

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-529531

(P2021-529531A)

(43) 公表日 令和3年11月4日 (2021.11.4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/869 (2006.01)	C 1 2 N 15/869 Z N A Z	4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	4 C 0 8 4
C 1 2 N 7/01 (2006.01)	C 1 2 N 7/01	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/711 (2006.01)	A 6 1 K 31/711	4 C 0 8 6
A 6 1 K 35/763 (2015.01)	A 6 1 K 35/763	4 C 0 8 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 101 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-573299 (P2020-573299)
 (86) (22) 出願日 令和1年6月28日 (2019.6.28)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年2月12日 (2021.2.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/039939
 (87) 国際公開番号 W02020/006486
 (87) 国際公開日 令和2年1月2日 (2020.1.2)
 (31) 優先権主張番号 62/692, 514
 (32) 優先日 平成30年6月29日 (2018.6.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/713, 066
 (32) 優先日 平成30年8月1日 (2018.8.1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 520417056
 クリスタル バイオテック インコーポレ
 イテッド
 アメリカ合衆国 15203 ペンシルベ
 ニア州 ピッツバーグ ウォートン スト
 リート 2100 スイート 701
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

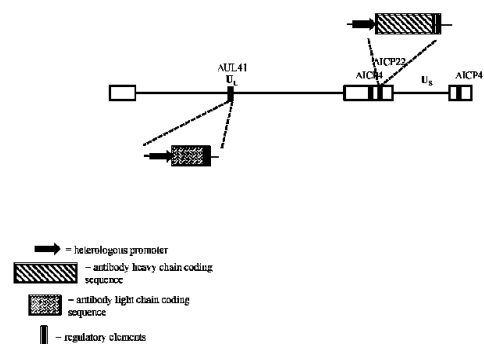
(54) 【発明の名称】 抗体送達のための組成物及び方法

(57) 【要約】

本開示は、抗体をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含む組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）；組換え核酸を含むウイルス（例えば、ヘルペスウイルス）；組換え核酸及び／またはウイルスを含む組成物；それらの使用方法（例えば、コードされた抗体の局在的なウイルス媒介性の送達及び発現のための方法）；ならびにそれらの製品またはキットを提供する。

【選択図】 図1-8

FIG. 1N



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗体をコードする 1 つ以上のポリヌクレオチドを含む、組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 2】

前記抗体が抗体断片である、請求項 1 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 3】

前記抗体断片が、F a b、F a b'、F a b'－S H、F (a b')²、F v、s c F v または s c F v－F c 断片である、請求項 2 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 4】

前記抗体が単一ドメイン抗体である、請求項 1 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 5】

前記抗体が完全長抗体である、請求項 1 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 6】

前記抗体が、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、モノクローナル抗体または多重特異性抗体である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 7】

前記抗体が、I g A 抗体、I g D 抗体、I g E 抗体、I g G 抗体または I g M 抗体である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 8】

前記抗体が I g G 抗体である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 9】

前記 I g G 抗体が I g G 1 抗体、I g G 2 抗体、I g G 3 抗体または I g G 4 抗体である、請求項 8 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 10】

前記 I g G 抗体が I g G 1 抗体である、請求項 8 または請求項 9 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 11】

前記 I g G 抗体が I g G 4 抗体である、請求項 8 または請求項 9 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 12】

前記抗体がアゴニスト抗体である、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 13】

前記抗体がアンタゴニスト抗体である、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 14】

前記抗体が、H V R－H 1、H V R－H 2 及び H V R－H 3 を含む重鎖可変領域を含み、
前記 H V R－H 1 が S E Q I D N O：1～59 からなる群から選択される配列を含み、
前記 H V R－H 2 が S E Q I D N O：60～122 からなる群から選択される配列を含み、及び／または
前記 H V R－H 3 が S E Q I D N O：123～185 からなる群から選択される配列を含む、
請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 15】

前記抗体が、HVR-L1、HVR-L2及びHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含み、

前記HVR-L1がSEQ ID NO: 186~242からなる群から選択される配列を含み、

前記HVR-L2がSEQ ID NO: 243~294からなる群から選択される配列を含み、及び／または

前記HVR-L3がSEQ ID NO: 295~354からなる群から選択される配列を含む、

請求項1~14のいずれか1項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項16】

前記抗体が、SEQ ID NO: 355~419またはSEQ ID NO: 614~865からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項1~13のいずれか1項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項17】

前記抗体が、SEQ ID NO: 420~482またはSEQ ID NO: 866~1116からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1~13のいずれか1項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項18】

前記抗体が、

(a) SEQ ID NO: 355~419またはSEQ ID NO: 614~865からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む重鎖可変領域、及び

(b) SEQ ID NO: 420~482またはSEQ ID NO: 866~1116からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1~13のいずれか1項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項19】

前記抗体が、アバゴボマブ、アブシキシマブ、アビツズマブ(abituzumab)、アブレゼキマブ(abrezekimab)、アブリルマブ、アクトクスマブ(actoxumab)、アダリムマブ、アデカツムマブ、アデュカヌマブ、アフアセビクマブ(afasevikumab)、アフエリモマブ、アフツズマブ、アラシズマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ(anatumomab)、アンデカリキシマブ、アネツマブ、アニフロルマブ、アンルキンズマブ、アボリズマブ、アプルツムマブ(aprutumab)、アルシツモマブ、アスクリンバクマブ、アセリズマブ(aselizumab)、アテゾリズマブ、アチヌマブ(atinumab)、アトリズマブ、アトロリムマブ(atorolimumab)、アベルマブ、アジンツキシズマブ(azintuxizumab)、バビネオズマブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベゲロマブ、ベランタマブ、ベリムマブ、ベマリツズマブ、ベリムマブ、ベマリツマブ(bemaritzumab)、ベンラリズマブ、ベルリマトクスマブ(berlimatoxumab)、ベルサンリマブ(bersanlim

10

20

30

40

50

ab)、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ベズロトクスマブ、ビシロマブ、
 ビマグルマブ、ビメキズマブ(bimekizumab)、ビルタミマブ、ビバツズマ
 ブ(bivatuzumab)、ブレセルマブ、ブリナツモマブ、ブロンツベトマブ(b
 lontuветmab)、プロソズマブ、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブレンツキシ
 マブ、ブリアキヌマブ、プロダルマブ、プロルシズマブ、ブロンチクツズマブ、プロスマ
 ブ、カビラリズマブ、カミダンルマブ、カムレリズマブ、カナキヌマブ、カンツズマブ、
 カブラシズマブ、カプロマブ、カルルマブ、カロツキシマブ、カツマキソマブ、セデリズ
 マブ、セミプリマブ、セルグツズマブ、セルトリズマブ、セトレリマブ、セツキシマブ、
 シビサタマブ、シタツズマブ(citatusumab)、シズツムマブ、クラザキズマ
 ブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブ、コドリツズマブ(codrituzumab) 10
 、コフェツズマブ、コルツキシマブ(coltuximab)、コナツムマブ、コンシズ
 マブ、コスフロビキシマブ、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、クサツ
 ズマブ(cusatusumab)、ダセツズマブ、ダクリズマブ、ダロツズマブ、ダピ
 ロリズマブ(dapirolizumab)、ダラツムマブ、デクトレクマブ(dect
 rekumab)、デムシズマブ、デニンツズマブ、デノスマブ、デパツキシズマブ、デ
 ルロツキシマブ(derlotuximab)、デツモマブ(detumomab)、デ
 ザミズマブ、ジヌツキシマブ、ジリダブマブ(diridavumab)、ドマグロズマ
 ブ、ドルリモマブ(dorlimomab)、ドロジツマブ、デュリゴツズマブ、デュピ
 ルマブ、デュルバルマブ、デュシギツマブ、デュボルツキシズマブ(duvortuxi
 zumab)、エクロメキシマブ、エクリズマブ、エドバコマブ、エドレコロマブ、エフ 20
 ァリズマブ、エファングマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エルゲムツマブ(elge
 mtumab)、エロツズマブ、エルシリモマブ(elsilimomab)、エマクツ
 ツマブ、エマバルマブ、エミベツズマブ(emibetuzumab)、エミシズマブ、
 エナポタマブ、エナバツズマブ、エンホルツマブ、エンリモマブ、エノブリツズマブ、エ
 ノキズマブ、エノチクマブ、エンシツキシマブ、エピツモマブ(epitumomab)
 、エブラツズマブ、エブチネズマブ、エレヌマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ、エ
 タラシズマブ、エチギリマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エボロクマブ、エクスビ
 ビルマブ(exbivirumab)、ファノレソマブ、ファラリモマブ(farali
 momab)、ファリシマブ、ファーレッツズマブ、ファシヌマブ、フェルビズマブ、フェ
 ザキヌマブ(fezakinumab)、フィバツズマブ(fibatuzumab) 30
 、フィクラツズマブ、フィギツムマブ、フィリブマブ(firivumab)、フランボツ
 マブ、フレチクマブ、フロテツズマブ、フォントリズマブ、フォラルマブ(foralu
 mab)、フォラビルマブ(foravirumab)、フレマネズマブ、フレソリムマ
 ブ、フルネベトマブ、フルラヌマブ、フツキシマブ、ガルカネズマブ、ガリキシマブ、ガ
 ンコタマブ、ガニツマブ、ガンテネルマブ、ガチポツズマブ、ガビリモマブ(gavil
 imomab)、ゲジブマブ、ゲムツズマブ、ゲボキズマブ、ギルベットマブ(gilv
 etmab)、ギムシルマブ、ギレンツキシマブ、グレムバツムマブ、ゴリムマブ、ゴミ
 リキシマブ、ゴスラネマブ、グセルクマブ、イアナルマブ、イバリズマブ、イブリツモマ
 ブ、イクルクマブ、イダルシズマブ、イファボツズマブ、イゴボマブ(igovomab) 40
 、イラダツズマブ(iladatusumab)、イマルマブ、イマブレリマブ(im
 aprelimab)、イムシロマブ、イムガツズマブ、インクラクマブ、インダツキシ
 マブ(indatuximab)、インデュサツマブ(indusatumab)、イネ
 ビリズマブ、インフレクトラ、インフリキシマブ、インテツムマブ、イノリモマブ、イノ
 ツズマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、イサツキシマブ、イスカリマブ、イスチラツマ
 ブ、イトリズマブ、イキセキズマブ、ケリキシマブ、ラベツズマブ、ラクノツズマブ(l
 acnotuzumab)、ラディラツズマブ(ladiratusumab)、ランパ
 リズマブ、ラナデルマブ、ランドグロズマブ、ラブリツキシマブ(laprituxim
 ab)、ラルカビキシマブ、レブリキズマブ、レマレソマブ(lemalesomab)
 、レンダリズマブ(lendalizumab)、レンベルビマブ(lenvervim
 ab)、レンジルマブ、レルデリムマブ(lerdelimumab)、レロンリマブ、 50

レソファブマブ、レトリズマブ、レクサツムマブ、リビビルマブ (libiviruma
 b)、リファスツズマブ、リゲリズマブ、ロンカスツキシマブ、ロサツキシズマブ (lo
 satuxizumab)、リロトマブ (lilotomab)、リンツズマブ、リリル
 マブ、ロデルシズマブ (lodelcizumab)、ロキベトマブ、ロルボツズマブ、
 ルカツムマブ、ルリズマブ (lulizumab)、ルミリキシマブ、ルムレツズマブ、
 ルパルツマブ (lupartumab)、ルチキズマブ (lutikizumab)、マ
 バツムマブ、マルジェツキシマブ、マルスタシマブ、マスリモマブ (maslimoma
 b)、マブリリムマブ、マツズマブ、メボリズマブ、メテリムマブ (metelimum
 ab)、ミラツズマブ、ミンレツモマブ (minretumomab)、ミリキズマブ、
 ミルベツキシマブ、ミツモマブ、モドツキシマブ、モガムリズマブ、モナリズマブ、モロ
 リムマブ、モスネツズマブ、モタビズマブ、モキセツモマブ、ナコロマブ (nacolo
 mab)、ナミルマブ、ナブツモマブ、ナラツキシマブ (naratuximab)、ナ
 ルナツマブ、ナタリズマブ、ナビシキシズマブ、ナビブマブ (navivumab)、ナ
 キシタマブ、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネモリズマブ、ネレリモマブ、ネスバクマブ、
 ネタキマブ (netakimab)、ニモツズマブ、ニルセビマブ、ニボルマブ、ノフェ
 ツモマブ、オビルトキサキシマブ、オビスツズマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、
 オズリモマブ (odulimomab)、オフアツムマブ、オララツマブ、オレクルマブ
 、オレンダリズマブ、オロキズマブ、オマリズマブ、オナルツズマブ、オンツキシズマブ
 (ontuxizumab)、オンバチリマブ、オピシヌマブ、オボルツズマブ、オレゴ
 ボマブ、オルチクマブ (orticumab)、オテリキシズマブ、オチリマブ、オトレ
 ルツズマブ (otlertuzumab)、オキセルマブ、オザネズマブ、オゾラリズマ
 ブ、パギバキシマブ、パリビズマブ、パムレブルマブ、パニツムマブ、パンコマブ (pa
 nkomab)、パノバクマブ、パルサツズマブ、パスコリズマブ、パスツキシズマブ (pa
 sotuxizumab)、パテクリズマブ、パトリツマブ、ペムプロリズマブ、ペ
 ムツモマブ (pemtumomab)、ペラキズマブ (perakizumab)、ペル
 ツズマブ、パキセリズマブ、ピディリズマブ、ピナツズマブ (pinatuzumab)
 、ピンツモマブ (pintumomab)、プラクルマブ、プロザリズマブ、ポガリズマ
 ブ (pogalizumab)、ポラツズマブ、ポネズマブ、ボルガビキシマブ、ブラシ
 ネズマブ、プレザリズマブ (prezalizumab)、プリリキシマブ、プリトキサ
 キシマブ (pritoxaximab)、プリツムマブ (pritimomab)、キリ
 ズマブ、ラコツモマブ (racotumomab)、ラドレツマブ (radretuma
 b)、ラフィビルマブ (rafiivirumab)、ラルパンシズマブ (ralpanc
 izumab)、ラムシルマブ、ラネベトマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、ラバガ
 リマブ、ラブリズマブ、レファネズマブ (refanezumab)、レガビルマブ、レ
 ムトルマブ (remtolumab)、レスリズマブ、リロツムマブ、リヌクマブ (ri
 nucumab)、リサンキズマブ、リツキシマブ、リババズマブ (rivabazum
 ab)、ロバツムマブ、ロレズマブ (roledumab)、ロミルキマブ、ロモゾズマ
 ブ、ロンタリズマブ、ロスマンツズマブ、ロバルピツズマブ、ロベリズマブ、ロザノリキ
 シズマブ、ルブリズマブ、サシツズマブ、サマリズマブ、サムロタマブ (samrota
 mab)、サベリズマブ (sapelizumab)、サリルマブ、サトラリズマブ、サ
 ツモマブ、セクキヌマブ、セリクレルマブ、セリバンツマブ、セトキサキシマブ (set
 oxaximab)、セトルスマブ (setrusumab)、セヴィルマブ、シブロッ
 ズマブ (sibrotuzumab)、シファリムマブ、シルツキシマブ、シムツズマブ
 、シブリズマブ、シルトラツマブ (sirttratumab)、シルクマブ、ソフィツズ
 マブ、ソラネズマブ、ソリトマブ (solitomab)、ソネブシズマブ (sonep
 cizumab)、ソンツズマブ (sontuzumab)、スパルタリズマブ、スタム
 ルマブ、スレソマブ、スプタブマブ、スチムリマブ、スビズマブ (suvizumab)
 、スブラトクスマブ、タバルマブ、タカツズマブ、タドシズマブ、タラコツズマブ (ta
 llacotuzumab)、タリズマブ、タムツベトマブ (tamtuvetmab)、
 タネズマブ、タブリツモマブ (taplitumomab)、タレクスツマブ、タボリマ

ブ、テフィバズマブ、テリモマブ (telimomab)、テリソツズマブ、テナツモマブ (tenatumomab)、テネリキシマブ、テブリズマブ、テポジタマブ (tepoditamab)、テプロツムマブ、テシドルマブ (tesidolumab)、テツロマブ (tetulomab)、テゼベルマブ、チブリズマブ、チルドラキズマブ、チガツズマブ、チミグツズマブ (timigutuzumab)、チモルマブ (timolumab)、チラゴツマブ (tiragotumab)、チスレリズマブ、チソツマブ、トシリズマブ、トムゾツキシマブ (tomuzotuximab)、トラリズマブ、トサトクスマブ (tosatoxumab)、トシツモマブ、トベツマブ、トラロキヌマブ、トラスツズマブ、トレガリズマブ、トレメリムマブ、トレボグルマブ、ツコツズマブ (tucotuzumab)、ツビルマブ、ウブリツキシマブ、ウロクブルマブ、ウレルマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ウトミルマブ、バダスツキシマブ、バナリマブ (vanalimab)、バンドルツズマブ、バンチクツマブ、バヌシズマブ、バパリキシマブ (vapaliximab)、バリサクマブ (varisacumab)、バルリルマブ、バテリズマブ (vateilizumab)、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリモマブ (vepalimomab)、ベセンクマブ、ビジリズマブ、ボバリリズマブ、ボロシキシマブ、ボンレロリズマブ、ボブラテリマブ、ボルセツズマブ、ボツムマブ、ブナキズマブ (vunakizumab)、キセンツズマブ (xentuzumab)、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ザツキシマブ (zatuximab)、ゼノクツズマブ (zenocutuzumab)、ジラリムマブ (ziralimumab)、ゾルベツキシマブ及びゾリモマブ (zolimomab) からなる群から選択される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 20】

前記組換えヘルペスウイルスゲノムが複製能力を有する、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 21】

前記組換えヘルペスウイルスゲノムが複製欠損である、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 22】

前記組換えヘルペスウイルスゲノムが、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム、組換え水痘帯状疱疹ウイルスゲノム、組換えヒトサイトメガロウイルスゲノム、組換えヘルペスウイルス 6 A ゲノム、組換えヘルペスウイルス 6 B ゲノム、組換えヘルペスウイルス 7 ゲノム、組換えカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスゲノム及びそれらの任意の派生体からなる群から選択される、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 23】

前記組換えヘルペスウイルスゲノムが組換え単純ヘルペスウイルスゲノムである、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 24】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) ゲノム、組換え単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2) ゲノムまたはそれらの任意の派生体である、請求項 23 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 25】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) ゲノムである、請求項 23 または請求項 24 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 26】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが不活性化突然変異を含む、請求項 22～25 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 27】

前記不活性化突然変異が単純ヘルペスウイルス遺伝子に存在する、請求項 26 に記載の

組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 28】

前記不活性化突然変異が前記単純ヘルペスウイルス遺伝子のコード配列の欠失である、請求項 27 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 29】

前記単純ヘルペスウイルス遺伝子が、感染細胞タンパク質（ICP）0、ICP 4、ICP 22、ICP 27、ICP 47、チミジンキナーゼ（tk）、ロングユニーク領域（UL）41 及び UL 55 からなる群から選択される、請求項 27 または請求項 28 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 30】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、前記 ICP 4 遺伝子の一方または両方のコピーに不活性化突然変異を含む、請求項 29 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 31】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、前記 ICP 22 遺伝子に不活性化突然変異を含む、請求項 29 または請求項 30 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 32】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、前記 UL 41 遺伝子に不活性化突然変異を含む、請求項 29 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 33】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、前記 ICP 0 遺伝子の一方または両方のコピーに不活性化突然変異を含む、請求項 29 ～ 32 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 34】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、前記 ICP 27 遺伝子に不活性化突然変異を含む、請求項 29 ～ 33 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 35】

前記組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、前記抗体をコードする前記 1 つ以上のポリヌクレオチドを一方または両方の ICP 4 ウイルス遺伝子座内に含む、請求項 22 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 36】

前記組換えヘルペスウイルスゲノムが、対応する野生型ヘルペスウイルスゲノムと比較して、標的細胞に導入されたときに細胞毒性が低減している、請求項 1 ～ 35 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 37】

前記標的細胞がヒト細胞である、請求項 36 に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム。

【請求項 38】

請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノムを含む、ヘルペスウイルス。

【請求項 39】

前記ヘルペスウイルスが複製能力を有する、請求項 38 に記載のヘルペスウイルス。

【請求項 40】

前記ヘルペスウイルスが複製欠損である、請求項 38 に記載のヘルペスウイルス。

【請求項 41】

前記ヘルペスウイルスが、対応する野生型ヘルペスウイルスと比較して細胞毒性が低減している、請求項 38 ～ 40 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルス。

【請求項 42】

前記ヘルペスウイルスが、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス 6 A、ヘルペスウイルス 6 B、ヘルペスウイルス 7 及びカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスからなる群から選択される、請求項 38 ～ 41 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルス。

10

20

30

40

50

【請求項 4 3】

前記ヘルペスウイルスが単純ヘルペスウイルスである、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルス。

【請求項 4 4】

前記単純ヘルペスウイルスが、単純ヘルペスウイルス 1 型 (H S V - 1)、単純ヘルペスウイルス 2 型 (H S V - 2) またはそれらの任意の派生体である、請求項 4 3 に記載のヘルペスウイルス。

【請求項 4 5】

前記単純ヘルペスウイルスが、単純ヘルペスウイルス 1 型 (H S V - 1) である、請求項 4 3 または請求項 4 4 に記載のヘルペスウイルス。

10

【請求項 4 6】

請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の組換えヘルペスウイルスゲノムまたは請求項 3 8 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルスと、

薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記医薬組成物が、局所 (t o p i c a l) 投与、経皮投与、皮下投与、皮内投与、経粘膜投与、経口投与、鼻腔内投与、気管内投与、舌下投与、経鼻投与、頬側投与、直腸投与、膣内投与、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、心臓内投与、骨内投与、腹腔内投与、眼窩内投与、硝子体内投与、結膜下投与、脈絡膜上投与、網膜下投与、関節内投与、関節周囲投与、局所 (l o c a l) 投与、皮膚上投与、及び／または吸入投与に適している、請求項 4 6 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4 8】

前記医薬組成物が局所投与に適している、請求項 4 6 または請求項 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

薬物として使用するための、請求項 3 8 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項 4 6 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

療法において使用するための、請求項 3 8 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項 4 6 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 5 1】

疾患を処置するための薬物の製造における、請求項 3 8 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項 4 6 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 5 2】

前記疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、自己免疫疾患、喘息、甲状腺眼症、感染症及び神経疾患からなる群から選択される、請求項 5 1 に記載の使用。

40

【請求項 5 3】

対象に抗体を投与する方法であって、

有効量の請求項 3 8 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項 4 6 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 5 4】

対象における疾患の 1 つ以上の徴候または症状の予防的、姑息的及び／または治療的な緩和を提供する方法であって、

有効量の請求項 3 8 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項 4 6

50

～４８のいずれか１項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項５５】

前記ヘルペスウイルスまたは前記医薬組成物が、局所的に（*t o p i c a l l y*）、経皮的に、皮下に、皮内に、経粘膜的に、経口的に、鼻腔内に、気管内に、舌下に、経鼻的に、頬側に、直腸に、腔内に、静脈内に、動脈内に、筋肉内に、心臓内に、骨内に、腹腔内に、眼窩内に、硝子体内に、結膜下に、脈絡膜上に、網膜下に、関節内に、関節周囲に、局所的に（*l o c a l l y*）、皮膚上に、または吸入により投与される、請求項５３または請求項５４に記載の方法。

【請求項５６】

前記疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、喘息、自己免疫疾患、甲状腺眼症、感染症及び神経疾患からなる群から選択される、請求項５４または請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

対象の表皮及び／または真皮に抗体を投与する方法であって、

有効量の請求項３８～４５のいずれか１項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項４６～４８のいずれか１項に記載の医薬組成物を、前記対象に局所投与、経皮投与、または皮内投与することを含む、前記方法。

【請求項５８】

前記対象の皮膚が投与前に擦過されている、請求項５７に記載の方法。

【請求項５９】

対象の粘膜に抗体を投与する方法であって、

有効量の請求項３８～４５のいずれか１項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項４６～４８のいずれか１項に記載の医薬組成物を、前記対象に局所投与、経粘膜投与、経口投与、舌下投与、経鼻投与、鼻腔内投与、吸入によって投与、または頬側投与することを含む、前記方法。

【請求項６０】

対象の気道または肺に抗体を投与する方法であって、

有効量の請求項３８～４５のいずれか１項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項４６～４８のいずれか１項に記載の医薬組成物を、前記対象に経口投与、舌下投与、経鼻投与、鼻腔内投与、気管内投与、吸入によって投与、または頬側投与することを含む、前記方法。

【請求項６１】

対象の１つ以上の関節に抗体を投与する方法であって、

有効量の請求項３８～４５のいずれか１項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項４６～４８のいずれか１項に記載の医薬組成物を、前記対象に関節内投与することを含む、前記方法。

【請求項６２】

対象の片眼または両眼に抗体を投与する方法であって、

有効量の請求項３８～４５のいずれか１項に記載のヘルペスウイルスまたは請求項４６～４８のいずれか１項に記載の医薬組成物を、前記対象に局所投与、眼窩内投与、硝子体内投与、結膜下投与、網膜下投与、または脈絡膜上投与することを含む、前記方法。

【請求項６３】

前記対象がヒトである、請求項５３～６２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６４】

10

20

30

40

50

前記対象が前記抗体に全身曝露されていない、請求項 5 3 ～ 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年6月29日出願の米国仮出願シリアル番号第62/692,514号及び2018年8月1日出願の米国仮出願シリアル番号第62/713,066号の優先権を主張するものであり、これらは各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

ASCIIテキストファイルでの配列表の提出

ASCIIテキストファイルでの以下の提出内容の全体が、参照により本明細書に組み込まれる：コンピュータ可読形態（CRF）の配列表（ファイル名：761342000840SEQULIST.txt、記録日：2019年6月27日、サイズ：764KB）。

【0003】

発明の分野

本開示は、抗体（またはその一部）をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含む組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）に、組換え核酸を含むウイルス（例えば、ヘルペスウイルス）に、組換え核酸及び／またはウイルスを含む組成物に、それらの使用方法（例えば、コードされた抗体のウイルス媒介性の局在的な送達及び発現のための方法）に、ならびにそれらの製品またはキットに、部分的に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

近年、治療用抗体は、商業的に最も成功したバイオ医薬品の部類の1つとなっている。抗体は、自己免疫疾患、心血管疾患及び感染症、がん、及び炎症を含むいくつかの主要な疾患の処置に成功しているが、治療用抗体の全身投与には、不十分な薬物動態及び組織到達性をはじめとする多くの機能上の制限がある。さらに、特定の抗体への全身曝露は、免疫系を抑制し、患者を感染症及びその他の合併症の重大なリスクに晒すことが示されている。したがって、治療用抗体を必要とする患者に治療用抗体を投与するための代替的戦略が必要とされている。

【0005】

特許出願、特許公報、非特許文献、及びUniProtKB/Swiss-Prot受託番号を含む、本明細書に引用されるすべての参考文献は、各個々の参考文献が参照により組み込まれるように具体的かつ個別に示されているかのように、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【0006】

概要

いくつかの実施形態では、ウイルス（例えば、ヘルペスウイルス）、組成物、製剤、薬物において使用するための抗体（例えば、完全長抗体、抗体断片など）をコードする組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）、ならびに／または対象の1つ以上の部位及び／もしくは組織に抗体を（例えば、局所的に、関節内に、硝子体内などに）送達するための有用な方法が、本明細書にて提供される。本発明者らは、本明細書に記載の組換え弱毒化ウイルスが、1）完全長抗体と抗体断片（scFv-Fc）の両方の発現、2）（様々なIgGアイソタイプの）マウス抗体、キメラ抗体及び完全ヒト抗体のコード化及び送達、ならびに3）コードされた抗体のヒト細胞からの用量依存的分泌を誘導し、抗体が機能的であること（例えば、実施例2を参照されたい）が可能であることを示した。

さらに、本発明者らは、本明細書に記載のウイルスを使用して、局所投与後にそれらにコードされた抗体を *in vivo* で成功裏に発現させることができることを示した（例えば、実施例 3 を参照されたい）。さらに、本発明者らは、本明細書に記載のウイルスを使用して、局所投与後に炎症性皮膚状態（アトピー性皮膚炎）の 1 つ以上の徴候を処置するための治療用抗体を成功裏に発現させることができることを示した（例えば、実施例 3 を参照されたい）。理論に束縛されることを望まないが、本明細書に記載の組換え核酸（例えば、組換えウイルスゲノム）、ウイルス、医薬組成物、薬物及び／または方法は、治療用抗体を患者に送達するための新規システムを提供すると考えられる。具体的には、理論に束縛されることを望まないが、本明細書に記載の組換えヘルペスウイルスは、1) 目的部位での抗体薬物動態の向上、2) 抗体の組織到達性及び／または浸潤性の向上、3) 対象に投与される抗体の総用量の減少、4) 対象に抗体を投与する低侵襲的もしくは非侵襲的方法の提供、及び／または 5) 対象の抗体への全身曝露の低減もしくは除去（例えば、特定の抗体の全身投与後に観察される 1 つ以上の副作用（全体的な免疫抑制など）の回避）を目的とした、治療用抗体を対象に局所投与するための独特なシステムを提供すると考えられる。

10

【0007】

したがって、本開示の特定の態様は、抗体をコードする 1 つ以上のポリヌクレオチドを含む組換えヘルペスウイルスゲノムに関する。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗体断片は、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、scFv または scFv-Fc 断片である。いくつかの実施形態では、抗体断片は、scFv-Fc 断片である。いくつかの実施形態では、scFv-Fc は、IgG 抗体の Fc 領域（例えば、IgG1 抗体、IgG2 抗体、IgG3 抗体または IgG4 抗体の Fc 領域）を含む。いくつかの実施形態では、scFv-Fc は、IgG1 抗体の Fc 領域を含む。いくつかの実施形態では、scFv-Fc は、IgG4 抗体の Fc 領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、完全長抗体である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、モノクローナル抗体または多重特異性抗体である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、IgA 抗体、IgD 抗体、IgE 抗体、IgG 抗体または IgM 抗体である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、IgG 抗体である。いくつかの実施形態では、IgG 抗体は、IgG1 抗体、IgG2 抗体、IgG3 抗体または IgG4 抗体である。いくつかの実施形態では、IgG 抗体は、IgG1 抗体である。いくつかの実施形態では、IgG 抗体は、IgG4 抗体である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、アゴニスト抗体またはアンタゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、アゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、アンタゴニスト抗体である。

20

30

【0008】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、HVR-H1、HVR-H2 及び HVR-H3 を含む重鎖可変領域を含み、HVR-H1 は SEQ ID NO: 1~59 から選択される配列を含み、HVR-H2 は SEQ ID NO: 60~122 から選択される配列を含み、及び／または HVR-H3 は SEQ ID NO: 123~185 から選択される配列を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、HVR-L1、HVR-L2 及び HVR-L3 を含む軽鎖可変領域を含み、HVR-L1 は SEQ ID NO: 186~242 から選択される配列を含み、HVR-L2 は SEQ ID NO: 243~294 から選択される配列を含み、及び／または HVR-L3 は SEQ ID NO: 295~354 から選択される配列を含む。

40

【0009】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、SEQ ID NO: 355~419 または SEQ ID NO: 614~865 から選択

50

されるアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％の配列同一性を有する配列を含む重鎖可変領域を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、SEQ ID NO：４２０～４８２またはSEQ ID NO：８６６～１１１６から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％の配列同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、（a）SEQ ID NO：３５５～４１９またはSEQ ID NO：６１４～８６５から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％の配列同一性を有する配列を含む重鎖可変領域、及び（b）SEQ ID NO：４２０～４８２またはSEQ ID NO：８６６～１１１６から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％の配列同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

20

【００１０】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、アバゴボマブ、アブシキシマブ、アビツズマブ（abituzumab）、アブレゼキマブ（abrezekimab）、アブリルマブ、アクトクスマブ（actoxumab）、アダリムマブ、アデカツムマブ、アデュカヌマブ、アフアセビクマブ（afasevikumab）、アフエリモマブ、アフツズマブ、アラシズマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ（anatumomab）、アンデカリキシマブ、アネツマブ、アニフロルマブ、アンルキンズマブ、アポリズマブ、アプルツマブ（aprutumab）、アルシツモマブ、アスクリンバクマブ、アセリズマブ（aselizumab）、アテゾリズマブ、アチヌマブ（atinumab）、アトリズマブ、アトロリムマブ（atorolimumab）、アベルマブ、アジンツキシズマブ（azintuxizumab）、バピネオズマブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベゲロマブ、ベランタマブ、ベリムマブ、ベマリツズマブ、ベリムマブ、ベマリツマブ（bemaritzumab）、ベンラリズマブ、ベルリマトクスマブ（berlimatoxumab）、ベルサンリマブ（bersanlimab）、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ベズロトクスマブ、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ（bimekizumab）、ビルタミマブ、ビバツズマブ（bivatuzumab）、ブレセルマブ、ブリナツモマブ、ブロンツベトマブ（blontuvetmab）、ブロソズマブ、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブレンツキシマブ、ブリアキヌマブ、プロダルマブ、プロルシズマブ、ブロンチクツズマブ、プロスマブ、カビラリズマブ、カミダニルマブ、カムレリズマブ、カナキヌマブ、カンツズマブ、カブラシズマブ、カプロマブ、カルルマブ、カロツキシマブ、カツマキソマブ、セデリズマブ、セミブリマブ、セルグツズマブ、セルトリズマブ、セトレリマブ、セツキシマブ、シビスタマブ、シタツズマブ（citatusumab）、シズツムマブ、クラザキズマブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブ、コドリツズマブ（codrituzumab）、コフェツズマブ、コルツキシマブ（coltuximab）、コナツムマブ、コンシズマブ、コスフロビキシマブ、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、クサツズマブ（cusatusumab）、ダセツズマブ、ダクリズマブ、ダロツズマブ、ダピロリズマブ（dapirolizumab）、ダラツムマブ、デクトレクマブ（dectrekumab）、デムシズマブ、デニンツズマブ、デノスマブ、デバツキシズマブ、デルロツキシマ

30

40

50

ブ (derlotuximab)、デツモマブ (detumomab)、デザミズマブ、
 ジヌツキシマブ、ジリダブマブ (diridavumab)、ドماغロズマブ、ドルリモ
 マブ (dorlimomab)、ドロジツマブ、デュリゴツズマブ、デュピルマブ、デュ
 ルバルマブ、デュシギツマブ、デュボルツキシズマブ (duvortuxizumab)
 、エクロメキシマブ、エクリズマブ、エドバコマブ、エドレコロマブ、エファリズマブ、
 エファングマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エルゲムツマブ (elgemtumab)
)、エロツズマブ、エルシリモマブ (elsilimomab)、エマクツヅマブ、エマ
 パルマブ、エミベツズマブ (emibetuzumab)、エミシズマブ、エナボタマブ
 、エナバツズマブ、エンホルツマブ、エンリモマブ、エノブリツズマブ、エノキズマブ、
 エノチクマブ、エンシツキシマブ、エピツモマブ (epitumomab)、エブラツズ
 マブ、エプチネズマブ、エレヌマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ
 、エチギリマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エボロクマブ、エクスビビルマブ (e
 xbiwirumab)、ファノレソマブ、ファラリモマブ (faralimomab)
 、ファリシマブ、ファーレッツズマブ、ファシヌマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ (f
 ezakinumab)、フィバツズマブ (fibatuzumab)、フィクラツズ
 マブ、フィギツムマブ、フィリブマブ (firivumab)、フランボツマブ、フレチ
 クマブ、フロテツズマブ、フォントリズマブ、フォルアルマブ (foralumab)、フ
 ォラビルマブ (foravirumab)、フレマネズマブ、フレソリムマブ、フルネベ
 トマブ、フルラヌマブ、フツキシマブ、ガルカネズマブ、ガリキシマブ、ガンコタマブ、
 ガニツマブ、ガンテネルマブ、ガチボツズマブ、ガビリモマブ (gavilimomab)
)、ゲジブマブ、ゲムツズマブ、ゲボキズマブ、ギルベツマブ (gilvetmab)
 、ギムシルマブ、ギレンツキシマブ、グレムバツムマブ、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、
 ゴスラネマブ、グセルクマブ、イアナルマブ、イバリズマブ、イブリツモマブ、イクルク
 マブ、イダルシズマブ、イファボツズマブ、イゴボマブ (igovomab)、イラダツ
 ズマブ (iladatuzumab)、イマルマブ、イマプレリマブ (imapreli
 mab)、イムシロマブ、イムガツズマブ、インクラクマブ、インダツキシマブ (ind
 atuximab)、インデュサツマブ (indusatumab)、イネビリズマブ、
 インフレクトラ、インフリキシマブ、インテツムマブ、イノリモマブ、イノツズマブ、イ
 ピリムマブ、イラツムマブ、イサツキシマブ、イスカリマブ、イスチラツマブ、イトリズ
 マブ、イキセキズマブ、ケリキシマブ、ラベツズマブ、ラクノツズマブ (lacnotu
 zumab)、ラディラツズマブ (ladiraturuzumab)、ランパリズマブ、ラ
 ナデルマブ、ランドグロズマブ、ラブリツキシマブ (laprituximab)、ラル
 カビキシマブ、レブリキズマブ、レマレソマブ (lemalesomab)、レンダリズ
 マブ (lendalizumab)、レンベルビマブ (lenvervimab)、レン
 ジルマブ、レルデリムマブ (lerdelimomab)、レロンリマブ、レソファブマ
 ブ、レトリズマブ、レクサツムマブ、リビビルマブ (libivirumab)、リファ
 スツズマブ、リゲリズマブ、ロンカスツキシマブ、ロサツキシズマブ (losatuxi
 zumab)、リロトマブ (lilotomab)、リンツズマブ、リリルマブ、ロデル
 シズマブ (lodelcizumab)、ロキベツマブ、ロルボツズマブ、ルカツムマブ
 、ルリズマブ (lulizumab)、ルミリキシマブ、ルムレッツズマブ、ルパルツマブ
 (lupartumab)、ルチキズマブ (lutikizumab)、マパツムマブ、
 マルジェツキシマブ、マルスタシマブ、マスリモマブ (maslimomab)、マブリ
 リムマブ、マツズマブ、メボリズマブ、メテリムマブ (metelimomab)、ミラ
 ツズマブ、ミンレッツモマブ (minretumomab)、ミリキズマブ、ミルベツキシ
 マブ、ミツモマブ、モドツキシマブ、モガムリズマブ、モナリズマブ、モロリムマブ、モ
 スネツズマブ、モタビズマブ、モキセツモマブ、ナコロマブ (nacolomab)、ナ
 ミルマブ、ナブツモマブ、ナラツキシマブ (naratuximab)、ナルナツマブ、
 ナタリズマブ、ナビシキシズマブ、ナビブマブ (navivumab)、ナキシタマブ、
 ネバクマブ、ネシツムマブ、ネモリズマブ、ネレリモマブ、ネスバクマブ、ネタキマブ (n
 etakimab)、ニモツズマブ、ニルセビマブ、ニボルマブ、ノフェツモマブ、オ

ビルトキサキシマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、オズリモマブ
 (odulimomab)、オフアツムマブ、オララツマブ、オレクルマブ、オレンダリ
 ズマブ、オロキズマブ、オマリズマブ、オナルツズマブ、オンツキシズマブ (ontux
 izumab)、オンパチリマブ、オピシヌマブ、オボルツズマブ、オレゴボマブ、オル
 チクマブ (orticumab)、オテリキシズマブ、オチリマブ、オトレルツズマブ (o
 tler tuzumab)、オキセルマブ、オザネズマブ、オゾラリズマブ、パギバキ
 シマブ、バリビズマブ、バムレブルマブ、パニツムマブ、パンコマブ (pankomab
)、パノバクマブ、パルサツズマブ、パスコリズマブ、パソツキシズマブ (pasotu
 xizumab)、パテクリズマブ、パトリツマブ、ペムプロリズマブ、ペムツモマブ (p
 emtumomab)、ペラキズマブ (perakizumab)、ペルツズマブ、パ
 キセリズマブ、ピディリズマブ、ピナツズマブ (pinatuzumab)、ピンツモマ
 ブ (pintumomab)、プラクルマブ、プロザリズマブ、ポガリズマブ (poga
 lizumab)、ポラツズマブ、ポネズマブ、ボルガビキシマブ、ブラシネズマブ、プ
 レザリズマブ (prezalizumab)、プリリキシマブ、プリトキサキシマブ (p
 ritoxaximab)、プリツムマブ (pritumumab)、キリズマブ、ラコ
 ツモマブ (racotumomab)、ラドレツマブ (radretumab)、ラフィ
 ビルマブ (rafivirumab)、ラルパンシズマブ (ralpancizumab
)、ラムシルマブ、ラネベトマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、ラバガリマブ、ラブ
 リズマブ、レファネズマブ (refanezumab)、レガビルマブ、レムトルマブ (r
 emtolumab)、レスリズマブ、リロツムマブ、リヌクマブ (rinucuma
 b)、リサンキズマブ、リツキシマブ、リババズマブ (rivabazumab)、ロバ
 ツムマブ、ロレズマブ (roledumab)、ロミルキマブ、ロモゾズマブ、ロンタリ
 ズマブ、ロスマンツズマブ、ロバルピツズマブ、ロベリズマブ、ロザノリキシズマブ、ル
 プリズマブ、サシツズマブ、サマリズマブ、サムロタマブ (samrotamab)、サ
 ペリズマブ (sapelizumab)、サリルマブ、サトラリズマブ、サツモマブ、セ
 クキヌマブ、セリクレルマブ、セリバンツマブ、セトキサキシマブ (setoxaxim
 ab)、セトルスマブ (setrusumab)、セヴィルマブ、シブロツズマブ (si
 brotuzumab)、シファリムマブ、シルツキシマブ、シムツズマブ、シブリズマ
 ブ、シルトラツマブ (sirttratumab)、シルクマブ、ソフィツズマブ、ソラネ
 ズマブ、ソリトマブ (solitomab)、ソネプシズマブ (sonepcizuma
 b)、ソンツズマブ (sontuzumab)、スパルタリズマブ、スタムルマブ、スレ
 ソマブ、スプタブマブ、スチムリマブ、スビズマブ (suvizumab)、スブラトク
 スマブ、タバルマブ、タカツズマブ、タドシズマブ、タラコツズマブ (talacotu
 zumab)、タリズマブ、タムツベトマブ (tamtuvetmab)、タネズマブ、
 タブリツモマブ (taplitumomab)、タレクスツマブ、タボリマブ、テフィバ
 ズマブ、テリモマブ (telimomab)、テリソツズマブ、テナツモマブ (tena
 tumomab)、テネリキシマブ、テブリズマブ、テポジタマブ (tepoditam
 ab)、テプロツムマブ、テシドルマブ (tesidolumab)、テツロマブ (te
 tulomab)、テゼベルマブ、チブリズマブ、チルドラキズマブ、チガツズマブ、チ
 ミグツズマブ (timigutuzumab)、チモルマブ (timolumab)、チ
 ラゴツマブ (tiragotumab)、チスレリズマブ、チソツマブ、トシリズマブ、
 トムゾツキシマブ (tomuzotuximab)、トラリズマブ、トサトクスマブ (t
 osatoxumab)、トシツモマブ、トベツマブ、トラロキヌマブ、トラスツズマブ
 、トレガリズマブ、トレメリムマブ、トレボグルマブ、ツコツズマブ (tucotuzu
 mab)、ツビルマブ、ウブリツキシマブ、ウロクブルマブ、ウレルマブ、ウルトキサズ
 マブ、ウステキヌマブ、ウトミルマブ、バダスツキシマブ、バナリマブ (vanalim
 ab)、バンドルツズマブ、バンチクツマブ、バヌシズマブ、ババリキシマブ (vapa
 lliximab)、バリサクマブ (varisacumab)、バルリルマブ、バテリズ
 マブ (vateilizumab)、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリモマブ (vep
 a

