

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成31年2月28日(2019.2.28)

【公表番号】特表2018-506966(P2018-506966A)

【公表日】平成30年3月15日(2018.3.15)

【年通号数】公開・登録公報2018-010

【出願番号】特願2017-536549(P2017-536549)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/08	(2006.01)
C 1 2 N	15/02	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	31/4965	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	7/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/08	Z N A
C 1 2 N	15/00	C
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/21	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	39/395	S
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 N	7/00	

**【手続補正書】**

【提出日】平成31年1月16日(2019.1.16)

**【手続補正1】**

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

**【補正の内容】**

【特許請求の範囲】

**【請求項1】**

エボラウイルス(EBOV)および/またはエボラウイルス糖タンパク質(EBOV-GP)に特異的に結合する単離された組換え抗体またはその抗原結合断片であって、以下の特性：

(a) 配列番号18、66、146、2、34、50、82、98、114、130、162、178、194、210、226、242、258、274、290および306からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)配列のいずれか1つに含有される3つの重鎖相補性決定領域(CDR)(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)と、配列番号26、74、154、10、42、58、90、106、122、138、170、186、202、218、234、250、266、282および298からなる群から選択される軽鎖可変領域(LCVR)配列のいずれか1つに含有される3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)とを含むこと；

(b) 完全ヒトモノクローナル抗体であること；

(c) 表面プラズモン共鳴アッセイで測定した場合、EBOV、またはEBOV-GPを発現するウイルス様粒子(VLP)に、 $10^{-7}$ M未満の解離定数( $K_D$ )で結合すること；

(d) pH5またはpH6において、pH7.4と比較して少なくとも3倍の解離半減期( $t_{1/2}$ )を示すこと；

(e) 約 $10^{-11}$ Mから約 $10^{-9}$ MまでにわたるIC50でのザイールエボラウイルスの中和を示すこと；

(f) 該EBOV-GPを発現する細胞への結合が抗体依存性細胞傷害を誘発することを示すこと；

(g) ザイール2014、ザイール1995、スードン、ブンディブギョおよびコートジボワールからなる群から選択される1つまたは複数のEBOVの株と交差反応すること；

(h) 可溶性GP(sGP)に結合すること；

(i) 表1の重鎖可変領域(HCVR)アミノ酸配列および軽鎖可変領域(LCVR)アミノ酸配列のいずれかからなる群から選択されるHCVRアミノ酸配列およびLCVRアミノ酸配列を含む参照抗体と交差競合すること

のうちの1つまたは複数を有する、単離された組換え抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項2】**

エボラウイルス(EBOV)および/またはエボラウイルス糖タンパク質(EBOV-GP)に特異的に結合する単離された組換え抗体またはその抗原結合断片であって、以下の特性：

(a) 完全ヒトモノクローナル抗体であること；

(b) 表面プラズモン共鳴アッセイで測定した場合、EBOV、またはEBOV-GPを発現するウイルス様粒子(VLP)に、 $10^{-7}$ M未満の解離定数( $K_D$ )で結合すること；

(c) pH5またはpH6において、pH7.4と比較して少なくとも3倍の解離半減期( $t_{1/2}$ )を示すこと；

(d) 約 $10^{-11}$ Mから約 $10^{-9}$ MまでにわたるIC50でのザイールエボラウイルスの中和を示すこと；

(e) 該 E B O V - G P を発現する細胞への結合が抗体依存性細胞傷害を誘発することを示すこと；

(f) ザイール 2014、ザイール 1995、スーダン、ブンディブギョおよびコートジボワールからなる群から選択される 1 つまたは複数の E B O V の株と交差反応すること；

(g) 可溶性 G P ( s G P ) に結合すること；

(h) 表 1 の重鎖可変領域 ( H C V R ) アミノ酸配列および軽鎖可変領域 ( L C V R ) アミノ酸配列のいずれかからなる群から選択される H C V R アミノ酸配列および L C V R アミノ酸配列を含む参照抗体と交差競合すること

のうちの 2 つまたはそれ超を有する、単離された組換え抗体またはその抗原結合断片。

#### 【請求項 3】

配列番号 18、66、146、2、34、50、82、98、114、130、162、178、194、210、226、242、258、274、290 および 306 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C V R を含む、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

#### 【請求項 4】

配列番号 26、74、154、10、42、58、90、106、122、138、170、186、202、218、234、250、266、282 および 298 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C V R を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

#### 【請求項 5】

(a) 配列番号 20、68、148、4、36、52、84、100、116、132、164、180、196、212、228、244、260、276、292 および 308 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 1 ドメイン；

(b) 配列番号 22、70、150、6、38、54、86、102、118、134、166、182、198、214、230、246、262、278、294 および 310 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 2 ドメイン；

