

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-515237
(P2025-515237A)

(43)公表日 令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類			F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/10	(2006.01)	C 0 7 K	16/10	Z N A	4 B 0 6 5
C 0 7 K	19/00	(2006.01)	C 0 7 K	19/00		4 C 0 7 6
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	4 C 0 8 5
C 1 2 N	15/86	(2006.01)	C 1 2 N	15/86	Z	4 C 0 8 6
			審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
			(全193頁)			
			最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2025-513209(P2025-513209)			(71)出願人	524406188	
(86)(22)出願日	令和5年5月5日(2023.5.5)				ジェネレイト バイオメディシンズ, イ	
(85)翻訳文提出日	令和6年12月25日(2024.12.25)				ンコーポレイテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/066714				アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(87)国際公開番号	WO2023/215910				1 4 3, サマービル, サウス ストリ	
(87)国際公開日	令和5年11月9日(2023.11.9)				ート 1 0 1, スイート 9 0 0	
(31)優先権主張番号	63/492,206			(74)代理人	100078282	
(32)優先日	令和5年3月24日(2023.3.24)				弁理士 山本 秀策	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100113413	
(31)優先権主張番号	63/480,903				弁理士 森下 夏樹	
(32)優先日	令和5年1月20日(2023.1.20)			(74)代理人	100181674	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 飯田 貴敏	
(31)優先権主張番号	63/478,650			(74)代理人	100181641	
					弁理士 石川 大輔	
				(74)代理人	230113332	
			最終頁に続く			
			最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 S A R S − C O V − 2 を標的とする抗原結合分子

(57)【要約】

本開示は、様々な実施形態において、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）のスパイク糖タンパク質などのベータコロナウイルスのスパイク糖タンパク質のS2ドメインに特異的に結合するポリペプチド（例えば、抗体及びそれらの抗原結合断片）を提供する。本開示はまた、様々な実施形態において、ポリペプチドのうちの1つ以上を含む融合タンパク質、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、ポリペプチドを発現するのに好適なベクター及び宿主細胞、並びにウイルス感染症（例えば、COVID-19）を治療するための方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 のスパイク糖タンパク質（SARS-CoV-2 スパイク）に特異的に結合するポリペプチドであって、

a) 配列番号 4 ～ 48 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列の重鎖相補性決定領域 1（HCDR1）、重鎖相補性決定領域 2（HCDR2）、及び重鎖相補性決定領域 3（HCDR3）にそれぞれ実質的に類似する、HCDR1、HCDR2、及び HCDR3 を含む、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（V_H）アミノ酸配列と、

b) 配列番号 51 ～ 76 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列の軽鎖相補性決定領域 1（LCDR1）、軽鎖相補性決定領域 2（LCDR2）、及び軽鎖相補性決定領域 3（LCDR3）にそれぞれ実質的に類似する、LCDR1、LCDR2、及び LCDR3 を含む、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（V_L）アミノ酸配列と、を含む、ポリペプチド。

10

【請求項 2】

以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体の HCDR1、HCDR2、及び HCDR3、及び LCDR1、LCDR2、及び LCDR3 を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド：

配列番号 4 及び配列番号 51（AB-1）、
 配列番号 5 及び配列番号 52（AB-2）、
 配列番号 6 及び配列番号 53（AB-3）、
 配列番号 7 及び配列番号 54（AB-4）、
 配列番号 8 及び配列番号 51（AB-5）、
 配列番号 9 及び配列番号 55（AB-6）、
 配列番号 10 及び配列番号 56（AB-7）、
 配列番号 11 及び配列番号 57（AB-8）、
 配列番号 12 及び配列番号 58（AB-9）、
 配列番号 13 及び配列番号 59（AB-10）、
 配列番号 14 及び配列番号 60（AB-11）、
 配列番号 15 及び配列番号 56（AB-12）、
 配列番号 16 及び配列番号 51（AB-13）、
 配列番号 10 及び配列番号 50（AB-14）、
 配列番号 17 及び配列番号 61（AB-15）、
 配列番号 18 及び配列番号 62（AB-16）、
 配列番号 6 及び配列番号 63（AB-17）、
 配列番号 19 及び配列番号 64（AB-18）、
 配列番号 4 及び配列番号 61（AB-19）、
 配列番号 20 及び配列番号 61（AB-20）、
 配列番号 21 及び配列番号 65（AB-21）、
 配列番号 22 及び配列番号 66（AB-22）、
 配列番号 4 及び配列番号 67（AB-23）、
 配列番号 23 及び配列番号 56（AB-24）、
 配列番号 24 及び配列番号 68（AB-25）、
 配列番号 25 及び配列番号 51（AB-26）、
 配列番号 26 及び配列番号 56（AB-27）、
 配列番号 27 及び配列番号 61（AB-28）、
 配列番号 28 及び配列番号 56（AB-29）、
 配列番号 28 及び配列番号 69（AB-30）、
 配列番号 29 及び配列番号 70（AB-31）、
 配列番号 30 及び配列番号 71（AB-32）、
 配列番号 31 及び配列番号 72（AB-33）、
 配列番号 32 及び配列番号 67（AB-34）、

20

30

40

50

配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、
配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は
配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

前記 V_H が、配列番号 4 ～ 4 8 のうちのいずれか 1 つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、請求項 1 又は 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

前記 V_L が、配列番号 5 1 ～ 7 6 のうちのいずれか 1 つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

配列番号 4 及び配列番号 5 1 (A B - 1) の前記アミノ酸配列を含む抗体の H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3、及び L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

それぞれ、配列番号 7 7、8 0、9 1、1 3 3、1 4 1、及び 1 4 4 の H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3、及び L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

前記 V_H が、配列番号 4 の前記アミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

前記 V_L が、配列番号 5 1 の前記アミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

a) 前記 V_H が、配列番号 4 の前記アミノ酸配列を含み、
b) 前記 V_L が、配列番号 5 1 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 1)、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 0】

a) 前記 V_H が、配列番号 5 の前記アミノ酸配列を含み、
b) 前記 V_L が、配列番号 5 2 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 2)、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 1】

a) 前記 V_H が、配列番号 6 の前記アミノ酸配列を含み、
b) 前記 V_L が、配列番号 5 3 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 3)、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 2】

