

【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 12 N 15/62(2006.01)

10

C 12 N 15/13(2006.01)

C 07 K 16/46(2006.01)

C 07 K 16/10(2006.01)

C 12 P 21/08(2006.01)

C 07 K 16/28(2006.01)

C 12 N 15/63(2006.01)

C 12 N 5/10(2006.01)

A 61 K 38/16(2006.01)

A 61 K 45/00(2006.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

20

A 61 P 31/18(2006.01)

【F I】

C 12 N 15/62 Z Z N A

C 12 N 15/13

C 07 K 16/46

C 07 K 16/10

C 12 P 21/08

C 07 K 16/28

C 12 N 15/63 Z

C 12 N 5/10

30

A 61 K 38/16

A 61 K 45/00

A 61 K 39/395 Y

A 61 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：

V L₂ - L₁ - V L₁ - L₂ - C L [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；

10

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；

20

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_{L2} 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_{H2} 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を含む、前記結合タンパク質。

30

【請求項2】

1つまたはそれ以上のHIV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HIV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HIV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HIV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HIV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。

40

【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；

50

V_{L_3} 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_{H_1} 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_{H_3} 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_{L_1} 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_{L_3} 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_{H_1} 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_{H_3} 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_{L_1} は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L_2} は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L_3} は、配列番号：512の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H_1} は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H_2} は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H_3} 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、
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_{L_1} は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L_2} は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L_3} は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H_1} は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H_2} は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H_3} 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】

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_{L_1} 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_{H_1} 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；

10

20

30

40

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を含む；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：

$V_{L2} - L_1 - V_{L1} - L_2 - C_L$ [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：

$V_{H1} - L_3 - V_{H2} - L_4 - C_{H1} - ヒンジ - C_{H2} - C_{H3}$ [II]

により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：

$V_{H3} - C_{H1} - ヒンジ - C_{H2} - C_{H3}$ [III]

により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：

$V_{L3} - C_L$ [IV]

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；

10

20

30

40

50

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HV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； 20

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。

【請求項18】

(a) 第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUイ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、EUイ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、EUイ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、EUイ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、EUイ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) L_1 、 L_2 、 L_3 、または L_4 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) L_1 、 L_2 、 L_3 、または L_4 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】

L_1 、 L_2 、 L_3 、および／または L_4 は、配列 Asp - Lys - Thr - His - Thr (配列番号：525) 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】

請求項 22 に記載の核酸分子を含む、単離された宿主細胞。 20

【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：

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。 30

【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】

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。 40

【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。

10

20

30

40

50

【請求項 3 6】

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 3 7】

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 3 8】

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 3 9】

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 4 0】

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。