(c) 配列番号 24、72、152、8、40、56、88、104、120、136、168、184、200、216、232、248、264、280、296 および 312 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 3 ドメイン；

(d) 配列番号 28、76、156、12、44、60、92、108、124、140、172、188、204、220、236、252、268、284 および 300 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 1 ドメイン；

(e) 配列番号 30、78、158、14、46、62、94、110、126、142、174、190、206、222、238、254、270、286 および 302 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 2 ドメイン；

(f) 配列番号 32、80、160、16、48、64、96、112、128、144、176、192、208、224、240、256、272、288 および 304 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 3 ドメイン

を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

#### 【請求項 6】

配列番号 18 / 26、66 / 74、146 / 154、2 / 10、34 / 42、50 / 58、82 / 90、98 / 106、114 / 122、130 / 138、162 / 170、178 / 186、194 / 202、210 / 218、226 / 234、242 / 250、258 / 266、274 / 282、290 / 298 および 306 / 282 からなる群から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

#### 【請求項 7】

配列番号 20 の H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 22 の H C D R 2 アミノ酸配列；配

列番号 24 の H C D R 3 アミノ酸配列；配列番号 28 の L C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 30 の L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 32 の L C D R 3 アミノ酸配列を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

配列番号 68 の H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 70 の H C D R 2 アミノ酸配列；配列番号 72 の H C D R 3 アミノ酸配列；配列番号 76 の L C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 78 の L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 80 の L C D R 3 アミノ酸配列を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 9】

配列番号 148 の H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 150 の H C D R 2 アミノ酸配列；配列番号 152 の H C D R 3 アミノ酸配列；配列番号 156 の L C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 158 の L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 160 の L C D R 3 アミノ酸配列を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 10】

表 1 に列挙されている H C V R 配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C V R の C D R；および表 1 に列挙されている L C V R 配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C V R の C D R を含む参照抗体または抗原結合断片と、E B O V および / または E B O V G P への結合について競合する、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 11】

表 1 に列挙されている H C V R 配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む H C V R の C D R；および表 1 に列挙されている L C V R 配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む L C V R の C D R を含む参照抗体または抗原結合断片と同じ E B O V および / または E B O V G P 上のエピトープに結合する、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 12】

エボラウイルスの宿主細胞への付着および / または侵入を防止する、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 13】

感染性 E B O V を中和するための組成物であって、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の 1 つまたは複数の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片を含み、E B O V に感染した細胞が、該組成物に曝露され、該曝露により、ウイルス感染または細胞死からの該細胞の保護の増強がもたらされる、組成物。

【請求項 14】

前記感染性 E B O V を *in vitro* または *in vivo* で中和する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記保護の増強が、前記組成物を単独で使用する場合、あるいは前記組成物を 1 種または複数種の追加的な治療剤または抗 E B O V 処置モダリティと組み合わせて使用する場合に観察される、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記 1 種または複数種の追加的な治療剤が、抗ウイルス薬、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬）、E B O V に対する異なる抗体、E B O V に対するワクチン、T K M エボラ（ウイルス R N A ポリメラーゼを標的とする低分子干渉 R N A）プリンシドフォビル（C M X - 0 0 1）、ファビピラビル（T - 7 0 5）、B C X - 4 4 3 0、A V I - 7 5 3 7（E B O V V P 2 4 遺伝子を標的とするアンチセンスホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）およびインターフェロンからなる群から選択される、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 1 種または複数種の追加的な治療剤が、1 種または複数種の抗 E B O V 抗体を含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記 1 種または複数種の抗 E B O V 抗体が、表 1 の重鎖可変領域 (H C V R) アミノ酸配列および軽鎖可変領域 (L C V R) アミノ酸配列のいずれかからなる群から選択される H C V R アミノ酸配列および L C V R アミノ酸配列を含む、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記 1 種または複数種の抗 E B O V 抗体が、配列番号 2 / 1 0、1 8 / 2 6、3 4 / 4 2、5 0 / 5 8、6 6 / 7 4、8 2 / 9 0、9 8 / 1 0 6、1 1 4 / 1 2 2、1 3 0 / 1 3 8、1 4 6 / 1 5 4、1 6 2 / 1 7 0、1 7 8 / 1 8 6、1 9 4 / 2 0 2、2 1 0 / 2 1 8、2 2 6 / 2 3 4、2 4 2 / 2 5 0、2 5 8 / 2 6 6、2 7 4 / 2 8 2、2 9 0 / 2 9 8 および 3 0 6 / 2 8 2 からなる群から選択される重鎖可変領域 (H C V R) および軽鎖可変領域 (L C V R) アミノ酸配列対を含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記 1 種または複数種の抗 E B O V 抗体が、配列番号 1 8 / 2 6、6 6 / 7 4 および 1 4 6 / 1 5 4 からなる群から選択される重鎖可変領域 (H C V R) および軽鎖可変領域 (L C V R) アミノ酸配列対を含む、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の、E B O V に特異的に結合する 1 種または複数種の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記 1 種または複数種の単離された抗体が、表 1 に列挙されている H C V R 配列および L C V R 配列からなる群から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記 H C V R / L C V R アミノ酸配列対が、配列番号 1 8 / 2 6、6 6 / 7 4、1 4 6 / 1 5 4、2 / 1 0、3 4 / 4 2、5 0 / 5 8、8 2 / 9 0、9 8 / 1 0 6、1 1 4 / 1 2 2、1 3 0 / 1 3 8、1 6 2 / 1 7 0、1 7 8 / 1 8 6、1 9 4 / 2 0 2、2 1 0 / 2 1 8、2 2 6 / 2 3 4、2 4 2 / 2 5 0、2 5 8 / 2 6 6、2 7 4 / 2 8 2、2 9 0 / 2 9 8 および 3 0 6 / 2 8 2 からなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記 H C V R / L C V R アミノ酸配列対が、配列番号 1 8 / 2 6、6 6 / 7 4 および 1 4 6 / 1 5 4 からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の、(a) 第 1 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片；(b) 第 2 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片；および(c) 第 3 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片（該第 1 の抗体が、E B O V 上の第 1 のエピトープに結合するかまたはそれと相互作用し、該第 2 の抗体および/または第 3 の抗体が、E B O V 上の異なるエピトープに結合するかまたはそれと相互作用する）、ならびに(d) 薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記第 1 の抗 E B O V 抗体、第 2 の抗 E B O V 抗体および第 3 の抗 E B O V 抗体が、表 1 に列挙されている H C V R 配列および L C V R 配列からなる群から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記第 1 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片、第 2 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片および/または第 3 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片と結合するかまたは相互作用する前記エピトープが、別個のものであり、重複していない、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 28】**