- a) 前記 V_H が、配列番号 7 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 4 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 4)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 3】

- a) 前記 V_H が、配列番号 8 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 1 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 5)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 4】

- a) 前記 V_H が、配列番号 9 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 5 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 6)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 5】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 0 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 6 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 7)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 6】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 1 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 7 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 8)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 7】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 2 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 3 0 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 9)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 8】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 3 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 9 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 1 0)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 9】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 4 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 6 0 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 1 1)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 0】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 5 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 6 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 1 2)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 1】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 6 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 1 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 1 3)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 2】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 0 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 5 0 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 1 4)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 3】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 7 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 6 1 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 1 5)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 4】

- a) 前記 V_H が、配列番号 1 8 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 62 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 16)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 25】

a) 前記 V_H が、配列番号 6 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 63 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 17)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 26】

a) 前記 V_H が、配列番号 19 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 64 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 18)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

10

【請求項 27】

a) 前記 V_H が、配列番号 4 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 61 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 19)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 28】

a) 前記 V_H が、配列番号 20 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 61 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 20)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 29】

a) 前記 V_H が、配列番号 21 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 65 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 21)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

20

【請求項 30】

a) 前記 V_H が、配列番号 22 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 66 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 22)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 31】

a) 前記 V_H が、配列番号 4 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 67 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 23)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

30

【請求項 32】

a) 前記 V_H が、配列番号 23 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 56 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 24)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 33】

a) 前記 V_H が、配列番号 24 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 68 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 25)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 34】

a) 前記 V_H が、配列番号 25 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 51 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 26)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

40

【請求項 35】

a) 前記 V_H が、配列番号 26 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 56 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 27)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 36】

a) 前記 V_H が、配列番号 27 の前記アミノ酸配列を含み、

b) 前記 V_L が、配列番号 61 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 28)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

50

【請求項 37】

- a) 前記 V_H が、配列番号 28 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 56 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 29)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 38】

- a) 前記 V_H が、配列番号 28 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 69 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 30)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 39】

- a) 前記 V_H が、配列番号 29 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 70 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 31)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

10

【請求項 40】

- a) 前記 V_H が、配列番号 30 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 71 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 32)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 41】

- a) 前記 V_H が、配列番号 31 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 72 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 33)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

20

【請求項 42】

- a) 前記 V_H が、配列番号 32 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 67 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 34)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 43】

- a) 前記 V_H が、配列番号 33 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 56 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 35)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 44】

- a) 前記 V_H が、配列番号 34 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 73 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 36)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

30

【請求項 45】

- a) 前記 V_H が、配列番号 35 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 51 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 37)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 46】

- a) 前記 V_H が、配列番号 36 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 56 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 38)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

40

【請求項 47】

- a) 前記 V_H が、配列番号 37 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 63 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 39)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 48】

- a) 前記 V_H が、配列番号 38 の前記アミノ酸配列を含み、
- b) 前記 V_L が、配列番号 69 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 40)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 49】

- a) 前記 V_H が、配列番号 39 の前記アミノ酸配列を含み、

50

b) 前記 V_L が、配列番号 74 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 41)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 50】

c) 前記 V_H が、配列番号 40 の前記アミノ酸配列を含み、

d) 前記 V_L が、配列番号 52 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 42)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 51】

e) 前記 V_H が、配列番号 41 の前記アミノ酸配列を含み、

f) 前記 V_L が、配列番号 51 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 43)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 52】

g) 前記 V_H が、配列番号 42 の前記アミノ酸配列を含み、

h) 前記 V_L が、配列番号 75 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 44)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 53】

i) 前記 V_H が、配列番号 43 の前記アミノ酸配列を含み、

j) 前記 V_L が、配列番号 56 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 45)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 54】

k) 前記 V_H が、配列番号 44 の前記アミノ酸配列を含み、

l) 前記 V_L が、配列番号 51 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 46)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 55】

m) 前記 V_H が、配列番号 45 の前記アミノ酸配列を含み、

n) 前記 V_L が、配列番号 75 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 47)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 56】

o) 前記 V_H が、配列番号 46 の前記アミノ酸配列を含み、

p) 前記 V_L が、配列番号 53 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 48)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 57】

q) 前記 V_H が、配列番号 47 の前記アミノ酸配列を含み、

r) 前記 V_L が、配列番号 52 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 49)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 58】

s) 前記 V_H が、配列番号 48 の前記アミノ酸配列を含み、

t) 前記 V_L が、配列番号 76 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 50)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 59】

u) 前記 V_H が、配列番号 3 の前記アミノ酸配列を含み、

v) 前記 V_L が、配列番号 56 の前記アミノ酸配列を含む (A B - 51)、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 60】

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) を含む、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 のスパイク糖タンパク質 (SARS-CoV-2 スパイク) に特異的に結合するポリペプチドであって、

X_1 は、S ではない、

X_2 は、D ではない、

X_3 は、T ではない、

X_4 は、L ではない、

10

20

30

40

50

X₅ は、S ではない、
X₆ は、N ではない、
X₇ は、G ではない、
X₈ は、V ではない、若しくは
X₉ は、Q ではない、

又は前述の任意の組み合わせである、ポリペプチド。

【請求項 6 1】

配列番号 49 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) を含み、

X₁₀ は、Q ではない、
X₁₁ は、G ではない、
X₁₂ は、S ではない、
X₁₃ は、S ではない、
X₁₄ は、N ではない、
X₁₅ は、S ではない、
X₁₆ は、F ではない、若しくは
X₁₇ は、Y ではない、

又は前述の任意の組み合わせである、請求項 6 0 に記載のポリペプチド。

【請求項 6 2】

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) を含み、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 のスパイク糖タンパク質 (SARS-CoV-2 スパイク) に特異的に結合するポリペプチドであって、

X₁ は、S、N、A、R、L、若しくは F である、
X₂ は、D 若しくは E である、
X₃ は、T 若しくは V である、
X₄ は、L 若しくは V である、
X₅ は、S、Q、R、K、Y、D、若しくは E である、
X₆ は、N、K、A、S、R、若しくは E である、
X₇ は、G、N、若しくは L である、
X₈ は、V、I、S、若しくは K である、又は
X₉ は、Q、Y、K、F、若しくは H である、