10

20

30

40

50

limomab)、ベセンクマブ、ビジリズマブ、ボバリリズマブ、ボロシキシマブ、ボンレロリズマブ、ボプラテリマブ、ボルセツズマブ、ボツムマブ、ブナキズマブ(vunakizumab)、キセンツズマブ(xentuzumab)、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ザツキシマブ(zatuximab)、ゼノクツズマブ(zenocutuzumab)、ジラリムマブ(ziralimumab)、ゾルベツキシマブ及びゾリモマブ(zolimomab)から選択される。

【0011】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、複製能力を有する。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、複製欠損である。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム、組換え水痘帯状疱疹ウイルスゲノム、組換えヒトサイトメガロウイルスゲノム、組換えヘルペスウイルス6Aゲノム、組換えヘルペスウイルス6Bゲノム、組換えヘルペスウイルス7ゲノム、組換えカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスゲノム及びそれらの任意の派生体から選択される。

【0012】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムである。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、組換え単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)ゲノム、組換え単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)ゲノムまたはそれらの任意の派生体である。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、組換え単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)ゲノムである。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、単純ヘルペスウイルス遺伝子に存在する。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、単純ヘルペスウイルス遺伝子のコード配列の欠失である。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルス遺伝子は、感染細胞タンパク質(ICP)0、ICP4、ICP22、ICP27、ICP47、チミジンキナーゼ(tk)、ロングユニーク領域(UL)41及び/またはUL55から選択される。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP4遺伝子の一方または両方のコピーに不活性化突然変異を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP22遺伝子に不活性化突然変異を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、UL41遺伝子に不活性化突然変異を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子の一方または両方のコピーに不活性化突然変異を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP27遺伝子に不活性化突然変異を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、UL55遺伝子に不活性化突然変異を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ジョイント(Joint)領域に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ジョイント領域の欠失を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、一方または両方のICP4ウイルス遺伝子座内に1つ以上のポリヌクレオチドを含む。

【0013】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、対応する野生型ヘルペスウイルスゲノムと比較して、標的細胞に導入されたときに細胞毒性が低減している。いくつかの実施形態では、標的細胞は、

ヒト細胞である。

【0014】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の組換えヘルペスウイルスゲノムのいずれかを含むヘルペスウイルスに関する。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは複製能力を有する。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは複製欠損である。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは弱毒化されている。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは、対応する野生型ヘルペスウイルスと比較して細胞毒性が低減している。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス6 A、ヘルペスウイルス6 B、ヘルペスウイルス7及びカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスから選択される。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルスである。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）、単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）またはそれらの任意の派生体である。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）である。

10

【0015】

本開示の他の態様は、（a）本明細書に記載の組換えヘルペスウイルスゲノムのいずれか及び／または本明細書に記載のヘルペスウイルスのいずれかと、（b）薬学的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所（topical）投与、経皮投与、皮下投与、皮内投与、経粘膜投与、経口投与、鼻腔内投与、気管内投与、舌下投与、経鼻投与、頬側投与、直腸投与、腔内投与、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、心臓内投与、骨内投与、腹腔内投与、眼窩内投与、硝子体内投与、結膜下投与、脈絡膜上投与、網膜下投与、関節内投与、関節周囲投与、局所（local）投与、皮膚上投与、及び／または吸入投与に適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所投与に適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、吸入投与に適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注射に適している。

20

【0016】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム、ヘルペスウイルス及び／または医薬組成物のいずれかの、薬物としての使用に関する。

30

【0017】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム、ヘルペスウイルス及び／または医薬組成物のいずれかの、療法における使用に関する。

【0018】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム、ヘルペスウイルス及び／または医薬組成物のいずれかの、疾患を処置するための薬物の製造における使用に関する。いくつかの実施形態では、疾患は、炎症性皮膚疾患（例えば、アトピー性皮膚炎）である。いくつかの実施形態では、疾患は、乾癬、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、自己免疫疾患、喘息、甲状腺眼症、感染症及び神経疾患から選択される。

40

【0019】

本開示の他の態様は、対象に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のヘルペスウイルスのいずれか、及び／または本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスまたは医薬組成物は、局所的に（topically）、経皮的に、皮下に、皮内に、経粘膜的に、経口的に、鼻腔内に、気管内に、舌下に、経鼻的に、頬側に、直腸に、腔内に、静脈内に、動脈内に、筋肉内に、心臓内に、骨内に、腹腔内に、眼窩内に、硝子体内に、結膜下に、脈絡膜上に、網膜下に、関節内に、関節周囲に、局所的に（locally）、皮膚上

50

に、または吸入により投与される。

【0020】

本開示の他の態様は、対象における疾患の1つ以上の徴候または症状の予防的、姑息的及び／または治療的な緩和を提供する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のヘルペスウイルスのいずれか、及び／または本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスまたは医薬組成物は、局所的に（*t o p i c a l l y*）、経皮的に、皮下に、皮内に、経粘膜的に、経口的に、鼻腔内に、気管内に、舌下に、経鼻的に、頬側に、直腸に、腔内に、静脈内に、動脈内に、筋肉内に、心臓内に、骨内に、腹腔内に、眼窩内に、硝子体内に、結膜下に、脈絡膜上に、網膜下に、関節内に、関節周囲に、局所的に（*l o c a l l y*）、皮膚上に、または吸入により投与される。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、疾患は、乾癬、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、喘息、自己免疫疾患、甲状腺眼症、感染症及び神経疾患から選択される。

10

【0021】

本開示の他の態様は、対象の表皮及び／または真皮に対する抗体の方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のヘルペスウイルスのいずれか、及び／または本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを、対象に局所投与、経皮投与、皮下投与、または皮内投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の皮膚は、投与前に擦過されているかまたは透過性が高められている。

20

【0022】

本開示の他の態様は、対象の粘膜に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のヘルペスウイルスのいずれか、及び／または本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを、対象に局所投与、経粘膜投与、経口投与、舌下投与、経鼻投与、鼻腔内投与、吸入によって投与、または頬側投与することを含む。

【0023】

本開示の他の態様は、対象の気道及び／または肺に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のヘルペスウイルスのいずれか、及び／または本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを、対象に経口投与、舌下投与、経鼻投与、鼻腔内投与、気管内投与、吸入によって投与、または頬側投与することを含む。

30

【0024】

本開示の他の態様は、対象の1つ以上の関節に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のヘルペスウイルスのいずれか、及び／または本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを、対象に関節内投与及び／または関節周囲投与することを含む。

【0025】

本開示の他の態様は、対象の片眼または両眼に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のヘルペスウイルスのいずれか、及び／または本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを、対象に局所投与、眼窩内投与、硝子体内投与、結膜下投与、網膜下投与、または脈絡膜上投与することを含む。

40

【0026】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象はヒトである。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない。

【0027】

本開示の他の態様は、抗体をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含む組換え単純ヘルペスウイルス（*H S V*）ゲノムに関する。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗体断片は、*F a b*、*F a b '* 、*F a b ' - S H*、*F (a b ') 2*、*F v*、*s c F v*または*s c F v - F c*断片である。いくつかの実施形態

50

では、抗体は、完全長抗体である。

【0028】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、モノクローナル抗体または多重特異性抗体である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、I g A抗体、I g D抗体、I g E抗体、I g G抗体またはI g M抗体である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、I g G抗体である。いくつかの実施形態では、I g G抗体は、I g G 1抗体、I g G 2抗体、I g G 3抗体またはI g G 4抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、アゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、アンタゴニスト抗体である。

10

【0029】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、HVR-H 1、HVR-H 2及びHVR-H 3を含む重鎖可変領域を含み、HVR-H 1はSEQ ID NO: 1~59からなる群から選択される配列を含み、HVR-H 2はSEQ ID NO: 60~122からなる群から選択される配列を含み、及び／またはHVR-H 3はSEQ ID NO: 123~185からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、SEQ ID NO: 355~419からなる群から選択される配列に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗体は、HVR-L 1、HVR-L 2及びHVR-L 3を含む軽鎖可変領域を含み、HVR-L 1はSEQ ID NO: 186~242からなる群から選択される配列を含み、HVR-L 2はSEQ ID NO: 243~294からなる群から選択される配列を含み、及び／またはHVR-L 3はSEQ ID NO: 395~354からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、SEQ ID NO: 420~482から選択される配列に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む。

20

30

【0030】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えゲノムは、組換えHSV-1ゲノム、組換えHSV-2ゲノムまたはそれらの任意の派生体である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えゲノムは、単純ヘルペスウイルス遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルス遺伝子は、感染細胞タンパク質(ICP) 0、ICP 4、ICP 22、ICP 27、ICP 47、チミジンキナーゼ(tk)、ロングユニーク領域(UL) 41及び／またはUL 55からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、ICP 4遺伝子の一方または両方のコピーに不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、ICP 22遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、UL 41遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、ICP 0遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、ICP 27遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、遺伝子(複数可)のコード配列の欠失である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えゲノムは、野生型単純ヘルペスウイルスゲノムと比較して、標的細胞に導入されたときに細胞毒性が低減している。いくつかの実施形態では、標的細胞は、ヒト細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、ケラチノサイトまたは線維芽細胞である。

40

【0031】

50

前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、組換えゲノムは、1つ以上のウイルス遺伝子座内に1つ以上のポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、一方または両方のICP4ウイルス遺伝子座内に1つ以上のポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、ICP22ウイルス遺伝子座内に1つ以上のポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、UL41ウイルス遺伝子座内に1つ以上のポリヌクレオチドを含む。

【0032】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の組換えゲノムのいずれかを含む単純ヘルペスウイルス(HSV)に関する。いくつかの実施形態では、HSVは複製能力を有する。いくつかの実施形態では、HSVは複製欠損である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、HSVは、野生型単純ヘルペスウイルスと比較して細胞毒性が低減している。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、HSVは、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型またはそれらの任意の派生体である。

【0033】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の組換えゲノム及び／またはウイルスのいずれかと、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所投与、経皮投与、皮下投与、皮内投与、経粘膜投与、舌下投与、経鼻投与、頬側投与、眼窩内投与、硝子体内投与、結膜下投与、脈絡膜上投与、関節内投与、及び／または吸入投与に適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所投与に適している。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、医薬組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースゲルを含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、医薬組成物は、リン酸塩緩衝液を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、医薬組成物は、グリセロールを含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、医薬組成物は、脂質担体を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、医薬組成物は、ナノ粒子担体を含む。

【0034】

本開示の他の態様は、対象に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のウイルスまたは医薬組成物のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ウイルスまたは組成物は、局所的に、経皮的に、皮下に、皮内に、経粘膜的に、舌下に、経鼻的に、頬側に、硝子体内に、結膜下に、脈絡膜上に、関節内に、または吸入によって投与される。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象はヒトである。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない。

【0035】

本開示の他の態様は、対象における疾患の1つ以上の徴候または症状の予防的、姑息的及び／または治療的な緩和を提供する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のウイルスまたは医薬組成物のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ウイルスまたは組成物は、局所的に、経皮的に、皮下に、皮内に、経粘膜的に、舌下に、経鼻的に、頬側に、硝子体内に、結膜下に、脈絡膜上に、関節内に、または吸入によって投与される。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、疾患は、乾癬、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、自己免疫疾患、黒色腫、ぶどう膜黒色腫及び甲状腺眼症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患はがんではない。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象はヒトである。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができ

るいくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない。

【0036】

本開示の他の態様は、対象の表皮及び／または真皮に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のウイルスまたは医薬組成物のいずれかを対象に局所投与、経皮投与、または皮内投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の皮膚は、投与前に擦過されている。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象はヒトである。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない。

【0037】

本開示の他の態様は、対象の粘膜に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のウイルスまたは医薬組成物のいずれかを対象に局所投与、経粘膜投与、舌下投与、経鼻投与、または頬側投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない。

【0038】

本開示の他の態様は、対象の1つ以上の関節に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のウイルスまたは医薬組成物のいずれかを対象に関節内投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない。

【0039】

本開示の他の態様は、対象の片眼または両眼に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載のウイルスまたは医薬組成物のいずれかを、対象に局所投与、眼窩内投与、硝子体内投与、結膜下投与、または脈絡膜上投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない。

【図面の簡単な説明】

【0040】

本特許または出願書類は、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含む。カラー図面を含む本特許または特許出願公開の複写は、要請及び必要な料金の支払により特許庁より提供されよう。

【0041】

【図1-1】図1A～Nは、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム及び改変単純ヘルペスウイルスゲノムの概略図を示す。図1Aは、野生型単純ヘルペスウイルスゲノムを示す。

【図1-2】図1A～Nは、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム及び改変単純ヘルペスウイルスゲノムの概略図を示す。図1Bは、ICP4（両方のコピー）及びICP22のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、ポリヌクレオチドは、各ICP4遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された一本鎖抗体（scFv-Fc）のコード配列を含有する。図1Cは、ICP4（両方のコピー）のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、ポリヌクレオチドは、各ICP4遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結されたscFv-Fcのコード配列を含有する。

【図1-3】図1A～Nは、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム及び改変単純ヘルペスウイルスゲノムの概略図を示す。図1Dは、ICP4（両方のコピー）及びICP22のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、ポリヌクレオチドは、各ICP4遺伝子座に組み込まれた、1）第1の異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列、及び2）第2の異種プロモーターに作動可能に連結された抗体軽鎖のコード配列を含有する。抗体重鎖及び抗体軽鎖の両方は、同じDNA鎖上にコードされている。図1Eは、ICP4（両方のコピー）のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、ポリヌクレオチドは、各ICP4遺伝子座に組み込まれた、1）第1の異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列

、及び 2) 第 2 の異種プロモーターに作動可能に連結された抗体軽鎖のコード配列を含有する。抗体重鎖及び抗体軽鎖の両方は、同じ DNA 鎖上にコードされている。

【図 1-4】図 1 A~N は、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム及び改変単純ヘルペスウイルスゲノムの概略図を示す。図 1 F は、ICP 4 (両方のコピー) 及び ICP 2 2 のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、ポリヌクレオチドは、各 ICP 4 遺伝子座に組み込まれた、1) 第 1 の異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列、及び 2) 第 2 の異種プロモーターに作動可能に連結された抗体軽鎖のコード配列を含有する。抗体重鎖及び抗体軽鎖は、向かい合った DNA 鎖上にコードされている。図 1 G は、ICP 4 (両方のコピー) のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、ポリヌクレオチドは、各 ICP 4 遺伝子座に組み込まれた、1) 第 1 の異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列、及び 2) 第 2 の異種プロモーターに作動可能に連結された抗体軽鎖のコード配列を含有する。抗体重鎖及び抗体軽鎖は、向かい合った DNA 鎖上にコードされている。

【図 1-5】図 1 A~N は、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム及び改変単純ヘルペスウイルスゲノムの概略図を示す。図 1 H は、ICP 4 (両方のコピー) 及び ICP 2 2 のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、ポリヌクレオチドは、各 ICP 4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結されたポリシストロニック mRNA をコードする。ポリシストロニック mRNA は、内部リボソーム進入部位 (IRES) により分離された抗体重鎖及び抗体軽鎖のコード配列を含有する。図 1 I は、ICP 4 (両方のコピー) のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、ポリヌクレオチドは、各 ICP 4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結されたポリシストロニック mRNA をコードする。ポリシストロニック mRNA は、内部リボソーム進入部位 (IRES) により分離された抗体重鎖及び抗体軽鎖のコード配列を含有する。

【図 1-6】図 1 A~N は、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム及び改変単純ヘルペスウイルスゲノムの概略図を示す。図 1 J は、ICP 4 (両方のコピー)、ICP 2 2 及び UL 4 1 のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、第 1 のポリヌクレオチドは、各 ICP 4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列を含有し、第 2 のポリヌクレオチドは、UL 4 1 遺伝子座及び ICP 2 2 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された抗体軽鎖のコード配列を含有する。図 1 K は、ICP 4 (両方のコピー)、ICP 2 2 及び UL 4 1 のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、第 1 のポリヌクレオチドは、各 ICP 4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された抗体軽鎖のコード配列を含有し、第 2 のポリヌクレオチドは、UL 4 1 遺伝子座及び ICP 2 2 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列を含有する。

【図 1-7】図 1 A~N は、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム及び改変単純ヘルペスウイルスゲノムの概略図を示す。図 1 L は、ICP 4 (両方のコピー) 及び UL 4 1 のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、第 1 のポリヌクレオチドは、各 ICP 4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列を含有し、第 2 のポリヌクレオチドは、UL 4 1 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結されたポリシストロニック mRNA のコード配列を含有する。ポリシストロニック mRNA は、内部リボソーム進入部位 (IRES) により分離された抗体軽鎖のコード配列の 2 つのコピーを含有する。図 1 M は、ICP 4 (両方のコピー) 及び ICP 2 2 のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、第 1 のポリヌクレオチドは、各 ICP 4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列を含有し、第 2 のポリヌクレオチドは、ICP 2 2 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結されたポリシストロニック mRNA のコード配列を含有する。ポリシストロニック mRNA は、内部リボソーム進入部位 (IRES) により分離された抗体軽鎖のコード配列の 2 つのコピー

10

20

30

40

50

を含有する。

【図1-8】図1A～Nは、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム及び改変単純ヘルペスウイルスゲノムの概略図を示す。図1Nは、ICP4（両方のコピー）、ICP22及びUL41のコード配列の欠失を含む改変単純ヘルペスウイルスゲノムを示しており、第1のポリヌクレオチドは、ICP22遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された抗体重鎖のコード配列を含有し、第2のポリヌクレオチドは、UL41遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターに作動可能に連結された抗体軽鎖のコード配列を含有する。

【図2】図2A～Bは、ELISAによって評価した、偽感染させた（MOI＝0）不死化ヒトケラチノサイト（HaCaT）から、または指定の抗体をコードする操作されたHSVベクターで指定の多重感染度（MOI）で感染させたHaCaTから採取した細胞上清中の抗体濃度を示す。図2Aは、ヒト（Ab1Fc1もしくはAb1Fc2）一本鎖抗体またはキメラ（Ab2Fc2）一本鎖抗体をコードするHSVで感染させたHaCaT細胞から採取した細胞上清中の抗体濃度を示す。図2Bは、マウス（Ab66Fc1またはAb66Fc2）一本鎖抗体をコードするHSVで感染させたHaCaT細胞から採取した細胞上清中の抗体濃度を示す。各条件につき、データは2回の反復試験±SEMを示す。

【図3】ELISAによって評価した、偽感染させた（MOI＝0）不死化ヒトケラチノサイト（HaCaT）から、または抗TNFαヒト一本鎖抗体（Ab1Fc1）をコードする操作されたHSVベクターで指定の多重感染度（MOI）で感染させたHaCaTから採取した細胞上清に添加した組換えヒトTNFαの、検出可能レベルを示す。各条件につき、データは2回の反復試験±SEMを示す。

【図4】図4A～Bは、qPCR分析で評価した、ビタミンD3合成類似体カルシポトリオール（MC903）で5日間局所的に処置したマウスの耳及び背部皮膚におけるアトピー性皮膚炎様病変の特定のマーカーの転写レベルの、エタノール（EtOH）対照に対する相対的な変化倍率を示す。図4Aは、1～5日目にMC903で局所的に処置したマウスの耳及び背部皮膚における、EtOH対照に対するTSLP転写産物の相対的な変化倍率を示しており、組織は5日目または7日目に採取した。図4Bは、1～5日目にMC903で局所的に処置したマウスの耳及び背部皮膚における、EtOH対照に対するIL-4転写産物の相対的な変化倍率を示しており、組織は5日目、7日目または9日目に採取した。

【図5】ヘマトキシリン・エオシン（H&E）染色によって評価した、MC903またはEtOH対照で処置した代表的なマウスの耳の皮膚の組織学的検査を示す。

【図6A】図6A～Bは、HSV-Ab1Fc1または陰性対照（溶媒）のいずれかで局所的に処置した、MC903に曝露されたC57BL/6Jマウスから採取した耳及び背部皮膚生検材料における、ヒト一本鎖抗体（Ab1Fc1）発現の代表的な免疫蛍光画像を示す。DAPI染色を使用して核を可視化した。図6Aは、1～5日目にMC903で、及び5日目に局所的にHSV-Ab1Fc1（または溶媒対照）で処置したマウスの耳及び背部皮膚におけるAb1Fc1発現を示しており、組織は7日目に採取した。

【図6B】図6A～Bは、HSV-Ab1Fc1または陰性対照（溶媒）のいずれかで局所的に処置した、MC903に曝露されたC57BL/6Jマウスから採取した耳及び背部皮膚生検材料における、ヒト一本鎖抗体（Ab1Fc1）発現の代表的な免疫蛍光画像を示す。DAPI染色を使用して核を可視化した。図6Bは、1～5日目にMC903で、及び7日目に局所的にHSV-Ab1Fc1（または溶媒対照）で処置したマウスの耳及び背部皮膚におけるAb1Fc1発現を示しており、組織は9日目に採取した。

【図7】図7A～Cは、HSV-Ab66Fc1への感染後の、MC903で誘発したアトピー性皮膚炎モデルにおける耳及び背部皮膚の、マウス抗マウスIL-4Ra抗体（Ab66Fc1）核酸分析を示す。図7Aは、qPCR分析によって測定した、HSV-Ab66Fc1または溶媒対照の反復局所適用後の、MC903処置動物またはエタノール（EtOH）処置動物から採取した耳組織生検材料に存在する、Ab66Fc1のDNA

のレベルを示す。図7Bは、qPCR分析によって測定した、HSV-A b 6 6 F c 1または溶媒対照の反復局所適用後の、MC903処置動物またはエタノール（EtOH）処置動物から採取した背部皮膚組織生検材料に存在する、A b 6 6 F c 1のDNAのレベルを示す。図7Cは、qRT-PCR分析によって測定した、HSV-A b 6 6 F c 1または溶媒対照の反復局所適用後の、MC903処置動物またはエタノール（EtOH）処置動物から採取した耳組織生検材料に存在する、A b 6 6 F c 1転写産物のレベルを示す。qPCR分析及びqRT-PCR分析の各条件につき、データは2回の反復試験±SEMを示す。

【図8】図8A～Bは、MC903で誘発したアトピー性皮膚炎モデルにおける、HSV-A b 6 6 F c 1または溶媒対照の、特定の耳の表現型の発生に対する影響を示す。図8Aは、HSV-A b 6 6 F c 1または溶媒対照の反復局所適用後の、MC903処置動物またはエタノール処置動物における1～10日目の平均耳厚を示す。アスタリスクは、各時点でのMC903／溶媒群とMC903／A b 6 6 群との間の統計学的有意差を示す。図8Bは、HSV-A b 6 6 F c 1または溶媒対照の反復局所適用後の、MC903処置動物またはエタノール処置動物における10日目の平均耳重量を示す。各時点につき、データは4つの耳の平均±SEMを示す。統計は、対応のないスチューデントのt検定を使用して算出した：* $p < 0.05$ ；** $p < 0.01$ ；*** $p < 0.005$ 。

【発明を実施するための形態】

【0042】

詳細な説明

以下の説明では、例示的な方法、パラメータなどを述べる。しかしながら、そのような説明は、本開示の範囲を制限することを意図するものではなく、代わりに、例示的な実施形態の説明として提供されることを認識されたい。

【0043】

I. 一般的技術

本明細書に記載または参照される技術及び手順は、概して、当業者によってよく理解され、従来の方法論、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, et al. eds., (2003)), the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M. J. MacPherson, B. D. Hames and G. R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988), Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed., 1984), Methods in Molecular Biology, Humana Press, Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, ed., 1998) Academic Press, Animal Cell Culture (R. I. Freshney), ed., 1987), Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press, Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons, Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller and M. P. Calos, eds., 1987), PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994), Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons

、1999)に記載されている広く利用されている方法論などを使用して一般的に利用されている。

【0044】

II. 定義

本開示を詳細に説明する前に、本開示は、特定の組成物または生体系に限定されず、言うまでもなく変化し得ることを理解されたい。また、本明細書で使用する用語は、単に特定の実施形態を説明する目的のためのものであり、限定を意図するものではないことも理解されたい。

【0045】

本明細書で使用する場合、文脈上明らかに別段に示されていない限り、「a」、「an」及び「the」という単数形には、複数の指示対象が含まれる。したがって、例えば、「分子」への言及は、2つ以上のそのような分子の組み合わせなどを任意に含む。

10

【0046】

本明細書で使用する場合、「及び／または」という用語は、関連する列挙した項目の1つ以上のあらゆるすべての組み合わせを含み得る。例えば、「a及び／またはb」という用語は、「aのみ」、「bのみ」、「aまたはb」、または「a及びb」を指すことができ、「a、b及び／またはc」という用語は、「aのみ」、「bのみ」、「cのみ」、「aまたはb」、「aまたはc」、「bまたはc」、「a、bまたはc」、「a及びb」、「a及びc」、「b及びc」、または「a、b及びc」などを指すことができる。

【0047】

本明細書で使用する場合、「約」という用語は、当業者であれば容易に理解するそれぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」の値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。

20

【0048】

本開示の態様及び実施形態は、態様及び実施形態「を含む」、「からなる」、及び「から本質的になる」を含むことが理解される。

【0049】

本明細書で使用する場合、「ポリヌクレオチド」、「核酸配列」、「核酸」という用語、及びそれらの変化形は、ポリデオキシリボヌクレオチド（2-デオキシ-D-リボースを含有する）、ポリリボヌクレオチド（D-リボースを含有する）、プリン塩基またはピリミジン塩基のN-グリコシドである任意の他のタイプのポリヌクレオチド、ならびに非ヌクレオチド骨格を含有する他のポリマー（ただし、DNA及びRNAで見られるような塩基対形成及び塩基スタッキングが可能な構成中で核酸塩基を含有するポリマーに限る）の総称であるものとする。したがって、これらの用語には、既知のタイプの核酸配列改変、例えば、類似体による1つ以上の天然ヌクレオチドの置換、及びヌクレオチド間改変が含まれる。

30

【0050】

本明細書で使用する場合、核酸は、それが別の核酸配列と機能的な関係に置かれるとき、「作動可能に連結（operatively linked）」または「作動可能に連結（operably linked）」されている。例えば、プロモーターもしくはエンハンサーは、それが配列の転写に影響を及ぼす場合、コード配列に作動可能に連結されており、またはリボソーム結合部位は、それが翻訳を促進するように配置されている場合、コード配列に作動可能に連結されている。一般に、「作動可能に連結された（operatively linked）」または「作動可能に連結された（operably linked）」は、連結されているDNA配列またはRNA配列が隣接していることを意味する。

40

【0051】

本明細書で使用する場合、「ベクター」という用語は、異種核酸を、それらの発現または複製のいずれかのために細胞に導入するために使用される個々の要素を指す。発現ベクターは、プロモーター領域などの調節配列と作動可能に連結された核酸を発現することが

50

できるベクターを含み、調節配列は、そのような核酸の発現をもたらすことができる。したがって、発現ベクターは、プラスミド、ファージ、組換えウイルス、または適切な宿主細胞に導入されると核酸の発現をもたらす他のベクターなどのDNAコンストラクトまたはRNAコンストラクトを指し得る。適切な発現ベクターは当業者に周知であり、真核細胞中で複製可能なもの、及びエピソームのままであるもの、または宿主細胞ゲノムに組み込まれるものが含まれる。

【0052】

本明細書で使用する場合、「オープンリーディングフレーム」または「ORF」は、タンパク質またはポリペプチドをコードする、DNAまたはRNAのいずれかの核酸の連続区間を指す。通常、核酸は、ATGまたはAUGなどの翻訳開始シグナルまたは開始コドン、及び終止コドンを含む。

10

【0053】

本明細書で使用する場合、「非翻訳領域」または「UTR」は、オープンリーディングフレームの5'末端及び／または3'末端にある非翻訳核酸を指す。ポリヌクレオチドに1つ以上のUTRを含有させると、ポリヌクレオチドの転写後調節、mRNA安定性及び／または翻訳に影響を及ぼす場合がある。

【0054】

本明細書で使用する場合、「導入遺伝子」という用語は、細胞に導入された後、適切な条件下でRNAに転写され、翻訳及び／または発現されることができるポリヌクレオチドを指す。いくつかの態様では、導入遺伝子は、それが導入された細胞に所望の特性を付与するか、またはさもなければ所望の治療結果または診断結果をもたらす。

20

【0055】

本明細書で使用する場合、「ポリペプチド」、「タンパク質」及び「ペプチド」という用語は互換的に使用され、2つ以上のアミノ酸のポリマーを指し得る。

【0056】

本明細書で使用する場合、「抗体」という用語は最も広義に使用され、それらが所望の生物活性を示す限り、例えば、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、三重特異性抗体など）、及び抗体断片を含む種々の抗体構造を包含する。「抗体」という用語はまた、ハイブリッド抗体、改変抗体、キメラ抗体及びヒト化抗体を包含する。抗体という用語には、ハイブリッド（キメラ）抗体分子（例えば、Winter et al. (1991) Nature 349:293-299、及び米国特許第4,816,567号を参照されたい）；F(ab')₂及びF(ab)断片；F_v分子（非共有結合性ヘテロ二量体、例えば、Inbar et al. (1972) Proc Natl Acad Sci USA 69:2659-2662、及びEhrlich et al. (1980) Biochem 19:4091-4096を参照されたい）；一本鎖Fv分子（scFv）（例えば、Huston et al. (1988) Proc Natl Acad Sci USA 85:5879-5883を参照されたい）；ナノボディまたはシングルドメイン抗体（sdAb）（例えば、Wang et al. (2016) Int J Nanomedicine 11:3287-3303、Vinccke et al. (2012) Methods Mol Biol 911:15-26を参照されたい）；二量体抗体断片コンストラクト及び三量体抗体断片コンストラクト；ミニボディ（例えば、Pack et al. (1992) Biochem 31:1579-1584、Cumber et al. (1992) J Immunology 149B:120-126を参照されたい）；ヒト化抗体分子（例えば、Riechmann et al. (1988) Nature 332:323-327、Verhoeyan et al. (1988) Science 239:1534-1536、及び1994年9月21日公開の英国特許公報第GB2,276,169号を参照されたい）、ならびにそのような分子から得た任意の機能的断片であって、親抗体分子の特異的結合特性を保持している断片が含まれる。

30

40

【0057】

50

基本的な4鎖抗体ユニットは、2本の同一の軽鎖及び2本の同一の重鎖からなるヘテロ四量体糖タンパク質である。可変重(V_H)領域及び可変軽(V_L)領域の対合は、1つの抗原結合部位を共に形成する。異なるクラスの抗体の構造及び特性については、例えば、Basic and Clinical Immunology, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr, and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994の71ページ及び第6章を参照されたい。

【0058】

任意の脊椎動物種由来の軽鎖は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、カップ(「 κ 」)(例示的なヒトカップ定常ドメイン配列については、例えばSEQ ID NO: 601を参照されたい)及びラムダ(「 λ 」)(例示的なヒトラムダ定常ドメイン配列については、例えばSEQ ID NO: 602を参照されたい)と呼ばれる2つの明確に異なるタイプの1つに割り当てることができる。それらの重鎖の定常ドメイン(CH)のアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを、異なるクラスまたはアイソタイプに割り当てることができる。IgA、IgD、IgE、IgG及びIgMの5つのクラスの免疫グロブリンが存在し、それぞれ、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 」)と表される重鎖を有する。 γ 及び α クラスは、CH配列及び機能における比較的わずかな相違に基づいてさらにサブクラス(アイソタイプ)に分類され、例えば、ヒトは、以下のサブクラス: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2を発現する。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造及び三次元立体配置は周知であり、概して、例えば、Abbas et al., Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. (W. B. Saunders Co., 2000)に記載されている。

【0059】

本明細書で使用する場合、抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。これらのドメインは一般に、(同じクラスの他の抗体と比較して)抗体の最も可変性の高い部分であり、抗原結合部位を含有する。

【0060】

本明細書で使用する場合、「可変」という用語は、可変ドメインの特定のセグメントが、抗体間で配列が大幅に異なるという事実を指す。可変ドメインは、抗原結合を媒介し、特定の抗体の、その特定の抗原に対する特異性を定義する。しかしながら、可変性は、可変ドメイン全体にわたり均等に分布しているわけではない。むしろ、それは、軽鎖及び重鎖の両方の可変ドメインにおいて、超可変領域(HVR)と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる。

【0061】

本明細書で使用する場合、「超可変領域」または「HVR」という用語は、配列が超可変性であり、及び／または構造的に定義されたループを形成する抗体可変ドメインの領域を指す。一般に、抗体は、6つのHVRを含み、3つが V_H にあり(HVR-H1、HVR-H2及びHVR-H3)、3つが V_L にある(HVR-L1、HVR-L2及びHVR-L3)。天然抗体において、HVR-H3及びHVR-L3は、これらの6つのHVRのうちで最も高い多様性を呈し、特にHVR-H3が、抗体に優れた特異性を与える上で特有の役割を果たすと考えられている(例えば、Xu et al. Immunity 13: 37-45 (2000)、及びJohnson and Wu, Methods in Molecular Biology 248: 1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa NJ, 2003)を参照されたい)。実際に、重鎖のみからなる天然ラクダ抗体は、軽鎖の不在で機能的かつ安定である(例えば、Hamers-Casterman et al. Nature 363: 446-448 (1993)、及びSheriff et al. Nature Struct. Biol. 50

3 : 7 3 3 - 7 3 6 (1 9 9 6) を参照されたい)。

【0062】

いくつかのHVRの記述が本明細書で使用され、本明細書に包含される。EUまたはKabat相補性決定領域(CDR)であるHVRは、配列可変性に基づくものであり、最も一般的に使用されている。一方、Chothiaは、構造ループの位置を参照する(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。AbM HVRは、EU CDRまたはKabat CDRとChothia構造的ループとの間の折衷案を示し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアにより使用される。「接触(contact)」HVRは、利用可能な複合体結晶構造の分析に基づく。

10

【0063】

HVRは、以下の通りの「拡張(extended)HVR」、すなわち、VL中の24-36または24-24(HVR-L1)、46-56または50-46(HVR-L2)、及び89-97または89-96(HVR-L3)、ならびにVH中の26-35(HVR-H1)、50-65または49-65(HVR-H2)、及び93-201、94-102または95-102(HVR-H3)を含み得る。可変ドメイン残基は、これらの拡張HVR定義の各々について、EUまたはKabatらに従って付番される。

【0064】

本明細書で使用する場合、「フレームワーク」または「FR」という用語は、超可変領域(HVR)残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは、一般に、FR1、FR2、FR3及びFR4の4つのFRドメインからなる。したがって、可変ドメインのHVR配列及びFR配列は、一般に、VH(またはVL)において次の配列: FR1-HVR-H1(L1)-FR2-HVR-H2(L2)-FR3-HVR-H3(L3)-FR4で現れる。

20

【0065】

本明細書で使用する場合、「完全長抗体」、「インタクト抗体」または「全抗体」という用語は、天然抗体の構造と実質的に同様の構造を有するか、または本明細書に定義されるFc領域を含有する重鎖を有する抗体を指すように、互換的に使用される。定常ドメインは、天然配列定常ドメイン(例えば、ヒト天然配列定常ドメイン)またはそのアミノ酸配列バリエーションであり得る。いくつかの実施形態では、インタクト抗体は、1つ以上のエフェクター機能を有する。

30

【0066】

本明細書で使用する場合、「Fc領域」という用語は、天然配列のFc領域及びバリエーションのFc領域を含む、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界は変動し得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は通常、Cys226位、またはPro230位のアミノ酸残基から、そのカルボキシル末端に及ぶと定義される。Fc領域のC末端のリシン(EU付番システムまたはKabat付番システムによる残基447)は、例えば、抗体の産生の間に、または抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作することにより、除去され得る。したがって、インタクト抗体の組成物は、すべてのK447残基が除去された抗体集団、除去されたK447残基がない抗体集団、及びK447残基を有する抗体と有しない抗体との混合を有する抗体集団を含み得る。

40

【0067】

抗体「エフェクター機能」は、抗体のFc領域(天然配列のFc領域またはアミノ酸配列バリエーションのFc領域)に起因する生物学的活性を指し、抗体のアイソタイプによって異なる。

【0068】

本明細書で使用する場合、「天然抗体」という用語は、通常、2つの同一の軽鎖及び2つの同一の重鎖からなる約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である抗体を指す。各軽鎖は1つの共有ジスルフィド結合によって重鎖と結合しているが、ジスル

50

フィド結合の数は免疫グロブリンのアイソタイプが異なる重鎖の間で異なる。各重鎖及び軽鎖はまた、規則的な間隔をおいた鎖間ジスルフィドブリッジも有する。各重鎖は、一方の端に可変ドメイン（VH）を有し、続いて、いくつかの定常ドメインを有する。各軽鎖は、一方の端に可変ドメイン（VL）を有し、その他方の端に定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列している。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間に界面を形成すると考えられている。

【0069】

本明細書で使用する場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体集団から得られる抗体を指す。すなわち、その集団に含まれる個々の抗体は、微量で存在し得る自然に発生する可能性のある突然変異及び／または翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）を除き、同一である。モノクローナル抗体は、極めて特異性が高く、1つ以上の抗原部位を対象としている。いくつかの実施形態では、本開示のモノクローナル抗体は、多重特異性であり得る（例えば、二重特異性抗体、三重特異性抗体）。異なる決定基（エピトープ）を対象とする異なる抗体を通常含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、1つ以上の抗原部位の単一の決定基を対象としている。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。

【0070】

本明細書で使用する場合、「キメラ」抗体は、重鎖及び／または軽鎖の一部が特定の供給源または種に由来し、その一方で重鎖及び／または軽鎖の残りの部分が異なる供給源または種に由来する抗体、ならびにそのような抗体の断片（ただしそれらが所望の生物活性を示す場合に限る）を指す。本明細書で使用する場合、「ヒト化」抗体は、「キメラ」抗体のサブセットとして使用される。

【0071】

本明細書で使用する場合、「ヒト化」抗体は、非ヒトHVR由来のアミノ酸残基と、ヒトFR由来のアミノ酸残基とを含むキメラ抗体を指す。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインを実質的にすべて含み、ここで、すべてまたは実質的にすべてのHVRが非ヒト抗体のHVRに対応し、すべてまたは実質的にすべてのFRがヒト抗体のFRに対応する。ヒト化抗体は任意に、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、ヒト化された抗体を指す。さらなる詳細については、例えば、Jones et al. Nature 321:522-525 (1986)、Riechmann et al. Nature 332:323-329 (1988)、Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)、Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol 1:105-115 (1998)、Harris Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995)、Hurle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)、US 6,982,321及びUS 7,087,409を参照されたい。

【0072】

本明細書で使用する場合、「ヒト」抗体は、ヒトもしくはヒト細胞によって産生される抗体のアミノ酸配列に対応するか、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒト供給源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を保有する抗体を指す。この定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特異的に除外する。

【0073】

本明細書で使用する場合、「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンVLフレームワーク配列またはVHフレームワーク配列の選択において最も一般的に生じるアミノ酸残基を代表するフレームワークを指す。一般に、ヒト免疫グロブリンVL配

列またはVH配列は、可変ドメイン配列のサブグループから選択される。一般に、配列のサブグループは、Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD, vols. 1-3にあるようなサブグループである。