前記第1の抗EBOV抗体またはその抗原結合断片が、EBOVの1つの株の1つのエピトープに結合するかまたはそれと相互作用し、前記第2の抗EBOV抗体またはその抗原結合断片および／または第3の抗EBOV抗体またはその抗原結合断片が、EBOVの同じ株上または異なる株上の第2のエピトープおよび／または第3のエピトープに結合するかまたはそれと相互作用する、請求項25に記載の医薬組成物。

**【請求項 29】**

前記EBOV株が、ザイール2014株、ザイール1995株、スーダン株、ブンディブギョ株、およびコートジボワール株からなる群から選択される、請求項28に記載の医薬組成物。

**【請求項 30】**

EBOVに特異的に結合する第1の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号20のHCDR1アミノ酸配列；配列番号22のHCDR2アミノ酸配列；配列番号24のHCDR3アミノ酸配列；配列番号28のLCDR1アミノ酸配列；配列番号30のLCDR2アミノ酸配列および配列番号32のLCDR3アミノ酸配列を含む該第1の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物。

**【請求項 31】**

EBOVに特異的に結合する第2の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片をさらに含み、該第2の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、配列番号68のHCDR1アミノ酸配列；配列番号70のHCDR2アミノ酸配列；配列番号72のHCDR3アミノ酸配列；配列番号76のLCDR1アミノ酸配列；配列番号78のLCDR2アミノ酸配列および配列番号80のLCDR3アミノ酸配列を含む、請求項30に記載の医薬組成物。

**【請求項 32】**

EBOVに特異的に結合する第3の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片をさらに含み、該第3の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、配列番号148のHCDR1アミノ酸配列；配列番号150のHCDR2アミノ酸配列；配列番号152のHCDR3アミノ酸配列；配列番号156のLCDR1アミノ酸配列；配列番号158のLCDR2アミノ酸配列および配列番号160のLCDR3アミノ酸配列を含む、請求項31に記載の医薬組成物。

**【請求項 33】**

請求項1から12のいずれか一項に記載の抗体のHCVRおよび／またはLCVRをコードするポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド分子。

**【請求項 34】**

請求項33に記載のポリヌクレオチド配列を含むベクター。

**【請求項 35】**

請求項34に記載のベクターを発現する細胞。

**【請求項 36】**

EBOV感染の少なくとも1つの症状を防止する、処置する、もしくは好転させる、またはEBOV感染の少なくとも1つの症状の頻度または重症度を低減するための、請求項1から12のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片を含む組成物または請求項21から31のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、該組成物または該医薬組成物が、それを必要とする被験体に投与されることを特徴とする、組成物または医薬組成物。