あるいは前述の任意の組み合わせである、ポリペプチド。

【請求項 6 3】

X₁ は、N、A、R、L、若しくは F である、
X₂ は、E である、
X₃ は、V である、
X₄ は、V である、
X₅ は、Q、R、K、Y、D、若しくは E である、
X₆ は、K、A、S、R、若しくは E である、
X₇ は、N 若しくは L である、
X₈ は、I、S、若しくは K である、又は
X₉ は、Y、K、F、若しくは H である、

あるいは前述の任意の組み合わせである、請求項 6 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 6 4】

配列番号 49 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) を含み、

X₁₀ は、Q、K、若しくは I である、
X₁₁ は、G 若しくは S である、
X₁₂ は、S、R、若しくは V である、
X₁₃ は、S 若しくは N である、
X₁₄ は、N、H、D、Y、若しくは S である、
X₁₅ は、S 若しくは Q である、

X₁₆ は、F、Y、L、V、T、若しくはDである、又は

X₁₇ は、Y若しくはLである、

あるいは前述の任意の組み合わせである、請求項62又は63に記載のポリペプチド

。

【請求項65】

X₁₀ は、K若しくはIである、

X₁₁ は、Sである、

X₁₂ は、R若しくはVである、

X₁₃ は、Nである、

X₁₄ は、H、D、Y、若しくはSである、

X₁₅ は、Qである、

X₁₆ は、Y、L、V、T、若しくはDである、又は

X₁₇ は、Lである、

あるいは前述の任意の組み合わせである、請求項64に記載のポリペプチド。

【請求項66】

前記V_H及びV_Lが、ヒト化されているか、ヒトフレームワーク領域を含むか、又はそれらの組み合わせである、請求項1～65のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項67】

前記ポリペプチドが、抗体又はその抗原結合断片である、請求項1～66のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項68】

前記抗原結合断片が、Fab、F(ab')₂、Fab'、scFv、又はFvから選択される、請求項67に記載のポリペプチド。

【請求項69】

抗体重鎖定常ドメイン配列、抗体軽鎖定常ドメイン配列、又は抗体重鎖定常ドメイン配列と抗体軽鎖定常ドメイン配列との両方を含む、請求項67に記載のポリペプチド。

【請求項70】

前記抗体重鎖定常ドメインが、IgA定常ドメイン、IgD定常ドメイン、IgE定常ドメイン、IgG定常ドメイン、及びIgM定常ドメインからなる群から選択される、請求項69に記載のポリペプチド。

【請求項71】

前記抗体重鎖定常ドメインが、IgG1重鎖定常ドメインである、請求項70に記載のポリペプチド。

【請求項72】

κ定常ドメイン又はλ定常ドメインからなる群から選択される抗体軽鎖定常ドメインを含む、請求項69～71のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項73】

前記抗体軽鎖定常ドメインが、κ軽鎖定常ドメインである、請求項72に記載のポリペプチド。

【請求項74】

前記ポリペプチドが、異種部分にコンジュゲートされている、請求項1～73のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項75】

前記異種部分が、治療剤、診断剤、又はそれらの組み合わせである、請求項74に記載のポリペプチド。

【請求項76】

前記異種部分が、ポリエチレングリコール(PEG)、ヘキサデカン酸、ヒドロゲル、脂質ナノ粒子、ポリマーナノ粒子、及び異種ポリペプチド配列、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項74に記載のポリペプチド。

【請求項77】

10

20

30

40

50

前記ポリマーナノ粒子が、ポリ（乳－c o－グリコール）酸（P L G A）を含む、請求項 7 6 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 8】

前記異種ポリペプチド配列が、キャリアポリペプチドを含む、請求項 7 4 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 9】

前記キャリアポリペプチドが、アルブミン又は F c ポリペプチドである、請求項 7 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 0】

前記ポリペプチドが、

a) S A R S－C o V－2 に、1 μ M 以下の K_D で結合する、

b) ヒト宿主細胞の S A R S－C o V－2 感染を、約 2 5 , 0 0 0 n g / m L 以下の I C₅₀ で中和する、

c) ヒト細胞における S A R S－C o V－2 の感染性を低減させる、

又は前述の任意の組み合わせである、請求項 1 ～ 7 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 8 1】

前記 S A R S－C o V－2 が、T 1 9 R、1 5 6 d e l、1 5 7 d e l、R 1 5 8 G、L 4 5 2 R、T 4 7 8 K、D 6 1 4 G、P 6 8 1 R、及び D 9 5 0 N を含み、任意選択で G 1 4 2 D を含むバリエーションである、請求項 8 0 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 2】

前記ポリペプチドが、S A R S－C o V－2 に、1 0 0 n M 以下の K_D で結合する、請求項 8 0 又は 8 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 3】

前記ポリペプチドが、ヒト宿主細胞の S A R S－C o V－2 感染を、約 2 5 , 0 0 0 n g / m L 以下の I C₅₀ で中和する、請求項 8 0 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 4】

前記ポリペプチドが、ヒト細胞における S A R S－C o V－2 の感染性を少なくとも約 3 0 % 低減させる、請求項 8 0 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 5】

請求項 1 ～ 8 4 のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む、組成物。

【請求項 8 6】

1 つ以上の医薬賦形剤、希釈剤、又はキャリアを含む、請求項 8 5 に記載の組成物。

【請求項 8 7】

C O V I D－1 9 を有するか又はそれを有することが疑われる対象を治療する方法であって、有効量の請求項 8 5 又は 8 6 に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 8 8】

対象における細胞の、S A R S－C o V－2 などのベータコロナウイルス（b e t a c o r o n a v i r i u s）の感染性を低減させる方法であって、前記細胞を、有効量の請求項 8 5 又は 8 6 に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 8 9】