【0074】

本明細書で使用する場合、「抗体断片」という用語は、インタクト抗体の一部、好ましくはインタクト抗体の抗原結合領域及び／または可変領域を含む、インタクト抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv、SMIP、ドメイン抗体、di-scFv、scFv-Fc、ナノボディ（登録商標）（例えば、一価ナノボディ、二価ナノボディなど）、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子及び抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0075】

抗体のパパイン消化により、Fab断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片と、（容易に結晶化する能力を反映して表記される）残りのFc断片1つとが産生される。Fab断片は、軽鎖全体、ならびに重鎖の可変領域及び1つの重鎖の第1の定常ドメイン（C_H1）からなる。各Fab断片は抗原結合に関して一価であり、すなわち、各Fab断片は、単一の抗原結合部位を有する。Fc断片は、ジスルフィド結合によって一緒に保持された両方の重鎖のカルボキシ末端部分を含む。抗体のエフェクター機能は、Fc領域の配列によって決定され、この領域はまた、ある特定のタイプの細胞に見られるFc受容体（FcR）によって認識される。

【0076】

抗体のペプシン処理により、単一の大きなF(ab')₂断片が得られ、これは、異なる抗原結合活性を有する2つのFab断片がジスルフィド結合したものにほぼ相当し、依然として抗原に架橋することが可能である。Fab'断片は、抗体ヒンジ領域由来の1つ以上のシステインを含むC_H1ドメインのカルボキシ末端に、いくつかの追加の残基を有することから、Fab断片とは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が遊離チオール基を担持するFab'の表記である。F(ab')₂抗体断片は、当初、Fab'断片の対であって、それらの間にヒンジシステインを有する対として産生された。抗体断片の他の化学的カップリングも既知である。

【0077】

「Fv」は、完全な抗原認識部位及び抗原結合部位を含有する最小の抗体断片である。この断片は、1つの重鎖可変領域ドメインと1つの軽鎖可変領域ドメインが、非共有結合で緊密に結合した二量体からなる。これらの2つのドメインの折り畳みにより、抗体に抗原結合のためのアミノ酸残基を提供し抗原結合特異性を付与する、6つの超可変ループ（重鎖及び軽鎖からそれぞれ3つのループ）が生じる。しかしながら、全結合部位よりも低い親和性であるが、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的なHVRを3つしか含まないFvの半分）でさえも、抗原を認識し、それに結合する能力を有する。

【0078】

「sFv」または「scFv」とも略される「一本鎖Fv」は、単一のポリペプチド鎖に連結されたVH抗体ドメイン及びVL抗体ドメインを含む抗体断片である。scFvポリペプチドがVHドメインとVLドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、これにより、scFvが抗原結合に望ましい構造を形成することが可能となることが好ましい。scFvの概説については、例えば、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore (eds.), Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)、US6,248,516を参照されたい。

【0079】

「ナノボディ」は、抗原に選択的に結合することができる単ドメイン抗体（sdAb）を指す。ナノボディは、重鎖可変ドメインを含みかつ軽鎖可変ドメインを含まない場合があり、またはその逆の場合もある。ナノボディは、ラクダ科動物（V_HH抗体）または軟骨魚類（V_{NAR}抗体）に由来し得る。あるいは、ナノボディは、抗体、例えば、IgG抗体からの二量体可変ドメインをモノマーに分割することにより得ることができる。

【0080】

ダイアボディは、二価性または二重特異性であり得る、2つの抗原結合部位を有する抗体断片である。「ダイアボディ」という用語は、鎖内ではなく鎖間のVドメイン対合を達成し、それによって二価断片、すなわち、2つの抗原結合部位を有する断片が得られるように、VHドメインとVLドメインとの間に短いリンカー（約5～10個の残基）を用いてscFv断片を構築することによって調製された小さな抗体断片を指す。二重特異性ダイアボディは、2つの抗体のVHドメイン及びVLドメインが異なるポリペプチド鎖に存在している、2つの「交差」scFv断片のヘテロ二量体である。ダイアボディは、例えば、EP404097、WO93/11161、Hudson et al. (2003) Nat. Med. 9:129-134、及びHoolinger et al. PNAS USA 90:6444-48 (1993) にさらに詳細に記載されている。トリアボディ及びテトラボディもまた、Hudson et al. (2003) Nat. Med. 9:129-134に記載されている。

【0081】

本明細書で使用する場合、「特異的に認識する」または「特異的に結合する」という用語は、生体分子を含む異種分子集団の存在下で標的の存在を決定する、標的と抗体との間の引力または結合などの測定可能かつ再現可能な相互作用を指す。例えば、ある標的またはエピトープに特異的にまたは優先的に結合する抗体は、他の標的またはこの標的の他のエピトープに結合するよりも高い親和性、結合活性で、より容易に、及び／またはより長い持続時間でこの標的またはエピトープに結合する抗体である。例えば、第1の標的に特異的または優先的に結合する抗体（または部分）は、第2の標的に特異的または優先的に結合する場合もしない場合もあることも理解される。したがって、「特異的結合」または「優先的結合」は、（排他的結合を含むことはできるが）必ずしも排他的結合を必要としない。

【0082】

「アゴニスト」抗体または「活性化」抗体は、抗体が抗原へ結合した後に、抗原の1つ以上の活性もしくは機能を誘導する（例えば、増加させる）、及び／または抗体が抗原へ結合した後に、1つ以上のリガンドへの抗原結合を誘導する（例えば、増加させる）抗体である。

【0083】

「ブロッキング」抗体、「アンタゴニスト」抗体または「阻害性」抗体は、抗体が抗原へ結合した後に、1つ以上のリガンドへの抗原結合を阻害または減少させる（例えば、低下させる）、及び／または抗体が抗原へ結合した後に、抗原の1つ以上の活性もしくは機能を阻害または減少させる（例えば、低下させる）抗体である。いくつかの実施形態では、ブロッキング抗体、アンタゴニスト抗体または阻害性抗体は、1つ以上のリガンドへの抗原結合を実質的にもしくは完全に阻害し、及び／または抗原の1つ以上の活性もしくは機能を実質的にもしくは完全に阻害する。

【0084】

本明細書で使用する場合、「対象」、「宿主」または「個体」は、ヒト、飼育動物及び家畜を含む哺乳動物、ならびにイヌ、ウマ、ネコ、雌ウシなどの動物園の動物、競技用動物または愛玩動物、加えて、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ及び非ヒト霊長類などの研究で使用する動物などに分類される任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0085】

本明細書で使用する場合、「医薬製剤」または「医薬組成物」という用語は、活性成分

10

20

30

40

50

（複数可）の生物学的活性が有効になるような形態であり、かつ組成物または製剤を投与される対象が許容できない毒性を有する追加の成分を含まない調製物を指す。「薬学的に許容され得る」賦形剤（例えば、ビヒクル、添加物）は、対象に適度に投与され、用いられる有効用量の活性成分（複数可）を提供することができるものである。

【0086】

本明細書で使用する場合、「皮膚投与」または「皮膚的に投与すること」は、組成物を含む製剤を患者の皮膚の全体（「全身」）または一部（「局所」）に、直接または他の方法で接触させることによる対象への組成物の送達を指す。この用語は、局所及び経皮を含むがこれらに限定されない、いくつかの投与経路を包含する。局所投与は、対象の表皮もしくは真皮、またはそれらの特定の層に組成物を送達するための手段として使用され得る。

10

【0087】

本明細書で使用する場合、「有効量」とは、特定の障害の1つ以上の症状の測定可能な改善または予防をもたらすために必要な少なくとも最小の量である。「有効量」は、患者の病態、年齢、性別及び体重などの要因によって異なり得る。有効量は、治療上の有益な効果が処置の任意の毒性作用または有害作用を上回るものでもある。予防的使用の場合、有益なまたは所望の結果には、疾患のリスクの排除もしくは低減、疾患の重症度の軽減、または疾患、その合併症及び疾患の発症中に現れる中間病理学的表現型の発生の遅延などの結果が含まれる。治療的使用の場合、有益なまたは所望の結果には、疾患に起因する1つ以上の症状の軽減、疾患に罹患している者の生活の質の向上、疾患の症状の処置に使用される他の薬物療法の用量の減少、疾患の進行の遅延、及び／または生存期間の延長などの臨床結果が含まれる。有効量は、1回または複数回の投与で投与することができる。本開示の目的に関して、組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物の有効量は、予防的または治療的処置を直接または間接的にいずれかで達成するのに十分な量である。臨床的文脈において理解されるように、有効量の組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物は、別の薬物、化合物または医薬組成物と併せて達成される場合もあれば、達成されない場合もある。したがって、「有効量」は、1つ以上の治療剤の投与の状況において考慮される場合があり、単一の薬剤は、1つ以上の他の薬剤と併せると望ましい結果が達成され得るか、または達成される場合、有効量で与えられるとみなすことができる。

20

【0088】

本明細書で使用する場合、「処置」は、臨床病態の経過中に処置されている個体または細胞の自然経過を変化させるように設計された臨床的介入を指す。処置の望ましい効果には、疾患／障害／異常の進行速度の減速、疾患／障害／異常状態の改善または緩和、及び寛解または予後の改善が含まれる。

30

【0089】

本明細書で使用する場合、疾患／障害／異常「の進行を遅延させる」という用語は、疾患／障害／異常の発症の延期、妨害、減速、抑制、安定化及び／または遅発を指す。この遅延は、疾患／障害／異常の病歴及び／または処置されている個体に応じて異なる長さまたは期間であり得る。当業者に明らかであるように、十分な、または大幅な遅延は、事実上、個体が疾患を発症しないという点で予防を包含し得る。

40

【0090】

III. 組換え核酸

本開示の特定の態様は、抗体をコードする1つ以上（例えば、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、10以上など）のポリヌクレオチドを含む組換え核酸（例えば、単離された組換え核酸）に関する。抗体は、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の（任意の形態の）任意の抗体であり得る。いくつかの実施形態では、抗体は、完全長抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、アゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、アンタゴニスト抗体である。

【0091】

50

いくつかの実施形態では、組換え核酸は、ベクターである。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、ウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、ヘルペスウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、単純ヘルペスウイルスアンプリコンである。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、組換えヘルペスウイルスゲノムである。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムである。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）ゲノムである。

【0092】

抗体をコードするポリヌクレオチド

いくつかの実施形態では、本開示は、抗体をコードする1つ以上（例えば、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、10以上など）のポリヌクレオチドを含む組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）に関する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドの少なくとも1つは一本鎖抗体（例えば、scFv、scFv-Fcなど）をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドの少なくとも1つは、抗体をコードする複数の発現カセット（例えば、抗体重鎖をコードする第1の発現カセット及び抗体軽鎖をコードする第2の発現カセットなど）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドの少なくとも1つは、抗体をコードするポリシストロニックmRNA（例えば、IRESによって分離された抗体重鎖をコードするORFと抗体軽鎖をコードするORFとを含むポリシストロニックmRNAなど）をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドの少なくとも1つは、キメラポリペプチド（例えば、切断可能なリンカーによって分離された抗体重鎖と抗体軽鎖とを含むポリペプチドなど）をコードする。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、抗体をコードする1つのポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、組換えゲノムは、抗体をコードする2つ以上のポリヌクレオチド（例えば、抗体重鎖をコードする第1のポリヌクレオチド及び抗体軽鎖をコードする第2のポリヌクレオチドなど）を含む。

【0093】

いくつかの実施形態では、本開示の第1の組換え核酸は、抗体の一部（例えば、抗体重鎖）をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含み、抗体の相補的部分（例えば、抗体軽鎖）をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含む第2の組換え核酸と併せて使用される。いくつかの実施形態では、第1及び第2の組換え核酸は、単一の組成物中に存在する（例えば、単一の医薬組成物として製剤化された別個の単純ヘルペスウイルス中に含まれる）。いくつかの実施形態では、第1及び第2の組換え核酸は、異なる組成物中に存在する（例えば、2つの別々の単一の医薬組成物として製剤化された別個の単純ヘルペスウイルス中に含まれる）。いくつかの実施形態では、第1の組換え核酸は、（例えば、対象の1つ以上の細胞中で単一の完全長抗体を産生させるために）第2の組換え核酸の標的細胞への送達前に、送達とともに、または送達後に標的細胞に送達される。

【0094】

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸は、2つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10以上など）の抗体をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、2つ以上の抗体は同一である。いくつかの実施形態では、2つ以上の抗体は異なっている。

【0095】

抗体

本開示のポリヌクレオチドの1つ以上によってコードされる抗体は、例えば、ヒト抗体、マウス抗体、ラット抗体、ウサギ抗体、ラクダ抗体、ニワトリ抗体、ロバ抗体、ネコ抗体、ヤギ抗体、ヒツジ抗体、ウマ抗体、ハムスター抗体、モルモット抗体、サメ抗体、及びそれらの任意のキメラ抗体を含む、当該技術分野で既知の任意の好適な種に由来し得る。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、マウス抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、キメラ抗体（例えば、ヒトマウスキメラ抗体）である。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。

【0096】

本開示のポリヌクレオチドの1つ以上によってコードされる抗体は、例えば、IgA、IgD、IgE、IgG、IgM及びそれらの任意の組み合わせを含む、当該技術分野で既知の任意の好適なアイソタイプのものであり得る。いくつかの実施形態では、抗体は、IgG抗体である。いくつかの実施形態では、IgG抗体は、IgG1抗体（例示的なヒトIgG1定常領域配列については、例えば、SEQ ID NO: 596またはSEQ ID NO: 597を参照されたい）、IgG2抗体（例示的なヒトIgG2定常領域配列については、例えば、SEQ ID NO: 598を参照されたい）、IgG3抗体（例示的なヒトIgG3定常領域配列については、例えば、SEQ ID NO: 599を参照されたい）、IgG4抗体（例示的なヒトIgG4定常領域配列については、例えば、SEQ ID NO: 600を参照されたい）及びそれらの任意のキメラIgG抗体である。いくつかの実施形態では、IgG抗体は、IgG1抗体である。

10

【0097】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドによってコードされる抗体は、抗体断片である。例えば、Fab断片、Fab'断片、Fab'-SH断片、F(ab')₂断片、Fv断片、scFv断片、scFv-Fc断片を含む、当該技術分野において既知である任意のタイプまたは形態の抗体断片、及び本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知である任意の他のタイプまたは形態の抗体断片が、本開示のポリヌクレオチドによってコードされ得る。いくつかの実施形態では、抗体断片は、Fab断片である。いくつかの実施形態では、抗体断片は、scFvである。いくつかの実施形態では、抗体断片は、scFv-Fcである。特定の抗体断片の概説については、例えば、Hudson et al. (2003) Nat. Med. 9: 129-134、Pluckthun The Pharmacology of Monoclonal Antibodies vol. 113、Rosenburg and Moore eds. (Springer-Verlag, New York) pp. 269-315 (1994)、WO93/16185、US5, 571, 894、US5, 587, 458及びUS5, 869, 046を参照されたい。

20

【0098】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドによってコードされる抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、US4, 816, 567、及びMorrison et al. (1984) PNAS USA 81: 6851-6855に記載されている。いくつかの実施形態では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、非ヒト霊長類などに由来する可変領域）及びヒト定常領域を含む。いくつかの実施形態では、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のそれから変更された、「クラススイッチされた」抗体である。キメラ抗体には、それらの抗原結合断片が含まれる。いくつかの実施形態では、キメラ抗体は、マウス-ヒトキメラ抗体である。

30

【0099】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドによってコードされる抗体は、ヒト化抗体である。通常、非ヒト抗体は、親の非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を低減させるために、ヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、HVR（またはそれらの一部）が非ヒト抗体に由来し、FR（またはそれらの一部）がヒト抗体配列に由来する、1つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、任意に、ヒト定常領域の少なくとも一部も含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体におけるいくつかのFR残基は、例えば、抗体特異性及び／または親和性を回復させるか、または改善させるために、非ヒト抗体（例えば、HVR残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換される。

40

【0100】

ヒト化抗体及びそれらを作製する方法は、例えば、Almagro and Fran-
sson (2008) Front. Biosci. 13: 1619-1633、Riec

50

hmann et al. (1988) Nature 332:323-329、Queen et al. (1989) PNAS USA 86:10029-10033、US5,821,337、US7,527,791、US6,982,321、US7,087,409、Kashmiri et al. (2005) Methods 36:25-34 (特異性決定領域 (SDR) グラフティングを記載している)、Padlam (1991) Mol Immunol 28:489-498 (「リサーフェイシング (resurfacing)」を記載している)、Dall'Acqua et al. (2005) Methods 36:43-60 (「FR シャフリング」を記載している)、Osbourn et al. (2005) Methods 36:61-68、及び Klimka et al. (2000) Br J Cancer 83:252-260 (FR シャフリングへの「ガイド選択」アプローチを記載している) に概説されている。

【0101】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には、例えば、「ベストフィット」法を使用して選択されるフレームワーク領域 (例えば、Sims et al. (1993) J Immunol 151:2296 を参照されたい)、軽鎖可変領域または重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域 (例えば、Carter et al. (1992) PNAS USA 89:4285 を参照されたい。また、Presta et al. (1993) J Immunol 151:2623 も参照されたい)、ヒト成熟 (体細胞突然変異した) フレームワーク領域またはヒト生殖細胞株フレームワーク領域 (例えば、Almagro and Fransson (2008) Front Biosci 13:1619-1633 を参照されたい)、及び FR ライブラリーのスクリーニングによって得られるフレームワーク領域 (例えば、Baca et al. (1997) J Biol Chem 272:10678-10684 を参照されたい。また、Rosok et al. (1996) J Biol Chem 271:22611-22618 も参照されたい) が含まれる。

【0102】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドによってコードされる抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、概して、van Dijk and van de Winkel (2001) Curr Opin Pharmacol 5:368-74 及び Lonberg (2008) Curr Opin Immunol 20:450-459 に記載されている。ヒト抗体に関するある特定の詳細は、例えば、Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol. 227:381 (1991)、Marks et al. J. Mol. Biol. 222:581 (1991)、Cole et al. Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, p. 77 (1985)、Boerner et al. J. Immunol. 147 (1):86-95 (1991)、van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001)、US6,075,181、US6,150,584、及び Li et al. PNAS USA 103:3557-3562 (2006) に見ることができる。

【0103】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドによってコードされる抗体は、多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体、三重特異性抗体など) である。多重特異性抗体を作製するための技術には、例えば、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組換え共発現 (例えば、Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983)、WO93/08829、Traunecker et al. EMBO J. 10:3655 (1991)、及び「ノブ・イン・ホール (knob-in-hole)」操作 (例えば、米国特許第5,731,168号に記載のもの) を参照されたい) が含まれる。多重特異性抗体はまた、静電的ステアリング (electrostatic steering) 効果を操作して抗体Fcヘテロ二

量体分子を作製すること（例えば、WO2009/089004を参照されたい）、2つ以上の抗体または断片を架橋すること（例えば、米国特許第4,676,980号、Brennan et al. Science, 229:81 (1985)を参照されたい）、ロイシンジッパーを使用して二重特異性抗体を産生すること（例えば、Kostelný et al. J Immunol, 148(5):1547-53 (1992)を参照されたい）、「ダイアボディ」技術を使用して二重特異性抗体断片を作製すること（例えば、Hollinger et al. PNAS USA 90:6444-8 (1993)を参照されたい）、一本鎖Fv二量体を使用すること（例えば、Gruber et al. J Immunol, 152:5368 (1994)を参照されたい）、二重作用Fabを使用すること（例えば、US2008/0069820を参照されたい）、及び三重特異性抗体または三価抗体を調製すること（例えば、Tutt et al. J Immunol 147:60 (1991)、WO2017/074878を参照されたい）によって、作製することができる。

【0104】

本開示の1つ以上のポリヌクレオチドによってコードされる抗体（もしくはその抗原結合断片）は、（1）本明細書に記載のもしくは当該技術分野において既知の任意の抗体のHVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2及びHVR-L3、（2）本明細書に記載のもしくは当該技術分野において既知の任意の抗体の重鎖可変領域及び／または軽鎖可変領域、及び／または（3）本明細書に記載のもしくは当該技術分野において既知の任意の抗体の完全長重鎖及び／または完全長軽鎖を含み得る。本開示のポリヌクレオチドによってコードされ得る好適な抗体の例には、例えば、アバゴボマブ、アブシキシマブ（V_H-SEQ ID NO: 617、V_L-SEQ ID NO: 869）、アビツズマブ（V_H-SEQ ID NO: 618、V_L-SEQ ID NO: 870）、アブレゼキマブ、アブリルマブ（V_H-SEQ ID NO: 619、V_L-SEQ ID NO: 871）、アクトクスマブ（V_H-SEQ ID NO: 620、V_L-SEQ ID NO: 872）、アダリムマブ（V_H-SEQ ID NO: 355、V_L-SEQ ID NO: 420）、アダカツムマブ、アデユカヌマブ（V_H-SEQ ID NO: 621、V_L-SEQ ID NO: 873）、アフアセビクマブ（V_H-SEQ ID NO: 622、V_L-SEQ ID NO: 874）、アフエリモマブ、アフツズマブ、アラシズマブ（V_H-SEQ ID NO: 629、V_L-SEQ ID NO: 881）、アレムツズマブ（V_H-SEQ ID NO: 382、V_L-SEQ ID NO: 447）、アリロクマブ（V_H-SEQ ID NO: 392、V_L-SEQ ID NO: 457）、アルツモマブ、アマツキシマブ（V_H-SEQ ID NO: 623、V_L-SEQ ID NO: 875）、アナツモマブ、アンデカリキシマブ（V_H-SEQ ID NO: 624、V_L-SEQ ID NO: 876）、アネツマブ（V_H-SEQ ID NO: 625、V_L-SEQ ID NO: 877）、アニフロルマブ（V_H-SEQ ID NO: 387、V_L-SEQ ID NO: 452）、アンルキンズマブ（V_H-SEQ ID NO: 626、V_L-SEQ ID NO: 878）、アポリズマブ、アブルツマブ（V_H-SEQ ID NO: 627、V_L-SEQ ID NO: 879）、アルシツモマブ（V_H-SEQ ID NO: 628、V_L-SEQ ID NO: 880）、アスクリンバクマブ、アセリズマブ、アテゾリズマブ（V_H-SEQ ID NO: 374、V_L-SEQ ID NO: 439）、アチヌマブ、アトリズマブ、アトロリムマブ、アベルマブ（V_H-SEQ ID NO: 630、V_L-SEQ ID NO: 882）、アジンツキシズマブ（V_H-SEQ ID NO: 631、V_L-SEQ ID NO: 883）、バピネオズマブ（V_H-SEQ ID NO: 632、V_L-SEQ ID NO: 884）、バシリキシマブ（V_H-SEQ ID NO: 389、V_L-SEQ ID NO: 454）、バビツキシマブ（V_H-SEQ ID NO: 633、V_L-SEQ ID NO: 885）、ベクツモマブ、ベゲロマブ（V_H-SEQ ID NO: 634、V_L-SEQ ID NO: 886）、ベランタマブ（V_H-SEQ ID NO: 635、V_L-SEQ ID NO: 887）、ベリムマブ（V_H-SEQ ID NO: 388、V_L-SEQ ID NO: 453）、ベマ

リツズマブ、ベリムマブ、ベマリツマブ (V_H -SEQ ID NO: 636、 V_L -SEQ ID NO: 888)、ベンラリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 637、 V_L -SEQ ID NO: 889)、ベルリマトクスマブ (V_H -SEQ ID NO: 638、 V_L -SEQ ID NO: 890)、ベルサンリマブ (V_H -SEQ ID NO: 639、 V_L -SEQ ID NO: 891)、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 357、 V_L -SEQ ID NO: 422)、ベズロトクスマブ (V_H -SEQ ID NO: 640、 V_L -SEQ ID NO: 892)、ビシロマブ、ビマグルマブ (V_H -SEQ ID NO: 415、 V_L -SEQ ID NO: 478)、ビメキズマブ (V_H -SEQ ID NO: 641、 V_L -SEQ ID NO: 893)、ビルタミマブ (V_H -SEQ ID NO: 642、 V_L -SEQ ID NO: 894)、ビバツズマブ、ブレセルマブ (V_H -SEQ ID NO: 643、 V_L -SEQ ID NO: 895)、ブリナツモマブ (V_H -SEQ ID NO: 644、 V_L -SEQ ID NO: 896)、ブロンツベトマブ (V_H -SEQ ID NO: 645、 V_L -SEQ ID NO: 897)、ブロソズマブ (V_H -SEQ ID NO: 646、 V_L -SEQ ID NO: 898)、ボコシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 647、 V_L -SEQ ID NO: 899)、ブラジクマブ (V_H -SEQ ID NO: 648、 V_L -SEQ ID NO: 900)、ブレンツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 649、 V_L -SEQ ID NO: 901)、ブリアキヌマブ (V_H -SEQ ID NO: 650、 V_L -SEQ ID NO: 902)、プロダルマブ (V_H -SEQ ID NO: 361、 V_L -SEQ ID NO: 426)、プロルシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 651、 V_L -SEQ ID NO: 903)、ブロンチクツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 652、 V_L -SEQ ID NO: 904)、ブロスマブ (V_H -SEQ ID NO: 653、 V_L -SEQ ID NO: 905)、カビラリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 654、 V_L -SEQ ID NO: 906)、カミダシルマブ (V_H -SEQ ID NO: 655、 V_L -SEQ ID NO: 907)、カムレリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 656、 V_L -SEQ ID NO: 908)、カナキヌマブ (V_H -SEQ ID NO: 378、 V_L -SEQ ID NO: 443)、カンツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 657、 V_L -SEQ ID NO: 909)、カブラシズマブ、カプロマブ、カルルマブ (V_H -SEQ ID NO: 658、 V_L -SEQ ID NO: 910)、カロツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 659、 V_L -SEQ ID NO: 911)、カツマキノマブ、セデリズマブ、セミプリマブ (V_H -SEQ ID NO: 394、 V_L -SEQ ID NO: 459)、セルグツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 660、 V_L -SEQ ID NO: 912)、セルトリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 370、 V_L -SEQ ID NO: 435)、セトレリマブ (V_H -SEQ ID NO: 661、 V_L -SEQ ID NO: 913)、セツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 662、 V_L -SEQ ID NO: 914)、シビスアタマブ (二重特異性: V_{H1} -SEQ ID NO: 660、 V_{L1} -SEQ ID NO: 915、 V_{H2} -SEQ ID NO: 660、 V_{L2} -SEQ ID NO: 912)、シタツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 663、 V_L -SEQ ID NO: 916)、シズツムマブ (V_H -SEQ ID NO: 664、 V_L -SEQ ID NO: 917)、クラザキズマブ (V_H -SEQ ID NO: 665、 V_L -SEQ ID NO: 918)、クレノリキシマブ、クリバツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 666、 V_L -SEQ ID NO: 919)、コドリツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 667、 V_L -SEQ ID NO: 920)、コフェツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 668、 V_L -SEQ ID NO: 921)、コルツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 669、 V_L -SEQ ID NO: 922)、コナツムマブ (V_H -SEQ ID NO: 670、 V_L -SEQ ID NO: 923)、コンシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 671、 V_L -SEQ ID NO: 924)、コスフロビキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 672、 V_L -SEQ ID NO: 925)、クレネズマブ (V_H -SEQ ID NO: 673、 V_L -SEQ ID NO: 926)、クリザンリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 674、 V_L -SEQ ID NO: 927)、クロテデュ

マブ (V_H -SEQ ID NO: 675、 V_L -SEQ ID NO: 928)、クサツズ
 マブ (V_H -SEQ ID NO: 676、 V_L -SEQ ID NO: 929)、ダセツズ
 マブ (V_H -SEQ ID NO: 677、 V_L -SEQ ID NO: 930)、ダクリズ
 マブ (V_H -SEQ ID NO: 390、 V_L -SEQ ID NO: 455)、ダロツズ
 マブ (V_H -SEQ ID NO: 678、 V_L -SEQ ID NO: 931)、ダピロリ
 ズマブ (V_H -SEQ ID NO: 679、 V_L -SEQ ID NO: 932)、ダラツ
 ムマブ (V_H -SEQ ID NO: 680、 V_L -SEQ ID NO: 933)、デクト
 レクマブ (V_H -SEQ ID NO: 681、 V_L -SEQ ID NO: 934)、デム
 シズマブ (V_H -SEQ ID NO: 682、 V_L -SEQ ID NO: 935)、デニ
 ンツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 683、 V_L -SEQ ID NO: 936)、デ
 ノスマブ (V_H -SEQ ID NO: 684、 V_L -SEQ ID NO: 937)、デパ
 ツキシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 685、 V_L -SEQ ID NO: 938)、
 デルロツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 686、 V_L -SEQ ID NO: 939
)、デツモマブ、デザミズマブ (V_H -SEQ ID NO: 687、 V_L -SEQ ID
 NO: 940)、ジヌツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 688、 V_L -SEQ I
 D NO: 941)、ジリダブマブ (V_H -SEQ ID NO: 689、 V_L -SEQ I
 D NO: 942)、ドماغロズマブ (V_H -SEQ ID NO: 690、 V_L -SEQ
 ID NO: 943)、ドルリモマブ
 、ドロジツマブ (V_H -SEQ ID NO: 691、 V_L -SEQ ID NO: 944)
 、デュリゴツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 692、 V_L -SEQ ID NO: 94
 5)、デュビルマブ (V_H -SEQ ID NO: 391、 V_L -SEQ ID NO: 45
 6)、デュルバルマブ (V_H -SEQ ID NO: 375、 V_L -SEQ ID NO: 4
 40)、デュシギツマブ (V_H -SEQ ID NO: 693、 V_L -SEQ ID NO:
 946)、デュボルツキシズマブ (二重特異性: V_{H1} -SEQ ID NO: 694、 V
 $L1$ -SEQ ID NO: 947、 V_{H2} -SEQ ID NO: 695、 V_{L2} -SEQ
 ID NO: 948)、エクロメキシマブ、エクリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 3
 85、 V_L -SEQ ID NO: 450)、エドバコマブ、エドレコロマブ、エファリズ
 マブ (V_H -SEQ ID NO: 696、 V_L -SEQ ID NO: 949)、エファン
 グマブ、エルデルマブ (V_H -SEQ ID NO: 697、 V_L -SEQ ID NO: 9
 50)、エレザヌマブ (V_H -SEQ ID NO: 698、 V_L -SEQ ID NO: 9
 51)、エルゲムツマブ (V_H -SEQ ID NO: 699、 V_L -SEQ ID NO:
 952)、エロツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 700、 V_L -SEQ ID NO:
 953)、エルシリモマブ、エマクツツマブ (V_H -SEQ ID NO: 701、 V_L -
 SEQ ID NO: 954)、エマバルマブ (V_H -SEQ ID NO: 702、 V_L -
 SEQ ID NO: 955)、エミベツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 703、 V_L
 -SEQ ID NO: 956)、エミシズマブ (二重特異性: V_{H1} -SEQ ID NO
 : 704、 V_{L1} -SEQ ID NO: 957、 V_{H2} -SEQ ID NO: 705、 V
 $L2$ -SEQ ID NO: 957)、エナボタマブ (V_H -SEQ ID NO: 706、
 V_L -SEQ ID NO: 958)、エナバツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 707
 、 V_L -SEQ ID NO: 959)、エンホルツマブ (V_H -SEQ ID NO: 70
 8、 V_L -SEQ ID NO: 960)、エンリモマブ、エノブリツズマブ (V_H -SE
 Q ID NO: 371、 V_L -SEQ ID NO: 436)、エノキズマブ (V_H -SE
 Q ID NO: 709、 V_L -SEQ ID NO: 961)、エノチクマブ (V_H -SE
 Q ID NO: 710、 V_L -SEQ ID NO: 962)、エンシツキシマブ (V_H -
 SEQ ID NO: 711、 V_L -SEQ ID NO: 963)、エピツモマブ、エブラ
 ツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 712、 V_L -SEQ ID NO: 964)、エプ
 チネズマブ (V_H -SEQ ID NO: 713、 V_L -SEQ ID NO: 965)、エ
 レヌマブ (V_H -SEQ ID NO: 414、 V_L -SEQ ID NO: 477)、エル
 リズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 714、 V_L
 -SEQ ID NO: 966)、エチギリマブ (V_H -SEQ ID NO: 715、 V_L

−SEQ ID NO: 967)、エトロリズマブ(V_H−SEQ ID NO: 716、V_L−SEQ ID NO: 968)、エビナクマブ(V_H−SEQ ID NO: 406、V_L−SEQ ID NO: 470)、エボロクマブ(V_H−SEQ ID NO: 717、V_L−SEQ ID NO: 969)、エクスピビルマブ、ファノレソマブ、ファラリモマブ、ファリシマブ、ファーレッツズマブ(V_H−SEQ ID NO: 718、V_L−SEQ ID NO: 970)、ファシヌマブ(V_H−SEQ ID NO: 407、V_L−SEQ ID NO: 471)、フェルビズマブ、フェザキヌマブ(V_H−SEQ ID NO: 719、V_L−SEQ ID NO: 971)、フィバツズマブ、フィクラツズマブ(V_H−SEQ ID NO: 720、V_L−SEQ ID NO: 972)、フィギツムマブ(V_H−SEQ ID NO: 721、V_L−SEQ ID NO: 973)、フィリブマブ(V_H−SEQ ID NO: 722、V_L−SEQ ID NO: 974)、フランボツマブ(V_H−SEQ ID NO: 723、V_L−SEQ ID NO: 975)、フレチクマブ(V_H−SEQ ID NO: 724、V_L−SEQ ID NO: 976)、フロテツズマブ、フォントリズマブ、フォラルマブ(V_H−SEQ ID NO: 725、V_L−SEQ ID NO: 977)、フォラビルマブ(V_H−SEQ ID NO: 726、V_L−SEQ ID NO: 978)、フレマネズマブ、フレソリムマブ(SEQ ID NO: 396、V_L−SEQ ID NO: 461)、フルネベトマブ、フルラヌマブ(V_H−SEQ ID NO: 727、V_L−SEQ ID NO: 976)、フツキシマブ(V_H−SEQ ID NO: 728、V_L−SEQ ID NO: 979)、ガルカネズマブ(V_H−SEQ ID NO: 729、V_L−SEQ ID NO: 980)、ガリキシマブ(V_H−SEQ ID NO: 730、V_L−SEQ ID NO: 981)、ガンコタマブ、ガニツマブ(V_H−SEQ ID NO: 731、V_L−SEQ ID NO: 982)、ガンテネルマブ(V_H−SEQ ID NO: 732、V_L−SEQ ID NO: 983)、ガチボツズマブ、ガビリモマブ、ゲジブマブ、ゲムツズマブ(V_H−SEQ ID NO: 733、V_L−SEQ ID NO: 984)、ゲボキズマブ(V_H−SEQ ID NO: 734、V_L−SEQ ID NO: 985)、ギルベットマブ、ギムシルマブ、ギレンツキシマブ(V_H−SEQ ID NO: 735、V_L−SEQ ID NO: 986)、グレムバツムマブ(V_H−SEQ ID NO: 736、V_L−SEQ ID NO: 987)、ゴリムマブ(V_H−SEQ ID NO: 369、V_L−SEQ ID NO: 434)、ゴミリキシマブ、ゴスラネマブ、グセルクマブ(V_H−SEQ ID NO: 362、V_L−SEQ ID NO: 427)、イアナルマブ、イバリズマブ(V_H−SEQ ID NO: 737、V_L−SEQ ID NO: 988)、イブリツモマブ、イクルクマブ(V_H−SEQ ID NO: 738、V_L−SEQ ID NO: 989)、イダルシズマブ(V_H−SEQ ID NO: 739、V_L−SEQ ID NO: 990)、イファボツズマブ、イゴボマブ、イラダツズマブ、イマルマブ(V_H−SEQ ID NO: 740、V_L−SEQ ID NO: 991)、イマプレリマブ、イムシロマブ、イムガツズマブ(V_H−SEQ ID NO: 741、V_L−SEQ ID NO: 992)、インクラクマブ(V_H−SEQ ID NO: 742、V_L−SEQ ID NO: 993)、インダツキシマブ(V_H−SEQ ID NO: 743、V_L−SEQ ID NO: 994)、インデュサツマブ(V_H−SEQ ID NO: 744、V_L−SEQ ID NO: 995)、イネビリズマブ、インフレクトラ、インフリキシマブ(V_H−SEQ ID NO: 365、V_L−SEQ ID NO: 430)、インテツムマブ(V_H−SEQ ID NO: 745、V_L−SEQ ID NO: 996)、イノリモマブ、イノツズマブ(V_H−SEQ ID NO: 746、V_L−SEQ ID NO: 997)、イピリムマブ(V_H−SEQ ID NO: 372、V_L−SEQ ID NO: 437)、イラツムマブ、イサツキシマブ(V_H−SEQ ID NO: 393、V_L−SEQ ID NO: 458)、イスカリマブ、イスチラツマブ、イトリズマブ(V_H−SEQ ID NO: 747、V_L−SEQ ID NO: 998)、イキセキズマブ(V_H−SEQ ID NO: 360、V_L−SEQ ID NO: 425)、ケリキシマブ、ラベツズマブ(V_H−SEQ ID NO: 748、V_L−SEQ ID NO: 999)、ラクノツズマブ、ラディラツズマブ、ランバリズマブ(V_H−SEQ ID N

O: 749、V_L-SEQ ID NO: 1000)、ラナデルマブ、ランドグロズマブ (V_H-SEQ ID NO: 750、V_L-SEQ ID NO: 1001)、ラブリツキシマブ、ラルカビキシマブ、レブリキズマブ (V_H-SEQ ID NO: 751、V_L-SEQ ID NO: 1002)、レマレソマブ、レンダリズマブ、レンベルビマブ、レンジルマブ (V_H-SEQ ID NO: 752、V_L-SEQ ID NO: 1003)、レルデリムマブ、レロンリマブ、レソファブマブ、レトリズマブ、レクサツムマブ、リビビルマブ、リファスツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 753、V_L-SEQ ID NO: 1004)、リゲリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 417、V_L-SEQ ID NO: 480)、ロンカスツキシマブ、ロサツキシズマブ、リロトマブ (V_H-SEQ ID NO: 754、V_L-SEQ ID NO: 1005)、リンツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 755、V_L-SEQ ID NO: 1006)、リリルマブ (V_H-SEQ ID NO: 756、V_L-SEQ ID NO: 1007)、ロデルシズマブ (V_H-SEQ ID NO: 757、V_L-SEQ ID NO: 1008)、ロキベトマブ (V_H-SEQ ID NO: 758、V_L-SEQ ID NO: 1009)、ロルボツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 759、V_L-SEQ ID NO: 1010)、ルカツムマブ、ルリズマブ、ルミリキシマブ (V_H-SEQ ID NO: 760、V_L-SEQ ID NO: 1011)、ルムレツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 761、V_L-SEQ ID NO: 1012)、ルパルツマブ、ルチキズマブ、マパツムマブ、マルジェツキシマブ (V_H-SEQ ID NO: 762、V_L-SEQ ID NO: 1013)、マルスタシマブ、マスリモマブ、マブリリムマブ (V_H-SEQ ID NO: 366、V_L-SEQ ID NO: 431)、マツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 763、V_L-SEQ ID NO: 1014)、メポリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 764、V_L-SEQ ID NO: 1015)、メテリムマブ、ミラツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 765、V_L-SEQ ID NO: 1016)、ミンレツモマブ、ミリキズマブ、ミルベツキシマブ (V_H-SEQ ID NO: 766、V_L-SEQ ID NO: 1017)、ミツモマブ、モドツキシマブ (V_H-SEQ ID NO: 767、V_L-SEQ ID NO: 1018)、モガムリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 768、V_L-SEQ ID NO: 1019)、モナリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 769、V_L-SEQ ID NO: 1020)、モロリムマブ、モスネツズマブ、モタビズマブ (V_H-SEQ ID NO: 770、V_L-SEQ ID NO: 1021)、モキセツモマブ、ムロモナブ (V_H-SEQ ID NO: 771、V_L-SEQ ID NO: 1022)、ナコロマブ、ナミルマブ (V_H-SEQ ID NO: 772、V_L-SEQ ID NO: 1023)、ナブツモマブ、ナラツキシマブ、ナルナツマブ (V_H-SEQ ID NO: 773、V_L-SEQ ID NO: 1024)、ナタリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 384、V_L-SEQ ID NO: 449)、ナビシキシズマブ、ナビビマブ (V_H-SEQ ID NO: 774、V_L-SEQ ID NO: 1025)、ナキシタマブ、ネバクマブ、ネシツムマブ (V_H-SEQ ID NO: 775、V_L-SEQ ID NO: 1026)、ネモリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 776、V_L-SEQ ID NO: 1027)、ネレリモマブ、ネスバクマブ (V_H-SEQ ID NO: 777、V_L-SEQ ID NO: 1028)、ネタキマブ、ニモツズマブ、ニルセビマブ、ニボルマブ (V_H-SEQ ID NO: 376、V_L-SEQ ID NO: 441)、ノフェツモマブ、オビルトキサキシマブ (V_H-SEQ ID NO: 778、V_L-SEQ ID NO: 1029)、オビヌツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 779、V_L-SEQ ID NO: 1030)、オカラツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 780、V_L-SEQ ID NO: 1031)、オクレリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 379、V_L-SEQ ID NO: 444)、オズリモマブ、オフアツムマブ (V_H-SEQ ID NO: 380、V_L-SEQ ID NO: 445)、オララツマブ (V_H-SEQ ID NO: 781、V_L-SEQ ID NO: 1032)、オレクルマブ、オレンダリズマブ、オロキズマブ (V_H-SEQ ID NO: 782、V_L-SEQ ID NO: 1033)、オマリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 418、V_L-SEQ ID NO: 481)