**【請求項 37】**

少なくとも2種の抗EBOV抗体の混合物を含む抗体カクテルが投与されることを特徴とする、請求項36に記載の組成物または医薬組成物。

**【請求項 38】**

配列番号18／26、66／74および146／154に記載されているHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む3種の抗EBOV抗体の混合物を含む抗体カクテルが投与さ

れることを特徴とする、請求項 3 6 または 3 7 のいずれかに記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記少なくとも 1 つの症状が、発熱、頭痛、疲労、食欲不振、筋痛、下痢、嘔吐、腹痛、脱水および原因不明の出血からなる群から選択される、請求項 3 6 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記組成物または前記医薬組成物が、それを必要とする前記被験体に予防的にまたは治療的に投与されることを特徴とする、請求項 3 6 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 1】

それを必要とする前記被験体が、E B O V に感染している被験体、または E B O V に曝露された、もしくは E B O V に曝露するもしくは E B O V に感染するリスクがある被験体であり、該被験体が、免疫無防備状態の個体、医療従事者、エボラウイルスを有する人に曝露された疑いがある人、感染した個体と物理的に接触するまたは物理的に近接する人、病院職員、医薬品研究者、エボラ患者が処置されている病院設備もしくは施設の清掃を担当する保守要員、エボラウイルスのアウトブレイクを有することが分かっているまたは有する疑いがある地域もしくは国を訪れたことがあるまたは訪れる予定がある個体および頻繁に渡航する人からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記組成物または前記医薬組成物が第 2 の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 3 6 から 4 1 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記第 2 の治療剤が、抗ウイルス薬、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬）、E B O V に対する異なる抗体、E B O V に対するワクチン、T K M エボラ（ウイルス R N A ポリメラーゼを標的とする低分子干渉 R N A ）プリンシドフォビル（C M X - 0 0 1 ）、ファビピラビル（T - 7 0 5 ）、B C X - 4 4 3 0 、A V I - 7 5 3 7 （エボラウイルス V P 2 4 遺伝子を標的とするアンチセンスホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）およびインターフェロンからなる群から選択される、請求項 4 2 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記組成物または前記医薬組成物が、皮下、静脈内、皮内、筋肉内、鼻腔内、または経口的に投与されることを特徴とする、請求項 3 6 から 4 3 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 5】

E B O V に感染している被験体、または E B O V に曝露された、もしくは E B O V への曝露のリスクもしくは E B O V に感染するリスクがある被験体の生存、または生存の可能性を増加させるための、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの抗体もしくは抗原結合断片を含む組成物、または請求項 2 1 から 3 1 のいずれかに記載の医薬組成物であって、該組成物または医薬組成物が、それを必要とする被験体に投与されることを特徴とする、組成物または医薬組成物。

【請求項 4 6】

少なくとも 2 種の抗 E B O V 抗体の混合物を含む抗体カクテルが投与されることを特徴とする、請求項 4 5 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 7】

配列番号 1 8 / 2 6 、 6 6 / 7 4 および 1 4 6 / 1 5 4 に記載されている H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む 3 種の抗 E B O V 抗体の混合物を含む抗体カクテルが投与されることを特徴とする、請求項 4 5 または 4 6 のいずれかに記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記組成物、または前記医薬組成物、または前記抗体カクテルが、それを必要とする前記被験体に予防的にまたは治療的に投与されることを特徴とする、請求項45から47のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

#### 【請求項49】

EBOVへの曝露のリスクまたはEBOVに感染するリスクのある、それを必要とする前記被験体が、免疫無防備状態の個体、医療従事者、エボラウイルスを有する人に曝露された疑いがある人、感染した個体と物理的に接触するまたは物理的に近接する人、病院職員、医薬品研究者、エボラ患者が処置されている病院設備もしくは施設の清掃を担当する保守要員、エボラウイルスのアウトブレイクを有することが分かっているまたは有する疑いがある地域もしくは国を訪れたことがあるまたは訪れる予定がある個体および頻繁に渡航する人からなる群から選択される、請求項45から48のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

#### 【請求項50】

前記組成物、または前記医薬組成物、または前記抗体カクテルが、第2の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項45から49のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

#### 【請求項51】

前記第2の治療剤が、抗ウイルス薬、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬）、EBOVに対する異なる抗体、EBOVに対するワクチン、TKMエボラ（ウイルスRNAポリメラーゼを標的とする低分子干渉RNA）プリンシドフォビル（CMX-001）、ファビピラビル（T-705）、BCX-4430、AVI-7537（エボラウイルスVP24遺伝子を標的とするアンチセンスホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）およびインターフェロンからなる群から選択される、請求項50に記載の組成物または医薬組成物。