治療有効量の追加の治療剤又は予防剤を前記対象に投与することを含む、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記追加の治療剤が、抗ウイルス剤、A C E 2 阻害剤、追加の S A R S－C o V－2 ースパイク結合抗体、抗生物質、抗マラリア剤、ワクチン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

a) 前記追加の S A R S－C o V－2 ースパイク結合抗体が、バムラニビマブ、エテセ

10

20

30

40

50

ビマブ、ベプテロビマブ、カシリビマブ、イムデビマブ、シルガビマブ、チキサゲビマブ、AZD7442（チキサゲビマブーシルガビマブ）、レグダンビマブ（Regdanvimab）、ソトロビマブ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、

b) 前記抗ウイルス剤が、モルヌピラビル（LAGEVRIO、Merck）、PF-07817883（Pfizer）、STI-1558（Sorrento Therapeutics）、PBI-0451（Pardes Biosciences）、EDP-235（Enanta Pharmaceuticals）、オセルタミビル（タミフル）、ファビピラビル、アマンタジン、レムデシビル、リマンタジン、プレコナリル、SARS-CoV-2に対するアンチセンスRNA、SARS-CoV-2に対するsiRNA、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、

c) 前記ACE2阻害剤が、ACE2に対するRNAi、ACE2に対するsiRNA、ACE2のCRISPRベースの阻害剤、可溶性ACE2、可溶性ACE2バリエーション、抗ACE2抗体、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、

d) 前記抗生物質が、アジスロマイシンを含む、

e) 前記抗マラリア剤が、クロロキンを含む、

f) 前記ワクチンが、核酸ワクチン若しくは不活化ウイルスワクチンである、又は

g) それらの組み合わせである、請求項90に記載の方法。

【請求項92】

前記対象が、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）エピトープに結合する少なくとも1つの抗体又はその抗原結合断片で更に治療される、請求項87～91のいずれか一項に記載の方法。

【請求項93】

請求項1～84のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む、融合タンパク質。

【請求項94】

請求項1～84のいずれか一項に記載のポリペプチド又は請求項93に記載の融合タンパク質をコードする配列を含む、ポリヌクレオチド（例えば、DNA又はRNA、直鎖又は環状、任意選択で1つ以上の改変されたヌクレオチドを含む）。

【請求項95】

請求項94に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター（例えば、ウイルス送達ベクターを含む発現ベクター）。

【請求項96】

請求項94に記載のポリヌクレオチド又は請求項95に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項97】

請求項1～84のいずれか一項に記載のポリペプチド、又は請求項93に記載の融合タンパク質、又は請求項94に記載のポリヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項98】

1つ以上の医薬賦形剤、希釈剤、又はキャリアを含む、請求項97に記載の組成物。

【請求項99】

ベータコロナウイルスのスパイク糖タンパク質のS2ドメインに特異的に結合するポリペプチドであって、以下から選択される1つ以上の特性を有する、ポリペプチド：

複数の既知及び予測されるベータコロナウイルスに対する広範な中和活性、

複数のベータコロナウイルスにわたって高度に保存されているS2ドメインのエピトープに対する結合親和性、並びに

潜在的に新興するベータコロナウイルスのエスケープバリエーションに対する阻害活性。

【請求項100】

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2のスパイク糖タンパク質（SARS-CoV-2 スパイク）に特異的に結合するポリペプチドであって、以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体のパラトープに実質的に類似するパラトープを含む、ポリペプチド：

配列番号4及び配列番号51（AB-1）、

10

20

30

40

50

配列番号 5 及び配列番号 5 2 (A B - 2)、
 配列番号 6 及び配列番号 5 3 (A B - 3)、
 配列番号 7 及び配列番号 5 4 (A B - 4)、
 配列番号 8 及び配列番号 5 1 (A B - 5)、
 配列番号 9 及び配列番号 5 5 (A B - 6)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 6 (A B - 7)、
 配列番号 1 1 及び配列番号 5 7 (A B - 8)、
 配列番号 1 2 及び配列番号 5 8 (A B - 9)、
 配列番号 1 3 及び配列番号 5 9 (A B - 1 0)、
 配列番号 1 4 及び配列番号 6 0 (A B - 1 1)、
 配列番号 1 5 及び配列番号 5 6 (A B - 1 2)、
 配列番号 1 6 及び配列番号 5 1 (A B - 1 3)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 0 (A B - 1 4)、
 配列番号 1 7 及び配列番号 6 1 (A B - 1 5)、
 配列番号 1 8 及び配列番号 6 2 (A B - 1 6)、
 配列番号 6 及び配列番号 6 3 (A B - 1 7)、
 配列番号 1 9 及び配列番号 6 4 (A B - 1 8)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 1 (A B - 1 9)、
 配列番号 2 0 及び配列番号 6 1 (A B - 2 0)、
 配列番号 2 1 及び配列番号 6 5 (A B - 2 1)、
 配列番号 2 2 及び配列番号 6 6 (A B - 2 2)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 7 (A B - 2 3)、
 配列番号 2 3 及び配列番号 5 6 (A B - 2 4)、
 配列番号 2 4 及び配列番号 6 8 (A B - 2 5)、
 配列番号 2 5 及び配列番号 5 1 (A B - 2 6)、
 配列番号 2 6 及び配列番号 5 6 (A B - 2 7)、
 配列番号 2 7 及び配列番号 6 1 (A B - 2 8)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 5 6 (A B - 2 9)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 6 9 (A B - 3 0)、
 配列番号 2 9 及び配列番号 7 0 (A B - 3 1)、
 配列番号 3 0 及び配列番号 7 1 (A B - 3 2)、
 配列番号 3 1 及び配列番号 7 2 (A B - 3 3)、
 配列番号 3 2 及び配列番号 6 7 (A B - 3 4)、
 配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、
 配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
 配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
 配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
 配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
 配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
 配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
 配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
 配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
 配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
 配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
 配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
 配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
 配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
 配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
 配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、若しくは
 配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)、又は

10

20

30

40

50

それらの任意の組み合わせ。

【請求項 101】

免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（V_H）及び免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（V_L）を含む、請求項 100 に記載のポリペプチド。

【請求項 102】

以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体のパラトープと同一であるパラトープを含む、請求項 100 又は 101 に記載のポリペプチド：