481)、オナルツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 783、 V_L -SEQ ID NO: 1034)、オンツキシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 37、 V_L -SEQ ID NO: 438)、オンバチリマブ、オピシヌマブ (V_H -SEQ ID NO: 383、 V_L -SEQ ID NO: 448)、オボルツズマブ、オレゴボマブ、オルチクマブ (V_H -SEQ ID NO: 784、 V_L -SEQ ID NO: 1035)、オテリキシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 785、 V_L -SEQ ID NO: 1036)、オチリマブ、オトレルツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 786、 V_L -SEQ ID NO: 1037)、オキセルマブ (V_H -SEQ ID NO: 787、 V_L -SEQ ID NO: 1038)、オザネズマブ (V_H -SEQ ID NO: 788、 V_L -SEQ ID NO: 1039)、オゾラリズマブ、バギバキシマブ、バリビズマブ (V_H -SEQ ID NO: 789、 V_L -SEQ ID NO: 1040)、パムレブルマブ (V_H -SEQ ID NO: 790、 V_L -SEQ ID NO: 1041)、パニツムマブ (V_H -SEQ ID NO: 791、 V_L -SEQ ID NO: 1042)、パンコマブ、パノバクマブ (V_H -SEQ ID NO: 792、 V_L -SEQ ID NO: 1043)、パルサツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 793、 V_L -SEQ ID NO: 1044)、パスコリズマブ、パソツキシズマブ、パテクリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 794、 V_L -SEQ ID NO: 1045)、パトリツマブ (V_H -SEQ ID NO: 795、 V_L -SEQ ID NO: 1046)、ペムプロリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 377、 V_L -SEQ ID NO: 442)、ペムツモマブ、ペラキズマブ (V_H -SEQ ID NO: 796、 V_L -SEQ ID NO: 1047)、ペルツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 797、 V_L -SEQ ID NO: 1048)、パキセリズマブ、ピディリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 798、 V_L -SEQ ID NO: 1049)、ピナツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 799、 V_L -SEQ ID NO: 1050)、ピンツモマブ、プラクルマブ、プロザリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 800、 V_L -SEQ ID NO: 1051)、ボガリズマブ、ボラツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 801、 V_L -SEQ ID NO: 1052)、ボネズマブ (V_H -SEQ ID NO: 802、 V_L -SEQ ID NO: 1053)、ボルガビキシマブ、ブラシネズマブ、プレザリズマブ、プリリキシマブ、プリトキサキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 803、 V_L -SEQ ID NO: 1054)、プリツムマブ、キリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 804、 V_L -SEQ ID NO: 1055)、ラコツモマブ (V_H -SEQ ID NO: 805、 V_L -SEQ ID NO: 1056)、ラドレツマブ (V_H -SEQ ID NO: 806、 V_L -SEQ ID NO: 1057)、ラフィビルマブ (V_H -SEQ ID NO: 807、 V_L -SEQ ID NO: 1058)、ラルパンシズマブ (V_H -SEQ ID NO: 808、 V_L -SEQ ID NO: 1059)、ラムシルマブ (V_H -SEQ ID NO: 809、 V_L -SEQ ID NO: 1060)、ラネベトマブ、ラニビズマブ (V_H -SEQ ID NO: 416、 V_L -SEQ ID NO: 479)、ラキシバクマブ、ラバガリマブ、ラブリズマブ、レファネズマブ (V_H -SEQ ID NO: 810、 V_L -SEQ ID NO: 1061)、レガビルマブ、レムトルマブ、レスリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 811、 V_L -SEQ ID NO: 1062)、リロツムマブ (V_H -SEQ ID NO: 812、 V_L -SEQ ID NO: 1063)、リヌクマブ (V_H -SEQ ID NO: 813、 V_L -SEQ ID NO: 1064)、リサンキズマブ (V_H -SEQ ID NO: 363、 V_L -SEQ ID NO: 428)、リツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 356、 V_L -SEQ ID NO: 421)、リババズマブ (V_H -SEQ ID NO: 814、 V_L -SEQ ID NO: 1065)、ロバツムマブ (V_H -SEQ ID NO: 815、 V_L -SEQ ID NO: 1066)、ロレズマブ (V_H -SEQ ID NO: 816、 V_L -SEQ ID NO: 1067)、ロミルキマブ、ロモゾズマブ (V_H -SEQ ID NO: 817、 V_L -SEQ ID NO: 1068)、ロンタリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 818、 V_L -SEQ ID NO: 1069)、ロスマンツズマブ、ロバルピツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 819、 V_L -SEQ ID NO: 1070)、ロベリズマブ、ロザノリ

キシズマブ、ルプリズマブ、サシツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 820、 V_L -SEQ ID NO: 1071)、サマリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 821、 V_L -SEQ ID NO: 1072)、サムロタマブ、サペリズマブ、サリルマブ (V_H -SEQ ID NO: 368、 V_L -SEQ ID NO: 433)、サトラリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 386、 V_L -SEQ ID NO: 451)、サツモマブ (V_H -SEQ ID NO: 822、 V_L -SEQ ID NO: 1073)、セクキヌマブ (V_H -SEQ ID NO: 359、 V_L -SEQ ID NO: 424)、セリクレルマブ、セリバンツマブ (V_H -SEQ ID NO: 823、 V_L -SEQ ID NO: 1074)、セトキサキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 824、 V_L -SEQ ID NO: 1075)、セトルスマブ、セヴィルマブ、シブロッツズマブ、シファリムマブ (V_H -SEQ ID NO: 825、 V_L -SEQ ID NO: 1076)、シルツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 826、 V_L -SEQ ID NO: 1077)、シムツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 827、 V_L -SEQ ID NO: 1078)、シプリズマブ、シルトラツマブ、シルクマブ (V_H -SEQ ID NO: 828、 V_L -SEQ ID NO: 1079)、ソフィツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 829、 V_L -SEQ ID NO: 1080)、ソラネズマブ (V_H -SEQ ID NO: 830、 V_L -SEQ ID NO: 1081)、ソリトマブ、ソネブシズマブ、ソンツズマブ、スパルタリズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、スプタブマブ、スチムリマブ、スビズマブ (V_H -SEQ ID NO: 831、 V_L -SEQ ID NO: 1082)、スブラトクスマブ、タバルマブ (V_H -SEQ ID NO: 832、 V_L -SEQ ID NO: 1083)、タカツズマブ、タドシズマブ、タラコツズマブ、タリズマブ、タムツベトマブ、タネズマブ (V_H -SEQ ID NO: 833、 V_L -SEQ ID NO: 1084)、タブリツモマブ、タレクスツマブ (V_H -SEQ ID NO: 834、 V_L -SEQ ID NO: 1085)、タボリマブ、テフィバズマブ、テリモマブ、テリソツズマブ、テナツモマブ (V_H -SEQ ID NO: 835、 V_L -SEQ ID NO: 1086)、テネリキシマブ、テプリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 836、 V_L -SEQ ID NO: 1087)、テボジタマブ、テプロツムマブ (V_H -SEQ ID NO: 837、 V_L -SEQ ID NO: 1088)、テシドルマブ (V_H -SEQ ID NO: 838、 V_L -SEQ ID NO: 1089)、テツロマブ、テゼベルマブ (V_H -SEQ ID NO: 839、 V_L -SEQ ID NO: 1090)、チブリズマブ、チルドラキズマブ (V_H -SEQ ID NO: 364、 V_L -SEQ ID NO: 429)、チガツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 840、 V_L -SEQ ID NO: 1091)、チミグツズマブ、チモルマブ (V_H -SEQ ID NO: 841、 V_L -SEQ ID NO: 1092)、チラゴツマブ、チスレリズマブ、チソツマブ (V_H -SEQ ID NO: 842、 V_L -SEQ ID NO: 1093)、トシリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 367、 V_L -SEQ ID NO: 432)、トムゾツキシマブ、トラリズマブ、トサトクスマブ (V_H -SEQ ID NO: 843、 V_L -SEQ ID NO: 1094)、トシツモマブ、トベツマブ (V_H -SEQ ID NO: 844、 V_L -SEQ ID NO: 1095)、トラロキヌマブ (V_H -SEQ ID NO: 845、 V_L -SEQ ID NO: 1096)、トラスツズマブ (V_H -SEQ ID NO: 846、 V_L -SEQ ID NO: 1097)、トレガリズマブ (V_H -SEQ ID NO: 847、 V_L -SEQ ID NO: 1098)、トレメリムマブ (V_H -SEQ ID NO: 848、 V_L -SEQ ID NO: 1099)、トレボグルマブ (V_H -SEQ ID NO: 849、 V_L -SEQ ID NO: 1100)、ツコツズマブ、ツビルマブ、ウブリツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 381、 V_L -SEQ ID NO: 446)、ウロクプルマブ (V_H -SEQ ID NO: 850、 V_L -SEQ ID NO: 1101)、ウレルマブ (V_H -SEQ ID NO: 851、 V_L -SEQ ID NO: 1102)、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ (V_H -SEQ ID NO: 358、 V_L -SEQ ID NO: 423)、ウトミルマブ、バダスツキシマブ (V_H -SEQ ID NO: 852、 V_L -SEQ ID NO: 1103)、バナリマブ、バンドルツズ

マブ (V_H-SEQ ID NO: 853、V_L-SEQ ID NO: 1104)、パンチクツマブ (V_H-SEQ ID NO: 854、V_L-SEQ ID NO: 1105)、バヌシズマブ (二重特異性: V_{H1}-SEQ ID NO: 855、V_{L1}-SEQ ID NO: 1106、V_{H2}-SEQ ID NO: 357、V_{L2}-SEQ ID NO: 422)、ババリキシマブ、バリサクマブ、バルリルマブ (V_H-SEQ ID NO: 856、V_L-SEQ ID NO: 1107)、バテリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 857、V_L-SEQ ID NO: 1108)、ベドリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 858、V_L-SEQ ID NO: 1109)、ベルツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 859、V_L-SEQ ID NO: 1110)、ベバリモマブ、ベセンクマブ (V_H-SEQ ID NO: 860、V_L-SEQ ID NO: 1111)、ビジリズマブ (V_H-SEQ ID NO: 861、V_L-SEQ ID NO: 1112)、ボバリリズマブ、ボロシキシマブ、ボンレロリズマブ、ボブラテリマブ、ボルセツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 862、V_L-SEQ ID NO: 1113)、ボツムマブ、ブナキズマブ、キセンツズマブ (V_H-SEQ ID NO: 863、V_L-SEQ ID NO: 1114)、ザルツムマブ (V_H-SEQ ID NO: 864、V_L-SEQ ID NO: 1115)、ザノリムマブ (V_H-SEQ ID NO: 865、V_L-SEQ ID NO: 1116)、ザツキシマブ、ゼノクツズマブ、ジラリムマブ、ゾルベツキシマブ、及びゾリモマブが含まれ得る。いくつかの実施形態では、抗体は、上述の抗体のいずれか1つ以上ではない (例えば、上述の抗体のいずれか1つ以上の重鎖可変領域及び／または軽鎖可変領域を含まない)。いくつかの実施形態では、抗体は、抗CTLA4抗体及び／または抗PD-L1抗体ではない。

【0105】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体は、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの軽鎖可変領域の配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む (例えば、本開示の抗体は、先の段落に開示されている軽鎖可変領域のいずれかの配列に対して、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む)。いくつかの実施形態では、本開示の抗体は、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの重鎖可変領域の配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含む (例えば、本開示の抗体は、先の段落に開示されている重鎖可変領域のいずれかの配列に対して、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含む)。いくつかの実施形態では、本開示の抗体は、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの軽鎖可変領域及び重鎖可変領域の配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくと

も 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99% または 100% の配列同一性を有する軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含む（例えば、本開示の抗体は、先の段落に開示されている軽鎖可変領域及び重鎖可変領域のいずれかの配列に対して、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99% または 100% の配列同一性をそれぞれ有する軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含む）。

【0106】

例示的な抗体配列

いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの HVR-H1、HVR-H2 及び／または HVR-H3 を含む重鎖可変領域を含む抗体（例えば、完全長抗体、抗体断片など）をコードする。所与の重鎖可変領域中の HVR-H1、HVR-H2 及び／または HVR-H3 を同定する方法は、当業者に一般的に知られている（例えば、*abysis.org*、*Al-Lazikani et al.*, (1997) *JMB* 273, 927-948、*Martin, A. C. R.* (1996) *Proteins* 25(1):130-3 など）で用いられている方法を参照されたい）。いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 1~59 から選択される配列を含む HVR-H1、SEQ ID NO: 60~122 から選択される配列を含む HVR-H2 及び／または SEQ ID NO: 123~185 から選択される配列を含む HVR-H3 から選択される、1 つ、2 つまたは 3 つの HVR を含む重鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、表 1 に示す抗体のいずれかの HVR-H1、HVR-H2 及び HVR-H3 を含む重鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、表 2 に示されているか、または SEQ ID NO: 355~419 もしくは SEQ ID NO: 614~865 に記載されている重鎖可変領域のいずれかの HVR-H1、HVR-H2 及び HVR-H3 を含む重鎖可変領域を含む抗体をコードする。

【0107】

いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの HVR-L1、HVR-L2 及び／または HVR-L3 を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。所与の軽鎖可変領域中の HVR-L1、HVR-L2 及び／または HVR-L3 を同定する方法は、当業者に一般的に知られている（例えば、*abysis.org*、*Al-Lazikani et al.*, (1997) *JMB* 273, 927-948、*Martin, A. C. R.* (1996) *Proteins* 25(1):130-3 など）で用いられている方法を参照されたい）。いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 186~242 から選択される配列を含む HVR-L1、SEQ ID NO: 243~294 から選択される配列を含む HVR-L2 及び／または SEQ ID NO: 295~354 から選択される配列を含む HVR-L3 から選択される、1 つ、2 つまたは 3 つの HVR を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、表 1 に示す抗体のいずれかの HVR-L1、HVR-L2 及び HVR-L3 を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、表 2 に示されているか、または SEQ ID NO: 420~482 もしくは SEQ ID NO: 866~1116 に記載されている軽鎖可変領域のいずれかの HVR-L1、HVR-L2 及び HVR-L3 を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。

【0108】

いくつかの実施形態では、本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドは、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの HVR-H1、HVR-H2 及び／

10

20

30

40

50

またはHVR-H3を含む重鎖可変領域、ならびに本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかのHVR-L1、HVR-L2及び／またはHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 1～59から選択される配列を含むHVR-H1、SEQ ID NO: 60～122から選択される配列を含むHVR-H2及び／またはSEQ ID NO: 123～185から選択される配列を含むHVR-H3から選択される、1つ、2つまたは3つのHVRを含む重鎖可変領域、ならびにSEQ ID NO: 186～242から選択される配列を含むHVR-L1、SEQ ID NO: 243～294から選択される配列を含むHVR-L2及び／またはSEQ ID NO: 295～354から選択される配列を含むHVR-L3から選択される、1つ、2つまたは3つのHVRを含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、表1に示す抗体のいずれかのHVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2及びHVR-L3を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、表2に示されているか、またはSEQ ID NO: 355～419、SEQ ID NO: 420～482、SEQ ID NO: 614～865もしくはSEQ ID NO: 86～1116に記載されている重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のいずれかのHVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2及びHVR-L3を含む抗体をコードする。

10

【0109】

(表1) 例示的な抗体のHVR

20

抗体名:	HVR-H1:	HVR-H2:	HVR-H3:	HVR-L1:	HVR-L2:	HVR-L3:
HSV-AB1	DYAMH (SEQ ID NO: 1)	AITWNSGHIDY ADSVKG (SEQ ID NO: 60)	VSYLSTASSLD Y (SEQ ID NO: 123)	RASQGIRNYLA (SEQ ID NO: 186)	AASLTQS (SEQ ID NO: 243)	QRYNRPYPT (SEQ ID NO: 295)
HSV-AB2	SYNMH (SEQ ID NO: 2)	AIYPGNGDTSY NQKFKG (SEQ ID NO: 61)	STYYGGDWYF NV (SEQ ID NO: 124)	RASSSVSYIH (SEQ ID NO: 187)	ATSNLAS (SEQ ID NO: 244)	QQWTSNPPT (SEQ ID NO: 296)
HSV-AB3	NYGMN (SEQ ID NO: 3)	WINTYTGEPTY AADFKR (SEQ ID NO: 62)	YPHYYGSSHW YFDV (SEQ ID NO: 125)	SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 188)	FTSSLHS (SEQ ID NO: 245)	QQYSTVPWT (SEQ ID NO: 297)
HSV-AB4	TYWLG (SEQ ID NO: 4)	IMSPVDSDIRYS PSFQG (SEQ ID NO: 63)	RRPGQGYFDF (SEQ ID NO: 126)	RASQGSSWLA (SEQ ID NO: 189)	AASSLQS (SEQ ID NO: 246)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 298)
HSV-AB5	NYWMN (SEQ ID NO: 5)	AINQDGSEKYY VGSVKG (SEQ ID NO: 64)	DYYDILTDDYI HYWYFDL (SEQ ID NO: 127)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO: 190)	GASSRAT (SEQ ID NO: 247)	QQYGSSPCT (SEQ ID NO: 299)
HSV-AB6	DYHIH (SEQ ID NO: 6)	VINPMYGTIDY NQKFKG (SEQ ID NO: 65)	YDYFTGTGVY (SEQ ID NO: 128)	RSSRLVHVRG NTYLH (SEQ ID NO: 191)	KVSNRFI (SEQ ID NO: 248)	SQSTHLPFT (SEQ ID NO: 300)
HSV-AB7	RYGIS (SEQ ID NO: 7)	WISTYSGNTNY AQKLQG (SEQ ID NO: 66)	RQLYFDY (SEQ ID NO: 129)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 192)	DASTRAT (SEQ ID NO: 249)	QQYDNWPLT (SEQ ID NO: 301)
HSV-AB8	NYWIG (SEQ ID NO: 8)	IIDPSNSYTRYSP SFQG (SEQ ID NO: 67)	WYYKPFDF (SEQ ID NO: 130)	TGSSNIGSGYD VH (SEQ ID NO: 193)	GNSKRPS (SEQ ID NO: 250)	ASWTDGLSLVV (SEQ ID NO: 302)
HSV-AB9	DQTHI (SEQ ID NO: 9)	YIYPRDDSPKY NENFKG (SEQ ID NO: 68)	PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO: 131)	KASRDVAIAVA (SEQ ID NO: 194)	WASTRHT (SEQ ID NO: 251)	HQYSSYPFT (SEQ ID NO: 303)
HSV-AB10	TYWMT (SEQ ID NO: 10)	QIFPASGSADYN EKFEF (SEQ ID NO: 69)	GGGGFAY (SEQ ID NO: 132)	RTSENIYSYLA (SEQ ID NO: 195)	NAKTAE (SEQ ID NO: 252)	QHHYGIPFT (SEQ ID NO: 304)
HSV-AB11	NHWMN (SEQ ID NO: 11)	EIRSKSINSATH YAESV (SEQ ID NO: 70)	NYYGSTYDY (SEQ ID NO: 133)	RASQFVGSSIH (SEQ ID NO: 196)	YASESMS (SEQ ID NO: 253)	QQSHSWPFT (SEQ ID NO: 305)
HSV-AB11.1	NHWMN (SEQ ID NO: 12)	EIRSKSINSATH YAESV (SEQ ID NO: 70)	NYYGSTYDY (SEQ ID NO: 133)	RASQFVGSSIH (SEQ ID NO: 196)	YASESMS (SEQ ID NO: 253)	QQSHSWPFT (SEQ ID NO: 305)
HSV-AB11.2	NHWMN (SEQ ID NO: 13)	EIRSKSINSATH YAESV (SEQ ID NO: 70)	NYYGSTYDY (SEQ ID NO: 133)	RASQFVGSSIH (SEQ ID NO: 196)	YASESMS (SEQ ID NO: 253)	QQSHSWPFT (SEQ ID NO: 305)
HSV-AB12	ELSIH (SEQ ID NO: 14)	GFDPEENEIVYA QRFQG (SEQ ID NO: 71)	VGSFSPILTGL (SEQ ID NO: 134)	TGSGSNIGAPY DVS (SEQ ID NO: 197)	HNNKRPS (SEQ ID NO: 254)	ATVEAGLSGSV (SEQ ID NO: 306)
HSV-AB13	SDHAW (SEQ ID NO: 15)	YISYSGITTYNP SLKS (SEQ ID NO: 72)	SLARTTAMDY (SEQ ID NO: 135)	RASQDISSYLN (SEQ ID NO: 198)	YTSRLHS (SEQ ID NO: 255)	QQGNTLPYT (SEQ ID NO: 307)
HSV-AB14	DYAMH (SEQ ID NO: 1)	GISWNSGRIGY ADSVKG (SEQ ID NO: 73)	GRDSFDI (SEQ ID NO: 136)	RASQGSSWLA (SEQ ID NO: 189)	GASSLES (SEQ ID NO: 256)	QQANSFPYT (SEQ ID NO: 308)
HSV-AB15	SYAMH (SEQ ID NO: 16)	FMSYDGSNKKY ADSVKG (SEQ ID NO: 74)	DRGIAAGGNYY YGMMDV (SEQ ID NO: 137)	RASQSVYSYLA (SEQ ID NO: 199)	DASNRAT (SEQ ID NO: 257)	QQRSNWPPFT (SEQ ID NO: 309)
HSV-AB16	DYGMN (SEQ ID NO: 17)	WINTYIGEPYIA DSVKG (SEQ ID NO: 75)	GYRSYAMDY (SEQ ID NO: 138)	KASQNVGTNV A (SEQ ID NO: 200)	SASFLYS (SEQ ID NO: 258)	QQYNIYPLT (SEQ ID NO: 310)
HSV-AB17	SFGMH (SEQ ID NO: 18)	YISSDSSAIYYA DTVKG (SEQ ID NO: 76)	GRENIYGSRL DY (SEQ ID NO: 139)	KASQNVDTNV A (SEQ ID NO: 201)	SASYRYS (SEQ ID NO: 259)	QQYNNYPFT (SEQ ID NO: 311)
HSV-AB18	SYTMH (SEQ ID NO: 19)	FISYDGNKYY ADSVKG (SEQ ID NO: 77)	TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 140)	RASQSVGSSYL A (SEQ ID NO: 202)	GAFSRAT (SEQ ID NO: 260)	QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 312)
HSV-AB19	DYVIH (SEQ ID NO: 20)	YINPYDDDTTY NQKFKG (SEQ ID NO: 78)	RGNSYDGYFDY SMDY (SEQ ID NO: 141)	RASQNVGTAVA (SEQ ID NO: 203)	SASNRYT (SEQ ID NO: 261)	QQYTINPYMT (SEQ ID NO: 313)
HSV-AB20	DSWIH (SEQ ID NO: 21)	WISPYGGSTYY ADSVKG (SEQ ID NO: 79)	RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 142)	RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 204)	SASFLYS (SEQ ID NO: 258)	QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 314)
HSV-AB21	RYWMS (SEQ ID NO: 22)	NIKQDGSEKYY VDSVKG (SEQ ID NO: 80)	EGGWFGELAFD Y (SEQ ID NO: 143)	RASQRVSSSYL A (SEQ ID NO: 205)	DASSRAT (SEQ ID NO: 262)	QQYGSLPWT (SEQ ID NO: 315)
HSV-AB22	NSGMH (SEQ ID NO: 23)	VIWYDGSKRYY ADSVKG (SEQ ID NO: 81)	NDDY (SEQ ID NO: 144)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 206)	DASNRAT (SEQ ID NO: 257)	QQSSNWPRP (SEQ ID NO: 316)

10

20

30

40

抗体名:	HVR-H1:	HVR-H2:	HVR-H3:	HVR-L1:	HVR-L2:	HVR-L3:
		(SEQ ID NO: 81)				
HSV-AB23	NYMY (SEQ ID NO: 24)	GINPSNGGTNF NEKFKN (SEQ ID NO: 82)	RDYRFDMGFDY (SEQ ID NO: 145)	RASKGVSTSGY SYLH (SEQ ID NO: 207)	LASYLES (SEQ ID NO: 263)	QHSRDLPLT (SEQ ID NO: 317)
HSV-AB24	VYGMN (SEQ ID NO: 25)	IIWYDGDNQYY ADSVKG (SEQ ID NO: 83)	DLRTGPFDDY (SEQ ID NO: 146)	RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 208)	YASQSFS (SEQ ID NO: 264)	HQSSSLPFT (SEQ ID NO: 318)
HSV-AB25	SYNMH (SEQ ID NO: 2)	AIYPGNGDTSY NQKFKG (SEQ ID NO: 61)	VVYYSNSYWY FDV (SEQ ID NO: 147)	RASSSVSYM (SEQ ID NO: 209)	APSNLAS (SEQ ID NO: 265)	QQWSFNPP (SEQ ID NO: 319)
HSV-AB26	DYAMH (SEQ ID NO: 1)	TISWNSGSIGYA DSVKG (SEQ ID NO: 84)	DIQYGNYYYG MDV (SEQ ID NO: 148)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 206)	DASNRAT (SEQ ID NO: 257)	QQRSNWPIT (SEQ ID NO: 320)
HSV-AB27	SYNMH (SEQ ID NO: 2)	GIYPGNGDTSY NQKFKG (SEQ ID NO: 85)	YDNYAMDY (SEQ ID NO: 149)	RASSSVSYM (SEQ ID NO: 209)	ATSNLAS (SEQ ID NO: 244)	QQWTFNPPT (SEQ ID NO: 321)
HSV-AB28	DFYMN (SEQ ID NO: 26)	FIRDKAKGYTT EYNPSVKG (SEQ ID NO: 86)	EGHTAAPFDY (SEQ ID NO: 150)	KASQNIDKYL (SEQ ID NO: 210)	NTNNLQT (SEQ ID NO: 266)	LQHISRPR (SEQ ID NO: 322)
HSV-AB29	AYEMK (SEQ ID NO: 27)	VIGPSGGFTFYA DSVKG (SEQ ID NO: 87)	EGDNDAFDI (SEQ ID NO: 151)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 206)	DASNRAT (SEQ ID NO: 257)	QQRSNWPMY (SEQ ID NO: 323)
HSV-AB30	DTYIH (SEQ ID NO: 28)	RIDPANGYTKY DPKFQG (SEQ ID NO: 88)	EGYYGNYGVDY (SEQ ID NO: 152)	KTSQDINKYMA (SEQ ID NO: 211)	YTSALQP (SEQ ID NO: 267)	LQYDNLWT (SEQ ID NO: 324)
HSV-AB31	NYWIQ (SEQ ID NO: 29)	EILPGSGSTEYT ENFKD (SEQ ID NO: 89)	YFFGSSPNWYF DV (SEQ ID NO: 153)	GASENIYGALN (SEQ ID NO: 212)	GATNLAD (SEQ ID NO: 268)	QNVLNTPIT (SEQ ID NO: 325)
HSV-AB32	HDHAW (SEQ ID NO: 30)	FISYSGITNYP SLQG (SEQ ID NO: 90)	SLARTTAMDY (SEQ ID NO: 135)	QASTDISHLN (SEQ ID NO: 213)	YGSHLLS (SEQ ID NO: 269)	GQGNRLPYT (SEQ ID NO: 326)
HSV-AB33	NYWIA (SEQ ID NO: 31)	IIYPGDSDIRYSP SFQG (SEQ ID NO: 91)	HDIEGFDY (SEQ ID NO: 154)	RASQSVSSFFA (SEQ ID NO: 214)	GASSRAT (SEQ ID NO: 247)	QQYDSSAIT (SEQ ID NO: 327)
HSV-AB34	NNAIN (SEQ ID NO: 32)	GIIPMFGTAKYS QNFQG (SEQ ID NO: 92)	SRDLLLPHHA LSP (SEQ ID NO: 155)	QGDLSRYYAS (SEQ ID NO: 215)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 270)	SSRDSGNHWV (SEQ ID NO: 328)
HSV-AB35	RYWMH (SEQ ID NO: 33)	AIYPGNSDTSY NQKFE (SEQ ID NO: 93)	DYGYFDF (SEQ ID NO: 156)	SASSRSYMQ (SEQ ID NO: 216)	DTSKLAS (SEQ ID NO: 271)	HQRSSYT (SEQ ID NO: 329)
HSV-AB36	SYRMH (SEQ ID NO: 34)	YINPSTGYTEYN QKFKD (SEQ ID NO: 94)	GGGVFDY (SEQ ID NO: 157)	SASSISYMH (SEQ ID NO: 217)	TTSNLAS (SEQ ID NO: 272)	HQRSTYPLT (SEQ ID NO: 330)
HSV-AB37	DYAMT (SEQ ID NO: 35)	SISGSGGNTYY ADSVKG (SEQ ID NO: 95)	DRLSITIRPRYY GLDV (SEQ ID NO: 158)	RSSQSLLYSIGY NYLD (SEQ ID NO: 218)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 273)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 331)
HSV-AB38	NYAMN (SEQ ID NO: 36)	TISGSGGTTNYA DSVKG (SEQ ID NO: 96)	DSNWGNFDL (SEQ ID NO: 159)	KSSQSVLYRSN NRNLG (SEQ ID NO: 219)	WASTRES (SEQ ID NO: 274)	QQYYTTPYT (SEQ ID NO: 332)
HSV-AB39	DYWMQ (SEQ ID NO: 37)	TIYPGDDTGY AQKFG (SEQ ID NO: 97)	GDYYGNSLDY (SEQ ID NO: 160)	KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 220)	SASYRYI (SEQ ID NO: 275)	QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 333)
HSV-AB40	NFGMT (SEQ ID NO: 38)	GISGGGRDITYF ADSVKG (SEQ ID NO: 98)	WGNIFYDY (SEQ ID NO: 161)	RASLSINTFLN (SEQ ID NO: 221)	AASSLHG (SEQ ID NO: 276)	QQSSNTPFT (SEQ ID NO: 334)
HSV-AB41	SYDMS (SEQ ID NO: 39)	YISSGGGITYFP DTVQG (SEQ ID NO: 99)	HYFGSSGPFAY (SEQ ID NO: 162)	RASENIFYLA (SEQ ID NO: 222)	NTKTAE (SEQ ID NO: 277)	QHHYGTPT (SEQ ID NO: 335)
HSV-AB42	SNVIS (SEQ ID NO: 40)	GVIPIVDIANYA QRFKG (SEQ ID NO: 100)	TLGLVLDAMDY (SEQ ID NO: 163)	RASQSLGSSYL A (SEQ ID NO: 223)	GASSRAP (SEQ ID NO: 278)	QQYADSPIT (SEQ ID NO: 336)
HSV-AB43	DSSIN (SEQ ID NO: 41)	MIWGDGRIDYA DALKS (SEQ ID NO: 101)	DGYFPYAMDF (SEQ ID NO: 164)	RASESVDSYGQ SYMH (SEQ ID NO: 224)	LASNLES (SEQ ID NO: 279)	QQNAEDSRT (SEQ ID NO: 337)
HSV-AB44	SYWIH (SEQ ID NO: 42)	MIDPSDGETRL NQRFQG (SEQ ID NO: 102)	LKEYGNYSFY FDV (SEQ ID NO: 165)	HASQNIDVWLS (SEQ ID NO: 225)	KASNLHT (SEQ ID NO: 280)	QQAHSYPFT (SEQ ID NO: 338)
HSV-AB45	SYNMH (SEQ ID NO: 2)	YIYPGNGATNY NQKFG (SEQ ID NO: 103)	GDSVPFAY (SEQ ID NO: 166)	SAHSSVSFMH (SEQ ID NO: 226)	STSSLAS (SEQ ID NO: 281)	QQRSSFPLT (SEQ ID NO: 339)

10

20

30

40

抗体名:	HVR-H1:	HVR-H2:	HVR-H3:	HVR-L1:	HVR-L2:	HVR-L3:
HSV-AB46	SYNMH (SEQ ID NO: 2)	YIYPNGATNY NQKFQG (SEQ ID NO: 103)	GDSVPFAY (SEQ ID NO: 166)	SAHSSVSFMH (SEQ ID NO: 226)	STSSLAS (SEQ ID NO: 281)	QQRSSFPLT (SEQ ID NO: 339)
HSV-AB47	SYGMH (SEQ ID NO: 43)	IIWYDGSNKYY ADSVKG (SEQ ID NO: 104)	VATSGDFDY MDV (SEQ ID NO: 167)	RASQRISTYLA (SEQ ID NO: 227)	DASKRAT (SEQ ID NO: 282)	QQRSNWPLT (SEQ ID NO: 340)
HSV-AB48	DYGMT (SEQ ID NO: 44)	GIHWHGKRTGY ADSVKG (SEQ ID NO: 105)	GGMSTGDWFD P (SEQ ID NO: 168)	RASQSINSYLN (SEQ ID NO: 228)	VASSLQS (SEQ ID NO: 283)	QQSYSTPPIT (SEQ ID NO: 341)
HSV-AB49	NYAMS (SEQ ID NO: 45)	TISSGGSHTYYL DSVKG (SEQ ID NO: 106)	LFTGYAMDY (SEQ ID NO: 169)	TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 229)	STSNLAS (SEQ ID NO: 284)	HQYYRLPPIT (SEQ ID NO: 342)
HSV-AB50	RSAMN (SEQ ID NO: 46)	GISGSGGRTYY ADSVKG (SEQ ID NO: 107)	DSYTTSWYGG MDV (SEQ ID NO: 170)	RASQGIFSWLA (SEQ ID NO: 230)	AASSLQS (SEQ ID NO: 246)	QQANSVPIT (SEQ ID NO: 343)
HSV-AB51	NYNIH (SEQ ID NO: 47)	AIYPNGDAPY SQKFQG (SEQ ID NO: 108)	ANWDVAFAY (SEQ ID NO: 171)	KASQDIDRYMA (SEQ ID NO: 231)	DTSTLQS (SEQ ID NO: 285)	LQYDNLWT (SEQ ID NO: 324)
HSV-AB52	DYAMN (SEQ ID NO: 48)	AISGDGGSTYY ADSVKG (SEQ ID NO: 109)	DLRNTIFGVVIP DAFDI (SEQ ID NO: 172)	RASQSIRSWLA (SEQ ID NO: 232)	KASSLES (SEQ ID NO: 286)	QQYNSYSYT (SEQ ID NO: 344)
HSV-AB53	ELSIH (SEQ ID NO: 14)	GFDPEDGETIYA QKFQG (SEQ ID NO: 110)	IFGVVTNFDN (SEQ ID NO: 173)	RASQAIRNDLG (SEQ ID NO: 233)	AAFNLQS (SEQ ID NO: 287)	QQYNRYPWT (SEQ ID NO: 345)
HSV-AB54	SHFWS (SEQ ID NO: 49)	YILYTGGTSFNP SLKS (SEQ ID NO: 111)	ARSGITFTGIIVP GSFDI (SEQ ID NO: 174)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO: 190)	GASSRAT (SEQ ID NO: 247)	QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 312)
HSV-AB55	SDAMY (SEQ ID NO: 50)	VIIYDGNYY EDSVKG (SEQ ID NO: 112)	LNWDYWYLDL (SEQ ID NO: 175)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 234)	AASSLQS (SEQ ID NO: 246)	QQSYSTPPIT (SEQ ID NO: 341)
HSV-AB56	DYTMH (SEQ ID NO: 51)	GISWNSGSIGYA DSVKG (SEQ ID NO: 113)	DNSGYGHYYY GMDV (SEQ ID NO: 176)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 192)	GASTRAT (SEQ ID NO: 288)	QHYINWPLT (SEQ ID NO: 346)
HSV-AB57	DYAMH (SEQ ID NO: 1)	VISWNSDSIGYA DSVKG (SEQ ID NO: 114)	DNHYGSGSYYY YQYGMV (SEQ ID NO: 177)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 192)	GASTRAT (SEQ ID NO: 288)	QHYINWPLT (SEQ ID NO: 346)
HSV-AB58	NYNIN (SEQ ID NO: 52)	LISGSSSYIYYA DSVKG (SEQ ID NO: 115)	RTLSYYVMDV (SEQ ID NO: 178)	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 235)	AASTLQS (SEQ ID NO: 243)	QKYNAPYT (SEQ ID NO: 347)
HSV-AB59	SSYWT (SEQ ID NO: 53)	YIIYSGSSNYP SLKS (SEQ ID NO: 116)	EGNVDTTMIFD Y (SEQ ID NO: 179)	RASQGIRNDLG (SEQ ID NO: 236)	AASSLQS (SEQ ID NO: 246)	LQDFNPWT (SEQ ID NO: 348)
HSV-AB60	SFGMH (SEQ ID NO: 18)	VISFDGSIKYSV DSVKG (SEQ ID NO: 117)	DRLNYDSSGY YHYKYYGMAV (SEQ ID NO: 180)	SGSSSNIGNNYV S (SEQ ID NO: 237)	DNNKRPS (SEQ ID NO: 289)	GTWDSRLSAVV (SEQ ID NO: 349)
HSV-AB61	SSYIN (SEQ ID NO: 55)	TINPVGSTSYA QKFQG (SEQ ID NO: 118)	GGWFDY (SEQ ID NO: 181)	TGTSSDVGSYN YVN (SEQ ID NO: 238)	GVSKRPS (SEQ ID NO: 290)	GTFAGGSYYGV (SEQ ID NO: 350)
HSV-AB62	HYGMN (SEQ ID NO: 56)	WINTYTGEPTY AADFKR (SEQ ID NO: 62)	YPIYYGTSHW YFDV (SEQ ID NO: 182)	SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 188)	FTSSLHS (SEQ ID NO: 245)	QQYSTVPWT (SEQ ID NO: 297)
HSV-AB63	WYWLE (SEQ ID NO: 57)	EIDPGTFTTNYN EKFKA (SEQ ID NO: 120)	FSHFSGSNYDY FDY (SEQ ID NO: 183)	RASQSIGTNIH (SEQ ID NO: 240)	YASESIS (SEQ ID NO: 292)	QQSWSWPTT (SEQ ID NO: 352)
HSV-AB64	SGYSWN (SEQ ID NO: 58)	SITYDGSTNYA DSVKG (SEQ ID NO: 121)	GSYHFGHWHF AV (SEQ ID NO: 184)	RASQSDYDGD SYMN (SEQ ID NO: 241)	AASYLES (SEQ ID NO: 293)	QQSHEDPYT (SEQ ID NO: 353)
HSV-AB65	SYGMH (SEQ ID NO: 43)	VISYEESNRYH ADSVKG (SEQ ID NO: 122)	DGGIAAPGPDY (SEQ ID NO: 185)	RSSQSLLYSNG YNYLD (SEQ ID NO: 242)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 273)	MQARQTPFT (SEQ ID NO: 354)
HSV-AB66	DYNIH (SEQ ID NO: 54)	YIYPNNGDNGY NQKFRG (SEQ ID NO: 119)	GRLRYFDV (SEQ ID NO: 607)	RASESVDNYGH SFMH (SEQ ID NO: 239)	LASNLES (SEQ ID NO: 279)	QQYNEDPPT (SEQ ID NO: 351)
HSV-AB67	SYWMS (SEQ ID NO: 59)	NIKQDGSEKYY VDSVKG (SEQ ID NO: 80)	DRGSLYY (SEQ ID NO: 608)	RPSQGINWELA (SEQ ID NO: 610)	DASSLEQ (SEQ ID NO: 291)	QQFNYSPLT (SEQ ID NO: 612)
HSV-AB68	SYAMS (SEQ ID NO: 605)	GIIPFGTVNYA QKFQG (SEQ ID NO: 606)	RRGAKFDY (SEQ ID NO: 609)	SGSTSNIGSHYV V (SEQ ID NO: 611)	RNHQRPS (SEQ ID NO: 294)	AVWDDTLGWV V (SEQ ID NO: 613)

10

20

30

40

50

【0110】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 1の配列を含むHVR-H1、SEQ ID NO: 60の配列を含むHVR-H2及びSEQ ID NO: 123の配列を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 2の配列を含むHVR-H1、SEQ ID NO: 61の配列を含むHVR-H2及びSEQ ID NO: 124の配列を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域を含む

む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 3の配列を含むHVR-H1、SEQ ID NO: 62の配列を含むHVR-H2及びSEQ ID NO: 125の配列を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域を含む抗体をコードする。

【0111】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 186の配列を含むHVR-L1、SEQ ID NO: 243の配列を含むHVR-L2及びSEQ ID NO: 295の配列を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 187の配列を含むHVR-L1、SEQ ID NO: 244の配列を含むHVR-L2及びSEQ ID NO: 296の配列を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 188の配列を含むHVR-L1、SEQ ID NO: 245の配列を含むHVR-L2及びSEQ ID NO: 2297の配列を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。

【0112】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 1の配列を含むHVR-H1、SEQ ID NO: 60の配列を含むHVR-H2、SEQ ID NO: 123の配列を含むHVR-H3、SEQ ID NO: 186の配列を含むHVR-L1、SEQ ID NO: 243の配列を含むHVR-L2及びSEQ ID NO: 295の配列を含むHVR-L3を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 2の配列を含むHVR-H1、SEQ ID NO: 61の配列を含むHVR-H2、SEQ ID NO: 124の配列を含むHVR-H3、SEQ ID NO: 187の配列を含むHVR-L1、SEQ ID NO: 244の配列を含むHVR-L2及びSEQ ID NO: 296の配列を含むHVR-L3を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 3の配列を含むHVR-H1、SEQ ID NO: 62の配列を含むHVR-H2、SEQ ID NO: 125の配列を含むHVR-H3、SEQ ID NO: 188の配列を含むHVR-L1、SEQ ID NO: 245の配列を含むHVR-L2及びSEQ ID NO: 297の配列を含むHVR-L3を含む抗体をコードする。