#### 【請求項52】

前記組成物または前記医薬組成物が、皮下、静脈内、皮内、筋肉内、鼻腔内、または経口的に投与されることを特徴とする、請求項45から51のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0085】

他の実施形態は、続く発明の詳細な説明を精査すれば明らかになる。

特定の実施形態において、例えば、以下が提供される：

(項目1)

エボラウイルス(EBOV)および/またはエボラウイルス糖タンパク質(EBOV-GP)に特異的に結合する単離された組換え抗体またはその抗原結合断片であって、以下の特性：

(a) 配列番号18、66、146、2、34、50、82、98、114、130、162、178、194、210、226、242、258、274、290および306からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)配列のいずれか1つに含有される3つの重鎖相補性決定領域(CDR)(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)と、配列番号26、74、154、10、42、58、90、106、122、138、170、186、202、218、234、250、266、282および298からなる群から選択される軽鎖可変領域(LCVR)配列のいずれか1つに含有される3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)とを含むこと；

(b) 完全ヒトモノクローナル抗体であること；

(c) 表面プラズモン共鳴アッセイで測定した場合、EBOV、またはEBOV-GP

を発現するウイルス様粒子（VLP）に、 $10^{-7}$  M未満の解離定数（ $K_D$ ）で結合すること；

(d) pH 5 または pH 6において、pH 7.4と比較して少なくとも3倍の解離半減期（t<sub>1/2</sub>）を示すこと；

(e) 約 $10^{-11}$  Mから約 $10^{-9}$  MまでにわたるIC50でのザイールエボラウイルスの中和を示すこと；

(f) 該EBOV-GPを発現する細胞への結合が抗体依存性細胞傷害を誘発することを示すこと；

(g) ザイール2014、ザイール1995、スーダン、ブンディブギョおよびコートジボワールからなる群から選択される1つまたは複数のEBOVの株と交差反応すること；

(h) 可溶性GP（sGP）に結合すること；

(i) 表1の重鎖可変領域（HCVR）アミノ酸配列および軽鎖可変領域（LCVR）アミノ酸配列のいずれかからなる群から選択されるHCVRアミノ酸配列およびLCVRアミノ酸配列を含む参照抗体と交差競合すること

のうちの1つまたは複数を有する、単離された組換え抗体またはその抗原結合断片。

（項目2）

エボラウイルス（EBOV）および/またはエボラウイルス糖タンパク質（EBOV-GP）に特異的に結合する単離された組換え抗体またはその抗原結合断片であって、以下の特性：

(a) 完全ヒトモノクローナル抗体であること；

(b) 表面プラズモン共鳴アッセイで測定した場合、EBOV、またはEBOV-GPを発現するウイルス様粒子（VLP）に、 $10^{-7}$  M未満の解離定数（ $K_D$ ）で結合すること；

(c) pH 5 または pH 6において、pH 7.4と比較して少なくとも3倍の解離半減期（t<sub>1/2</sub>）を示すこと；

(d) 約 $10^{-11}$  Mから約 $10^{-9}$  MまでにわたるIC50でのザイールエボラウイルスの中和を示すこと；

(e) 該EBOV-GPを発現する細胞への結合が抗体依存性細胞傷害を誘発することを示すこと；

(f) ザイール2014、ザイール1995、スーダン、ブンディブギョおよびコートジボワールからなる群から選択される1つまたは複数のEBOVの株と交差反応すること；

(g) 可溶性GP（sGP）に結合すること；

(h) 表1の重鎖可変領域（HCVR）アミノ酸配列および軽鎖可変領域（LCVR）アミノ酸配列のいずれかからなる群から選択されるHCVRアミノ酸配列およびLCVRアミノ酸配列を含む参照抗体と交差競合すること

のうちの2つまたはそれ超を有する、単離された組換え抗体またはその抗原結合断片。

（項目3）

配列番号18、66、146、2、34、50、82、98、114、130、162、178、194、210、226、242、258、274、290および306からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCVRを含む、項目1または2のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

（項目4）

配列番号26、74、154、10、42、58、90、106、122、138、170、186、202、218、234、250、266、282および298からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCVRを含む、項目1から3のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

（項目5）

(a) 配列番号20、68、148、4、36、52、84、100、116、132

、164、180、196、212、228、244、260、276、292および308からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR1ドメイン；

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

(c) 配列番号24、72、152、8、40、56、88、104、120、136、168、184、200、216、232、248、264、280、296および312からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR3ドメイン；

(d) 配列番号28、76、156、12、44、60、92、108、124、140、172、188、204、220、236、252、268、284および300からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン；

(e) 配列番号30、78、158、14、46、62、94、110、126、142、174、190、206、222、238、254、270、286および302からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン；