配列番号 4 及び配列番号 51（AB-1）、
 配列番号 5 及び配列番号 52（AB-2）、
 配列番号 6 及び配列番号 53（AB-3）、
 配列番号 7 及び配列番号 54（AB-4）、
 配列番号 8 及び配列番号 51（AB-5）、
 配列番号 9 及び配列番号 55（AB-6）、
 配列番号 10 及び配列番号 56（AB-7）、
 配列番号 11 及び配列番号 57（AB-8）、
 配列番号 12 及び配列番号 58（AB-9）、
 配列番号 13 及び配列番号 59（AB-10）、
 配列番号 14 及び配列番号 60（AB-11）、
 配列番号 15 及び配列番号 56（AB-12）、
 配列番号 16 及び配列番号 51（AB-13）、
 配列番号 10 及び配列番号 50（AB-14）、
 配列番号 17 及び配列番号 61（AB-15）、
 配列番号 18 及び配列番号 62（AB-16）、
 配列番号 6 及び配列番号 63（AB-17）、
 配列番号 19 及び配列番号 64（AB-18）、
 配列番号 4 及び配列番号 61（AB-19）、
 配列番号 20 及び配列番号 61（AB-20）、
 配列番号 21 及び配列番号 65（AB-21）、
 配列番号 22 及び配列番号 66（AB-22）、
 配列番号 4 及び配列番号 67（AB-23）、
 配列番号 23 及び配列番号 56（AB-24）、
 配列番号 24 及び配列番号 68（AB-25）、
 配列番号 25 及び配列番号 51（AB-26）、
 配列番号 26 及び配列番号 56（AB-27）、
 配列番号 27 及び配列番号 61（AB-28）、
 配列番号 28 及び配列番号 56（AB-29）、
 配列番号 28 及び配列番号 69（AB-30）、
 配列番号 29 及び配列番号 70（AB-31）、
 配列番号 30 及び配列番号 71（AB-32）、
 配列番号 31 及び配列番号 72（AB-33）、
 配列番号 32 及び配列番号 67（AB-34）、
 配列番号 33 及び配列番号 56（AB-35）、
 配列番号 34 及び配列番号 73（AB-36）、
 配列番号 35 及び配列番号 51（AB-37）、
 配列番号 36 及び配列番号 56（AB-38）、
 配列番号 37 及び配列番号 63（AB-39）、
 配列番号 38 及び配列番号 69（AB-40）、
 配列番号 39 及び配列番号 74（AB-41）、
 配列番号 40 及び配列番号 52（AB-42）、
 配列番号 41 及び配列番号 51（AB-43）、

10

20

30

40

50

配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は
配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2022年5月6日に出願された米国仮出願第63/364,331号、2022年5月6日に出願された米国仮出願第63/364,328号、2022年10月26日に出願された米国仮出願第63/381,131号、2022年10月26日に出願された米国仮出願第63/381,132号、2022年11月13日に出願された米国仮出願第63/424,945号、2022年11月14日に出願された米国仮出願第63/383,695号、2022年12月2日に出願された米国仮出願第63/385,957号、2023年1月5日に出願された米国仮出願第63/478,650号、2023年1月20日に出願された米国仮出願第63/480,903号、及び2023年3月24日に出願された米国仮出願第63/492,206号の利益を主張する。上記の出願の教示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

XMLでの資料の参照による組み込み

本出願は、本明細書と同時に提出される以下のeXtensibleマークアップ言語(XML)ファイルに含まれる配列表を、参照により組み込む

a) ファイル名: 57081065006.xml、2023年5月4日に作成、サイズは306,430バイト。

【背景技術】

【0003】

新型コロナウイルスであるSARS-コロナウイルス-2 (SARS-CoV-2) は、中国の武漢で最初に肺炎症例のクラスター (COVID-19) を引き起こした。2020年3月1日時点で、中国において79,968人の患者がCOVID-19の陽性反応を示し、2,873人が死亡し、死亡率は3.6% (95%CI 3.5~3.7) に相当した (Baud et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection, Lancet Infect Dis. 20 (7): 773 (2020))。しかしながら、この数字は、症候性患者においてCOVID-19の潜在的な脅威を過小評価している可能性がある (同上)。

【0004】

COVID-19は世界中に急速に広がり、パンデミックをもたらした。2020年4月21日に世界保健機関から発表されたコロナウイルス疾患 (COVID-2019) の状況報告では、2,397,216人の感染症確認及び162,956人の死亡を報告した。その中でも、過去24時間以内に、83,006人の新規症例及び5,109人の死亡が追加された。疾患の広がりを防ぐこと、及び病気になった人の支持ケアに関しては、検疫、隔離、及び感染管理措置に依存している (Baden & Rubin, Covid-19 - The Search for Effective Therapy, N Engl J Med. 382 (19): 1851-52 (2020))。

ワクチン及び治療薬の開発及び使用にもかかわらず、SARS-CoV2のアウトブレイクは続いており、SARS-CoV2の変異体は、進化し続け、これらの予防及び治療

10

20

30

40

50

を回避している。したがって、迅速に展開することができる追加の治療薬、好ましくは、例えば、広範な中和活性を介して、エスケープ変異体に対抗し、かつ治療有効性を保持する治療薬が必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Baud et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection, Lancet Infect Dis. 20 (7) : 773 (2020)

【非特許文献2】Baden & Rubin, Covid-19 - The Search for Effective Therapy, N Engl J Med. 382 (19) : 1851-52 (2020)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

COVID-19の伝播を防ぎ、COVID-19患者を治療するための特定の抗ウイルス治療剤を開発することが非常に必要とされており、好ましくは、そのような治療剤は、広範な中和活性を伴う、新しい及び新興のバリエーションに対する活性を保持するものである。本開示は、そのような治療薬を提供する。

【0007】

本明細書に提供される開示は、本明細書に開示されるポリペプチドが、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2のスパイク糖タンパク質(SARS-CoV-2スパイク)に特異的に結合するという発見に部分的に基づいている。本明細書に提供される開示は、本明細書に開示されるポリペプチドが、インビトロ及びインビボでSARS-CoV-2バリエーションに対して堅牢な中和活性を示すという発見に部分的に基づいている。したがって、本開示は、一般に、スパイク(例えば、SARS-CoV-2スパイク)によって媒介されるウイルスの細胞への侵入を低減するのに有用な組成物(例えば、ポリペプチド、医薬組成物)及び方法に関する。