【0113】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの重鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 355～419またはSEQ ID NO: 614～865から選択される配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む重鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 355～419またはSEQ ID NO: 614～865から選択される配列を含む重鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、表2に示す抗体のいずれかの重鎖可変領域を含む抗体をコードする。

【0114】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 420～482またはSEQ ID NO: 866～1116から選択される配列に対

して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 420~482またはSEQ ID NO: 866~1116から選択される配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、表2に示す抗体のいずれかの軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。

【0115】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、本明細書に記載のまたは当該技術分野において既知の抗体のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 355~419またはSEQ ID NO: 614~865から選択される配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む重鎖可変領域、及びSEQ ID NO: 420~482またはSEQ ID NO: 866~1116から選択される配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 355~419またはSEQ ID NO: 614~865から選択される配列を含む重鎖可変領域、及びSEQ ID NO: 420~482またはSEQ ID NO: 866~1116から選択される配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、表2に示す抗体のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を各々独立して有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、表2に示す抗体のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。

【0116】

(表2) 例示的な抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域

抗体名:	VH:	VL:
HSV-AB1	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSATWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTILTVSS (SEQ ID NO: 355)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLA WYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQRYNRPAPYTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 420)
HSV-AB2	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFKQKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRFSGSGSGTS

10

20

30

40

抗体名:	VH:	VL:
	TSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA (SEQ ID NO: 356)	YSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 421)
HSV-AB3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVRQAPGKGLEWVGVWINTYTGTEPTAADFRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHYGGSSHWYFDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 357)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYQSTVPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 422)
HSV-AB4	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGKGLDWIGIMSPVDSIRYSPSFQGVMTSDVKSITAYLQWNSLKASDTAMYCARRRPQGQYDFWVGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 358)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYNIYPYTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 423)
HSV-AB5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAANQDGESEKYYVGSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYDILTDYYIHYWYFDLWGRGLTVTVSS (SEQ ID NO: 359)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQYSSPCTFGQGT RLEIK (SEQ ID NO: 424)
HSV-AB6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYSTFYHIIHWVRQAPGQGLEWMGVINPMYGTDDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARYDYFTGTGVYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 360)	DIVMTQTPSLSLVTPGQPASISCRSSRLVHSRGN TYLHWYLVKPGQSPQLLIYKVSNRFIGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQSTHLPFTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 425)
HSV-AB7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTRYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYSGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARRQLYFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 361)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLA WYQQKPGQAPRLIYDASTRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCQYDNWPLTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO: 426)
HSV-AB8	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTRYSPSFQGVTTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARWYKPFDFWVGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 362)	QSVLTQPPSVSGAPGQRTVITCTGSSSNIGSGYDV HWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVDPDRFSGSGSGTSASLAITGLQSEADYYCASWTDGLSLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 427)
HSV-AB9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFITDQTIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 363)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASRDVAIAVA WYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGRTDFTLTISLQPEDVADYFCHQYSSPYTFGSGT KLEIK (SEQ ID NO: 428)
HSV-AB10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYIFITYWMTWVRQAPGQGLEWMGQIFPASGSADYNEKFEGRVIMTDTSTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARGGGGFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 364)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRTSENIYSYLA WYQQKPGKAPKLLIYNKTLAEVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHHYGPFTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 429)
HSV-AB11	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCLVSGFIFSNHWMNWVRQSPGKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDNSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYGSTYDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 365)	DILLTQSPAILSVSPGERVVSFSCRASQFVGGSSHWYQRTNGSPRLIYKASEMSGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQQSHSWPFTFGSGTNLEVK (SEQ ID NO: 430)
HSV-AB12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYLTSLSIHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEENEIVYQRFQGRVTMTEDTSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCAIVGSFSLTLGLWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 366)	QSVLTQPPSVSGAPGQRTVITCTGSGSNIGAPYDVSWYQQLPGTAPKLLIYHNNKPSGVDPDRFSGSGSGTSASLAITGLQAEDEADYYCATVEAGLSGVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 431)
HSV-AB13	EVQLQESGPGLVRPSTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGKGLEWVYISYSGITTYNPSLKSRLVSLSSVTAA DTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 367)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQDISYLN WYQQKPGKAPKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDIATYYCQQGNLTPYTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 432)
HSV-AB14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGYADSVKGRFTISRDNKNSLFLQMNSLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 368)	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITTCRASQGISWLA WYQQKPGKAPKLLIYGASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFASYYCQQAANSFPYTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 433)
HSV-AB15	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFISSYAMHWVRQAPGNLEWVAFMSYDGSNNKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 369)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLA WYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGT KVDIK (SEQ ID NO: 434)
HSV-AB16	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYVFTDYGMNWVRQAPGKGLEWMGVWINTYIGEPYADSVKGRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYRSYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 370)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQNVGTNVA WYQQKPGKAPKALIIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYNIYPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 435)
HSV-AB17	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFGMHVVRQAPGKGLEWVAIYSSDSSAIYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRGRENIIYGSRLDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 371)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQNVGTNVA WYQQKPGKAPKALIIYASRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYNNYPTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 436)
HSV-AB18	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 372)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSSYLA WYQQKPGQAPRLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQYSSPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 437)
HSV-AB19	QVQLQESGPGLVRPSTLSLTCTASGYTFITDYIHWVKQPPGRGLEWIGYINPYDDDTTYNQKFKGRVTMLVDTSSNTAYLRLSSVT AEDTAVYYCARRGNSYDGYFDYSMDYWGSGTPVTVSS (SEQ ID NO: 373)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQNVGTAVA WLQQTGKAPKLLIYASNRITGVPSRFSGSGSGTDYTFISSLQPEDIATYYCQYTNYPYTFGQGT KTVQIK (SEQ ID NO: 438)

10

20

30

40

抗体名:	VH:	VL:
HSV-AB20	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHVVRQAPGKGLEWVAVISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFYDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 374)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSDTDFLTITSLQPEDFATYYCQQLYHPATFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 439)
HSV-AB21	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 375)	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSDTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQLYGLPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 440)
HSV-AB22	QVQLVESGGGVVQPGRLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 376)	EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGT DFTLTISLLEPEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 441)
HSV-AB23	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFYDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 377)	EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLESQVPAFSGSGSGTDFLTITSLLEPEDFAVYYCQHSRDLP LTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO: 442)
HSV-AB24	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGLEWVAIWDGDNQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCARDLRTGPFYDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 378)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGT DFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 443)
HSV-AB25	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVGAIPNGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVYYNSYWFYDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 379)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPLIYAPSNLASGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQWSEFNPTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 444)
HSV-AB26	EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 380)	EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGT DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRNWPITFGQGT RL EIK (SEQ ID NO: 445)
HSV-AB27	QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQGLEWIGGIYPNGDTSYNQKFKGKATLTVGKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARYDYNAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 381)	QIVLSQSPAILASAPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWYATSNLASGVPAFSGSGSGT SYSTISRVEAEDAATYYCQWTFNPTFGGGTR LEIK (SEQ ID NO: 446)
HSV-AB28	QVQLQESGGLVLRPSQTLSTCTVSGFTFTDFYMNWVRQPPGRGLEWIGFIRDKAKGYTTEYNPSVKGRVTMLVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCAREGHTAAPFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 382)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKASQNDIKYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCLQHISRPRTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 447)
HSV-AB29	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGSGGFTFYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDADFIDWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 383)	DIQMTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGT DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRNWPMTYFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 448)
HSV-AB30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNIKDTYIHWVRQAPGQRLWEMGRIDPANGYTKYDPKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCAREGYGNYGVYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 384)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKTSQDINKYMAWYQQTPGKAPRLLIHYTSALQPGIPSRFSGSGSGT RDYTFITISLQPEDATYYCLQYDNLWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 449)
HSV-AB31	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEY TENFKDRVTMTDSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 385)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCGASENIYGALN WYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQNVNLNTP LTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 450)
HSV-AB32	QVQLQESGGLVLPKSETLSLTCVSGHSISHDHAWSWVRQPPGEGLEWIGFISYSGITNYPNLSLQGRVTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGEGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 386)	DIQMTQSPSSLSASVGDSTTTTCQASTDISHLN WYQQKPGKAPELLIYYGSHLLSGVPSRFSGSGSGT DFTFTISLEAEDAATYYCQGNRLPYTFGQGT KVEIE (SEQ ID NO: 451)
HSV-AB33	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKGLSEMGIIYPGDSDIRYSPSFQGVVTSADKSITTA YLQWSSSLKASDTAMYYCARHDIEGFYDWGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 387)	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSSFFA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLEPEDFAVYYCQQLYDSSAITFGQGT RL EIK (SEQ ID NO: 452)
HSV-AB34	QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGTFNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGASMELSSLRSED TAVYYCARSRDL LFP HHALSPWGRGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 388)	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDLSRYYAS WYQQKPGQAPVLIYVGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADY YCSRSDSSGNHWVFGGTELTVL (SEQ ID NO: 453)
HSV-AB35	QLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKORPGQGLEWIGAIYPGNSDTSYNQKFKGAKLTAVTASTAYMELSSLTHEDSAVYYCSRDYGY YDFWQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 389)	QIVSTQSPAIMSAPGEKVTMTCSASSRSYMQWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPAFSGSGSGT SYSLTSSMEAEDAATYYCHQRSSYTFGGGT KLEIK (SEQ ID NO: 454)
HSV-AB36	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTSYRMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 390)	DIQMTQSPSTLSASVGDRTTITCSASSISYMH WYQQKPGKAPKLLIYTNNLASGVPAFSGSGSGT EFTLTISLQPDDFATYYCHQRSTYPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 455)
HSV-AB37	EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRDYAMTWVRQAPGKGLEWVSSISGSGGNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR	DIVMTQSPSLPVP TPGEPAISCRSSQSLLYSIGYN YLDWY LQKSGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGS

10

20

30

40

抗体名:	VH:	VL:
	AEDTAVYYCAKDRLSITIRPRYYGLDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 391)	GSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQALQTPYTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO: 456)
HSV-AB38	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNYYAMNWVRQAPG KGLDWVSTISGSGGTTNYSVSKGRFTISRDNSSKHTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDSNWNFDFLWGRGLTVTVSS (SEQ ID NO: 392)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSN NRNFLGWYQKPGQPPNLLIYWASTRESGVDPDR FSGSGSGTDFTLTISSLAEDVAVYYCQYYTTP YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 457)
HSV-AB39	QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTIDYWMQVWKQRPQ GLEWIGTIYPGDDGTGYAQKFQGKATLTADKSSKTYVMHLSS LASEDSAVYYCARGDYSGNSLDYWGQGSTVTVSS (SEQ ID NO: 393)	DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVA WYQKPGKQSPRRLIYASRYIGVDPDRFTGSGAG TDFTLTISSVQAEDLAVYYCQHHYSPPYTFGGGT KLEIK (SEQ ID NO: 458)
HSV-AB40	EVQLLESQGVVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGK GLEWVSGISGGGRDITYFADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLK GEDTAVYYCVKWNIFYDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 394)	DIQMTQSPSSLSASVGDSTITTCRASLSINTFLNW YQKPGKAPNLLIYAASSLHGVPSRFSGSGSGT DFTLTIRTLQPEDFATYYCQSSNTPFTFGPGTVV DFR (SEQ ID NO: 459)
HSV-AB41	EVQLQESGGVLVVKPGGSLKLSAASGTFSSYDMSWVRQTPEK RLEWVAYISSGGGITYFPDVTQGRFTVSRDANKNTLYLQMNSL KSEDTAIYYCAAHYFGSSGPFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 395)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIFSYLAW YQKQKQKSPQLLVYNTKTLAEGVPSRFSGSGSG TQFSLKINSLQPEDFGSYCQHYYGTPFTFGSGT KLEIK (SEQ ID NO: 460)
HSV-AB42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSNVISWVRQAPGQ GLEWVGIVPVDIANYAQRFKGRVTITADESTSTYMLSSLRSED TAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 396)	ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLA WYQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYADSPITFGQGT RLEIK (SEQ ID NO: 461)
HSV-AB43	EVQLKESGGLVAPGGSLITCTVSGFSLTDSINWVRQPPGKGL EWLGMWGDGRIDYADALKSRLSISKSSKQVLEMTSLRTDD TATYYCARDGYFPYAMDFWGQGSTVTVSS (SEQ ID NO: 397)	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESDSYGQS YMHWYQKQAGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSG SGRSTDFTLTIDPVQAEDATYYCQNAEDSRFT FGGTKLEIK (SEQ ID NO: 462)
HSV-AB44	QVQLQSGGPELVKPGASVKISCKASGYFTSYWIIHWIKQRPQG LEWIGMIDPSDGETRLNQRFGQKATLTVDSTSTAYMQLRSPTS EDSAVYYCTRLKEYGNYDSFYFDVWGAGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 398)	DIQMTQSPASLSVSGDITITLCHASQNDVWLS WFQKPGNIPKLLIYKASNLTGVPSRFSGSGSG TGFTLTISLQPEDATYYCQQAHSYPFTFGGGTK LEIK (SEQ ID NO: 463)
HSV-AB45	QAQLQVSGAEVVKPGASVKMSCKASGYFTSYNMHWVKQTPG QGLEWIGYIYPNGATNYNQKFQGKATLTADTSSSTAYMQISL TSEDSAVYFCARGDSVPFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 399)	EIVLTQSPATMSASPGERVITTCASHSVFSFMHW FQKPGTSPKLIWYSTSLASGVPARFSGSGSGT SYSLTISSMEAEDAATYYCQQRSSFLTFGAGTK LELK (SEQ ID NO: 464)
HSV-AB46	QAQLQVSGAEVVKPGASVKMSCKASGYFTSYNMHWVKQTPG QGLEWIGYIYPNGATNYNQKFQGKATLTADPSSSTAYMQISL TSEDSAVYFCARGDSVPFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 400)	EIVLTQSPATMSASPGERVITTCASHSVFSFMHW FQKPGTSPKLIWYSTSLASGVPARFSGSGSGT SYSLTISSMEAEDAATYYCQQRSSFLTFGAGTK LELK (SEQ ID NO: 464)
HSV-AB47	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCVAGSFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTQYLQMNSL RAEDTAVYYCASVATSGDFDYGMVDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 401)	EIVLTQSPATLSLSPGERITLSCRASQRISTYLA WYQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGT GFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO: 465)
HSV-AB48	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMTWVRQAPG RGLWVSGIHWGKRTGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LKGEDTALYHCVRGGMSTGDWFDWPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 402)	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQINSYLNW YQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISNLQPEDFATYYCQSYSTPITFGQGT RLEIK (SEQ ID NO: 466)
HSV-AB49	EVMLVESGGALVVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQIPEK RLEWVATISSGGSHYYLDSVKGRFTISRDNARDTLYLQMSSLR SEDTALYYCARLFTGYAMDYWGQGSTVTVSS (SEQ ID NO: 403)	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSVSSSYLH WYQKPGSSPKLIWYSTSNLASGVPARFSGSGSG TFYSLTISSMEAEDDATYYCHQYYRLPITFGAG TKLEIK (SEQ ID NO: 467)
HSV-AB50	EVQLVESGGNLEQPGGSLRLSCTASGFTFSRSMNWVRAPGK GLEWVSGISGSGGRITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLS AEDTAAYYCAKDSYTTSWYGGMDVWGHGTTVTVSS (SEQ ID NO: 404)	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITTCRASQGFSLWA WYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFAIYYCQANSVPITFGQGT RLEIK (SEQ ID NO: 468)
HSV-AB51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYIFTNYYNIHWVKKSPGQ GLEWIGAIYPNGDAPYSQKFQGKATLTADTSTTYMELSSLR SEDTAVYYCVANWDVAFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 405)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCKASQDIDRYMA WYQDKPGKAPRLLIHDSTLQSGVPSRFSGSGSG RDTYTLTISNLEPEDFATYYCLQYDNLWTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO: 469)
HSV-AB52	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMNWVRQGPQK GLEWVSAISGDGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAFFYCAKDLRNTIFGVVIPAFAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 406)	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVITTCRASQSIRSWLA WYQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISLQPDFAIYYCQYNSYSYTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 470)
HSV-AB53	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGFTLTELHWRQAPGK GLEWVGDFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSDTAYMELTSL RSEDTAVYYCSTIFGVVTFNFDNWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 407)	DIQMTQSPSSLSASAGDRVTITTCRASQAIRNDLG WYQKPGKAPKRLIYAANLQSGVPSRFSGSGSG GTEFTLTISLQPEDLASYYCQYNNRYPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 471)
HSV-AB54	QVQLQESGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSFSSHFWWRQPPGKGL EWIGYILYTGTSFNPVSLKSRVSMVSGTSKNQFSLKSSVTAADT AVYYCARARSGITFTGIHVPGSFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 408)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGSPPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 472)

10

20

30

40

抗体名:	VH:	VL:
HSV-AB55	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCVASFSTSSDAMYVWRQAPGKGLEWVAVIYDGNYYQYEDSVKGRFTISRDNSTQLDLQMNSLRVDDTAVYFCARLNWDYWYLDLWGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 409)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISSYLNWYQKQPGKAPKLLIYAASLSQSGVPSRFGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQYSSTPTTFGGQGTLEIK (SEQ ID NO: 473)
HSV-AB56	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRLSCAASGFTFDDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDNAKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDNSGYGHYYYGMDVWGQGTITVTVAS (SEQ ID NO: 410)	AEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKQPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYINWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 474)
HSV-AB57	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRLSCVASFSTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSVISWNSDSIGYADSVKGRFTISRDNAKSLYLQMHSRLRAEDTALYYCAKDNYHSGSYYYYYQYGMVDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 411)	AEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKQPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYINWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 474)
HSV-AB58	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRNYNINWVRQAPGKGLEWVSLISGSSSYIYADSVKGRFTVSRDNAKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRTLSTYYVMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 412)	DIQVTQSPSPLSASVGDRTTTCRASQGISNYLAWYQKQPGRVPLLIIAASLTQSGVPSRFGSGSGTDFLTITSSLQPEDVATYYCQKYNAPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 475)
HSV-AB59	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPGKGLIEWIGYIYSGSNYNPSLKRATISVDTSKQFSLKSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTIFDYWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 413)	AIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGIKNDLGLWYQKQPGKAPKLLIIAASLSQSGVPSRFAGRSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 476)
HSV-AB60	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSFGMHVWRQAPGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTFLQLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 414)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVITISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSTLTGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGTKLTVL (SEQ ID NO: 477)
HSV-AB61	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSSYNWVRQAPGQGLEWMGTINPVSSTSYAQKFQGRVIMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARGGWFDYWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 415)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLLMIYGVSKRPSGVSNRFGSGKSGNTASTLISGLQAEDADYYCGTFAGGSYYGVFGGGLTKLTVL (SEQ ID NO: 478)
HSV-AB62	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPYYGTSHWYFDVWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 416)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTTCASQDISNYLNWYQKQPGKAPKLVLYFTSLHSGVPSRFGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 479)
HSV-AB63	QVQLVQSGAEVMPKPGSSVKVCKASGYTFSWYVLEWVRQAPGHGLEWMGEIDPGTFTTNYNEKFKARVIFTADTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARFSHFSGSNYDYFDYWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 417)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGTNIHWYQKQPGQAPRLLIYYASESISGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQSSWSWPTTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 480)
HSV-AB64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWVRQAPGKGLEWVASITYDGSNTYADSVKGRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCARFGSHYFGHWFAVWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 418)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSVDDYDGYMWNWYQKQPGKAPKLLIYAASYLESQVPSRFGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQSHEDPYTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 481)
HSV-AB65	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEENRYHADSVKGRFTISRDNKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGIAAPGPDYWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 419)	DIVMTQSPSLSTVTPGEPASISCRSSQSLSYNGYNLDWYLVQKPGQSPQVLISLGSNRAQVDRFSGSGTDFLTIKISRVEAEDVGVYYCMQARQPTFTFGPGTKVDIR (SEQ ID NO: 482)
HSV-AB66	EVQLQQSGPELVKPGASVRMSCKASGYTFTDYNHVVVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGDNGYNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARGRLRYFDVWGTTTITVTVSS (SEQ ID NO: 614)	NIVLTQSPASLASVSLGQRATISCRASESDNYGHSMFWHYQKQPGKAPKLLIYASNLNLSGVPARFSGSGSRDFTLTLDPEADDAATYYCQQYNEDPPTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 866)
HSV-AB67	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGLSYVWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 615)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTTTCRPSQGINWELAWYQKQPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQFNYSPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 867)
HSV-AB68	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASEGTFSSYAMWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTVNYAQKFQGRVIMTRDTSITVYMELSSLRSDDTAVYYCARRRGAKFYDWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 616)	SYVLTPQPSASGTPGQSVITISCSGSGTSGNIGSHYVWYQQLPGTAPRLLIYRNHRQPSGVDPRLSGSKSGTASLASLAIGLRSEADYYCAVWDDTLSGWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 868)
HSV-AB69	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGVYIPGDSYTRYSPSQGQVTISADKSISTAYLQWSSLLKASDTAMYVCARMPNWGSLDHWGQGTILTVTVSS (SEQ ID NO: 1117)	EIVLTQSPGTLSTSPGERATLSCRASQSISSSYLAWYQKQPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTITSLRLEPDAFVYYCQQYASIFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 1118)

10

20

30

【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 355の配列を含む重鎖可変領域及びSEQ ID NO: 420の配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 356の配列を含む重鎖可変領域及びSEQ ID NO: 421の配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 357の配列を含む重鎖可変領域及びSEQ ID NO: 422の配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体をコードする。

【 0 1 1 8 】

抗体をコードする本開示のポリヌクレオチドは、追加のコード配列及び非コード配列をさらにコードし得る。追加のコード配列及び非コード配列の例には、追加のポリペプチドタグ（例えば、融合タンパク質を産生するために抗体にインフレイムでコードされたポリペプチドタグ）、イントロン（例えば、天然イントロン、改変イントロンまたは異種イン

40

50

トロン)、5'UTR及び／または3'UTR(例えば、天然、改変、または異種の5'UTR及び／または3'UTR)などをコードする配列が含まれ得るが、これらに限定されない。好適なポリペプチドタグの例には、精製タグ(例えば、hisタグ、flagタグ、マルトース結合タンパク質及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼタグ)、測光的に検出され得るタグなどの検出タグ(例えば、緑色蛍光タンパク質または赤色蛍光タンパク質など)、ならびに検出可能な酵素活性を有するタグ(例えば、アルカリホスファターゼなど)、分泌配列、シグナル配列、リーダー配列及び／または安定化配列を含有するタグ、プロテアーゼ切断部位(例えば、フーリン切断部位、TEV切断部位、トロンビン切断部位など)などの任意の組み合わせなどが含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、5'UTR及び／または3'UTRは、ポリヌクレオチドの安定性、局在化及び／または翻訳効率を向上させる。いくつかの実施形態では、5'UTR及び／または3'UTRは、タンパク質発現のレベル及び／または持続時間を改善させる。いくつかの実施形態では、5'UTR及び／または3'UTRは、オフターゲット発現を阻止または低減させ得る(例えば、細胞周期の特定の時期、特定の発生段階などで、特定の細胞タイプ(例えば、神経細胞)における発現を阻害する)エレメント(例えば、1つ以上のmiRNA結合部位など)を含む。いくつかの実施形態では、5'UTR及び／または3'UTRは、特定の細胞タイプにおける抗体発現を増強させ得るエレメント(例えば、1つ以上のmiRNA結合部位など)を含む。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、コードされた抗体のN末端において、リーダー配列、シグナル配列及び／または分泌配列を(インフレームで)コードする。当該技術分野において既知の任意のリーダー配列、シグナル配列及び／または分泌配列を、本開示のポリヌクレオチドによってコードすることができ、それらとしては、例えば、天然抗体シグナル配列(例えば、Retter I et al. VBASE2, an integrative V gene database. Nucleic Acids Res. 2005 Jan 1; 33:D671-4に記載されている抗体リーダー配列のいずれか)、または異種シグナル配列もしくは合成シグナル配列(例えば、von Heijne G. (1983) Patterns of amino acids near signal-sequence cleavage sites. Eur J Biochem 133(1) 17-21、Martoglio B. and Dobberstein B. (1998) Signal sequences: More than just greasy peptides. Trends Cell Biol 8(10), 410-5、Hegde R. S. and Bernstein H. D. (2006) The surprising complexity of signal sequences. Trends Biochem Sci 31(10), 563-71、Kapp K., Schrempf S., Lemberg M. K. and Dobberstein B. (2009) Post-Targeting Functions of Signal Peptides. Chapter in: Protein Transport into the Endoplasmic Reticulum, Landes Bioscience、及びwww.signalpeptide.deに開示されている配列を参照されたい)が含まれる。例示的な分泌配列には、ヒトCD33リーダー配列

20

30

40

(MPLLLLLPLLWAGALA, SEQ ID NO: 483)

、ヒトIL2リーダー配列

(MYRMQLLSIALSLALVTNS, SEQ ID NO: 484)

、ヒト組織プラスミノゲン活性化因子リーダー配列

(MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSP, SEQ ID NO: 485)

、ヒト抗体リーダー配列(表3A~表3C)及び合成セクレコン(secretion)リーダー配列

(MWWRLWWLLLLLLLLLWPMVWA, SEQ ID NO: 486)

50

が含まれる。

【0120】

(表3A) ヒト抗体重鎖リーダー配列

リーダー配列：	SEQ ID NO:	リーダー配列：	SEQ ID NO:
MDWTWRILFLVAAATGAHS	487	MDCTWRILFLVAAATGTHA	501
MDWTWRVFCLLAVAPGAHS	488	MDTLCYTLLLLTTPSWVLS	502
MEFGLSWVFLVAIKGVQC	489	MELGLRWVFLVAILEGVQC	503
MEFGLSWVFLVALLRGVQC	490	MTEFGLSWVFLVAIFKGVQC	504
MEFGLSWVFLVAILKGVQC	491	MGSTAILALLLAVLQGVCS	505
MSVSFLIFLPVLGPGVLS	492	MDTLCSTLLLLTTPSWVLS	506
MDWTWSILFLVAAPTGAHS	493	MEFGLSWIFLAAILKGVQC	507
MEFWLSWVFLVAILKGVQC	494	MDWTWRILFLVAAATDAYS	508
MDWTWRILFLVAAATSAHS	495	MELGLSWIFLLAILKGVQC	509
MDWIWRILFLVGAATGAHS	496	MEFGLSWLFLVAILKGVQC	510
MELGLSWVFLVAILEGVQC	497	MEFGLSWVFLVVILQGVQC	511
MELGLCWVFLVAILEGVQC	498	MGSTAILGLLLAVLQGVCA	512
MKHLWFFLLLVAAPRWVLP	499	MKHLWFFLLLVAAPRWVLS	513
MKHLWFFLLLWCQLPDVGVS	500		

【0121】

(表3B) ヒト抗体軽鎖（カッパ）リーダー配列

リーダー配列：	SEQ ID NO:	リーダー配列：	SEQ ID NO:
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC	514	MRLPAQLLGLLMLWVPGSSE	527
MDMRVPAQLLGLLLQLWLSGARC	515	MRLPAQLLGLLMLWVPGSSG	528
MDMRVPAQLLGLLLLWLSGARC	516	MRLPAQLLGLLMLWIPGSSA	529
MDMRVPAQLLGLLLLWLPDTRC	517	MRLPAQLLGLLMLWVSGSSG	530
MDMRVPAQLLGLLLLWFPGARC	518	MRLLAQLLGLLMLWVPGSSG	531
MDMRVLAQLLGLLLLCPFGARC	519	METPAQLLFLLLLWLPDITG	532
MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRC	520	MEAPAQLLFLLLLWLPDITG	533
MDMRVPAQLLGLLLLWFPGARC	521	MEAPAQLLFLLLLWLTDITG	534
MRVPAQLLGLLLLWLPGARC	522	MEPWKPQHSFFLLLWLPDITG	535
MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC	523	MVLQQTQVFISLLWISGAYG	536
MDMRVPAQLLGLLLLWLPGAKC	524	MGSQVHLLSFLLLWISDTRA	537
MRLPAQLLGLLMLWVPGSSE	525	MLPSQLIGFLLLWVPASRG	538
MVSPQLFLRLLLWVPASRG	526		

【0122】

(表3C) ヒト抗体軽鎖（ラムダ）リーダー配列

リーダー配列：	SEQ ID NO:	リーダー配列：	SEQ ID NO:
MAWSPFLTLTHCAGSWA	539	MAWIPLLLPLLTLCGTSEA	553
MAWSPLLLTLAHCTGWSA	540	MAWIPLLLPLLILCTVSVA	554
MASFPLLLTLTHCAGSWA	541	MAWVSFYLLPHFSTGLCA	555
MAGFPLLLTLTHCAGSWA	542	MAWTQLLLLFPLLLHWTGSL	556
MTCSPLLLTLIHCTGWSA	543	MAWTPLLFLTLLHCTGSL	557
MAWALLLSLLTQGTGWSA	544	MAWTPLLLLLSHCTGSL	558
MAWALLLSLLTQGTGWSA	545	MAWTPLLLLFLSHCTGSL	559
MAWALLLSLLTQDTGWSA	546	MAWTLVVLLSHCTGSL	560
MAWIPLFGVLAYCTGSVA	547	MAWAPLLLTLAHCTGWSA	561
MAWTALLSLLAHFTGSVA	548	MAWTPFLFLTCCPGSNS	562
MAWTPLLPLLTFTCTVSEA	549	MAWMMLLLGLLAYGSGVDS	563
MAWTPWLTLTLCTGVS	550	MAWAPLLLTLSSLTGSL	564
MAWTVLLGLLSHCTGVS	551	MPWALLLTLLTHSAVSVV	565
MAWATLLPLLNLYTGSIA	552		

【0123】

いくつかの実施形態では、抗体をコードする本開示のポリヌクレオチドは、1つ以上（例えば、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、10以上など）の調節配列に作動可能に連結されている。「調節配列」という用語は、エンハンサー、インシュレーター、プロモーター及び他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含み得る。当該技術分野において既知の任意の好適なエンハンサー（複数可）を使用す

ることができ、それらとしては、例えば、哺乳動物遺伝子（例えば、グロビン、エラスターゼ、アルブミン、 α -フェトプロテイン、インスリンなど）由来のエンハンサー配列、真核細胞ウイルス由来のエンハンサー配列（例えば、複製起点の後側にある（b p 1 0 0 ~ 2 7 0）S V 4 0 エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、複製起点の後側にあるポリオーマエンハンサー、アデノウイルスエンハンサーなど）及びそれらの任意の組み合わせが含まれる。当該技術分野において既知の任意の好適なインシュレーター（複数可）を使用することができ、それらとしては、例えば、H S V クロマチン境界（C T R L / C T C F 結合 / インシュレーター）エレメント C T R L 1 及び / または C T R L 2、ニワトリ高感受性部位 4 インシュレーター（c H S 4）、ヒト H N R P A 2 B 1 - C B X 3 ユビキタスクロマチンオープニングエレメント（U C O E）、ヒトインターフェロンベータ遺伝子（I F N B 1）由来のスキファールド / マトリックス結合領域（S / M A R）ならびにそれらの任意の組み合わせが含まれる。当該技術分野において既知の任意の好適なプロモーター（例えば、哺乳動物宿主細胞における転写に好適なプロモーター）を使用することができ、それらとしては、例えば、ウイルス（例えば、ポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス（アデノウイルス 2 など）、ウシパピローマウイルス、トリ肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、B 型肝炎ウイルス、シミアンウイルス 4 0（S V 4 0）など）のゲノムから得られたプロモーター、異種の哺乳動物遺伝子由来のプロモーター（例えば、アクチンプロモーター（例えば、 β -アクチンプロモーター）、ユビキチンプロモーター（例えば、ユビキチン C（U b C）プロモーター）、ホスホグリセリン酸キナーゼ（P G）プロモーター、免疫グロブリンプロモーター、熱ショックプロモーター由来など）、同種の哺乳動物遺伝子由来のプロモーター（例えば、天然ヒト免疫グロブリンプロモーター）、合成プロモーター（C A G G プロモーターなど）、及びそれらの任意の組み合わせ（ただし、そのようなプロモーターが宿主細胞と適合する場合に限る）が含まれる。調節配列は、核酸の構成的発現を指示するもの、ならびに組織特異的な調節配列及び / または誘導性配列もしくは抑制性配列を含み得る。

【0124】

いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、1 つ以上の異種プロモーターに作動可能に連結されている。いくつかの実施形態では、1 つ以上の異種プロモーターは、構成的プロモーター、組織特異的プロモーター、時間的プロモーター、空間的プロモーター、誘導性プロモーター及び抑制性プロモーターのうちの 1 つ以上である。いくつかの実施形態では、1 つ以上の異種プロモーターは、ヒトサイトメガロウイルス（H C M V）前初期プロモーター、ヒト伸長因子-1（E F 1）プロモーター、ヒト β -アクチンプロモーター、ヒト U b C プロモーター、ヒト P G K プロモーター、ヒト免疫グロブリンプロモーター、合成 C A G G プロモーター及びそれらの任意の組み合わせのうちの 1 つ以上である。いくつかの実施形態では、抗体をコードする本開示のポリヌクレオチドは、H C M V プロモーターに作動可能に連結されている。

【0125】

いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、コラーゲンアルファ-1（V I I）鎖ポリペプチド（C O L 7）のコード配列（例えば、それをコードする導入遺伝子のコード配列）を含まない。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、リシルヒドロキシラーゼ 3 ポリペプチド（L H 3）のコード配列（例えば、それをコードする導入遺伝子のコード配列）を含まない。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、ケラチン I 型細胞骨格 1 7 ポリペプチド（K R T 1 7）のコード配列（例えば、それをコードする導入遺伝子のコード配列）を含まない。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、トランスグルタミナーゼ（T G M）ポリペプチド（例えば、ヒト T G M 1 ポリペプチドなどのヒトトランスグルタミナーゼポリペプチド）のコード配列（例えば、それをコードする導入遺伝子のコード配列）を含まない。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、化粧用タンパク質（例えば、コラーゲンタンパク質、フィブロネクチン、エラスチン、ルミカン、ビトロネクチン / ビトロネクチン受容体

、ラミニン、神経調節物質、フィブリリン、付加的な皮膚細胞外マトリックスタンパク質など）のコード配列（例えば、それらをコードする導入遺伝子のコード配列）を含まない。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、コラーゲンアルファ-1（V I I）鎖ポリペプチド、リシルヒドロキシラーゼ3ポリペプチド、ケラチンI型細胞骨格17ポリペプチド及び／またはそれらの任意のキメラポリペプチドのコード配列（例えば、それらをコードする導入遺伝子のコード配列）を含まない。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、コラーゲンアルファ-1（V I I）鎖ポリペプチド、リシルヒドロキシラーゼ3ポリペプチド、ケラチンI型細胞骨格17ポリペプチド、トランスグルタミナーゼ（T G M）ポリペプチド（例えば、ヒトT G M 1ポリペプチドなどのヒトトランスグルタミナーゼポリペプチド）、化粧用タンパク質及び／またはそれらの任意のキメラポリペプチドのコード配列（例えば、それらをコードする導入遺伝子のコード配列）を含まない。

10

【0126】

一本鎖抗体をコードするポリヌクレオチド

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）は、抗体をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含み、その抗体は、一本鎖抗体である。当該技術分野において既知の任意の形態の一本鎖抗体が、本開示のポリヌクレオチドによってコードされ得る。いくつかの実施形態では、一本鎖抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、一本鎖抗体は、リンカーポリペプチドによって分離された重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、一本鎖抗体は、N末端からC末端へ、1）重鎖可変領域、2）リンカーポリペプチド、及び3）軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、一本鎖抗体は、N末端からC末端へ、1）軽鎖可変領域、2）リンカーポリペプチド、及び3）重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、一本鎖抗体は、抗体ヒンジ領域（例えば、I g G 1ヒンジ領域）をさらに含む。例示的なI g G 1ヒンジ領域は、S E Q I D N O : 6 0 3として示されている。いくつかの実施形態では、一本鎖抗体は、抗体F c領域（例えば、I g G 1 F c領域）をさらに含む。例示的なヒトI g G 1 F c領域は、S E Q I D N O : 6 0 4として示されている。いくつかの実施形態では、一本鎖抗体は、s c F v - F c抗体（例えば、I g G 1抗体重鎖のヒンジ領域及びF c領域に融合したs c F v）である。

20

【0127】

当該技術分野において既知の任意の好適なリンカーポリペプチドを、本開示の一本鎖抗体に使用することができ、それらとしては、例えば、GGGGSGGGSGGGGS (SEQ

30

ID NO: 566)リンカー、GGSSRSSSSGGGGSGGGG (SEQ ID NO: 567)リンカー、GGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 568)リンカー、CGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 569)リンカー、SHGGHGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 570)リンカー、MGGMSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 571)リンカー、YGGYSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 572)リンカー、WGGYSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 573)リンカー、SVSVGMKPSRP (SEQ ID NO: 574)リンカー、VISNHAGSSRRL (SEQ ID NO: 575)リンカー、PWIPTRPTFTG (SEQ ID NO: 576)リンカー、RGRGRGRGRGR (SEQ ID NO: 577)リンカー、など

40

が含まれる。

【0128】

リーダー配列、抗体重鎖可変領域、リンカーポリペプチド、抗体軽鎖可変領域、ならびに抗体ヒンジ領域及びF c領域を含む一本鎖抗体をコードする例示的なポリペプチドは、S E Q I D N O : 5 7 8 ~ 5 8 3として示されている。

【0129】

50

複数の発現カセットを含むポリヌクレオチド

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）は、抗体をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含み、そのポリヌクレオチドの少なくとも1つは、2つ以上の発現カセットを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、5'から3'へ、抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体重鎖）をコードする第1の発現カセット、及び抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体軽鎖）をコードする第2の発現カセットを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、5'から3'へ、抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体軽鎖）をコードする第1の発現カセット、及び抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体重鎖）をコードする第2の発現カセットを含む。いくつかの実施形態では、第1及び第2の発現カセットは、別々の調節配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナルなど）を有する。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、第1及び第2の発現カセットは、DNA中に同じ方向で存在する。いくつかの実施形態では、第1及び第2の発現カセットは、DNA中に互いに向かい合う方向で存在する。理論に束縛されることを望まないが、アンチセンス方向（向かい合ったDNA鎖）に2つの発現カセットを組み込むことは、リードスルーを回避し、確実に各カセットを適切に発現させるのに役立ち得る。

【0131】

ポリシストロニックmRNAをコードするポリヌクレオチド

20

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）は、抗体をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含み、そのポリヌクレオチドの少なくとも1つは、ポリシストロニックmRNAをコードする。いくつかの実施形態では、ポリシストロニックmRNAは、1) 抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、抗体重鎖）をコードする第1のオープンリーディングフレーム（ORF）、及び2) 抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、抗体軽鎖）をコードする第2のオープンリーディングフレーム（ORF）を含む。いくつかの実施形態では、ポリシストロニックmRNAは、1) 抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、抗体軽鎖）をコードする第1のオープンリーディングフレーム（ORF）、及び2) 抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、抗体重鎖）をコードする第2のオープンリーディングフレーム（ORF）を含む。いくつかの実施形態では、ポリシストロニックmRNAは、第1のORFと第2のORFとを分離する内部リボソーム進入部位（IRES）をさらに含む。いくつかの実施形態では、ポリシストロニックmRNAは、5'から3'へ、抗体重鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする第1のORF－IRES－抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする第2のORFを含む。いくつかの実施形態では、ポリシストロニックmRNAは、5'から3'へ、抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする第1のORF－IRES－抗体重鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする第2のORFを含む。

30

【0132】

当該技術分野において既知の任意の好適なIRESを本開示のポリシストロニックmRNAで 사용할 ことができ、これらとしては、例えば、ウイルス由来のIRES（例えば、ポリオウイルス、ライノウイルス、脳筋炎ウイルス（EMCV）、口蹄疫ウイルス、C型肝炎ウイルス、豚熱ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、コオロギ麻痺ウイルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスなどに由来するIRES）、細胞mRNA由来のIRES（例えば、線維芽細胞増殖因子2、血小板由来増殖因子B及び血管内皮増殖因子などの増殖因子mRNAに由来するIRES；アンテナペディア、ウルトラバ イソラックス及びNF-κB抑制因子などの転写因子mRNAに由来するIRES；c-myc、pim-1及びプロテインキナーゼp58^{PITSLRE}などのがん遺伝子mRNAに由来するIRESなど）、合成IRES（例えば、CP148 IRES）、ならびにその他のもの（例えば、Mokrejs et al. (2007) A Bioin

40

50

formatical Approach to the Analysis of Viral and Cellular Internal Ribosome Entry Sites. Columbus Feditors. New Messenger RNA Research Communications. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers; pp. 133-166を参照されたい。また、Mokrejs et al. (2006) Nucleic Acids Res 1; 34 (Database issue): D125-30も参照されたい)が含まれる。

【0133】

いくつかの実施形態では、IRESは、CP148 IRESである。CP148 IRESをコードする例示的な核酸配列は、SEQ ID NO: 584として示されている。いくつかの実施形態では、IRESは、EMCV IRESである。EMCV IRESをコードする例示的な核酸配列は、SEQ ID NO: 585として示されている。

【0134】

いくつかの実施形態では、IRESをコードする核酸配列は、SEQ ID NO: 584またはSEQ ID NO: 585から選択される核酸配列に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、IRESをコードする核酸配列は、SEQ ID NO: 584またはSEQ ID NO: 585の配列を有する。

【0135】

1) リーダー配列と抗体軽鎖(カッパ)とをコードする第1のORF、2) IRES、及び3) リーダー配列と抗体重鎖(IgG1)とをコードする第2のORFを含むポリシストロニックmRNAをコードする例示的なポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 586~588として示されている。