(f) 配列番号32、80、160、16、48、64、96、112、128、144、176、192、208、224、240、256、272、288および304からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR3ドメイン

を含む、項目1から4のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目6)

配列番号18/26、66/74、146/154、2/10、34/42、50/58、82/90、98/106、114/122、130/138、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298および306/282からなる群から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、項目1から5のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

(項目7)

配列番号20のHCDR1アミノ酸配列；配列番号22のHCDR2アミノ酸配列；配列番号24のHCDR3アミノ酸配列；配列番号28のLCDR1アミノ酸配列；配列番号30のLCDR2アミノ酸配列および配列番号32のLCDR3アミノ酸配列を含む、項目1から6のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目8)

配列番号68のHCDR1アミノ酸配列；配列番号70のHCDR2アミノ酸配列；配列番号72のHCDR3アミノ酸配列；配列番号76のLCDR1アミノ酸配列；配列番号78のLCDR2アミノ酸配列および配列番号80のLCDR3アミノ酸配列を含む、項目1から6のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目9)

配列番号148のHCDR1アミノ酸配列；配列番号150のHCDR2アミノ酸配列；配列番号152のHCDR3アミノ酸配列；配列番号156のLCDR1アミノ酸配列；配列番号158のLCDR2アミノ酸配列および配列番号160のLCDR3アミノ酸配列を含む、項目1から6のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片。

(項目10)

表1に列挙されているHCVR配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCVRのCDR；および表1に列挙されているLCVR配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCVRのCDRを含む参照抗体または抗原結合断片と、EBOVおよび/またはEBOV GPへの結合について競合する、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

(項目11)

表1に列挙されているHCVR配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHCVRのCDR；および表1に列挙されているLCVR配列からなる群から選択されるアミ

ノ酸配列を含む L C V R の C D R を含む参照抗体または抗原結合断片と同じ E B O V および / または E B O V G P 上のエピトープに結合する、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

(項目 12)

エボラウイルスの宿主細胞への付着および / または侵入を防止する、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の単離された抗体。

(項目 13)

感染性 E B O V を中和する方法であって、E B O V に感染した細胞を、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の 1 つまたは複数の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片を含む組成物に曝露するステップを含み、該曝露するステップにより、ウイルス感染または細胞死からの該細胞の保護の増強がもたらされる、方法。

(項目 14)

前記感染性 E B O V を *in vitro* または *in vivo* で中和する、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記保護の増強が、前記抗体を単独で使用する場合、あるいは前記抗体を 1 種または複数種の追加的な治療剤または抗 E B O V 処置モダリティと組み合わせて使用する場合に観察される、項目 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記 1 種または複数種の追加的な治療剤が、抗ウイルス薬、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬）、E B O V に対する異なる抗体、E B O V に対するワクチン、T K M エボラ（ウイルス R N A ポリメラーゼを標的とする低分子干渉 R N A ）プリンシドフォビル（C M X - 0 0 1 ）、ファビピラビル（T - 7 0 5 ）、B C X - 4 4 3 0 、A V I - 7 5 3 7 （E B O V V P 2 4 遺伝子を標的とするアンチセンスホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）およびインターフェロンからなる群から選択される、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記 1 種または複数種の追加的な治療剤が、1 種または複数種の抗 E B O V 抗体を含む、項目 15 に記載の方法。

(項目 18)

前記 1 種または複数種の抗 E B O V 抗体が、表 1 の重鎖可変領域（H C V R ）アミノ酸配列および軽鎖可変領域（L C V R ）アミノ酸配列のいずれかからなる群から選択される H C V R アミノ酸配列および L C V R アミノ酸配列を含む、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記 1 種または複数種の抗 E B O V 抗体が、配列番号 2 / 1 0 、 1 8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、 5 0 / 5 8 、 6 6 / 7 4 、 8 2 / 9 0 、 9 8 / 1 0 6 、 1 1 4 / 1 2 2 、 1 3 0 / 1 3 8 、 1 4 6 / 1 5 4 、 1 6 2 / 1 7 0 、 1 7 8 / 1 8 6 、 1 9 4 / 2 0 2 、 2 1 0 / 2 1 8 、 2 2 6 / 2 3 4 、 2 4 2 / 2 5 0 、 2 5 8 / 2 6 6 、 2 7 4 / 2 8 2 、 2 9 0 / 2 9 8 および 3 0 6 / 2 8 2 からなる群から選択される重鎖可変領域（H C V R ）および軽鎖可変領域（L C V R ）アミノ酸配列対を含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記 1 種または複数種の抗 E B O V 抗体が、配列番号 1 8 / 2 6 、 6 6 / 7 4 および 1 4 6 / 1 5 4 からなる群から選択される重鎖可変領域（H C V R ）および軽鎖可変領域（L C V R ）アミノ酸配列対を含む、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の、E B O V に特異的に結合する 1 種または複数種の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物。