【0008】

とりわけ、ベータコロナウイルスのスパイク糖タンパク質のS2ドメインのエピトープ(例えば、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)のスパイク糖タンパク質のS2ドメインのエピトープ)に特異的に結合するポリペプチド(例えば、抗体及びそれらの抗原結合断片)が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、複数の既知及び予測されるベータコロナウイルス(例えば、過去、現在、新興、及び将来のベータコロナウイルス)に対する広範な中和活性、及び複数のベータコロナウイルスにわたって高度に保存されているS2ドメインのエピトープに対する結合親和性から選択される1つ以上の特性を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、複数の既知及び予測されるベータコロナウイルスに対する広範な中和活性を有し、複数のベータコロナウイルスにわたって高度に保存されているS2ドメインのエピトープに対する結合親和性を有する。

【0009】

本開示は、とりわけ、SARS-CoV-2スパイクに特異的に結合するポリペプチドを提供し、ポリペプチドは、以下から選択されるV_H/V_Lペアを含む抗体のパラトープに実質的に類似するパラトープを含む：

配列番号4及び配列番号51(AB-1)、

配列番号5及び配列番号52(AB-2)、

配列番号6及び配列番号53(AB-3)、

配列番号7及び配列番号54(AB-4)、

配列番号8及び配列番号51(AB-5)、

配列番号9及び配列番号55(AB-6)、

配列番号 1 0 及び配列番号 5 6 (A B - 7)、
 配列番号 1 1 及び配列番号 5 7 (A B - 8)、
 配列番号 1 2 及び配列番号 5 8 (A B - 9)、
 配列番号 1 3 及び配列番号 5 9 (A B - 1 0)、
 配列番号 1 4 及び配列番号 6 0 (A B - 1 1)、
 配列番号 1 5 及び配列番号 5 6 (A B - 1 2)、
 配列番号 1 6 及び配列番号 5 1 (A B - 1 3)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 0 (A B - 1 4)、
 配列番号 1 7 及び配列番号 6 1 (A B - 1 5)、
 配列番号 1 8 及び配列番号 6 2 (A B - 1 6)、
 配列番号 6 及び配列番号 6 3 (A B - 1 7)、
 配列番号 1 9 及び配列番号 6 4 (A B - 1 8)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 1 (A B - 1 9)、
 配列番号 2 0 及び配列番号 6 1 (A B - 2 0)、
 配列番号 2 1 及び配列番号 6 5 (A B - 2 1)、
 配列番号 2 2 及び配列番号 6 6 (A B - 2 2)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 7 (A B - 2 3)、
 配列番号 2 3 及び配列番号 5 6 (A B - 2 4)、
 配列番号 2 4 及び配列番号 6 8 (A B - 2 5)、
 配列番号 2 5 及び配列番号 5 1 (A B - 2 6)、
 配列番号 2 6 及び配列番号 5 6 (A B - 2 7)、
 配列番号 2 7 及び配列番号 6 1 (A B - 2 8)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 5 6 (A B - 2 9)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 6 9 (A B - 3 0)、
 配列番号 2 9 及び配列番号 7 0 (A B - 3 1)、
 配列番号 3 0 及び配列番号 7 1 (A B - 3 2)、
 配列番号 3 1 及び配列番号 7 2 (A B - 3 3)、
 配列番号 3 2 及び配列番号 6 7 (A B - 3 4)、
 配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、
 配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
 配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
 配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
 配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
 配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
 配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
 配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
 配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
 配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
 配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
 配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
 配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
 配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
 配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
 配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、若しくは
 配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)、又は
 前述の任意の組み合わせ。

10

20

30

40

50

【0 0 1 0】

本開示はまた、とりわけ、SARS-CoV-2 スパイクに特異的に結合するポリペプチドを提供し、ポリペプチドは、

配列番号 4 ~ 4 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列の重鎖相補性決定領域 1 (H C

D R 1)、重鎖相補性決定領域 2 (H C D R 2)、及び／又は重鎖相補性決定領域 3 (H C D R 3) にそれぞれ実質的に類似する、H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3 を含む、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) アミノ酸配列と、

配列番号 5 1 ～ 7 6 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列の軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1)、軽鎖相補性決定領域 2 (L C D R 2)、及び／又は軽鎖相補性決定領域 3 (L C D R 3) にそれぞれ実質的に類似する、L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) アミノ酸配列と、を含む。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体の H C D R 1、H C D R 2、及び／又は H C D R 3、及び／又は L C D R 1、L C D R 2、及び／又は L C D R 3 を含む：

配列番号 4 及び配列番号 5 1 (A B - 1)、
 配列番号 5 及び配列番号 5 2 (A B - 2)、
 配列番号 6 及び配列番号 5 3 (A B - 3)、
 配列番号 7 及び配列番号 5 4 (A B - 4)、
 配列番号 8 及び配列番号 5 1 (A B - 5)、
 配列番号 9 及び配列番号 5 5 (A B - 6)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 6 (A B - 7)、
 配列番号 1 1 及び配列番号 5 7 (A B - 8)、
 配列番号 1 2 及び配列番号 5 8 (A B - 9)、
 配列番号 1 3 及び配列番号 5 9 (A B - 1 0)、
 配列番号 1 4 及び配列番号 6 0 (A B - 1 1)、
 配列番号 1 5 及び配列番号 5 6 (A B - 1 2)、
 配列番号 1 6 及び配列番号 5 1 (A B - 1 3)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 0 (A B - 1 4)、
 配列番号 1 7 及び配列番号 6 1 (A B - 1 5)、
 配列番号 1 8 及び配列番号 6 2 (A B - 1 6)、
 配列番号 6 及び配列番号 6 3 (A B - 1 7)、
 配列番号 1 9 及び配列番号 6 4 (A B - 1 8)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 1 (A B - 1 9)、
 配列番号 2 0 及び配列番号 6 1 (A B - 2 0)、
 配列番号 2 1 及び配列番号 6 5 (A B - 2 1)、
 配列番号 2 2 及び配列番号 6 6 (A B - 2 2)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 7 (A B - 2 3)、
 配列番号 2 3 及び配列番号 5 6 (A B - 2 4)、
 配列番号 2 4 及び配列番号 6 8 (A B - 2 5)、
 配列番号 2 5 及び配列番号 5 1 (A B - 2 6)、
 配列番号 2 6 及び配列番号 5 6 (A B - 2 7)、
 配列番号 2 7 及び配列番号 6 1 (A B - 2 8)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 5 6 (A B - 2 9)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 6 9 (A B - 3 0)、
 配列番号 2 9 及び配列番号 7 0 (A B - 3 1)、
 配列番号 3 0 及び配列番号 7 1 (A B - 3 2)、
 配列番号 3 1 及び配列番号 7 2 (A B - 3 3)、
 配列番号 3 2 及び配列番号 6 7 (A B - 3 4)、
 配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、
 配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
 配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
 配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
 配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、

