

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 6 年 3 月 22 日 (2024.3.22)

【公開番号】特開 2023-85476 (P2023-85476A)

【公開日】令和 5 年 6 月 20 日 (2023.6.20)

【年通号数】公開公報 (特許) 2023-114

【出願番号】特願 2023-61823 (P2023-61823)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

10

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

20

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/10

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

30

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 P 31/18

【手続補正書】

【提出日】令和 6 年 3 月 13 日 (2024.3.13)

【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

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 つまたはそれ以上の H I V 標的タンパク質に特異的に結合する 3 つの抗原結合部位を形成する 4 本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第 1 のポリペプチド鎖は、式：

$$V_{L2} - L_1 - V_{L1} - L_2 - C_L \quad [I]$$

により表される構造を含み、

第 2 のポリペプチド鎖は、式：

50

$V_{H1} - L_3 - V_{H2} - L_4 - C_{H1} - \text{ヒンジ} - C_{H2} - C_{H3}$ [I I]

により表される構造を含み、

第 3 のポリペプチド鎖は、式：

$V_{H3} - C_{H1} - \text{ヒンジ} - C_{H2} - C_{H3}$ [I I I]

により表される構造を含み、

第 4 のポリペプチド鎖は、式：

$V_{L3} - C_L$ [I V]

により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第 1 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第 2 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第 3 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式 I のポリペプチドおよび式 I I のポリペプチドは、交差軽鎖 - 重鎖対を形成し、

V_{L2} は、配列番号：275 の配列を含む C D R - L_1 、配列番号：276 の配列を含む C D R - L_2 、および配列番号：277 の配列を含む C D R - L_3 を含み、

V_{H2} は、配列番号：257 の配列を含む C D R - H_1 、配列番号：258 の配列を含む C D R - H_2 、および配列番号：259 の配列を含む C D R - H_3 を含む、前記結合タンパク質。

【請求項 2】

1 つまたはそれ以上の H I V 標的タンパク質は、糖タンパク質 120、糖タンパク質 41 および糖タンパク質 160 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 3】

三重特異性であり、単一 H I V 標的タンパク質上の 3 つの異なるエピトープに特異的に結合することができる、請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 4】

三重特異性であり、第 1 の H I V 標的タンパク質上の 2 つの異なるエピトープおよび第 2 の H I V 標的タンパク質上の 1 つのエピトープに特異的に結合することができ、該第 1 および第 2 の H I V 標的タンパク質は異なるものである、請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 5】

三重特異性であり、3 つの異なる抗原標的に特異的に結合することができる、請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 6】

1 つまたはそれ以上の H I V 標的タンパク質の機能を阻害することができる、請求項 1 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7】

V_{L1} は、配列番号：500 の配列を含む C D R - L_1 、配列番号：501 の配列を含む C D R - L_2 、および配列番号：274 の配列を含む C D R - L_3 を含み；

10

20

30

40

50

V_{L3}は、配列番号：266の配列を含むCDR-L1、配列番号：267の配列を含むCDR-L2、および配列番号：268の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1}は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3}は、配列番号：248の配列を含むCDR-H1、配列番号：497の配列を含むCDR-H2、および配列番号：250の配列を含むCDR-H3を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項8】

V_{L1}は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；

10

V_{L3}は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1}は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3}は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項9】

V_{L1}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

20

V_{L3}は、配列番号：512の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3}は、配列番号：502の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、

請求項1～6のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項10】

第1のポリペプチド鎖は、配列番号：4のアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：3のアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：1のアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：2のアミノ酸配列を含む、

30

請求項1～6のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項11】

V_{L1}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3}は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3}は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、

請求項1～6のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項12】

40

第1のポリペプチド鎖は、配列番号：12のアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：11のアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：9のアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：10のアミノ酸配列を含む、

請求項1～6のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項13】

(1) V_{L1}は配列番号：278の配列を含むCDR-L1、配列番号：279の配列を含むCDR-L2、および配列番号：280の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1}は配列番号：499の配列を含むCDR-H1、配列番号：261の配列を含むCDR-H2、および配列番号：262の配列を含むCDR-H3を含み；

50

V_{H3} は配列番号：248の配列を含むCDR-H1、配列番号：497の配列を含むCDR-H2、および配列番号：250の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{L3} は配列番号：266の配列を含むCDR-L1、配列番号：267の配列を含むCDR-L2、および配列番号：268の配列を含むCDR-L3を含み；ならびに
(2)第1のポリペプチド鎖は配列番号：52のアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は配列番号：51のアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は配列番号：49のアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：50のアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、