(項目 22)

前記 1 種または複数種の単離された抗体が、表 1 に列挙されている H C V R 配列および

L C V R 配列からなる群から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、項目 21 に記載の医薬組成物。

(項目 23)

前記 H C V R / L C V R アミノ酸配列対が、配列番号 18 / 26、66 / 74、146 / 154、2 / 10、34 / 42、50 / 58、82 / 90、98 / 106、114 / 122、130 / 138、162 / 170、178 / 186、194 / 202、210 / 218、226 / 234、242 / 250、258 / 266、274 / 282、290 / 298 および 306 / 282 からなる群から選択される、項目 22 に記載の医薬組成物。

(項目 24)

前記 H C V R / L C V R アミノ酸配列対が、配列番号 18 / 26、66 / 74 および 146 / 154 からなる群から選択される、項目 23 に記載の医薬組成物。

(項目 25)

項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の、(a) 第 1 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片；(b) 第 2 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片；および(c) 第 3 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片（該第 1 の抗体が、E B O V 上の第 1 のエピトープに結合するかまたはそれと相互作用し、該第 2 の抗体および/または第 3 の抗体が、E B O V 上の異なるエピトープに結合するかまたはそれと相互作用する）、ならびに(d) 薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤を含む医薬組成物。

(項目 26)

前記第 1 の抗 E B O V 抗体、第 2 の抗 E B O V 抗体および第 3 の抗 E B O V 抗体が、表 1 に列挙されている H C V R 配列および L C V R 配列からなる群から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、項目 25 に記載の医薬組成物。

(項目 27)

前記第 1 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片、第 2 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片および/または第 3 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片と結合するかまたは相互作用する前記エピトープが、別個のものであり、重複していない、項目 25 に記載の医薬組成物。

(項目 28)

前記第 1 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片が、E B O V の 1 つの株の 1 つのエピトープに結合するかまたはそれと相互作用し、前記第 2 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片および/または第 3 の抗 E B O V 抗体またはその抗原結合断片が、E B O V の同じ株上または異なる株上の第 2 のエピトープおよび/または第 3 のエピトープに結合するかまたはそれと相互作用する、項目 25 に記載の医薬組成物。

(項目 29)

前記 E B O V 株が、ザイール 2014 株、ザイール 1995 株、スーダン株、ブンディブギョ株、およびコートジボワール株からなる群から選択される、項目 28 に記載の医薬組成物。

(項目 30)

E B O V に特異的に結合する第 1 の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号 20 の H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 22 の H C D R 2 アミノ酸配列；配列番号 24 の H C D R 3 アミノ酸配列；配列番号 28 の L C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 30 の L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 32 の L C D R 3 アミノ酸配列を含む該第 1 の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物。

(項目 31)

E B O V に特異的に結合する第 2 の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片をさらに含み、該第 2 の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 68 の H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 70 の H C D R 2 アミノ酸配列；配列番号 72 の H C D R 3 アミノ酸配列；配列番号 76 の L C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 78 の L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 80 の L C D R 3 アミノ酸配列を含む、項

目 3 0 に記載の医薬組成物。

(項目 3 2 )

E B O V に特異的に結合する第 3 の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片をさらに含み、該第 3 の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 1 4 8 の H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 1 5 0 の H C D R 2 アミノ酸配列；配列番号 1 5 2 の H C D R 3 アミノ酸配列；配列番号 1 5 6 の L C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 1 5 8 の L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 1 6 0 の L C D R 3 アミノ酸配列を含む、項目 3 1 に記載の医薬組成物。

(項目 3 3 )

項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の抗体の H C V R および / または L C V R をコードするポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド分子。

(項目 3 4 )

項目 3 3 に記載のポリヌクレオチド配列を含むベクター。

(項目 3 5 )

項目 3 4 に記載のベクターを発現する細胞。

(項目 3 6 )

E B O V 感染の少なくとも 1 つの症状を防止する、処置する、もしくは好転させる、または E B O V 感染の少なくとも 1 つの症状の頻度または重症度を低減する方法であって、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗原結合断片または項目 2 1 から 3 1 に記載の医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む方法。

(項目 3 7 )

少なくとも 2 種の抗 E B O V 抗体の混合物を含む抗体カクテルを投与するステップを含む、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8 )

配列番号 1 8 / 2 6 、 6 6 / 7 4 および 1 4 6 / 1 5 4 に記載されている H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む 3 種の抗 E B O V 抗体の混合物を含む抗体カクテルを投与するステップを含む、項目 3 6 または 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 9 )