10

20

30

40

50

配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
 配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
 配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
 配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
 配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
 配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
 配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
 配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
 配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
 配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
 配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は
 配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

10

【0 0 1 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体のパラトープと同一であるパラトープを含む：

配列番号 4 及び配列番号 5 1 (A B - 1)、
 配列番号 5 及び配列番号 5 2 (A B - 2)、
 配列番号 6 及び配列番号 5 3 (A B - 3)、
 配列番号 7 及び配列番号 5 4 (A B - 4)、
 配列番号 8 及び配列番号 5 1 (A B - 5)、
 配列番号 9 及び配列番号 5 5 (A B - 6)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 6 (A B - 7)、
 配列番号 1 1 及び配列番号 5 7 (A B - 8)、
 配列番号 1 2 及び配列番号 5 8 (A B - 9)、
 配列番号 1 3 及び配列番号 5 9 (A B - 1 0)、
 配列番号 1 4 及び配列番号 6 0 (A B - 1 1)、
 配列番号 1 5 及び配列番号 5 6 (A B - 1 2)、
 配列番号 1 6 及び配列番号 5 1 (A B - 1 3)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 0 (A B - 1 4)、
 配列番号 1 7 及び配列番号 6 1 (A B - 1 5)、
 配列番号 1 8 及び配列番号 6 2 (A B - 1 6)、
 配列番号 6 及び配列番号 6 3 (A B - 1 7)、
 配列番号 1 9 及び配列番号 6 4 (A B - 1 8)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 1 (A B - 1 9)、
 配列番号 2 0 及び配列番号 6 1 (A B - 2 0)、
 配列番号 2 1 及び配列番号 6 5 (A B - 2 1)、
 配列番号 2 2 及び配列番号 6 6 (A B - 2 2)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 7 (A B - 2 3)、
 配列番号 2 3 及び配列番号 5 6 (A B - 2 4)、
 配列番号 2 4 及び配列番号 6 8 (A B - 2 5)、
 配列番号 2 5 及び配列番号 5 1 (A B - 2 6)、
 配列番号 2 6 及び配列番号 5 6 (A B - 2 7)、
 配列番号 2 7 及び配列番号 6 1 (A B - 2 8)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 5 6 (A B - 2 9)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 6 9 (A B - 3 0)、
 配列番号 2 9 及び配列番号 7 0 (A B - 3 1)、
 配列番号 3 0 及び配列番号 7 1 (A B - 3 2)、
 配列番号 3 1 及び配列番号 7 2 (A B - 3 3)、
 配列番号 3 2 及び配列番号 6 7 (A B - 3 4)、
 配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、

20

30

40

50

配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は
配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

10

【0013】

本開示は、とりわけ、配列番号 2 を含む V_H を含むポリペプチドを更に提供し、

X₁ は、S ではない、
X₂ は、D ではない、
X₃ は、T ではない、
X₄ は、L ではない、
X₅ は、S ではない、
X₆ は、N ではない、
X₇ は、G ではない、
X₈ は、V ではない、若しくは
X₉ は、Q ではない、
又は前述の任意の組み合わせである。

20

【0014】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 4 9 を含む V_L を含み、

30

X₁₀ は、Q ではない、
X₁₁ は、G ではない、
X₁₂ は、S ではない、
X₁₃ は、S ではない、
X₁₄ は、N ではない、
X₁₅ は、S ではない、
X₁₆ は、F ではない、若しくは
X₁₇ は、Y ではない、
又は前述の任意の組み合わせである。

40

【0015】

いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2 スパイクに特異的に結合するポリペプチドであって、

配列番号 3 に対して少なくとも 70% の配列同一性を有する V_H 配列、
配列番号 5 0 に対して少なくとも 70% の配列同一性を有する V_L 配列、又は
それらの組み合わせ、を含む、ポリペプチドを提供し、
V_H 配列は、配列番号 3 を含まないか、V_L 配列は、配列番号 5 0 を含まないか、又はその両方である。

【0016】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、融合タンパク質であ

50

る。

【0017】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、そのようなポリヌクレオチドを含むベクター、並びにそのようなポリヌクレオチド及び／又はベクターを含む宿主細胞を提供する。

【0018】

いくつかの実施形態では、本開示は、有効量（例えば、治療有効量）の、本明細書に開示される1つ以上のポリペプチド及び／又は本明細書に開示される1つ以上のポリペプチドを含む組成物（例えば、医薬組成物）を対象に投与することを含む、それを必要とする患者及び／又は対象（例えば、COVID-19などのSARS-CoV感染を有する対象）を治療する方法を提供する。

10

【0019】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞（例えば、対象の細胞）内のSARS-CoV-2バリエーションを中和する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書に開示されるポリペプチドを含む組成物及び／又は本明細書に開示されるポリペプチドを含む組成物（例えば、医薬組成物）と接触させることを含む、方法を提供する。

【0020】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象においてSARS-CoV-2バリエーションを中和する方法であって、有効量の、本明細書に開示されるポリペプチドを含む組成物及び／又は本明細書に開示されるポリペプチドを含む組成物（例えば、医薬組成物）を対象に提供することを含む、方法を提供する。