【0136】

キメラポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸(例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム)は、切断可能なリンカーポリペプチドによって分離された、抗体重鎖可変領域及び抗体軽鎖可変領域を含むキメラポリペプチドをコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、キメラポリペプチドは、切断可能なリンカーポリペプチドによって分離された、抗体重鎖を含む第1のアミノ酸配列及び抗体軽鎖を含む第2のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、キメラポリペプチドは、N末端からC末端へ、1) 抗体軽鎖可変領域(例えば、抗体軽鎖)を含む第1のアミノ酸配列、2) 切断可能なリンカー、及び3) 抗体重鎖可変領域(例えば、抗体重鎖)を含む第2のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、キメラポリペプチドは、N末端からC末端へ、1) 抗体重鎖可変領域(例えば、抗体重鎖)を含む第1のアミノ酸配列、2) 切断可能なリンカー、及び3) 抗体軽鎖可変領域(例えば、抗体軽鎖)を含む第2のアミノ酸配列を含む。

【0137】

当該技術分野において既知の任意の切断可能なリンカーポリペプチドを本開示のキメラポリペプチドに使用することができ、それらとしては、例えば、T2Aリンカー

(RAKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP, SEQ ID NO: 589), P2Aリンカー

(GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP, SEQ ID NO: 590), E2Aリンカー

(GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP, SEQ ID NO: 591), F2Aリンカー

(GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP, SEQ ID NO: 592), など

が含まれる。

【0138】

いくつかの実施形態では、リンカーポリペプチドは、SEQ ID NO: 589～592から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、リンカーポリペプチドは、SEQ ID NO: 589～592から選択される配列を含む。

【0139】

リーダー配列、抗体軽鎖、リンカーポリペプチド、リーダー配列及び抗体重鎖を含むキメラポリペプチドをコードする例示的なポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 593～595として示されている。

【0140】

2つ以上のポリヌクレオチド

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）は、抗体をコードする2つ以上のポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体重鎖）をコードする第1のポリヌクレオチド、及び抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体軽鎖）をコードする第2のポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体重鎖）をコードする第1のポリヌクレオチドの2つのコピー、及び抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体軽鎖）をコードする第2のポリヌクレオチドの2つのコピーを含む。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体重鎖）をコードする第1のポリヌクレオチドの2つのコピー、ならびにIRES（例えば、本明細書に記載のIRESのいずれか）によって分離された抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体軽鎖）をそれぞれコードする第1及び第2のORFを含むポリシストロニックmRNAをコードする第2のポリヌクレオチドの1つのコピーを含む。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、IRES（例えば、本明細書に記載のIRESのいずれか）によって分離された抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体重鎖）をそれぞれコードする第1及び第2のORFを含むポリシストロニックmRNAをコードする第1のポリヌクレオチドの1つのコピー、ならびに抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、完全長抗体軽鎖）をコードする第2のポリヌクレオチドの2つのコピーを含む。

【0141】

いくつかの実施形態では、組換え核酸は、第1の抗体をコードする第1のポリヌクレオチド及び第2の抗体をコードする第2のポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、第1及び第2の抗体は同一である。いくつかの実施形態では、第1及び第2の抗体は異なる。

【0142】

組換え核酸

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のポリヌクレオチドのいずれか1つ以上を含む組換え核酸に関する。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、ベクター（例えば、発現ベクター、ディスプレイベクターなど）である。いくつかの実施形態では、ベクターはDNAベクターまたはRNAベクターである。一般に、対象において1つ以上のポリペプチドを産生させるために、ポリヌクレオチドを維持、増殖及び／または発現させるのに適したベクターを使用することができる。適切なベクターの例には、例えば、プラスミド、コスミド、エピソード、トランスポゾン及びウイルスベクター（例えば、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、シンドビスウイルスベクター、麻疹ベクター、ヘルペスウイルスベクター、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクターなど）が含まれ得る。いくつかの実施形態では、ベクタ

ーは、ヘルペスウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、ベクターは、宿主細胞内で自律複製することができる。いくつかの実施形態では、ベクターは、宿主細胞内で自律複製することができない。いくつかの実施形態では、ベクターを宿主DNAに組み込むことができる。いくつかの実施形態では、ベクターを宿主DNAに組み込むことができない（例えば、エピソームである）。1つ以上の目的のポリヌクレオチドを含有するベクターを作製する方法は当業者に周知であり、例えば、化学合成による、または核酸の単離されたセグメントの人為的操作による（例えば、遺伝子工学技術による）方法が含まれる。

【0143】

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸は、単純ヘルペスウイルス（HSV）アンプリコンである。ヘルペスウイルスアンプリコンは、構造的特徴及びその作製方法を含めて、当業者に一般的に知られている（例えば、de Silva S. and Bowers W. “Herpes Virus Amplicon Vectors”. Viruses 2009, 1, 594-629を参照されたい）。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスアンプリコンは、HSV-1アンプリコンである。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスアンプリコンは、HSV-1ハイブリッドアンプリコンである。HSV-1ハイブリッドアンプリコンの例としては、HSV/AAVハイブリッドアンプリコン、HSV/EBVハイブリッドアンプリコン、HSV/EBV/RVハイブリッドアンプリコン及び／またはHSV/Sleeping Beautyハイブリッドアンプリコンを挙げることができるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アンプリコンは、HSV/AAVハイブリッドアンプリコンである。いくつかの実施形態では、アンプリコンは、HSV/Sleeping Beautyハイブリッドアンプリコンである。

【0144】

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸は、組換えヘルペスウイルスゲノムである。組換えヘルペスウイルスゲノムは、当該技術分野において既知のヘルペスウイルス科ファミリーのDNAウイルスの任意のメンバーに由来する組換えゲノムであり得、それらとしては、例えば、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム、組換え水痘帯状疱疹ウイルスゲノム、組換えヒトサイトメガロウイルスゲノム、組換えヘルペスウイルス6Aゲノム、組換えヘルペスウイルス6Bゲノム、組換えヘルペスウイルス7ゲノム、組換えカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスゲノム及びそれらの任意の組み合わせまたはそれらの任意の派生体が含まれる。いくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、より多くの（例えば、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10以上など）の不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の不活性化突然変異は、1つ以上の（例えば、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10以上など）のヘルペスウイルス遺伝子に存在する。いくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、（例えば、対応する野生型ヘルペスウイルスゲノムと比較して）弱毒化されている。いくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、複製能力を有する。いくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノムは、複製欠損である。

【0145】

いくつかの実施形態では、組換え核酸は、組換え単純ヘルペスウイルス（HSV）ゲノムである。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、組換え単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）ゲノム、組換え単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）ゲノムまたはそれらの任意の派生体である。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、組換えHSV-1ゲノムである。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、複製能力を有する。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、複製欠損である。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、1つ以上の（例えば、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10以上など）の不活

性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の不活性化突然変異は、1つ以上の（例えば、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10以上など）の単純ヘルペスウイルス遺伝子に存在する。本明細書で使用する場合、「不活性化突然変異」は、（例えば、不活性化突然変異を欠く対応する配列と比較して）量及び／または機能が減少、検出不能、または排除された遺伝子産物（RNAまたはタンパク質）をもたらす任意の突然変異を指し得る。不活性化突然変異の例には、転写制御配列（プロモーター、エンハンサー、インシュレーターなど）及び／または所与の遺伝子またはレギュロンのコード配列における欠失、挿入、点突然変異及び再配列が含まれ得るが、これらに限定されない。当該技術分野で既知の遺伝子産物またはレギュロン産物の量を測定する任意の好適な方法を使用することができ、それらとしては、例えば、qPCR、ノーザンブロット、RNAseq、ウエスタンブロット、ELISAなどが含まれる。

10

【0146】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、感染細胞タンパク質（または感染細胞ポリペプチド）（ICP）0、ICP4、ICP22、ICP27、ICP47、チミジンキナーゼ（tk）、ロングユニーク領域（UL）41及び／またはUL55単純ヘルペスウイルス遺伝子の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つまたは8つすべてに不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、（例えば、免疫刺激ウイルスの産生を回避するための）ICP34.5単純ヘルペスウイルス遺伝子（一方もしくは両方のコピー）及び／またはICP47単純ヘルペスウイルス遺伝子における不活性化突然変異を含まない。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP34.5単純ヘルペスウイルス遺伝子（一方または両方のコピー）に不活性化突然変異を含まない。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP47単純ヘルペスウイルス遺伝子に不活性化突然変異を含まない。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP34.5単純ヘルペスウイルス遺伝子（一方または両方のコピー）及びICP47単純ヘルペスウイルス遺伝子に不活性化突然変異を含まない。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは腫瘍溶解性ではない。

20

【0147】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子（一方または両方のコピー）に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子（一方もしくは両方のコピー）に不活性化突然変異を含み、ICP4遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、ICP22遺伝子、ICP27遺伝子、ICP47遺伝子、UL41遺伝子及び／またはUL55遺伝子に開始突然変異（initiating mutation）をさらに含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子（一方または両方のコピー）における不活性化突然変異、及びICP4遺伝子（一方または両方のコピー）における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子（一方または両方のコピー）における不活性化突然変異、及びICP22遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子（一方または両方のコピー）における不活性化突然変異、及びUL41遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子（一方または両方のコピー）における不活性化突然変異、ICP4遺伝子（一方または両方のコピー）における不活性化突然変異、及びICP22遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子（一方または両方のコピー）における不活性化突然変異、ICP4遺伝子（一方または両方のコピー）における不活性化突然変異、及びUL41遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP0遺伝子（一方または両方のコ

30

40

50

ピー)における不活性化突然変異、I C P 2 2 遺伝子における不活性化突然変異、及びU L 4 1 遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 0 遺伝子(一方または両方のコピー)における不活性化突然変異、I C P 4 遺伝子(一方または両方のコピー)における不活性化突然変異、I C P 2 2 遺伝子における不活性化突然変異、及びU L 4 1 遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、I C P 0 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 4 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 2 2 遺伝子及び/またはU L 4 1 遺伝子のコード配列の欠失である。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 2 7 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子及び/またはU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。

10

【0148】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 遺伝子(一方または両方のコピー)に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え複合ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)に不活性化突然変異を含み、I C P 0 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 2 2 遺伝子、I C P 2 7 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子、U L 4 1 遺伝子及び/またはU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 遺伝子(一方または両方のコピー)における不活性化突然変異、及びI C P 2 2 遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 遺伝子(一方または両方のコピー)における不活性化突然変異、及びU L 4 1 遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 遺伝子(一方または両方のコピー)における不活性化突然変異、I C P 2 2 遺伝子における不活性化突然変異、及びU L 4 1 遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、I C P 4 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 2 2 遺伝子及び/またはU L 4 1 遺伝子のコード配列の欠失である。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 0 遺伝子、I C P 2 7 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子及び/またはU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。

20

【0149】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 2 2 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 2 2 遺伝子に不活性化突然変異を含み、I C P 0 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 4 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 2 7 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子、U L 4 1 遺伝子及び/またはU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 2 2 遺伝子における不活性化突然変異、及びU L 4 1 遺伝子における不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、I C P 2 2 遺伝子及び/またはU L 4 1 遺伝子のコード配列の欠失である。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 0 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 4 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 2 7 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子及び/またはU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。

30

40

【0150】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 2 7 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 2 7 遺伝子に不活性化突然変異を含み、I C P 0 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 4 遺伝子(一方もしくは両方のコピー)、I C P 2 2 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子、U L 4 1 遺伝子及び/またはU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、I C P 2 7 遺伝子のコード配列の欠失である。

【0151】

50

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 7 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 7 遺伝子に不活性化突然変異を含み、I C P 0 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、I C P 4 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、I C P 2 2 遺伝子、I C P 2 7 遺伝子、U L 4 1 遺伝子及び／またはU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、I C P 4 7 遺伝子のコード配列の欠失である。

【0152】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、U L 4 1 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、U L 4 1 遺伝子に不活性化突然変異を含み、I C P 0 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、I C P 4 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、I C P 2 2 遺伝子、I C P 2 7 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子及び／またはU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、U L 4 1 遺伝子のコード配列の欠失である。

10

【0153】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、U L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、U L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異を含み、I C P 0 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、I C P 4 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、I C P 2 2 遺伝子、I C P 2 7 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子及び／またはU L 4 1 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。いくつかの実施形態では、不活性化突然変異は、U L 5 5 遺伝子のコード配列の欠失である。

20

【0154】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、内部リピートロング（I R L）領域及び内部リピートショート（I R S）領域を含む内部リピート（ジョイント）領域に、不活性化突然変異（例えば、それらの欠失）を含む。いくつかの実施形態では、ジョイント領域の不活性化（例えば、欠失）は、I C P 4 遺伝子及びI C P 0 遺伝子の各々1つのコピーを除去する。いくつかの実施形態では、ジョイント領域の不活性化（例えば、欠失）は、I C P 2 2 遺伝子及びI C P 4 7 遺伝子のプロモーターをさらに不活性化する（例えば、欠失させる）。必要に応じて、これらの遺伝子の一方または両方の発現は、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムに前初期プロモーターを挿入することによって回復させることができる（例えば、H i l l e t a l . (1 9 9 5) . N a t u r e 3 7 5 (6 5 3 0) : 4 1 1 - 4 1 5 ; G o l d s m i t h e t a l . (1 9 9 8) . J E x p M e d 1 8 7 (3) : 3 4 1 - 3 4 8 を参照されたい）。理論に束縛されることを望まないが、ジョイント領域を不活性化する（例えば、欠失させる）ことは、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムの安定性に寄与し、及び／または組換え単純ヘルペスウイルスゲノムが、より多く及び／またはより大きな導入遺伝子を収容することを可能にし得ると考えられる。

30

【0155】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 遺伝子（一方または両方のコピー）、I C P 2 2 遺伝子及びI C P 2 7 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 遺伝子（一方または両方のコピー）、I C P 2 7 遺伝子及びU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、I C P 4 遺伝子（一方または両方のコピー）、I C P 2 2 遺伝子、I C P 2 7 遺伝子、I C P 4 7 遺伝子及びU L 5 5 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、I C P 4 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、I C P 2 7 遺伝子及び／またはU L 5 5 遺伝子における不活性化突然変異は、I C P 4 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、I C P 2 7 遺伝子及び／またはU L 5 5 遺伝子のコード配列の欠失である。いくつかの実施形態では、

40

50

ICP 22 遺伝子及び ICP 47 遺伝子における不活性化突然変異は、ICP 22 遺伝子及び ICP 47 遺伝子のプロモーター領域の欠失である（例えば、ICP 22 及び ICP 47 のコード配列はインタクトであるが、転写的に活性ではない）。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 4 遺伝子（一方または両方のコピー）、ICP 27 遺伝子及び UL 55 遺伝子のコード配列における欠失、ならびに ICP 22 遺伝子及び ICP 47 遺伝子のプロモーター領域における欠失を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 0 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）及び／または UL 41 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。

【0156】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 0 遺伝子（一方または両方のコピー）に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 0 遺伝子（一方または両方のコピー）及び ICP 4 遺伝子（一方または両方のコピー）に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 0 遺伝子（一方または両方のコピー）、ICP 4 遺伝子（一方または両方のコピー）及び ICP 22 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 0 遺伝子（一方または両方のコピー）、ICP 4 遺伝子（一方または両方のコピー）、ICP 22 遺伝子及び ICP 27 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 0 遺伝子（一方または両方のコピー）、ICP 4 遺伝子（一方または両方のコピー）、ICP 22 遺伝子、ICP 27 遺伝子及び UL 55 遺伝子に不活性化突然変異を含む。いくつかの実施形態では、ICP 0 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、ICP 4 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）ICP 22 遺伝子、ICP 27 遺伝子及び／または UL 55 遺伝子における不活性化突然変異は、ICP 0 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）、ICP 4 遺伝子（一方もしくは両方のコピー）ICP 22 遺伝子、ICP 27 遺伝子及び／または UL 55 遺伝子のコード配列の欠失を含む。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 47 遺伝子及び／または UL 41 遺伝子に不活性化突然変異をさらに含む。

【0157】

いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、またはそれ以上のウイルス遺伝子座内に本開示の1つ以上のポリヌクレオチドを含む。好適なウイルス遺伝子座の例には、ICP 0（一方または両方のコピー）、ICP 4（一方または両方のコピー）、ICP 22、ICP 27、ICP 47、tk、UL 41 及び UL 55 単純ヘルペスウイルス遺伝子座が含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、一方または両方の ICP 4 ウイルス遺伝子座内に本開示の1つ以上のポリヌクレオチドを含む（例えば、一方または両方の ICP 4 遺伝子座に、抗体（またはその一部）をコードするポリヌクレオチドを保有する組換えウイルス）。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 22 ウイルス遺伝子座内に本開示の1つ以上のポリヌクレオチドを含む（例えば、ICP 22 遺伝子座に、抗体（またはその一部）をコードするポリヌクレオチドを保有する組換えウイルス）。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、UL 41 ウイルス遺伝子座内に本開示の1つ以上のポリヌクレオチドを含む（例えば、UL 41 遺伝子座に、抗体（またはその一部）をコードするポリヌクレオチドを保有する組換えウイルス）。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、ICP 47 ウイルス遺伝子座内に本開示の1つ以上のポリヌクレオチドを含む（例えば、ICP 47 遺伝子座に、抗体（またはその一部）をコードするポリヌクレオチドを保有する組換えウイルス）。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、一方または両方の ICP 4 ウイルス遺伝子座内に本開示の1つ以上のポリヌクレオチド、及び ICP 22 ウイルス遺伝子座内に本開示の1つ以上のポリヌクレオチドを含む（例えば、一方または両方の ICP 4 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドと、ICP 22 遺伝子座に抗体軽鎖をコードするポリヌクレオチドとを保有

10

20

30

40

50

する組換えウイルス；一方または両方の I C P 4 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドと、I C P 2 2 遺伝子座に抗体軽鎖の 2 つのコピーをコードするポリシストロニック m R N A をコードするポリヌクレオチドとを保有する組換えウイルスなど）。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、一方または両方の I C P 4 ウイルス遺伝子座内に本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチド、及び U L 4 1 ウイルス遺伝子座内に本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドを含む（例えば、一方または両方の I C P 4 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドと、U L 4 1 遺伝子座に抗体軽鎖をコードするポリヌクレオチドとを保有する組換えウイルス；一方または両方の I C P 4 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドと、U L 4 1 遺伝子座に抗体軽鎖の 2 つのコピーをコードするポリシストロニック m R N A をコードするポリヌクレオチドとを保有する組換えウイルスなど）。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、U L 4 1 ウイルス遺伝子座内に本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチド、及び I C P 2 2 ウイルス遺伝子座内に本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドを含む（例えば、U L 4 1 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドと、I C P 2 2 遺伝子座に抗体軽鎖をコードするポリヌクレオチドとを保有する組換えウイルス；U L 4 1 遺伝子座に抗体軽鎖をコードするポリヌクレオチドと、I C P 2 2 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドとを保有する組換えウイルスなど）。いくつかの実施形態では、組換え単純ヘルペスウイルスゲノムは、一つ以上の I C P 4 ウイルス遺伝子座内に本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチド、I C P 2 2 ウイルス遺伝子座内に本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチド、及び U L 4 1 ウイルス遺伝子座内に本開示の 1 つ以上のポリヌクレオチドを含む（例えば、一方または両方の I C P 4 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドと、I C P 2 2 遺伝子座に抗体軽鎖をコードするポリヌクレオチドと、U L 4 1 遺伝子座に抗体軽鎖をコードするポリヌクレオチドとを保有する組換えウイルス；一方または両方の I C P 4 遺伝子座に抗体軽鎖をコードするポリヌクレオチドと、I C P 2 2 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドと、U L 4 1 遺伝子座に抗体重鎖をコードするポリヌクレオチドとを保有する組換えウイルスなど）。

【0158】

いくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノム（例えば、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム）は、1 つ以上の毒性ヘルペスウイルス遺伝子（H S V I C P 4 遺伝子の一方または両方のコピー、I C P 2 2 遺伝子、U L 4 1 遺伝子及び／または I C P 2 7 遺伝子など）の発現を減少または除去するように操作されている。いくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノム（例えば、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム）は、対応する野生型ヘルペスウイルスゲノム（例えば、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム）と比較して、（例えば、標的細胞に導入されたときに）組換えゲノムの細胞毒性を低減させるように操作されている。いくつかの実施形態では、組換えウイルスゲノム（例えば、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム）の（例えば、ヒトケラチノサイト及び／または線維芽細胞における）細胞毒性は、対応する野生型ヘルペスウイルスゲノムと比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 % または少なくとも約 99 % 低減される（例えば、ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞（初代細胞または細胞株）における野生型単純ヘルペスウイルスゲノムに対する、組換え Δ I C P 4 （一方または両方のコピー）単純ヘルペスウイルスゲノムの相対的細胞毒性の測定；ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞（初代細胞または細胞株）における野生型単純ヘルペスウイルスゲノムに対する、組換え Δ I C P 4 （一方または両方のコピー）／ Δ I C P 2 2 単純ヘルペスウイルスゲノムの相対的細胞毒性の測定など）。いくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノム（例えば、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム）の（例えば、ヒトケラチノサイト及び／または線維芽細胞における）細胞毒性は、対応する野生型ヘルペスウイルスゲ

ノムと比較して、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約25倍、少なくとも約50倍、少なくとも約75倍、少なくとも約100倍、少なくとも約250倍、少なくとも約500倍、少なくとも約750倍、少なくとも約1000倍、またはそれ以上低減される（例えば、ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞（初代細胞または細胞株）における野生型単純ヘルペスウイルスゲノムに対する、組換え Δ ICP4（一方または両方のコピー）単純ヘルペスウイルスゲノムの相対的細胞毒性の測定；ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞（初代細胞または細胞株）における野生型単純ヘルペスウイルスゲノムに対する、組換え Δ ICP4（一方または両方のコピー）／ Δ ICP22単純ヘルペスウイルスゲノムの相対的細胞毒性の測定など）。細胞毒性の測定方法は当業者に既知であり、例えば、生体染色色素の使用（ホルマザン色素）、プロテアーゼバイオマーカー、MTTアッセイ（または、XTT、MTS、水溶性テトラゾリウム塩などの関連するテトラゾリウム塩を使用するアッセイ）、ATP含有量の測定などによるものが含まれる。

【0159】

いくつかの実施形態では、組換えヘルペスウイルスゲノム（例えば、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム）は、対応する野生型ヘルペスウイルスゲノム（例えば、野生型単純ヘルペスウイルスゲノム）と比較して、標的細胞の組換えゲノムへの曝露後の宿主細胞増殖に対する影響を低減させるように操作されている。いくつかの実施形態では、標的細胞は、ヒト細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、表皮及び／または真皮の細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、眼の細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、関節の細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、肺の細胞である。いくつかの実施形態では、組換えゲノムへの曝露後の（例えば、ヒトケラチノサイト及び／または線維芽細胞の）宿主細胞増殖は、対応する野生型ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の宿主細胞増殖と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または少なくとも約99%速い（例えば、ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞（初代細胞または細胞株）における野生型単純ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の細胞増殖に対する、組換え Δ ICP4（一方または両方のコピー）単純ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の相対的細胞増殖の測定；ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞（初代細胞または細胞株）における野生型単純ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の細胞増殖に対する、組換え Δ ICP4（一方または両方のコピー）／ Δ ICP22単純ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の相対的細胞増殖の測定など）。いくつかの実施形態では、組換えゲノムへの曝露後の（例えば、ヒトケラチノサイト及び／または線維芽細胞の）宿主細胞増殖は、対応する野生型ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の宿主細胞増殖と比較して、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約25倍、少なくとも約50倍、少なくとも約75倍、少なくとも約100倍、少なくとも約250倍、少なくとも約500倍、少なくとも約750倍または少なくとも約1000倍速い（例えば、ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞（初代細胞または細胞株）における野生型単純ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の細胞増殖に対する、組換え Δ ICP4（一方または両方のコピー）単純ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の相対的細胞増殖の測定；ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞（初代細胞または細胞株）における野生型単純ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の細胞増殖に対する、組換え Δ ICP4（一方または両方のコピー）／ Δ ICP22単純ヘルペスウイルスゲノムへの曝露後の相対的細胞増殖

の測定など)。細胞増殖の測定方法は当業者に既知であり、例えば、K i 6 7 細胞増殖アッセイ、B r d U 細胞増殖アッセイなどの使用によるものが含まれる。

【0160】

ベクター（例えば、ヘルペスウイルスベクター）は、宿主細胞でのポリヌクレオチドの発現に適した形態で、本開示の1つ以上のポリヌクレオチドを含み得る。ベクターは、発現されるポリヌクレオチドに（例えば、前述の通りに）作動可能に連結された1つ以上の調節配列を含み得る。

【0161】

いくつかの実施形態では、本開示の組換え核酸（例えば、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム）は、組換え核酸に任意の方向で挿入された本明細書に記載のポリヌクレオチドの1つ以上を含む。組換え核酸が本明細書に記載の2つ以上のポリヌクレオチド（例えば、2つ以上、3つ以上など）を含む場合、ポリヌクレオチドは、互いに同じ方向または向かい合う方向で挿入され得る。理論に束縛されることを望まないが、2つのポリヌクレオチド（例えば、2つの導入遺伝子）を組換え核酸（例えば、ベクター）にアンチセンス方向で組み込むことは、リードスルーを回避し、確実に各ポリヌクレオチドを適切に発現させるのに役立ち得る。

【0162】

I V. ウイルス

本開示の特定の態様は、本明細書に記載のポリヌクレオチド及び／または組換え核酸のいずれかを含むウイルスに関する。いくつかの実施形態では、ウイルスは、対象（例えば、ヒト）の1つ以上の標的細胞に感染することができる。いくつかの実施形態では、ウイルスは、ポリヌクレオチド及び／または組換え核酸を対象（例えば、ヒト対象）の1つ以上の標的細胞に送達するのに適している。いくつかの実施形態では、1つ以上の標的細胞は、粘膜または皮膚の1つ以上の細胞（例えば、表皮、真皮及び／または皮下組織の1つ以上の細胞）である。いくつかの実施形態では、1つ以上の細胞は、ケラチノサイト、メラノサイト、ランゲルハンス細胞、メルケル細胞、マスト細胞、線維芽細胞及び／または脂肪細胞から選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の細胞は、ケラチノサイトである。いくつかの実施形態では、1つ以上の細胞は、角質層、顆粒層、有棘層、基底層及び／または基底膜に存在する。いくつかの実施形態では、1つ以上の標的細胞は、1つ以上の表皮細胞である。いくつかの実施形態では、1つ以上の標的細胞は、1つ以上の真皮細胞である。いくつかの実施形態では、1つ以上の標的細胞は、関節の1つ以上の細胞である。いくつかの実施形態では、1つ以上の標的細胞は、眼の1つ以上の細胞である。いくつかの実施形態では、1つ以上の標的細胞は、気道及び／または肺の1つ以上の細胞である。

【0163】

当該技術分野において既知の任意の好適なウイルスを使用することができ、それらとしては、例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、センダイウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス）、ワクシニアウイルス及び／またはそれらの任意のハイブリッドウイルスもしくは派生ウイルスが含まれる。いくつかの実施形態では、ウイルスは弱毒化されている。いくつかの実施形態では、ウイルスは複製欠損である。いくつかの実施形態では、ウイルスは複製能力を有する。いくつかの実施形態では、ウイルスは、対応する未改変の野生型ウイルスの組織向性と比較して、その組織向性を変化させるように改変されている。いくつかの実施形態では、ウイルスは、対応する野生型ウイルスと比較して細胞毒性が低減している。組換え核酸を含むウイルスを産生する方法は、当業者に周知である。

【0164】

いくつかの実施形態では、ウイルスは、例えば、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス6 A、ヘルペスウイルス6 B、ヘルペスウイルス7 及びカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスなどを含む、ヘルペスウイルス科ファミリーのDNAウイルスのメンバーである。いくつかの実施形態では、ヘルペスウ

ウイルスは弱毒化されている。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは複製欠損である。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは複製能力を有する。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは、対応する野生型ヘルペスウイルスと比較して細胞毒性が低減している。いくつかの実施形態では、ヘルペスウイルスは腫瘍溶解性ではない。

【0165】

いくつかの実施形態では、ウイルスは単純ヘルペスウイルスである。組換え核酸を含む単純ヘルペスウイルスは、例えば、WO 2015/009952 及び／または WO 2017/176336 に開示されているプロセスによって産生され得る。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは弱毒化されている。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは複製欠損である。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは複製能力を有する。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)、単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2) またはそれらの任意の派生体である。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) である。いくつかの実施形態では、HSV-1 は弱毒化されている。いくつかの実施形態では、HSV-1 は複製欠損である。いくつかの実施形態では、HSV-1 は複製能力を有する。いくつかの実施形態では、HSV-1 は、対応する野生型 HSV-1 と比較して細胞毒性が低減している。いくつかの実施形態では、HSV-1 は腫瘍溶解性ではない。

【0166】

いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは、未改変の野生型単純ヘルペスウイルスの組織向性と比較して、その組織向性を変化させるように改変されている。いくつかの実施形態では、単純ヘルペスウイルスは改変されたエンベロープを含む。いくつかの実施形態では、改変されたエンベロープは、1 つ以上 (例えば、1 つ以上、2 つ以上、3 つ以上、4 つ以上など) の突然変異した単純ヘルペスウイルス糖タンパク質を含む。単純ヘルペスウイルス糖タンパク質の例には、糖タンパク質 gB、gC、gD、gH 及び gL が含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、改変されたエンベロープは、野生型単純ヘルペスウイルスと比較して、単純ヘルペスウイルスの組織向性を変化させる。

【0167】

いくつかの実施形態では、1 つ以上の標的細胞 (例えば、1 つ以上のヒトケラチノサイト及び／または線維芽細胞) に対する本開示のウイルス (例えば、単純ヘルペスウイルスなどのヘルペスウイルス) の形質導入効率 (in vitro 及び／または in vivo) は、少なくとも約 25 % である。例えば、1 つ以上の標的細胞に対するウイルスの形質導入効率は、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 99 %、少なくとも約 99.5 %、またはそれ以上であり得る。いくつかの実施形態では、ウイルスは単純ヘルペスウイルスであり、1 つ以上の標的細胞 (例えば、1 つ以上のヒトケラチノサイト及び／または線維芽細胞) に対するウイルスの形質導入効率は、約 85 % ~ 約 100 % である。いくつかの実施形態では、ウイルスは単純ヘルペスウイルスであり、1 つ以上の標的細胞 (例えば、1 つ以上のヒトケラチノサイト及び／または線維芽細胞) に対するウイルスの形質導入効率は、少なくとも約 85 %、少なくとも約 86 %、少なくとも約 87 %、少なくとも約 88 %、少なくとも約 89 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 91 %、少なくとも約 92 %、少なくとも約 93 %、少なくとも約 94 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 % または 100 % である。in vitro または in vivo でウイルス形質導入効率を測定する方法は当業者に周知であり、例えば、qPCR 分析、ディープシーケンシング、ウェスタンブロッティング、蛍光分析 (例えば、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH)、蛍光レポーター遺伝子発現、免疫蛍光法、

10

20

30

40

50

FACS) などが含まれる。

【0168】

V. 医薬組成物及び製剤

本開示の特定の態様は、本明細書に記載の組換え核酸（例えば、組換えヘルペスウイルスゲノム）及び／またはウイルス（例えば、組換えゲノムを含むヘルペスウイルス）のいずれかと、薬学的に許容され得る賦形剤もしくは担体とを含む医薬組成物及び製剤に関する。

【0169】

いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、本明細書に記載のウイルス（例えば、ヘルペスウイルス）のいずれか1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、約 10^4 ～約 10^{12} プラーク形成単位 (PFU) / mL のウイルスを含む。例えば、医薬組成物または製剤は、約 10^4 ～約 10^{12} 、約 10^5 ～約 10^{12} 、約 10^6 ～約 10^{12} 、約 10^7 ～約 10^{12} 、約 10^8 ～約 10^{12} 、約 10^9 ～約 10^{12} 、約 10^{10} ～約 10^{12} 、約 10^{11} ～約 10^{12} 、約 10^4 ～約 10^{11} 、約 10^5 ～約 10^{11} 、約 10^6 ～約 10^{11} 、約 10^7 ～約 10^{11} 、約 10^8 ～約 10^{11} 、約 10^9 ～約 10^{11} 、約 10^{10} ～約 10^{11} 、約 10^4 ～約 10^{10} 、約 10^5 ～約 10^{10} 、約 10^6 ～約 10^{10} 、約 10^7 ～約 10^{10} 、約 10^8 ～約 10^{10} 、約 10^9 ～約 10^{10} 、約 10^4 ～約 10^9 、約 10^5 ～約 10^9 、約 10^6 ～約 10^9 、約 10^7 ～約 10^9 、約 10^8 ～約 10^9 、約 10^4 ～約 10^8 、約 10^5 ～約 10^8 、約 10^6 ～約 10^8 、約 10^7 ～約 10^8 、約 10^4 ～約 10^7 、約 10^5 ～約 10^7 、約 10^6 ～約 10^7 、約 10^4 ～約 10^6 、約 10^5 ～約 10^6 または約 10^4 ～約 10^5 PFU/mL のウイルスを含み得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、約 10^4 、約 10^5 、約 10^6 、約 10^7 、約 10^8 、約 10^9 、約 10^{10} 、約 10^{11} または約 10^{12} PFU/mL のウイルスを含む。

【0170】

医薬組成物及び製剤は、所望の純度を有する有効成分（複数可）（組換え核酸及び／またはウイルスなど）を1つ以上の薬学的に許容され得る担体または賦形剤と混合することによって調製することができる。薬学的に許容され得る担体または賦形剤は、一般に、用いられる用量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、限定されないが、緩衝液（例えば、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩及び他の有機酸）；酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸及びメチオニン）；防腐剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルアルコールもしくはベンジルアルコール、アルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール及びm-クレゾール）；アミノ酸（例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリシン）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリン）；ポリオール（例えば、グリセロール（例えば、10%グリセロールを含む製剤））；親水性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）；単糖類、二糖類及び他の炭水化物（グルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む）；キレート剤（例えば、EDTA）；糖類（例えば、ショ糖、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール）；塩形成対イオン（例えば、ナトリウム）；金属複合体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；及び／または非イオン性界面活性剤（例えば、ポリエチレングリコール (PEG)）を含み得る。薬学的に許容され得る担体の完全な考察は、REMI NGTON 'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mac k Pub. Co., N. J. 1991) にて入手可能である。

【0171】

いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、1つ以上の脂質（例えば、カチオン性脂質）担体を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、1つ以上のナノ粒子担体を含む。ナノ粒子は、カプセル化された薬物（合成小分子、タンパク質、ペプチド、細胞、ウイルス及び核酸ベースの生物学的製剤など）を迅速放出または制御放出

のために運搬することができる、サブミクロン（約1000nm未満）サイズのドラッグデリバリービヒクルである。様々な分子（例えば、タンパク質、ペプチド、組換え核酸など）を、当該技術分野で周知のプロセスを使用して、ナノ粒子中に効率的にカプセル化することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子中に「カプセル化された」分子は、ナノ粒子内に含有されるか、またはナノ粒子の表面に付着及び／または会合するか、あるいはそれらの任意の組み合わせである分子（ウイルスなど）を指し得る。本明細書に記載の組成物または製剤で使用するためのナノ粒子は、例えば、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、PLGA、PLA、PGAを含むナノ粒子及びそれらの任意の組み合わせを含む、当該技術分野において既知の任意のタイプの生体適合性ナノ粒子であり得る（例えば、Vauthier et al. Adv Drug Del Rev. (2003) 55: 519-48、US2007/0148074、US2007/0092575、US2006/0246139、US5753234、US7081483及びWO2006/052285を参照されたい）。

【0172】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る担体または賦形剤は、例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮膚投与、経口投与、気管内投与、舌下投与、頬側投与、局所投与、経皮投与、皮内投与、腹腔内投与、眼窩内投与、硝子体内投与、網膜下投与、経粘膜投与、関節内投与、移植による投与、吸入による投与、髄腔内投与、脳室内投与及び／または鼻腔内投与を含む、当該技術分野において既知の任意の投与経路に適合するか、または適し得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る担体または賦形剤は、局所投与、経皮投与、皮下投与及び／または皮内投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、局所投与、経皮投与、皮下投与及び／または皮内投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る担体または賦形剤は、局所投与、経皮投与及び／または皮内投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、局所投与、経皮投与及び／または皮内投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る担体または賦形剤は、経口投与、舌下投与、経鼻投与、鼻腔内投与、気管内投与もしくは頬側投与、または吸入による投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、経口投与、舌下投与、経鼻投与、鼻腔内投与、気管内投与もしくは頬側投与、または吸入による投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る担体または賦形剤は、局所（眼への）投与、硝子体内投与、網膜下投与及び／または眼窩内投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、局所（眼への）投与、硝子体内投与、網膜下投与及び／または眼窩内投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る担体または賦形剤は、関節内投与に適合するか、または適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、関節内投与に適合するか、または適している。

【0173】

本開示の医薬組成物または製剤での使用に適合するか、または適している担体または賦形剤の例には、軟膏、油、ペースト、クリーム、エアロゾル、懸濁液、エマルション、脂肪性軟膏、ゲル、粉剤、液剤、ローション剤、溶液、スプレー剤、パッチ（例えば、経皮パッチもしくはマイクロニードルパッチ）、粘着性ストリップ、マイクロニードルまたはマイクロニードルアレイ及び吸入剤が含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、担体または賦形剤（例えば、薬学的に許容され得る担体または賦形剤）は、1つ以上（例えば、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上など）の軟膏、油、ペースト、クリーム、エアロゾル、懸濁液、エマルション、脂肪性軟膏、ゲル、粉剤、液剤、ローション剤、溶液、スプレー剤、粘着性ストリップ及び吸入剤を含む。いくつかの実施形態では、担体は、経皮パッチまたはマイクロニードルパッチなどのパッチ（例えば、皮膚に接着するパッチ）を含む。いくつかの実施形態では、担体は、マイクロニードルまたはマイクロニードルアレイを含む。組成物送達に適したマイクロニードルアレ

イを作製及び使用するための方法は、当該技術分野で一般に知られている（Kim Y. et al. “Microneedles for drug and vaccine delivery”. Advanced Drug Delivery Reviews 2012, 64 (14) : 1547-68）。

【0174】

いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、1つ以上の追加の成分をさらに含む。追加の成分の例には、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、充填剤（例えば、ラクトース及び他の糖類、結晶セルロース、ペクチン、ゼラチン、硫酸カルシウム、エチルセルロース、ポリアクリレートまたはリン酸水素カルシウムなど）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸、ステアリン酸金属塩、硬化植物油、トウモロコシデンプン、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）、崩壊剤（例えば、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウムなど）、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、塩類溶液、アルコール類、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、甘味剤、香味剤、芳香剤、着色剤、保湿剤、日焼け止め剤、抗菌剤、ポリヌクレオチドを安定化させるか、またはその分解を防止することのできる薬剤などが含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースゲルを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、リン酸塩緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物または製剤は、グリセロールを（例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%などで）含む。

【0175】

in vivo 投与に使用される組成物及び製剤（例えば、医薬組成物及び製剤）は、一般に無菌である。無菌状態は、例えば、滅菌濾過膜を通した濾過により容易に実現することができる。

【0176】

いくつかの実施形態では、抗体（例えば、治療用抗体）をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを対象の1つ以上の細胞に送達するために、及び／または対象の1つ以上の組織において抗体（例えば、治療用抗体）を発現させるために、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、療法に使用することができる。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、抗体（例えば、治療用抗体）の投与から利益を得られるであろう疾患または状態の処置に使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、乾癬（例えば、慢性尋常性乾癬）、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん（例えば、皮膚癌、乳癌、リンパ腫、結腸直腸癌、頭頸部癌など）、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、アジソン病、グレーブス病、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、血管炎、悪性貧血、セリアック病など）、喘息、ぶどう膜黒色腫、甲状腺眼症、感染症、移植片／組織／臓器拒絶反応、及び／または神経疾患（例えば、アルツハイマー病）のうちの1つ以上の処置に使用することができる。

【0177】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、薬物の調製または製造に使用することができる。いくつ

かの実施形態では、抗体（例えば、治療用抗体）をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを対象の1つ以上の細胞へ送達するのに有用な薬物の調製または製造において、及び／または対象の1つ以上の組織において抗体（例えば、治療用抗体）を発現させるのに有用な薬物の調製または製造において、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、抗体（例えば、治療用抗体）の投与から利益を得られるであろう疾患または状態の処置に有用な薬物の調製または製造に使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、乾癬（例えば、慢性尋常性乾癬）、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん（例えば、皮膚癌、乳癌、リンパ腫、結腸直腸癌、頭頸部癌など）、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、アジソン病、グレーブス病、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、血管炎、悪性貧血、セリアック病など）、喘息、ぶどう膜黒色腫、甲状腺眼症、感染症、移植片／組織／臓器拒絶反応、及び／または神経疾患（例えば、アルツハイマー病）のうちの1つ以上の処置に有用な薬物の調製または製造に使用することができる。