前記少なくとも 1 つの症状が、発熱、頭痛、疲労、食欲不振、筋痛、下痢、嘔吐、腹痛、脱水および原因不明の出血からなる群から選択される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 0 )

前記医薬組成物を、それを必要とする前記被験体に予防的にまたは治療的に投与する、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 1 )

それを必要とする前記被験体が、E B O V に感染している被験体、または E B O V に曝露された、もしくは E B O V に曝露するもしくは E B O V に感染するリスクがある被験体であり、該被験体が、免疫無防備状態の個体、医療従事者、エボラウイルスを有する人に曝露された疑いがある人、感染した個体と物理的に接触するまたは物理的に近接する人、病院職員、医薬品研究者、エボラ患者が処置されている病院設備もしくは施設の清掃を担当する保守要員、エボラウイルスのアウトブレイクを有することが分かっているまたは有する疑いがある地域もしくは国を訪れたことがあるまたは訪れる予定がある個体および頻繁に渡航する人からなる群から選択される、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2 )

前記抗体もしくはその抗原結合断片、または該抗体もしくはその抗原結合断片を含む前記医薬組成物を第 2 の治療剤と組み合わせて投与する、項目 3 6 から 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3 )

前記第 2 の治療剤が、抗ウイルス薬、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬）、E B O V に対する異なる抗体、E B O V に対するワクチン、T K M エボラ（ウイルス R N A ポリメラーゼを標的とする低分子干渉 R N A ）プリンシドフ

オビル ( C M X - 0 0 1 ) 、ファビピラビル ( T - 7 0 5 ) 、 B C X - 4 4 3 0 、 A V I - 7 5 3 7 ( エボラウイルス V P 2 4 遺伝子を標的とするアンチセンスホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー ) およびインターフェロンからなる群から選択される、項目 4 2 に記載の方法。

( 項目 4 4 )

前記医薬組成物を、皮下、静脈内、皮内、筋肉内、鼻腔内、または経口的に投与する、項目 3 6 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 5 )

E B O V に感染している被験体、または E B O V に曝露された、もしくは E B O V への曝露のリスクもしくは E B O V に感染するリスクがある被験体の生存、または生存の可能性を増加させる方法であって、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの抗体もしくは抗原結合断片、または項目 2 1 から 3 1 のいずれかに記載の医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む方法。

( 項目 4 6 )

少なくとも 2 種の抗 E B O V 抗体の混合物を含む抗体カクテルを投与するステップを含む、項目 4 5 に記載の方法。

( 項目 4 7 )

配列番号 1 8 / 2 6 、 6 6 / 7 4 および 1 4 6 / 1 5 4 に記載されている H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む 3 種の抗 E B O V 抗体の混合物を含む抗体カクテルを投与するステップを含む、項目 4 5 または 4 6 のいずれかに記載の方法。

( 項目 4 8 )

前記抗体もしくはその抗原結合断片、または該抗体もしくはその抗原結合断片を含む前記医薬組成物、または前記抗体カクテルを、それを必要とする前記被験体に予防的にまたは治療的に投与する、項目 4 5 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 9 )

E B O V への曝露のリスクまたは E B O V に感染するリスクのある、それを必要とする前記被験体が、免疫無防備状態の個体、医療従事者、エボラウイルスを有する人に曝露された疑いがある人、感染した個体と物理的に接触するまたは物理的に近接する人、病院職員、医薬品研究者、エボラ患者が処置されている病院設備もしくは施設の清掃を担当する保守要員、エボラウイルスのアウトブレイクを有することが分かっているまたは有する疑いがある地域もしくは国を訪れたことがあるまたは訪れる予定がある個体および頻繁に渡航する人からなる群から選択される、項目 4 5 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 0 )

前記抗体もしくはその抗原結合断片、または該抗体もしくはその抗原結合断片を含む前記医薬組成物、または前記抗体カクテルを第 2 の治療剤と組み合わせて投与する、項目 4 5 から 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 1 )

前記第 2 の治療剤が、抗ウイルス薬、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬）、E B O V に対する異なる抗体、E B O V に対するワクチン、T K M エボラ（ウイルス R N A ポリメラーゼを標的とする低分子干渉 R N A ）プリンシドフオビル ( C M X - 0 0 1 ) 、ファビピラビル ( T - 7 0 5 ) 、 B C X - 4 4 3 0 、 A V I - 7 5 3 7 ( エボラウイルス V P 2 4 遺伝子を標的とするアンチセンスホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー ) およびインターフェロンからなる群から選択される、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 5 2 )

前記医薬組成物を、皮下、静脈内、皮内、筋肉内、鼻腔内、または経口的に投与する、項目 4 5 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。