請求項1～6のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項14】

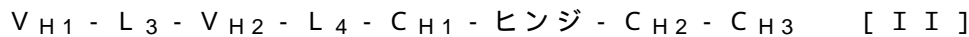
1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖-重鎖対を形成し、

V_{L1} は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2} は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3} は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1}は、配列番号：257の配列を含むCDR-H1、配列番号：258の配列を含むCDR-H2、および配列番号：259の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H2}は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3}は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む、前記結合タンパク質。

【請求項15】

1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質の機能を阻害することができる、請求項14に記載の結合タンパク質。

10

【請求項16】

V_{L1}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3}は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3}は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、

請求項14または15に記載の結合タンパク質。

【請求項17】

第1のポリペプチド鎖は、配列番号：20のアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：19のアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：17のアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：18のアミノ酸配列を含む、

請求項14または15に記載の結合タンパク質。

20

【請求項18】

(a) 第2のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、EUIンデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり、第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、EUIンデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである；または

30

(b) 第2のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、EUIンデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり、第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、EUIンデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

請求項1～9、11、および14～16のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項19】

第2および第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインはどちらも、EUIンデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、請求項1～9、11、および14～16のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

40

【請求項20】

(a) L₁、L₂、L₃、またはL₄のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である；または

(b) L₁、L₂、L₃、またはL₄は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である、請求項1～9、11、14～16、18および19のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項21】

50

L₁、L₂、L₃、および/またはL₄は、配列A s p - L y s - T h r - H i s - T h r (配列番号: 5 2 5)を含む、請求項20に記載の結合タンパク質。

【請求項22】

請求項1～21のいずれか1項に記載の結合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項23】

請求項22に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項24】

請求項1～21のいずれか1項に記載の結合タンパク質の第1、第2、第3、および第4のポリペプチド鎖をコードする1つまたはそれ以上のベクターを含むベクター系。

10

【請求項25】

(a) 結合タンパク質の第1のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第2のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターと、結合タンパク質の第3のポリペプチド鎖をコードする第3のベクターと、結合タンパク質の第4のポリペプチド鎖をコードする第4のベクターとを含む; または

(b) 結合タンパク質の第1および第2のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第3および第4のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターとを含む、

請求項24に記載のベクター系。

【請求項26】

20

請求項22に記載の核酸分子を含む、単離された宿主細胞。

【請求項27】

請求項23に記載の発現ベクターを含む、単離された宿主細胞。

【請求項28】

請求項24または25に記載のベクター系を含む、単離された宿主細胞。

【請求項29】

哺乳動物細胞または昆虫細胞である、請求項26～28のいずれか1項に記載の単離された宿主細胞。

【請求項30】

結合タンパク質を産生する方法であって:

30

a) 請求項26～29のいずれか1項に記載の宿主細胞を、該宿主細胞が前記結合タンパク質を発現するような条件下で培養する工程; および

b) 該結合タンパク質を該宿主細胞から単離する工程を含む前記方法。

【請求項31】

患者におけるHIV感染症を予防および/または処置するための医薬組成物であって、請求項1～21のいずれか1項に記載の結合タンパク質、請求項22に記載の核酸分子、請求項23に記載の発現ベクター、請求項26～29のいずれか1項に記載の宿主細胞、または請求項24もしくは25に記載のベクター系を含む、前記医薬組成物。

【請求項32】

40

標準的抗レトロウイルス療法と併用投与されるよう製剤化される、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

1つまたはそれ以上のHIVビリオンの中和をもたらす、請求項31または請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項34】

患者における1つまたはそれ以上の潜伏および/または慢性HIV感染細胞の排除をもたらす、請求項31～33のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項35】

患者はヒトである、請求項31～34のいずれか1項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 36】

患者における HIV 感染症を予防および／または処置するための医薬の製造における、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の結合タンパク質、請求項 22 に記載の核酸分子、請求項 23 に記載の発現ベクター、請求項 26～29 のいずれか 1 項に記載の宿主細胞、または請求項 24 もしくは 25 に記載のベクター系の使用。

【請求項 37】

前記結合タンパク質、核酸分子、発現ベクター、宿主細胞、またはベクター系が、標準的抗レトロウイルス療法と併用投与されるよう製剤化される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】

前記医薬が、1 つまたはそれ以上の HIV ビリオンの中和をもたらす、請求項 36 または 37 に記載の使用。 10

【請求項 39】

前記医薬が、患者における 1 つまたはそれ以上の潜伏および／または慢性 HIV 感染細胞の排除をもたらす、請求項 36～38 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 40】

患者はヒトである、請求項 36～39 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

30

40

50