10

【0178】

20

VI. 方法

本開示の特定の態様は、対象に抗体を送達する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または組成物もしくは製剤のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、抗体を対象内の1つ以上の特定の目的組織（例えば、眼の組織、関節の組織、皮膚の組織、肺の組織など）に局所的に送達する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または組成物もしくは製剤のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0179】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤を使用した抗体の局所送達は、例えば、従来の抗体投与経路（静脈内投与または皮下投与など）を介して送達された精製抗体による処置を受けた対象と比較して、対象における抗体への全身曝露を低減させるか、または除去する。抗体への全身曝露を測定する方法は当業者に周知であり、例えば、ELISAによって対象の血液または血清中に存在する抗体の量を測定することによるものが含まれる。いくつかの実施形態では、抗体を対象に局所送達するための本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤の使用は、対象の同じ抗体への全身曝露後に観察された副作用と比較して（例えば、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤の（例えば、局所、関節内、硝子体内などへの）送達後の対象における抗体発現の1つ以上の副作用と、精製抗体の全身（例えば、静脈内または皮下）投与後の副作用との比較）、抗体の1つ以上の副作用を低減させるか、または除去する。治療用抗体への全身曝露に起因する副作用の例には、例えば、アレルギー反応、悪寒、脱力感、下痢、悪心、嘔吐、発疹、かゆみ、高血糖値、咳嗽、便秘、息切れ、末梢性浮腫、頭痛、発熱、筋肉の疼痛及び痛み、食欲減退、トリグリセリドレベルの上昇、不眠症、腹痛、背痛、めまい、低血圧、アナフィラキシー、感染症、がん、血清病、自己免疫性甲状腺炎、動静脈血栓、うっ血性心不全、出血、間質性肺疾患、肝炎、消化管穿孔、腸炎、粘膜炎、口内炎、貧血、白血球数の減少及び／または甲状腺機能低下症が含まれる。抗体の副作用を評価する方法は、当業者に周知である。

30

40

【0180】

いくつかの実施形態では、抗体を対象に局所送達するための本明細書に記載の組換え核

50

酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤の使用は、目的部位（例えば、皮膚内、関節内、眼内など）における抗体の1つ以上の薬物動態特性を、精製抗体の全身（例えば、静脈内）投与後の目的部位における抗体の薬物動態特性と比較して向上させる。抗体の薬物動態特性の概説については、例えば、Ryman and Meibohm “Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies”, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 Sep; 6(9): 576-588を参照されたい。

【0181】

いくつかの実施形態では、抗体を対象に局所送達するための本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤の使用は、目的部位（例えば、皮膚内、関節内、眼内、気道内または肺内など）での抗体の組織到達性及び／または浸潤性を、精製抗体の全身（例えば、静脈内または皮下）投与後の目的部位の抗体の組織到達性及び／または浸潤性と比較して向上させる。いくつかの実施形態では、抗体を対象に局所送達するための本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤の使用は、目的部位（例えば、皮膚内、関節内、眼内、気道内または肺内など）での抗体濃度を、精製抗体の全身（例えば、静脈内または皮下）投与後の目的部位の抗体濃度と比較して上昇させる。例えば、いくつかの実施形態では、抗体の局所送達のための本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤の使用は、目的部位（例えば、皮膚内、関節内、眼内、気道内または肺内など）での抗体濃度を、精製抗体の全身（例えば、静脈内または皮下）投与後の目的部位の抗体濃度と比較して、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%、またはそれ以上上昇させる。いくつかの実施形態では、抗体の局所送達のための本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤の使用は、目的部位（例えば、皮膚内、関節内、眼内、気道内または肺内など）での抗体濃度を、精製抗体の全身（例えば、静脈内または皮下）投与後の目的部位の抗体濃度と比較して、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約25倍、少なくとも約50倍、少なくとも約75倍、少なくとも約100倍、少なくとも約250倍、少なくとも約500倍、少なくとも約750倍または少なくとも約1000倍上昇させる。組織試料中の抗体濃度を測定する方法は当業者に容易に利用可能であり、例えば、ウエスタンブロット、ELISA、免疫蛍光法、質量分析などによるものが含まれる。

【0182】

本開示の他の態様は、対象における疾患の1つ以上の徴候または症状の予防的、姑息的及び／または治療的な緩和を提供する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。疾患は、治療用抗体による処置から利益を得ることができる当該技術分野において既知の任意の疾患であり得、これらとしては、例えば、乾癬（例えば、慢性尋常性乾癬）、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん（例えば、皮膚癌、乳癌、リンパ腫、結腸直腸癌、頭頸部癌など）、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、アジソン病、グレーブス病、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、血管炎、悪性貧血、セリアック病など）、喘息、ぶどう膜黒色腫、甲状腺眼症、感染症、移植片／組織／臓器拒絶反応、神経疾患（例えば、アルツハイマー病）などが含まれる。いくつかの実施形態では、疾患はがんではない。

【0183】

本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、限定されないが、経口投与、舌下投与、頬側投与、鼻腔内投与、気管内投与、局所（topical）投与、直腸投与、吸入によるもの、経皮投与、皮下注射、皮内注射、静脈内（IV）注射、動脈内注射、筋肉内注射、心臓内注射、骨内注射、腹腔内注射、経粘膜投与、腔内投与、硝子体内投与、眼窩内投与、結膜下投与（例えば、結膜下デポの使用）、脈絡膜上投与、網膜下投与、関節内投与、関節周囲投与、局所（local）投与、皮膚上投与、またはそれらの任意の組み合わせによるものを含む、当該技術分野において既知の任意の好適な方法または経路で投与することができる。したがって、本開示は、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、個体（またはその特定の部位もしくは組織）に送達する方法を包含する。

10

【0184】

いくつかの実施形態では、本開示の方法で使用される組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、皮膚的に、局所的に、経皮的に、皮下に、皮内に、経粘膜的に、舌下に、経鼻的に、頬側に、鼻腔内に、気管内に、硝子体内に、結膜下に、脈絡膜上に、網膜下に、関節内に、または吸入によって、対象に投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、対象に局所投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、対象に皮内投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、経口的に、舌下に、頬側に、経鼻的に、鼻腔内に、気管内に、または吸入によって、対象に投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、対象に関節内投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、対象の眼窩内に、硝子体内に、結膜下に、脈絡膜上に、網膜下にまたは局所に（眼に）投与される。

20

【0185】

いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、対象に1回投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、対象に少なくとも2回（例えば、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも10回など）投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも約1時間（例えば、少なくとも約1時間、少なくとも約6時間、少なくとも約12時間、少なくとも約18時間、少なくとも約1日、少なくとも約2日、少なくとも約3日、少なくとも約4日、少なくとも約5日、少なくとも約6日、少なくとも約7日、少なくとも約15日、少なくとも約20日、少なくとも約30日、少なくとも約40日、少なくとも約50日、少なくとも約60日、少なくとも約70日、少なくとも約80日、少なくとも約90日、少なくとも約100日、少なくとも約120日など）が、投与と投与の間（例えば、第1の投与と第2の投与の間、第2の投与と第3の投与の間など）に経過する。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、対象に1日1回、2回、3回、4回、5回またはそれ以上投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、対象の1つ以上の罹患領域または非罹患領域に投与される。

30

40

【0186】

本開示の他の態様は、対象の表皮及び／または真皮に抗体を投与する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、対象に局所投与、経皮投与及び／または皮内投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない（例えば、抗体が血清中で検出可能ではない）。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、局所投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、皮内投与される。いくつか

50

の実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、皮膚の疾患または障害に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、乾癬、アトピー性皮膚炎、壞疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、皮膚癌及び／または化膿性汗腺炎のうちの1つ以上に罹患している。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんではない（例えば、皮膚癌ではない）。

【0187】

いくつかの実施形態では、対象の皮膚の1つ以上の部分は、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤で処置する前に、擦過されているかまたは透過性が高められている。当該技術分野において既知の、皮膚を擦過するかまたは皮膚透過性を向上させる任意の好適な方法を使用することができ、それらとしては、例えば、皮膚ローラーの使用、皮膚細胞の層を除去するための粘着性ストリップの反復使用（テープストリッピング）、小刀またはブレードで擦ること、紙やすりの使用、化学的透過促進剤（例えば、細胞透過性ポリペプチド）または電気エネルギーの使用、音波または超音波エネルギーの使用、光（例えば、レーザー）エネルギーの使用、突き刺すのに適しているが表皮を完全には通過しない長さであるミクロンサイズの針またはブレードの使用などが含まれる。

【0188】

本開示の他の態様は、対象の粘膜に抗体を投与方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、対象に局所的に、経粘膜的に、経口的に、舌下に、経鼻的に、鼻腔内に、気管内に、吸入によって、または頬側に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない（例えば、抗体が血清中で検出可能ではない）。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または組成物は、舌下投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、局所投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、頬側投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、鼻腔内投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、吸入によって投与される。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0189】

本開示の他の態様は、対象の気道または肺に抗体を投与方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、対象に経口的に、舌下に、経鼻的に、鼻腔内に、気管内に、吸入によって、または頬側に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない（例えば、抗体が血清中で検出可能ではない）。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または組成物は、舌下投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、頬側投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、鼻腔内投与される。いくつかの実施形態では、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤は、吸入によって投与される。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、気道または肺の疾患または障害（例えば、喘息、肺癌、呼吸器感染症、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症などの呼吸器疾患）に罹患している。

【0190】

本開示の他の態様は、対象の1つ以上の関節に抗体を投与方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、対象に関節内投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない（例えば、抗体が血清中で検出可能ではない）。いくつかの実施形態では、対象は、関節の疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、

関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎及び／または腸炎性関節炎のうちの1つ以上に罹患している。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0191】

本開示の他の態様は、対象の片眼または両眼に抗体を投与方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを、対象に局所投与、硝子体内投与、眼窩内投与、結膜下投与、網膜下投与、または脈絡膜上投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、抗体に全身曝露されていない（例えば、抗体が血清中で検出可能ではない）。いくつかの実施形態では、対象は、眼の疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、眼に影響を与える自己免疫疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、ぶどう膜黒色腫または甲状腺眼症に罹患している。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0192】

VII. 宿主細胞

本開示の特定の態様は、本明細書に記載の組換え核酸のいずれかを含む1つ以上の宿主細胞に関する。当該技術分野において既知の任意の好適な宿主細胞（原核細胞または真核細胞）を使用することができ、それらとしては、例えば、グラム陰性微生物またはグラム陽性微生物などの真正細菌、例えば、エシェリキア属（*Escherichia*）（例えば、大腸菌（*E. coli*））、エンテロバクター属（*Enterobacter*）、エルミニア属（*Erminia*）、クレブシエラ属（*Klebsiella*）、プロテウス属（*Proteus*）、サルモネラ属（*Salmonella*）（例えば、*S. チフィリウム*（*S. typhimurium*））、セラチア属（*Serratia*）（例えば、*S. マルセセンス*（*S. marcescans*））及び赤痢菌（*Shigella*）などの腸内細菌科（*Enterobacteriaceae*）、ならびに*B. サブティリス*（*B. subtilis*）及び*B. リケニフォルミス*（*B. licheniformis*）などの桿菌（*Bacilli*）を含む原核細胞；真菌細胞（例えば、*S. セレビシエ*（*S. cerevisiae*））；昆虫細胞（例えば、*S2*細胞など）；ならびに、*SV40*によって形質転換されたサル腎臓*CV1*株（*COS-7*、*ATCC CRL 1651*）、ヒト胚性腎臓株（*293*細胞または懸濁培養における増殖のためにサブクロニングされた*293*細胞）、ベビーハムスター腎臓細胞（*BHK*、*ATCC CCL 10*）、マウスセルトリ細胞（*TM4*）、サル腎臓細胞（*CV1 ATCC CCL 70*）、アフリカミドリザル腎臓細胞（*VERO-76*、*ATCC CRL-1587*）、ヒト子宮頸癌細胞（*HELA*、*ATCC CCL 2*）、イヌ腎臓細胞（*MDCK*、*ATCC CCL 34*）、バッファローラット肝細胞（*BRL 3A*、*ATCC CRL 1442*）、ヒト肺細胞（*W138*、*ATCC CCL 75*）、ヒト肝細胞（*Hep G2*、*HB 8065*）、マウス乳癌（*MMT 060562*、*ATCC CCL 51*）、*TRI*細胞、*MRC 5*細胞、*FS4*細胞、ヒト肝癌株（*Hep G2*）、*DHFR^r CHO*細胞を含むチャイニーズハムスター卵巣（*CHO*）細胞、ならびに*NS0*及び*Sp2/0*などの骨髓腫細胞株を含む哺乳動物細胞が含まれる。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、ヒト細胞または非ヒト霊長類細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、細胞株由来の細胞である。好適な宿主細胞または細胞株の例には、*293*細胞、*HeLa*細胞、*SH-Sy5y*細胞、*Hep G2*細胞、*CACO-2*細胞、*A549*細胞、*L929*細胞、*3T3*細胞、*K562*細胞、*CHO-K1*細胞、*MDCK*細胞、*HUVEC*細胞、*Verro*細胞、*N20*細胞、*COS-7*細胞、*PSN1*細胞、*VCaP*細胞、*CHO*細胞などが含まれ得るが、これらに限定されない。

【0193】

いくつかの実施形態では、組換え核酸は、単純ヘルペスウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、単純ヘルペスウイルスアンプリコンである。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、*HSV-1*アンプリコンまたは*HSV-1*ハイブリッドアンプリコンである。いくつかの実施形態では、ヘルパーウイルスを含む宿主細胞を本

明細書に記載のH S V-1 アンプリコンまたはH S V-1 ハイブリッドアンプリコンと接触させることにより、本明細書に記載の1つ以上の組換え核酸を含むウイルスが産生される。いくつかの実施形態では、ウイルスを、接触させた宿主細胞の上清から回収する。ヘルパーウイルスを含む宿主細胞をH S V-1 アンプリコンまたはH S V-1 ハイブリッドアンプリコンと接触させることによってウイルスを産生する方法は、当該技術分野において既知である。

【0194】

いくつかの実施形態では、宿主細胞は、補完宿主細胞である。いくつかの実施形態では、補完宿主細胞は、本明細書に記載のウイルスベクターのいずれかにおいて不活性化される1つ以上の遺伝子を発現する。いくつかの実施形態では、補完宿主細胞を、本明細書に記載の組換えヘルペスウイルスゲノム（例えば、組換え単純ヘルペスウイルスゲノム）と接触させる。いくつかの実施形態では、補完宿主細胞を組換えヘルペスウイルスゲノムと接触させることにより、本明細書に記載の1つ以上の組換え核酸を含むヘルペスウイルスが産生される。いくつかの実施形態では、ウイルスを、接触させた宿主細胞の上清から回収する。補完宿主細胞を組換え単純ヘルペスウイルスと接触させることによってウイルスを産生する方法は、概して、WO 2015/009952 及び／またはWO 2017/176336 に記載されている。

【0195】

V I I I . 製品またはキット

本開示の特定の態様は、本明細書に記載の組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のいずれかを含む製品またはキットに関する。いくつかの実施形態では、製品またはキットは、（例えば、組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤を投与することにより、それを必要とする対象の組織（対象の表皮及び／または真皮など）の1つ以上に抗体を局所的に送達する方法を提供するために）組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤を投与するための説明書を含む添付文書を含む。

【0196】

組換え核酸、ウイルス、薬物及び／または医薬組成物もしくは製剤のための好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、バッグ、チューブ及びシリンジが含まれ得る。容器は、様々な材料、例えば、ガラス、プラスチック（ポリ塩化ビニルもしくはポリオレフィンなど）、または合金（ステンレス鋼もしくはハステロイなど）から形成され得る。いくつかの実施形態では、容器は、容器上のまたは容器に付属のラベルを含み、ラベルは使用方法を示している。製品またはキットは、その他の緩衝液、希釈剤、フィルター、ニードル、シリンジ、添付文書などを含む、商業的及び使用者の観点から望ましいその他の材料をさらに含み得る。

【0197】

I X . 列挙された実施形態

実施形態1：抗体をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含む、組換え単純ヘルペスウイルス（H S V）ゲノム。

【0198】

実施形態2：前記抗体が抗体断片である、実施形態1の組換えゲノム。

【0199】

実施形態3：前記抗体断片が、F a b、F a b'、F a b'-S F、F（a b'）₂、F v、s c F vまたはs c F v-F c断片である、実施形態2の組換えゲノム。

【0200】

実施形態4：前記抗体が完全長抗体である、実施形態1の組換えゲノム。

【0201】

実施形態5：前記抗体が、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、モノクローナル抗体または多重特異性抗体である、実施形態1～4のいずれか1つの組換えゲノム。

10

20

30

40

50

【0202】

実施形態6：前記抗体が、I g A抗体、I g D抗体、I g E抗体、I g G抗体またはI g M抗体である、実施形態1～5のいずれか1つの組換えゲノム。

【0203】

実施形態7：前記抗体がI g G抗体である、実施形態1～6のいずれか1つの組換えゲノム。

【0204】

実施形態8：前記I g G抗体がI g G 1抗体、I g G 2抗体、I g G 3抗体またはI g G 4抗体である、実施形態7の組換えゲノム。

【0205】

実施形態9：前記抗体がアゴニスト抗体である、実施形態1～8のいずれか1つの組換えゲノム。

【0206】

実施形態10：前記抗体がアンタゴニスト抗体である、実施形態1～8のいずれか1つの組換えゲノム。

【0207】

実施形態11：前記抗体が、HVR-H1、HVR-H2及びHVR-H3を含む重鎖可変領域を含み、前記HVR-H1がSEQ ID NO：1～59からなる群から選択される配列を含み、前記HVR-H2がSEQ ID NO：60～122からなる群から選択される配列を含み、及び／または前記HVR-H3がSEQ ID NO：123～185からなる群から選択される配列を含む、実施形態1～10のいずれか1つの組換えゲノム。

【0208】

実施形態12：前記重鎖可変領域が、SEQ ID NO：355～419からなる群から選択される配列に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む、実施形態11の組換えゲノム。

【0209】

実施形態13：前記抗体が、HVR-L1、HVR-L2及びHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含み、前記HVR-L1がSEQ ID NO：186～242からなる群から選択される配列を含み、前記HVR-L2がSEQ ID NO：243～294からなる群から選択される配列を含み、及び／または前記HVR-L3がSEQ ID NO：295～354からなる群から選択される配列を含む、実施形態1～12のいずれか1つの組換えゲノム。

【0210】

実施形態14：前記軽鎖可変領域が、SEQ ID NO：420～482から選択される配列に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%の配列同一性を有する配列を含む、実施形態13の組換えゲノム。

【0211】

実施形態15：前記組換えゲノムが、組換えHSV-1ゲノム、組換えHSV-2ゲノムまたはそれらの任意の派生体である、実施形態1～14のいずれか1つの組換えゲノム。

【0212】

実施形態16：前記組換えゲノムが、単純ヘルペスウイルス遺伝子に不活性化突然変異を含む、実施形態1～15のいずれか1つの組換えゲノム。

【0213】

実施形態17：前記単純ヘルペスウイルス遺伝子が、感染細胞タンパク質（ICP）0

10

20

30

40

50

、ICP4、ICP22、ICP27、ICP47、チミジンキナーゼ（tk）、ロングユニーク領域（UL）41及びUL55からなる群から選択される、実施形態16の組換えゲノム。

【0214】

実施形態18：前記組換えゲノムが、前記ICP4遺伝子の一方または両方のコピーに不活性化突然変異を含む、実施形態17の組換えゲノム。

【0215】

実施形態19：前記組換えゲノムが、前記ICP22遺伝子に不活性化突然変異を含む、実施形態17または18の組換えゲノム。

【0216】

実施形態20：前記組換えゲノムが、前記UL41遺伝子に不活性化突然変異を含む、実施形態17～19のいずれか1つの組換えゲノム。

【0217】

実施形態21：前記組換えゲノムが、前記ICP0遺伝子に不活性化突然変異を含む、実施形態17～20のいずれか1つの組換えゲノム。

【0218】

実施形態22：前記組換えゲノムが、前記ICP27遺伝子に不活性化突然変異を含む、実施形態17～21のいずれか1つの組換えゲノム。

【0219】

実施形態23：前記不活性化突然変異が、前記遺伝子（複数可）のコード配列の欠失である、実施形態16～22のいずれか1つの組換えゲノム。

【0220】

実施形態24：前記組換えゲノムが、野生型単純ヘルペスウイルスゲノムと比較して、標的細胞に導入されたときに細胞毒性が低減している、実施形態1～23のいずれか1つの組換えゲノム。

【0221】

実施形態25：前記標的細胞がヒト細胞である、実施形態24の組換えゲノム。

【0222】

実施形態26：前記標的細胞がケラチノサイトまたは線維芽細胞である、実施形態24または25の組換えゲノム。

【0223】

実施形態27：前記組換えゲノムが、1つ以上のウイルス遺伝子座内に前記1つ以上のポリヌクレオチドを含む、実施形態1～2のいずれか1つの組換えゲノム。

【0224】

実施形態28：前記組換えゲノムが、一方または両方のICP4ウイルス遺伝子座内に1つ以上のポリヌクレオチドを含む、実施形態27の組換えゲノム。

【0225】

実施形態29：前記組換えゲノムが、ICP22ウイルス遺伝子座内に前記1つ以上のポリヌクレオチドを含む、実施形態27または28の組換えゲノム。

【0226】

実施形態30：前記組換えゲノムが、UL41ウイルス遺伝子座内に前記1つ以上のポリヌクレオチドを含む、実施形態27～29のいずれか1つの組換えゲノム。

【0227】

実施形態31：実施形態1～30のいずれか1つの組換えゲノムを含む、単純ヘルペスウイルス（HSV）。

【0228】

実施形態32：前記HSVが複製能力を有する、実施形態31のウイルス。

【0229】

実施形態33：前記HSVが複製欠損である、実施形態31のウイルス。

【0230】

10

20

30

40

50

実施形態 34：前記 HSV が、野生型単純ヘルペスウイルスと比較して細胞毒性が低減している、実施形態 31～33 のいずれか 1 つのウイルス。

【0231】

実施形態 35：前記 HSV が、単純ヘルペスウイルス 1 型、単純ヘルペスウイルス 2 型またはそれらの任意の派生体である、実施形態 31～34 のいずれか 1 つのウイルス。

【0232】

実施形態 36：実施形態 1～30 のいずれか 1 つの組換えゲノムまたは実施形態 31～35 のいずれか 1 つのウイルスと、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、医薬組成物。

【0233】

実施形態 37：前記薬学的に許容され得る賦形剤が、局所投与、経皮投与、皮下投与、皮内投与、経粘膜投与、舌下投与、経鼻投与、頬側投与、眼窩内投与、硝子体内投与、結膜下投与、脈絡膜上投与、関節内投与、及び／または吸入投与に適している、実施形態 36 の医薬組成物。

【0234】

実施形態 38：前記薬学的に許容され得る賦形剤が局所投与に適している、実施形態 36 または 37 の医薬組成物。

【0235】

実施形態 39：前記薬学的に許容され得る賦形剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースゲルを含む、実施形態 36～38 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0236】

実施形態 40：前記薬学的に許容され得る賦形剤がリン酸塩緩衝液を含む、実施形態 36～39 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0237】

実施形態 41：前記薬学的に許容され得る賦形剤がグリセロールを含む、実施形態 36～40 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0238】

実施形態 42：前記薬学的に許容され得る賦形剤が脂質担体を含む、実施形態 36～41 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0239】

実施形態 43：前記薬学的に許容され得る賦形剤がナノ粒子担体を含む、実施形態 36～42 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0240】

実施形態 44：対象に抗体を投与する方法であって、有効量の実施形態 31～35 のいずれか 1 つのウイルスまたは実施形態 36～43 のいずれか 1 つの医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【0241】

実施形態 45：対象における疾患の 1 つ以上の徴候または症状の予防的、姑息的及び／または治療的な緩和を提供する方法であって、有効量の実施形態 31～35 のいずれか 1 つのウイルスまたは実施形態 36～43 のいずれか 1 つの医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【0242】

実施形態 46：前記ウイルスまたは前記組成物が、局所的に、経皮的に、皮下に、皮内に、経粘膜的に、舌下に、経鼻的に、頬側に、硝子体内に、結膜下に、脈絡膜上に、関節内に、または吸入によって投与される、実施形態 44 または 45 の方法。

【0243】

実施形態 47：前記疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、水疱症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、自己免疫性水疱性皮膚障害、水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、がん、化膿性汗腺炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、軸性脊椎関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、自己免疫疾患、黒色腫、ぶどう膜黒色腫及び甲状腺眼症からなる群から選択される、実施形態

10

20

30

40

50

45または46の方法。

【0244】

実施形態48：対象の表皮及び／または真皮に抗体を投与する方法であって、有効量の実施形態31～35のいずれか1つのウイルスまたは実施形態36～43のいずれか1つの医薬組成物を、前記対象に局所投与、経皮投与、または皮内投与することを含む、前記方法。

【0245】

実施形態49：前記対象の皮膚が投与前に擦過されている、実施形態48の方法。

【0246】

実施形態50：対象の粘膜に抗体を投与する方法であって、有効量の実施形態31～35のいずれか1つのウイルスまたは実施形態36～43のいずれか1つの医薬組成物を、前記対象に局所投与、経粘膜投与、舌下投与、経鼻投与、または頬側投与することを含む、前記方法。

10

【0247】

実施形態51：対象の1つ以上の関節に抗体を投与する方法であって、有効量の実施形態31～35のいずれか1つのウイルスまたは実施形態36～43のいずれか1つの医薬組成物を、前記対象に関節内投与することを含む、前記方法。

【0248】

実施形態52：対象の片眼または両眼に抗体を投与する方法であって、有効量の実施形態31～35のいずれか1つのウイルスまたは実施形態36～43のいずれか1つの医薬組成物を、前記対象に局所投与、眼窩内投与、硝子体内投与、結膜下投与、または脈絡膜上投与することを含む、前記方法。

20

【0249】

実施形態53：前記対象がヒトである、実施形態44～52のいずれか1つの方法。

【0250】

実施形態54：前記対象が前記抗体に全身曝露されていない、実施形態44～53のいずれか1つの方法。

【0251】

本明細書は、当業者が本開示を実施することを可能にするのに十分なものであるとみなされる。本明細書に示され、説明される改変に加えて、本開示の様々な改変が前述の説明から当業者に明らかとなり、添付の特許請求の範囲内に入るであろう。

30

【実施例】

【0252】

本開示は、以下の実施例を参照することにより、より完全に理解されるであろう。しかしながら、それらは、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に記載される実施例及び実施形態は例示のみを目的とするものであり、それを考慮した様々な修正または変更が当業者に示唆され、それらは本出願の趣旨及び範囲内に、ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれることが理解される。

【0253】

実施例1：抗体をコードする改変単純ヘルペスウイルスベクター

40

標的哺乳動物細胞（ヒトケラチノサイトまたは線維芽細胞など）中で抗体を発現することができる改変単純ヘルペスウイルスゲノムベクターを作製するために、まず、単純ヘルペスウイルスゲノム（図1A）を、1つ以上の単純ヘルペスウイルス遺伝子を不活性化するように改変する。このような改変は、哺乳動物細胞におけるゲノムの毒性を低減させ得る。次に、これらの改変／弱毒化組換えウイルスコンストラクトのバリエーションを、それらが所望の抗体をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを保有するように作製する。これらのバリエーションには、（1）各ICP4遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体断片（例えば、scFv-Fc）のコード配列を含有する発現カセットを含む、組換えΔICP4／ΔICP22改変HSV-1ゲノム（図1B）、（2）各ICP4遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体断片（例えば、scFv-Fc）

50

のコード配列を含有する発現カセットを含む、組換え Δ ICP4 改変HSV-1 ゲノム（図1C）、（3）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた、同じDNA鎖上の第1の異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列と、第2の異種プロモーターの制御下の抗体軽鎖のコード配列とを含有する発現カセットを含む、組換え Δ ICP4/ Δ ICP22 改変HSV-1 ゲノム（図1D）、（4）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた、同じDNA鎖上の第1の異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列と、第2の異種プロモーターの制御下の抗体軽鎖のコード配列とを含有する発現カセットを含む、組換え Δ ICP4 改変HSV-1 ゲノム（図1E）、（5）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた、向かい合ったDNA鎖上の第1の異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列と、第2の異種プロモーターの制御下の抗体軽鎖のコード配列とを含有する発現カセットを含む、組換え Δ ICP4/ Δ ICP22 改変HSV-1 ゲノム（図1F）、（6）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた、向かい合ったDNA鎖上の第1の異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列と、第2の異種プロモーターの制御下の抗体軽鎖のコード配列とを含有する発現カセットを含む、組換え Δ ICP4 改変HSV-1 ゲノム（図1G）、（7）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下のポリシストロニックmRNAをコードする発現カセットを含み、ここで、ポリシストロニックmRNAが内部リボソーム進入部位（IRES）により分離された抗体重鎖及び軽鎖のコード配列を含有する、組換え Δ ICP4/ Δ ICP22 改変HSV-1 ゲノム（図1H）、（8）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下のポリシストロニックmRNAをコードする発現カセットを含み、ここで、ポリシストロニックmRNAが内部リボソーム進入部位（IRES）により分離された抗体重鎖及び軽鎖のコード配列を含有する、組換え Δ ICP4 改変HSV-1 ゲノム（図1I）、（9）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列を含有する発現カセットと、UL41 遺伝子座及びICP22 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体軽鎖のコード配列を含有する発現カセットとを含む、組換え Δ ICP4/ Δ ICP22/ Δ UL41 改変HSV-1 ゲノム（図1J）、（10）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体軽鎖のコード配列を含有する発現カセットと、UL41 遺伝子座及びICP22 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列を含有する発現カセットとを含む、組換え Δ ICP4/ Δ ICP22/ Δ UL41 改変HSV-1 ゲノム（図1K）、（11）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列を含有する発現カセットと、UL41 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下のポリシストロニックmRNAのコード配列を含有する発現カセットとを含み、ポリシストロニックmRNAが、内部リボソーム進入部位（IRES）により分離された抗体軽鎖のコード配列の2つのコピーを含有する、組換え Δ ICP4/ Δ UL41 改変HSV-1 ゲノム（図1L）、（12）各ICP4 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列を含有する発現カセットと、ICP22 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下のポリシストロニックmRNAのコード配列を含有する発現カセットとを含み、ポリシストロニックmRNAが、内部リボソーム進入部位（IRES）により分離された抗体軽鎖のコード配列の2つのコピーを含有する、組換え Δ ICP4/ Δ ICP22 改変HSV-1 ゲノム（図1M）、ならびに（14）UL41 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体軽鎖のコード配列を含有する発現カセットと、ICP22 遺伝子座に組み込まれた異種プロモーターの制御下の抗体重鎖のコード配列を含有する発現カセットとを含む、組換え Δ ICP4/ Δ ICP22/ Δ UL41 改変HSV-1 ゲノム（図1N）が含まれる。改変単純ヘルペスウイルスゲノムは、組換え単純ヘルペスウイルスがFab断片を産生するように、完全長抗体重鎖のコード配列を抗体重鎖可変領域及び定常領域1（CH₁）のコード配列で置き換えることを除いて、上述の通りに操作することができる。

【0254】

これらの改変単純ヘルペスウイルスゲノムベクターを、1つ以上のヘルペスウイルス遺伝子を発現するように改変された、操作されたVer o細胞にトランスフェクトする。こ

10

20

30

40

50

これらの操作されたVero細胞は、改変されたゲノムが内部にパッケージングされた複製欠損単純ヘルペスウイルスを、細胞培養物の上清に分泌する。次に、上清を回収して濃縮し、5 μmのフィルターに通して滅菌濾過する。

【0255】

実施例2：抗体をコードする組換えヘルペスウイルスの構築及び検証

最初に、完全長抗体を発現するように、組換え弱毒化HSVベクターを設計した。5'から3'へ、抗体軽鎖（リーダー配列を含む）をコードする第1のORF、合成IRES、及び抗体重鎖（リーダー配列を含む）をコードする第2のORFをコードしたポリヌクレオチドコンストラクトを、（例えば、図1H及び図1Iに示すように）作製した。次に、IRESベースのコンストラクト（異種プロモーター及びポリA配列をさらに含む発現カセットにコードされている）を、HSV1 ICP4遺伝子座の両方のコピーに挿入した。この第1のウイルスコンストラクト（HSV-f1Ab2）を、SEQ ID NO：356のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及びSEQ ID NO：421のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含有する抗ヒトCD20 IgG1キメラ抗体を発現するように操作した。

10

【0256】

トランスジェニック細胞のローンにおいて同定した複数のブランクを採取し、スクリーニングして、IRESコンストラクトが正しく挿入されたベクターを同定した。簡潔に述べると、Vero細胞を推定上のIRESウイルス分離株に感染させ、感染を5日間進行させ、細胞上清を採取し、分泌された完全長抗体の存在について、製造業者の指示（Abcam、カタログ番号ab195215）に従ってELISAによって試験した。試験したすべての分離株は、コードされた抗体を発現し、細胞上清に分泌したが、しかしながら、抗体は比較的低レベルで産生された。HSV-f1Ab2の最も生産的な分離株は、感染Vero細胞の上清に0.844 ng/mLのコードされた完全長キメラ抗体を分泌した。

20

【0257】

抗体軽鎖及び重鎖をコードする複数のORFの使用を必要とする操作されたベクターから完全長抗体を発現させる代わりに、単一のORFから一本鎖抗体を発現するように組換えHSV1ベクターを構築した（例えば、図1B及び図1Cを参照されたい）。ここで、一本鎖抗体を、リーダー配列、重鎖可変領域配列、軽鎖可変領域配列、重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを連結するリンカーポリペプチド、ならびにFc領域を含むように構築した（すなわち、scFv-Fc抗体）。各一本鎖抗体の2つの異なるバリエーションを、軽鎖可変領域配列及び重鎖可変領域配列の両方の可能な相対的方向を含むように設計した：各抗体の「Fc1」バリエーションは、n末端からc末端へ、リーダー配列ー重鎖可変領域ーリンカー配列ー軽鎖可変領域ー及びFc領域を含有しており、各抗体の「Fc2」バリエーションは、n末端からc末端へ、リーダー配列ー軽鎖可変領域ーリンカー配列ー重鎖可変領域ー及びFc領域を含有していた。次に、これらの一本鎖抗体コンストラクト（異種プロモーター及びポリA配列をさらに含む発現カセットにコードされている）を、HSV1 ICP4遺伝子座の両方のコピーに挿入した。試験した各scFv-Fc抗体に用いた配列の概要を、以下の表4に示す。

30

【0258】

（表4）HSVにコードされたscFv-Fc抗体

40

抗体名:	標的:	リーダー	重鎖可変領域 (VH):	軽鎖可変領域 (VL):	リンカー:	Fc 領域:
Ab1Fc1	ヒト TNF α	SEQ ID NO: 510	SEQ ID NO: 355	SEQ ID NO: 420	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1120)
Ab1Fc2	ヒト TNF α	SEQ ID NO: 514	SEQ ID NO: 355	SEQ ID NO: 420	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1120)
Ab2Fc2	ヒト CD20	SEQ ID NO: 514	SEQ ID NO: 356	SEQ ID NO: 421	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1120)
Ab5Fc1	ヒト IL-17	SEQ ID NO: 488	SEQ ID NO: 359	SEQ ID NO: 424	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1120)
Ab5Fc2	ヒト IL-17	SEQ ID NO: 536	SEQ ID NO: 359	SEQ ID NO: 424	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1120)
Ab37Fc1	ヒト IL-4Ra	SEQ ID NO: 510	SEQ ID NO: 391	SEQ ID NO: 456	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG4 Fc (SEQ ID NO: 1121)
Ab37Fc2	ヒト IL-4Ra	SEQ ID NO: 536	SEQ ID NO: 391	SEQ ID NO: 456	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG4 Fc (SEQ ID NO: 1121)
Ab66Fc1	マウス IL-4Ra	SEQ ID NO: 510	SEQ ID NO: 614	SEQ ID NO: 866	SEQ ID NO: 568	マウス IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1122)
Ab66Fc2	マウス IL-4Ra	SEQ ID NO: 1119	SEQ ID NO: 614	SEQ ID NO: 866	SEQ ID NO: 568	マウス IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1122)
Ab67Fc2	マウス IL-17	SEQ ID NO: 523	SEQ ID NO: 615	SEQ ID NO: 867	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1120)
Ab68Fc1	ヒト CCR4	SEQ ID NO: 488	SEQ ID NO: 616	SEQ ID NO: 868	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1120)
Ab68Fc2	ヒト CCR4	SEQ ID NO: 551	SEQ ID NO: 616	SEQ ID NO: 868	SEQ ID NO: 568	ヒト IgG1 Fc (SEQ ID NO: 1120)

10

20

【 0 2 5 9 】

ウイルスプラークを同定し、操作された細胞のローンから採取し、分離株を V e r o 細胞において個別にスクリーニングして、前述の通りにコードされた抗体を産生するベクターを同定した。細胞上清を感染 V e r o 細胞から採取し、分泌された抗体の存在について、製造業者の指示（ヒト F c 配列を含有する一本鎖抗体については A b c a m、カタログ番号 a b 1 9 5 2 1 5；マウス F c 配列を含有する一本鎖抗体については A b c a m、カタログ番号 a b 1 5 1 2 7 6）に従って E L I S A によって試験した。以下の表 5 は、感染細胞から上清に分泌された各抗体の平均計算濃度を示す。

【 0 2 6 0 】

30

（表 5）H S V 感染細胞から分泌された一本鎖抗体の濃度

抗体名:	標的:	細胞上清中の濃度 (ng/mL):
Ab1Fc1	ヒト TNF α	5844.3724
Ab1Fc2	ヒト TNF α	2880.65185
Ab2Fc2	ヒト CD20	16132.458
Ab5Fc1	ヒト IL-17	>750
Ab5Fc2	ヒト IL-17	>750
Ab37Fc1	ヒト IL-4Ra	495.7056639
Ab37Fc2	ヒト IL-4Ra	>750
Ab66Fc1	マウス IL-4Ra	366.1442
Ab66Fc2	マウス IL-4Ra	357.26944
Ab67Fc2	マウス IL-17	>750
Ab68Fc1	ヒト CCR4	>750
Ab68Fc2	ヒト CCR4	>750

40

【 0 2 6 1 】

意外にも、すべての一本鎖抗体は、完全長の H S V - f l A b 2 抗体よりもはるかに高い濃度（少なくとも 8 0 0 倍超）で細胞上清に分泌された。直接的な比較として、H S V - A b 2 の F c 2 一本鎖バリエーションは、H S V - A b 2 の完全長バリエーションよりも 1 9 , 1 1 4 倍高い濃度で検出された。

【 0 2 6 2 】

次に、一本鎖抗体をコードする操作された H S V 1 ベクターに感染したヒト細胞からの抗体分泌を測定するために、用量設定試験を実施した。不死化ヒトケラチノサイト（H a

50

C a T) を、48 時間、偽感染させるか (M O I 0)、または H S V ベクターに様々な多重感染度 (M O I) で感染させた。この実験で使用した、抗体をコードするベクターは、H S V - A b 1 F c 1 (一本鎖ヒト抗ヒト T N F α 抗体)、H S V - A b 1 F c 2 (一本鎖ヒト抗ヒト T N F α 抗体)、H S V - A b 2 F c 2 (一本鎖抗ヒト C D 2 0 キメラ抗体)、H S V - A b 6 6 F c 1 (一本鎖マウス抗マウス I L - 4 R a 抗体) 及び H S V - A b 6 6 F c 2 (一本鎖マウス抗マウス I L - 4 R a 抗体) であった。感染の成立後、感染細胞から上清を採取し、11, 000 × g で 5 分間遠心分離した。次に、清澄化した上清に分泌された抗体を、抗ヒト I g G (図 2 A) E L I S A キット (A b c a m、カタログ番号 a b 1 9 5 2 1 5) または抗マウス I g G (図 2 B) E L I S A キット (A b c a m、カタログ番号 a b 1 5 1 2 7 6) を使用して定量化した。偽感染細胞からはほとんどまたは全く抗体が検出されなかったが、感染したヒトケラチノサイトからは、分泌されたヒト抗体及びキメラ抗体が用量依存的に確実に検出された (図 2 A)。一本鎖マウス抗体も分泌されたヒトケラチノサイトから検出されたが、それらの分泌は用量依存的でないように思われた (図 2 B)。

【0263】

最後に、H S V にコードされた抗体が機能することを確認するために、一本鎖ヒト抗ヒト T N F α アンタゴニスト抗体である H S V - A b 1 F c 1 が E L I S A ベースの T N F α 検出を阻害する能力を調査した。不死化ヒトケラチノサイト (H a C a T) を、感染させずにおくか、または 0.3、1 及び 3 の M O I で 48 時間 H S V - A b 1 F c 1 に感染させた。感染の成立後、細胞上清を採取し、11, 000 で 6 回、5 分間遠心分離することにより清澄化した。清澄化した細胞上清に組換えヒト T N F α (1000 p g / m L) を添加して、37℃で2時間インキュベートした。次に、抗 T N F α E L I S A を実施して (A b c a m、カタログ番号 a b 1 8 1 4 2 1)、操作されたウイルスによって産生された一本鎖 A b 1 F c 1 が T N F α 検出の抑制を媒介することができるかどうかを判定した。T N F α の検出可能なレベルは、偽感染細胞と比較して、感染ヒト細胞から採取した細胞上清において大幅に低下し (図 3)、分泌された一本鎖抗体が実際に機能することが確認された。

【0264】

総合すると、この実施例で示されたデータは、(1) 組換え H S V - 1 ベクターは、完全長抗体及び抗体断片をコードするように正常に構築されたこと、(2) 操作されたベクターは、完全長抗体と比較して、数百から数千倍高いレベルの一本鎖抗体を発現/分泌したこと、(3) ベクターは、完全ヒト抗体、キメラ抗体及びマウス抗体を同等のレベルで確実に発現することができたこと (複数の I g G アイソタイプに由来する F c 領域を含有する)、(4) ヒト細胞からの H S V 媒介性の抗体分泌は用量依存的であったこと、ならびに (5) 分泌された抗体は機能的であったことを示す。理論に束縛されることを望まないが、操作されたヘルペスウイルスベクターは、ヒトに複数のタイプの抗体を投与する新規方法を提供すると考えられる。

