pages 148-149). In summary,

- the phrase "binds to the a same epitope as [...]" is not clear (Art. 6 PCT) and
- the identification of the

epitope of the antibodies referred to in the claims represents an undue burden and thus violates the requirements of Art. 5 PCT. Claims 3 and 58 can only be searched in as far as the dependent claims defined further sequences of said antibodies.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2),

International Application No. PCT/~~EP~~2023 /061297

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 49/00 (2006.01)
 A 6 1 K 51/10 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 39/395 S
 A 6 1 K 49/00
 A 6 1 K 51/10
 C 0 7 K 16/46

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
 E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
 M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
 AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
 ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
 A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P
 H,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,
 UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(72)発明者 コーエン, テイラー

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
 、ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・
 パートナーシップ内

(72)発明者 フランシカ, ジョー

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
 、ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・
 パートナーシップ内

(72)発明者 ラジャン, セラバン

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
 、ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・
 パートナーシップ内

(72)発明者 カプラン, ギラッド

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワン・メディミューン・ウェイ、メ
 ディミューン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者 ツァイ, インユン

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
 、ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・
 パートナーシップ内

(72)発明者 ディッペル, アンドリュー

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワン・メディミューン・ウェイ、メ
 ディミューン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

F ターム (参考) 4B065 AA01X AA57X AA72X AA90X AA95Y AB01 BA02 CA44

4C085 AA13 AA14 AA16 BB31 BB33 BB36 BB41 BB43 CC23 EE03

GG03 HH03 HH11 HH20 KA04 KA27 KA29 LL20

4H045 AA11 BA09 BA41 DA75 DA76 EA22 FA74