【0265】

実施例 3: マウスアトピー性皮膚炎 (A D) モデルにおけるヘルペスウイルスにコードされた抗体

アトピー性皮膚炎は、慢性、再発性であり、しばしば強烈に掻痒性である皮膚の炎症性障害である。この疾患の主な原因は、遺伝的素因、免疫系の機能及び環境要因の組み合わせに起因する上皮バリアの欠陥であると思われる。中等度から重度の A D に対する処置は何十年もほとんど変化がなく、広範囲に作用する免疫抑制剤に依存しているが、近年、アトピー性皮膚炎の複雑な免疫活性化の様々な局面を標的とする抗体の全身投与を用いる複数の治療法 (例えば、I L - 4 経路を標的とする抗体 (例えば、デュピルマブ)、I L - 1 2 / 2 3 p 4 0 経路を標的とする抗体 (例えば、ウステキヌマブ)、I L - 1 3 経路を標的とする抗体 (例えば、トラロキヌマブ、レプリキズマブ)、I L - 1 7 経路を標的とする抗体 (例えば、セクキヌマブ)、及び I L - 3 1 経路を標的とする抗体 (例えば、ネモリズマブ)) が臨床現場で探索されている。実際、モノクローナル抗体デュピルマブ (

抗 I L - 4 R a) を使用した全身療法 (隔週の皮下注射) は、最近、アトピー性皮膚炎の処置用として F D A によって承認された。しかしながら、免疫経路を標的とする治療用抗体の全身投与は、免疫系を抑制し、患者を感染症及びその他の合併症の重大なリスクに晒すことが示されている。

【 0 2 6 6 】

ビタミン D 3 またはその合成類似体の局所適用は、マウスの皮膚において A D 様の炎症を誘発する。ビタミン D 類似体カルシポトリオール (M C 9 0 3) によって誘発される皮膚炎症モデルは、M C 9 0 3 の局所適用が、高レベルの T S L P 及びグループ 2 (I L - 5 + 及び I L - 1 3 +) 自然リンパ球の皮膚への浸潤を誘発し、それにより、A D を有するヒトの皮膚病変で観察されるある種の免疫攪乱に類似していることから、近年注目を集めている。M C 9 0 3 の局所投与は、処置された動物において I L - 4 シグナル伝達の増加を誘発することも示されている (M a r t e l e t a l . , Y a l e J B i o l M e d (2 0 1 7)) 。

【 0 2 6 7 】

ここに説明する i n v i v o 実験の目標は、(1) アトピー性皮膚炎のマウス M C 9 0 3 誘発モデルを確立し、これらの動物においてウイルスが A D 様皮膚に局所投与された場合の、H S V にコードされた抗体が発現する可能性を実証すること、及び (2) デュピルマブのマウス代替一本鎖抗体 (抗 I L - 4 R a) が、この動物モデルにおいて 1 つ以上の A D 症状を緩和させるかどうかを評価することであった。

【 0 2 6 8 】

材料及び方法

核酸分析のために、皮膚生検材料を、Q S O N I C A 超音波発生装置 (1 2 5 W、2 0 H z) による 2 5 % 振幅での超音波処理を用いて、D T T (G - B i o s c i e n c e s、カタログ番号 3 4 8 3 - 1 2 - 3) を含む緩衝液 R L T (A l l P r e p D N A / R N A M i n i K i t、Q i a g e n、カタログ番号 8 0 2 0 4) 中に溶解した。超音波処理後、高速遠心分離を使用してあらゆる不溶性物質をペレット化した。A l l P r e p D N A / R N A M i n i k i t (Q i a g e n) を製造業者のプロトコルに従って使用して、D N A 及び R N A を単離した。q P C R / q R T - P C R 分析では、2 5 μ L の総反応量中、1 反応あたり 5 0 n g の D N A または R N A を使用した。D N A 定量を、T a q M a n (登録商標) F a s t A d v a n c e d M a s t e r M i x (A p p l i e d B i o s y s t e m s) を使用して q P C R 分析によって測定し、R N A 定量を、Q u a n t a b i o 1 - S t e p R T - q P C R T o u g h M i x を使用して q R T - P C R 分析によって測定した。すべての試料を、二連または三連で実施した。

【 0 2 6 9 】

免疫蛍光法では、O C T 凍結組織から 5 μ m の切片を採取し、スライドにマウントして、最長で 1 時間風乾させた。次に、スライドを 1 0 0 % メタノール (M e O H) に - 2 0 $^{\circ}$ C で 1 0 分間浸漬し、風乾させた。メタノール固定切片を、室温で P B S で 3 回 (各 5 分) 洗浄し、次に室温で 3 % H ₂ O ₂ 中で 1 0 分間インキュベートし、続いて P B S で 3 回洗浄することにより再水和させた。次に、ブロッキング溶液 (P o w e r B l o c k) とともに、試料を加湿チャンバ内で室温で 1 時間インキュベートした。過剰なブロッキング溶液を除去し、抗体希釈緩衝液中で調製した微量の一次抗体 (A b) 溶液 (3 0 ~ 5 0 μ L の一次 A b 溶液 / 切片) で切片を染色した。切片を一次抗体 (マウス抗ヒト I g G 抗体 ; A b c a m、カタログ番号 a b 2 0 0 6 9 9) とともに 4 $^{\circ}$ C で 1 6 時間、または室温で 1 時間インキュベートし、室温で 5 分間、T B S T (T B S + 0 . 0 2 5 % T r i t o n X - 1 0 0) で 3 回洗浄して、二次 A b (A l e x a F l u o r (登録商標) 4 8 8 コンジュゲートヤギ抗マウス抗体 ; T h e r m o F i s h e r、カタログ番号 A - 1 1 0 2 9) を、加湿チャンバ内で室温で 3 0 分間、抗体希釈緩衝液中に 1 : 2 0 0 の希釈度でアプライした。スライドを再度 T B S T で 3 回洗浄し、染色した切片を封入剤 (P r o L o n g (商標) G o l d A n t i f a d e M o u n t a n t w i t h D A P I、T h e r m o F i s h e r、カタログ番号 P 3 6 9 3 1) でマウントし、カバーガ

ラスで蓋をした。脱水（およそ24時間）後、切片をECHO蛍光顕微鏡を使用してイメージングした。

【0270】

ヘマトキシリン・エオシン（H&E）染色では、凍結保存組織から5 μ mの切片を採取し、スライドにマウントして、最長で1時間風乾させた。乾燥したスライドを、再蒸留水に室温で2分間浸漬することにより再水和させた。次に、切片を室温で2分間、2倍のGill'sヘマトキシリン（VWR）中でインキュベートし、次いで酸性アルコールに2～3回浸漬し、アンモニア水中のBlueに3～4回浸漬して、エオシン（エオシンY溶液1%、VWR）で2分間インキュベートした。各ステップの間に、試料を水道水で3～4回すすいだ。染色してすすいだ切片を、エタノール（EtOH）を用いて、まず95% EtOHで2分間ずつ2回、次いで100% EtOHで2分間ずつ2回すすぐことにより徐々に脱水した。次に、Histoclearで2分間ずつ3回すすぐことにより切片を透徹し、封入剤（PermMount（商標）Mounting Medium、@P15-100）でマウントし、カバーガラスで蓋をした。脱水のおよそ24時間後、切片を明視野顕微鏡を使用してイメージングした。

10

【0271】

結果

AD動物モデルの確立

MC903が処置動物においてアトピー性皮膚炎様症状を誘発することを立証するために、*in vivo*試験を開始した。この試験では、14匹のC57BL/6Jマウスを使用した（1群あたり2匹のマウス）。MC903を、エタノール（EtOH）中に100 μ Mの濃度で調製した。1日目に、マウスをイソフルランで麻酔し、マウスの背部を剃毛して化学脱毛剤で処理し、25 μ LのEtOHまたはMC903/EtOHを左右の耳（両側）及び印を付した4箇所の背側部位（各々約2 cm²）に塗布した。次に、2日目、3日目、4日目及び5日目に、同じ部位にて、EtOHまたはMC903/EtOHでマウスを再処置した。次に、5日目または7日目に、選択した動物のコホートに対して、左右の耳及びMC903処置の2箇所の背側部位にゲル担体中に配合されたHSV-Ab1Fc1（または溶媒対照）による局所処置を施し、MC903処置の残りの2箇所の背側部位にHSV-Ab1Fc1（または溶媒対照）の皮内注射を施した。次に、これらのマウスをそれぞれ7日目及び9日目に安楽死させた。HSV-Ab1Fc1ペクター（完全ヒト抗TNF α 一本鎖抗体）を、このウイルスが試験開始時に適切に精製及び特性評価されたことから、AD様病変における抗体発現を評価するための概念実証としてこの実験で使

20

30

【0272】

（表6）MC903モデルを確立する試験デザインの概要

群	感作物質 (SA)	SA 部位	試験物質 (TA)	TA 部位	終了
1	EtOH (1～5日目)	2つの耳、 背側4箇所	N/A	N/A	7日目
			N/A	N/A	
2	MC903/EtOH (1～5日目)	2つの耳、 背側4箇所	N/A	N/A	5日目
			N/A	N/A	
3	MC903/EtOH (1～5日目)	2つの耳、 背側4箇所	N/A	N/A	7日目
			N/A	N/A	
4	MC903/EtOH (1～5日目)	2つの耳、 背側4箇所	溶媒-局所 (5日目)	2つの耳、 背側2箇所	7日目
			溶媒-皮内 (5日目)	背側2箇所	
5	MC903/EtOH (1～5日目)	2つの耳、 背側4箇所	HSV-Ab1Fc1 - 局所 (5日目)	2つの耳、 背側2箇所	7日目
			HSV-Ab1Fc1 - 皮内 (5日目)	背側2箇所	
6	MC903/EtOH (1～5日目)	2つの耳、 背側4箇所	溶媒-局所 (7日目)	2つの耳、 背側2箇所	9日目
			溶媒-皮内 (7日目)	背側2箇所	
7	MC903/EtOH (1～5日目)	2つの耳、 背側4箇所	HSV-Ab1Fc1 - 局所 (7日目)	2つの耳、 背側2箇所	9日目
			HSV-Ab1Fc1 - 皮内 (7日目)	背側2箇所	

10

【0273】

20

指定の終了日に、動物を安楽死させ、8 mmのパンチ生検を使用して背側処置部位を採取し、同時に耳全体を切除した。各生検材料／耳の半分を核酸分析用に液体窒素で急速冷凍し、同時に残りの半分を免疫蛍光分析用に（前述の通り）処理した。

【0274】

MC903の局所処置（1～5日目）後のマウス皮膚におけるアトピー性皮膚炎様病変の出現を確認するために、採取した組織に対してqRT-PCR分析を実施し、以前、他者によってMC903に曝露された皮膚において上方制御されることが示されたアトピー性皮膚炎の特定のマーカーの発現の変化を定量化した。具体的には、MC903で処置した耳または背側組織におけるGAPDH補正マウスのTSLP転写産物またはIL-4転写産物の平均変化倍率を、デルターデルタCt法を使用して、対応するEtOH処置した耳または背側組織と比較して算出した。他のグループによって以前観察されたように、MC903の反復した局所曝露は、処置されたマウス皮膚においてTSLP（図4A）及びIL-4（図4B）の発現を著しく誘導し、AD様マウスモデルの確立が確認された。興味深いことに、TSLP及びIL-4の発現の動態は異なっており、TSLPレベルは耳と背部皮膚の両方で5日目にピークに達したが、これに対して、IL-4の発現はより遅延した動態を有し、背部皮膚では7日目に、耳の皮膚では9日目に最も高いレベルの転写産物の発現を示した。

30

【0275】

TSLP及びIL-4の発現増加と並行して、エタノール対照処置の部位と比較した、MC903処置部位における耳の皮膚の肥厚が同時に観察され（図5）、MC903がこのマウスにおいてアトピー性皮膚炎様症状を誘発したことがさらに確認された。

40

【0276】

次に、アトピー性皮膚炎様病変への局所投与後にHSVにコードされた抗体が発現する可能性を、例示的な完全ヒト一本鎖抗体（Ab1Fc1）をコードする操作されたウイルス（HSV-Ab1Fc1）を使用して調査した。免疫蛍光分析用に、1～5日目にMC903に曝露させ、5日目または7日目にHSV-Ab1Fc1（メチルセルロースゲル担体中に配合）または溶媒対照（メチルセルロースゲル担体中に配合）で局所処置した動物から、耳及び背部皮膚組織切片を調製した。図6Aは、5日目にHSV-Ab1Fc1または溶媒対照で局所処置した後に、7日目に採取した耳及び背部皮膚の代表的な免疫蛍光画像を示す。図6Bは、7日目にHSV-Ab1Fc1または溶媒対照で局所処置した

50

後に、9日目に採取した耳及び背部皮膚の代表的な免疫蛍光画像を示す。強力なヒトIgGタンパク質の発現が、HSV-A b 1 F c 1に感染した耳及び背側組織の両方で検出されたが溶媒対照では検出されず、これは、局所曝露後にウイルスが、ウイルスにコードされた抗体カーゴをアトピー性皮膚炎様病変に送達することができたことを示唆している。

【0277】

総合すると、このデータにより、MC903処置後のAD様表現型の確立の成功、及びHSV局所投与後の、ウイルスにコードされた抗体のAD様病変への強力な局所送達の実現可能性が示された。

【0278】

ヘルペスウイルス局所送達後の抗体有効性の評価

MC903療法によって誘発された病変のアトピー性皮膚炎様の性質が確認されたため（例えば、図4を参照されたい）、次に、アトピー性皮膚炎の1つ以上の徴候または症状を低減させる、HSVにコードされた局所的な抗体の有効性を、この動物モデルにおいて試験した。上述のように、デュピルマブ（抗ヒトIL-4Ra抗体）は、現在、アトピー性皮膚炎用の唯一のFDA承認済抗体であり、隔週の皮下注射によって全身投与される。ここでは、組換えヘルペスウイルス（HSV-A b 6 6 F c 1）を、マウスIL-4Raを標的とするデュピルマブ代替抗体（Ab 6 6 F c 1、マウス抗マウスIL-4Ra一本鎖抗体）を発現するように操作して、MC903媒介性の耳の肥厚を減少させる抗体の能力について試験した。さらに、MC903がC57BL/6JマウスにおいてIL-4シグナル伝達を著しく誘導したという観察結果（図4B）にある程度起因して、IL-4経路を標的とする抗体を使用することを選択した。

【0279】

この試験では、8匹のC57BL/6Jマウスを使用した（1群あたり2匹のマウス）。MC903を、エタノール（EtOH）中に100μMの濃度で調製した。マウスの背部を電気バリカンで剃毛し、-2日目に化学的脱毛化合物で処理した。1日目に、マウスをイソフルランで麻酔し、25μLのEtOHまたはMC903/EtOHを左右の耳（両側）及び印を付した4箇所の背側部位（各々約2cm²）に塗布した。試験2日目、3日目、4日目及び5日目に、同じ部位にて、EtOHまたはMC903/EtOHでマウスを再処置した。次に試験スケジュールごとに、選択した動物のコホートに対して、左右の耳及びEtOHまたはMC903/EtOH処置の2箇所の背側部位に、ゲル担体中に配合されたHSV-A b 6 6 F c 1または溶媒対照による合計5回の局所処置を施し、EtOHまたはEtOH/MC903処置の残りの2箇所の背側部位に、HSV-A b 6 6 F c 1または溶媒対照の合計5回の皮内注射を施した。実験デザインの概要を表6に示す。

【0280】

（表6）HSVにコードされた抗体の有効性を評価する試験デザインの概要

群	感作物質	感作(日)	試験物質	試験物質の処置(日)	部位の数	終了(日)
1	EtOH	1, 2, 3, 4, 5	溶媒	<u>耳</u> 1, 3, 5, 7, 9	2 (TOP)	10
				<u>背部</u> 1, 3, 5, 7, 9	4 (2 TOP, 2 ID)	
2	MC903/EtOH	1, 2, 3, 4, 5	溶媒	<u>耳</u> 1, 3, 5, 7, 9	2 (TOP)	10
				<u>背部</u> 1, 3, 5, 7, 9	4 (2 TOP, 2 ID)	
3	EtOH	1, 2, 3, 4, 5	Ab66	<u>耳</u> 1, 3, 5, 7, 9	2 (TOP)	10
				<u>背部</u> 1, 3, 5, 7, 9	4 (2 TOP, 2 ID)	
4	MC903/EtOH	1, 2, 3, 4, 5	Ab66	<u>耳</u> 1, 3, 5, 7, 9	2 (TOP)	10
				<u>背部</u> 1, 3, 5, 7, 9	4 (2 TOP, 2 ID)	

T O P = 局所処置 ; I D = 皮内注射

【0281】

10日目に、8mmのパンチ生検材料を背部皮膚から採取し、同時に耳全体を切除して、組織を核酸分析のために処理した。組織採取物からのqPCRデータは、Ab66Fc1導入遺伝子をコードする操作されたHSVゲノムが、免疫適格動物のMC903で処置した耳の皮膚（図7A）、及び程度はより低い、MC903で処置した背部皮膚（図7B）を効率的に形質導入させたことを示した。エタノール処置した耳の皮膚においても著しいウイルス形質導入が観察され、これは、この組織タイプの薄さ及び脆さに起因する可能性が高いと考えられる。ウイルスゲノムが耳の皮膚に効率的に形質導入しただけでなく、qRT-PCR分析によって評価されるように、マウス抗IL-4Ra一本鎖抗体も感染後に強く発現した（図7C）。最も低いAb66Fc1転写産物がMC903で処置した背部皮膚で検出され、このことは、この組織で観察された著しく低い形質導入効率に一致しており、潜在的に、この組織タイプにおけるMC903により誘発された皮膚の損傷がより少ないことに起因する。溶媒対照で処置した組織ではAb66Fc1のDNAまたはRNAは検出されず、これは、一本鎖抗体のアッセイの特異性を示している。あいにく、一本鎖抗体がマウスIgG Fcを含むことから、これらの試料における発現タンパク質の特異的な免疫蛍光検出は、内因性マウスIgGに起因して不可能であった。

【0282】

局所療法の有効性を評価するために、デジタルノギスを使用して、1日目から10日目まで毎日、各マウスの両耳の耳厚を測定した（図8A）。予想通り、MC903の曝露は、エタノールの曝露と比較して、処置したマウスにおける著しい耳の肥厚を誘発した。エタノール／溶媒処置動物の10日目の平均耳厚は0.19mmであったが、MC903／溶媒処置動物のこの同じ時点での平均厚さは0.6125mmであった。しかしながら、MC903／Ab66Fc1で処置した耳では、5日目までに、MC903／溶媒で処置した耳と比較して耳の肥厚の有意な減少（22%を超える菲薄化）が観察され、これは、実験の最後まで一貫して保持された。抗体はエタノールに曝露された耳の耳厚に明らかな変化を引き起こさず（図8AのEtOH／溶媒のEtOH／Ab66との比較）、このアトピー性皮膚炎様表現型を減少させるための抗体の特異性が確認された。

【0283】

興味深いことに、HSV-Ab66Fc1による局所処置によって媒介された、5日目のMC903により誘発された耳の肥厚の改善は、以前に発表された（WO2017060289の図5を参照されたい）、抗IL17c抗体（現在ヒト臨床試験中のAD抗体（例えば、セクキヌマブ）が標的とする経路）の投与後の類似MC903マウスモデルで5日目に観察された改善と同等であった。しかしながら、本試験で観察された耳の厚さに関する肯定的な結果とWO2017060289に記載された結果は類似していたが、治療的アプローチの違いは明確であった。WO2017060289に記載されている試験では、高用量の腹腔内注射による治療用抗体の全身投与が必要であり、かつ、MC903処置を開始する3日前に抗体の初回投与が施される抗体前処置ステップが含まれていた。本実施例は、製剤の（全身的ではなく）局所的な投与を使用し、いかなる抗体前処置も用いなかった（最初のHSV-Ab66Fc1の適用は、最初のMC903の適用後に行われた）。

【0284】

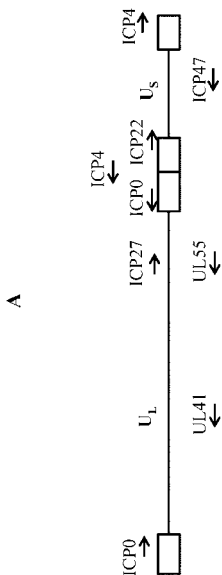
10日目に、組織を操作する前に、各マウスから採取した耳を秤量した。耳厚の測定結果に一致して、MC903処置は、エタノール対照と比較して平均耳重量を有意に増加させ、この増加は、HSV-Ab66Fc1療法によって部分的に回復した（図8B）。10日目の採取時に、MC903／溶媒で処置した耳は、MC903／Ab66で処置した耳よりもはるかに固く／柔軟性に乏しく感じられ、治療効果の定性的尺度をもたらししたことも認められた。

【0285】

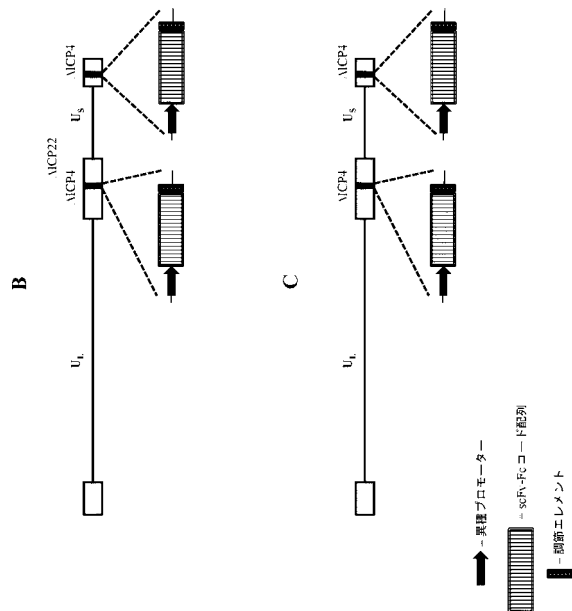
総合すると、このデータにより、局所処置後のアトピー性皮膚炎様病変において、操作

された組換えヘルペスウイルスが、それらにコードされたカーゴを成功裏に発現でき、さらに、ヒトAD疾患において役割を果たすことが知られている経路を標的とするアンタゴニスト抗体の発現が、疾患の表現型の定量的及び定性的な改善をもたらすことが示された。理論に束縛されることを望まないが、抗体をコードするヘルペスウイルスベクターの局所投与は、抗体への全身曝露を制限しながら、（例えば、アトピー性皮膚炎のような炎症性疾患／状態を処置するための）効果的な免疫療法を送達する新規で独特な方法を提供すると考えられる。

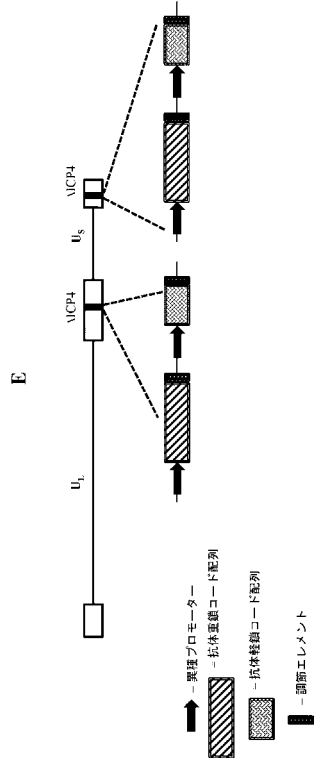
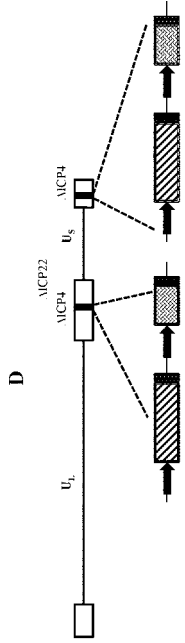
【図 1 - 1】



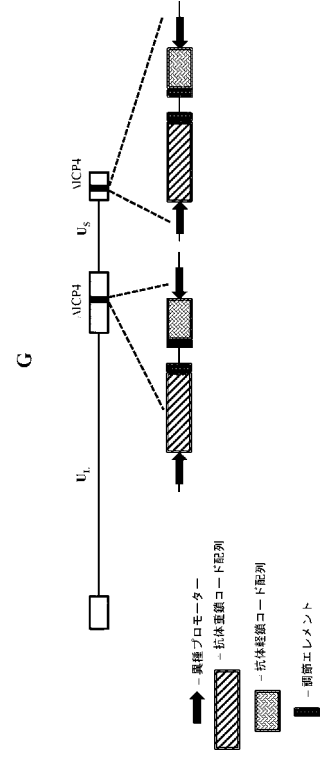
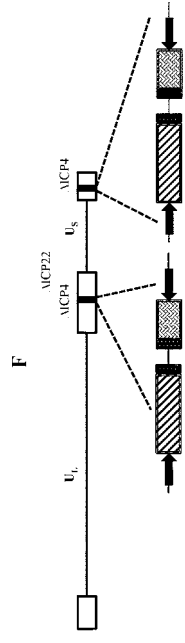
【図 1 - 2】



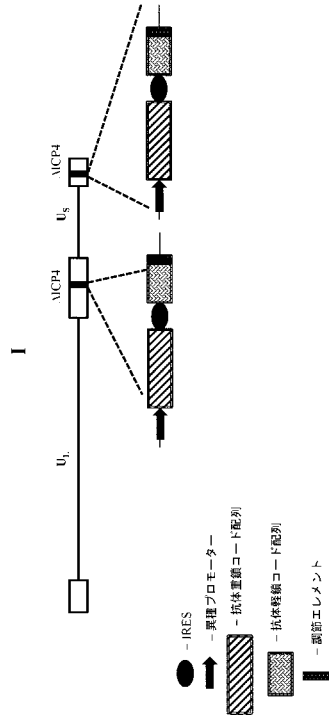
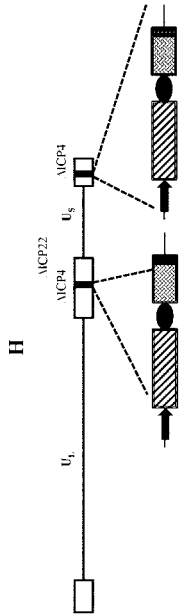
【図 1 - 3】



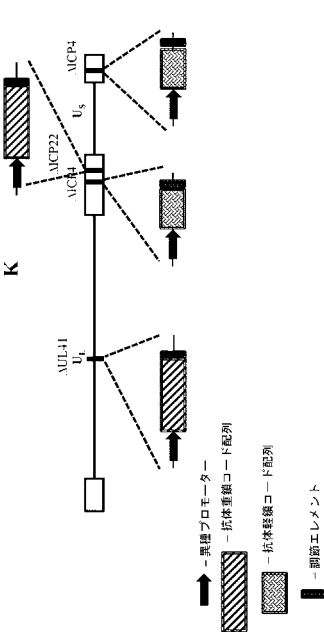
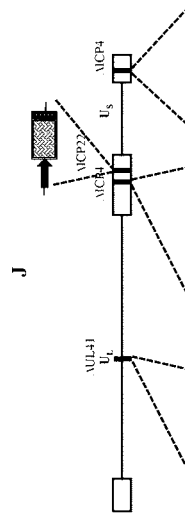
【図 1 - 4】



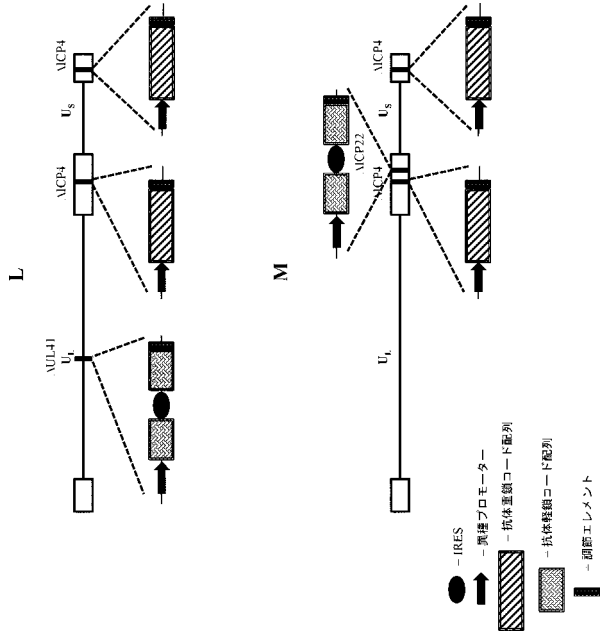
【図 1 - 5】



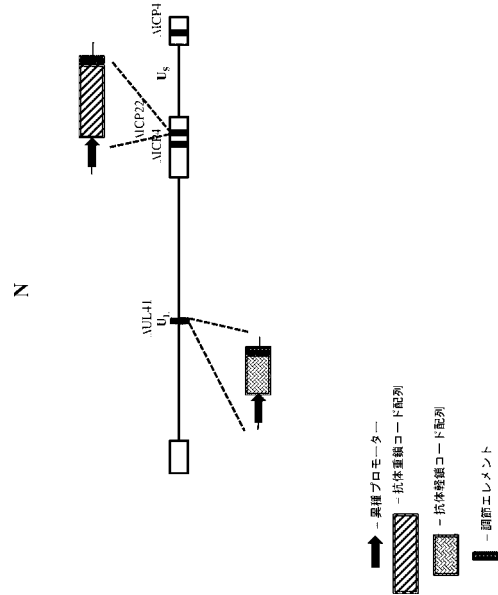
【図 1 - 6】



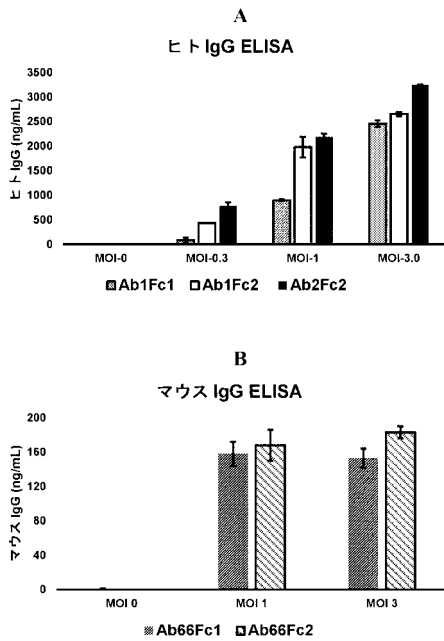
【図 1 - 7】



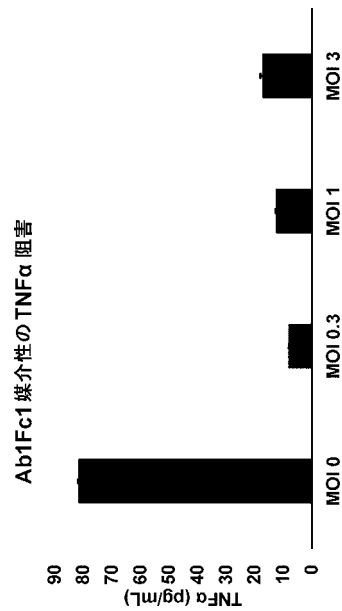
【図 1 - 8】



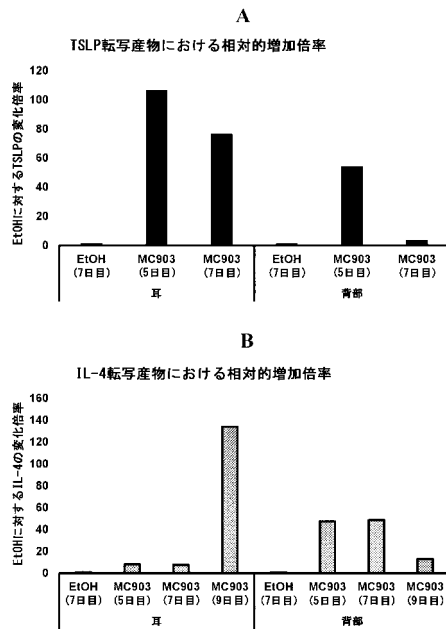
【図 2】



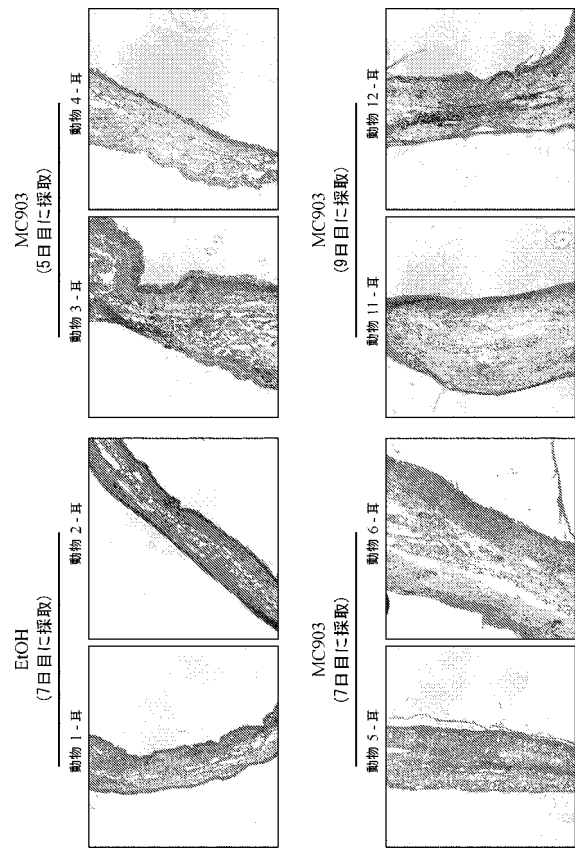
【図 3】



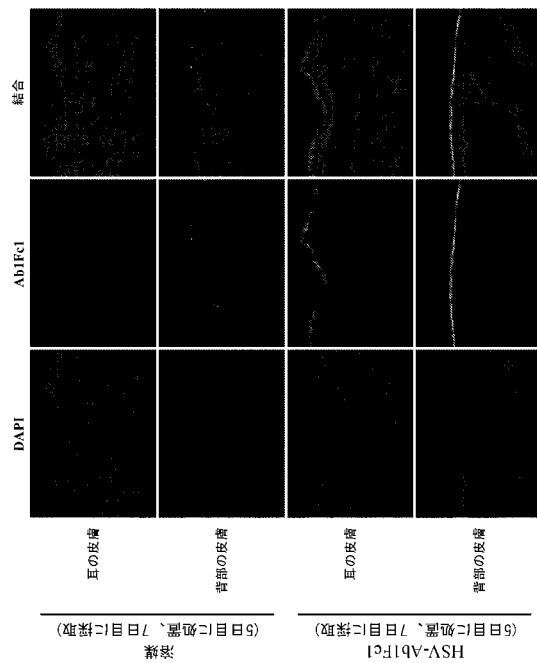
【図 4】



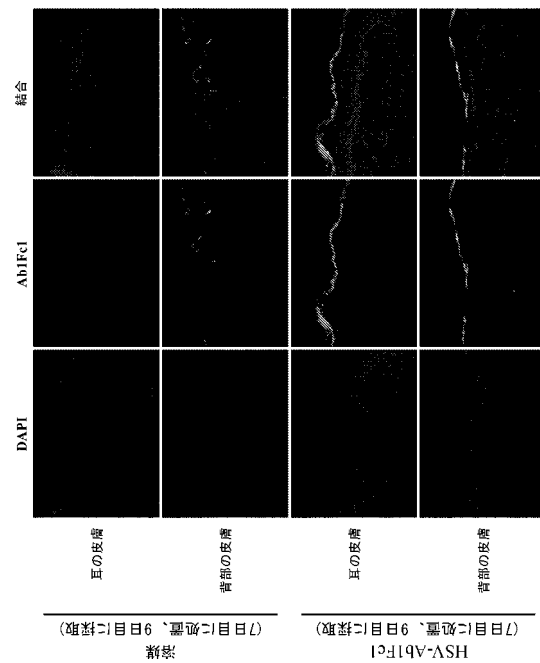
【図 5】



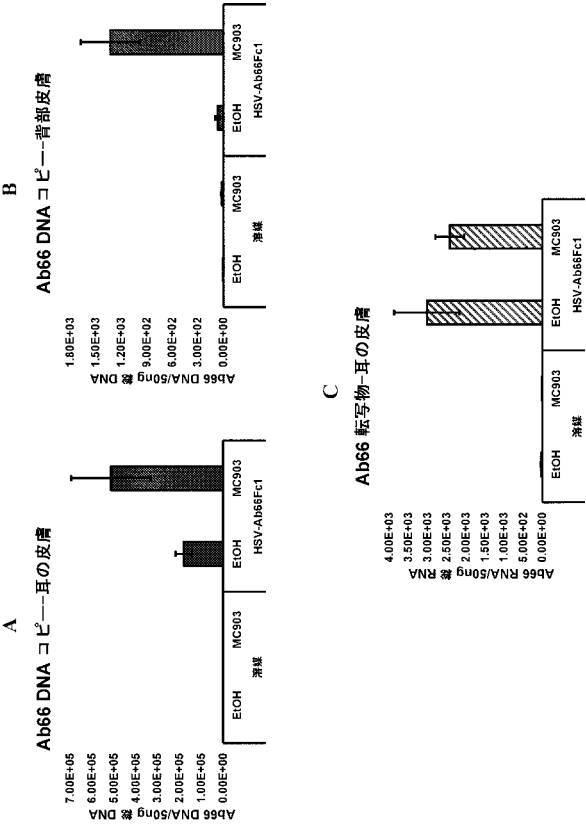
【図 6 A】



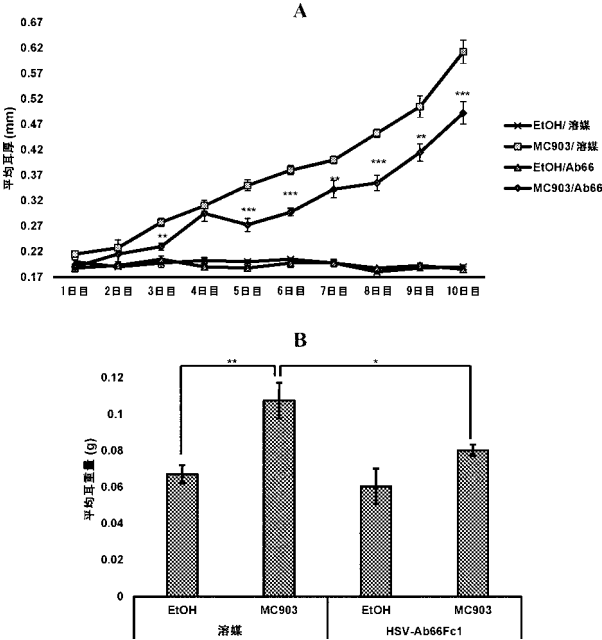
【図 6 B】



【図 7】



【図 8】



【配列表】

2021529531000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/039939

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:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/039939

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.:
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:
3. ☒ Claims Nos.: 7-64
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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:

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 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.:

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/US2019/039939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC(8) - A61P 9/00; A61P 35/00; C12N 7/00; C12N 7/01; C12N 7/04; C12N 15/09; C12N 15/79 (2019.01)
 CPC - A61K 35/13; A61K 35/76; A61K 35/763; C07K 14/005; C07K 2317/622; C07K 2319/33; C07K 2319/61 (2019.08)

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)

See Search History document

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

USPC - 424/9.1; 424/9.4 (keyword delimited)

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/0074448 A1 (ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITA DI BOLOGNA) 17 March 2016 (17.03.2016) entire document	1-6
A	US 7,943,144 B2 (BROWN et al) 17 May 2011 (17.05.2011) entire document	1-6
A	US 9,744,199 B2 (CAMPADELLI et al) 29 August 2017 (29.08.2017) entire document	1-6
A	US 2008/0006648 A1 (FUNG et al) 10 January 2008 (10.01.2008) entire document	1-6
A	MENOTTI et al. "A Herpes Simplex Virus Recombinant That Exhibits a Single-Chain Antibody to HER2/neu Enters Cells through the Mammary Tumor Receptor, Independently of the gD Receptors," Journal of Virology, 12 May 2006 (12.05.2006), Vol. 80, No. 11, Pgs. 5531-5539. entire document	1-6

☐ 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

17 September 2019

Date of mailing of the international search report

28 OCT 2019

Name and mailing address of the ISA/US

 Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenhaver

 PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	4 H 0 4 5
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
	A 6 1 K 39/395	V
	C 0 7 K 16/18	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, 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, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 バリー トレバー
アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベニア州 ピッツバーグ ウォートン ストリート 2 1
0 0 スイート 7 0 1 クリスタル バイオテック インコーポレイテッド内
- (72)発明者 アガーワル プージャ
アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベニア州 ピッツバーグ ウォートン ストリート 2 1
0 0 スイート 7 0 1 クリスタル バイオテック インコーポレイテッド内
- (72)発明者 クリシュナン スマ

アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベニア州 ピッツバーグ ウォートン ストリート 2 1
0 0 スイート 7 0 1 クリスタル バイオテック インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4B065 AA90Y AA95X AB01 AC14 BA01 CA25 CA44
4C084 AA13 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA63 NA14 ZA01 ZA59
ZA89 ZA96 ZB08 ZB15 ZB26 ZB32
4C085 AA14 AA16 BB36 BB41 BB43 CC08 DD62 GG04 GG05 GG06
GG08
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA05 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59
MA63 NA14 ZA01 ZA59 ZA89 ZA96 ZB08 ZB15 ZB26 ZB32
4C087 AA01 AA02 BC83 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA63 NA14
ZA01 ZA59 ZA89 ZA96 ZB08 ZB15 ZB26 ZB32
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74