20

【0021】

前述のことは、添付の図面に示されているように、以下の例示的な実施形態のより詳細な説明から明らかになるであろう。添付の図面では、同様の参照文字は、異なる図面を通して同じ部分を指す。図面は、必ずしも縮尺通りではなく、代わりに、実施形態を例示することに重点が置かれている。

【0022】

図面では、「参照」は、参照抗体を指す。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】SARS-CoV-2スパイク（配列番号1）のS2ドメイン（下線付き）内のエピトープ（太字）のアミノ酸配列を示す。本明細書に開示される参照抗体によって結合されるエピトープ残基は、アスタリスクによって示されている。

30

【図2】参照抗体及びAB-1の重鎖可変ドメイン（V_H）アミノ酸配列のアライメントを示す。ImmunoGeneTics（IMGT）番号付けによって決定される重鎖相補性決定領域（HCDR）アミノ酸配列は、下線を使用して示されている。太字は、参照抗体及びAB-1～AB-51における可変残基（本開示を通して「X_n」で指定される）を示す。「*」は、パラトープ残基を示す。表1のV_Hコンセンサス配列も参照のこと。パラトープの位置は、SARS-CoV-2スパイクのS2ドメインに結合した場合に、抗原から5オングストローム以内にある、参照における抗体残基として定義した。

40

【図3】参照抗体及びAB-1の軽鎖可変ドメイン（V_L）アミノ酸配列のアライメントを示す。IMGT番号付けによって決定される軽鎖相補性決定領域（LCDR）アミノ酸配列は、下線を使用して示されている。太字は、参照抗体及びAB-1～AB-51における可変残基（本開示を通して「X_n」で指定される）を示す。「*」は、パラトープ残基を示す。表2のV_Lコンセンサス配列も参照のこと。パラトープの位置は、SARS-CoV-2スパイクのS2ドメインに結合した場合に、抗原から5オングストローム以内にある、参照抗体における抗体残基として定義した。

【図4A】示されるウイルスにわたる複合スコアとして表される結合データを示す。「デザイン」は、試験抗体を指し、「シード」は、プロジェクトラーニングのために選択された試験抗体を指す。ADG20、REGN10933、及びREGN10987は、対照

50

抗体である。

【図 4 B】示されるウイルスにわたる複合スコアとして表される結合データを示す。「デザイン」は、試験抗体を指し、「シード」は、プロジェクトラーニングのために選択された試験抗体を指す。ADG20、REGN10933、及び REGN10987 は、対照抗体である。

【図 5 A】示されるウイルスにわたる複合スコアとして表される結合及び中和データを示す。

【図 5 B】示されるウイルスにわたる複合スコアとして表される結合及び中和データを示す。

【図 6 A】スクリーニングヒット、臨床段階の分子、及び参照抗体に関するデータをまとめた表を示す。複合中和スコア：各抗体の全ての中和データを考慮し、それらを単一の値として表すスコア。値が高いほど、その特異的抗体の全体的な中和プロファイルが良好である。複合結合スコア：各抗体の全ての結合データを考慮し、それらを単一の値として表すスコア。値が高いほど、その特異的抗体の全体的な結合プロファイルが良好である。中和デルタレンチ発光 3：0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の各抗体による、デルタシュードウイルスの中和パーセンテージ。中和オミクロン BA.2 レンチ発光 3：0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の各抗体による、オミクロン BA.2 シュードウイルスの中和パーセンテージ。シュードウイルスの中和データは、材料及び方法で記載されているように得た。

【図 6 B】スクリーニングヒット、臨床段階の分子、及び参照抗体に関するデータをまとめた表を示す。複合中和スコア：各抗体の全ての中和データを考慮し、それらを単一の値として表すスコア。値が高いほど、その特異的抗体の全体的な中和プロファイルが良好である。複合結合スコア：各抗体の全ての結合データを考慮し、それらを単一の値として表すスコア。値が高いほど、その特異的抗体の全体的な結合プロファイルが良好である。中和デルタレンチ発光 3：0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の各抗体による、デルタシュードウイルスの中和パーセンテージ。中和オミクロン BA.2 レンチ発光 3：0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の各抗体による、オミクロン BA.2 シュードウイルスの中和パーセンテージ。シュードウイルスの中和データは、材料及び方法で記載されているように得た。

【図 7 A】示されるシュードウイルスに対する、AB-1 及び臨床段階の対照抗体ソトロピマブの中和曲線を示す。Y 軸、中和 %。X 軸、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で表される抗体濃度。

【図 7 B】示されるシュードウイルスに対する、AB-1 及び臨床段階の対照抗体ソトロピマブの中和曲線を示す。Y 軸、中和 %。X 軸、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で表される抗体濃度。

【図 8 A】示されるシュードウイルスに対する、AB-41 及び臨床段階の対照抗体ソトロピマブの中和曲線を示す。Y 軸、中和 %。X 軸、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で表される抗体濃度。

【図 8 B】示されるシュードウイルスに対する、AB-41 及び臨床段階の対照抗体ソトロピマブの中和曲線を示す。Y 軸、中和 %。X 軸、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で表される抗体濃度。

【図 9 A】示されるシュードウイルスに対する、ハイスループット生産からの AB-17、AB-15、AB-1、及び参照抗体、並びに臨床段階の対照抗体ソトロピマブの中和曲線を示す。Y 軸、中和 %。X 軸、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で表される抗体濃度。

【図 9 B】示されるシュードウイルスに対する、ハイスループット生産からの AB-17、AB-15、AB-1、及び参照抗体、並びに臨床段階の対照抗体ソトロピマブの中和曲線を示す。Y 軸、中和 %。X 軸、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で表される抗体濃度。

【図 10 A】3つのリード分子は、複数のシュードウイルスの堅牢かつ同等の中和を示す。中和実験は、示されるシュードウイルス及び以下の抗体：アイソタイプ対照（シナジス）、参照抗体、臨床段階の対照（ソトロピマブの同じ可変領域を発現するヒト IgG1 分子、エバシェルド [AZD1061 及び AZD8895] を構成する 2つの抗体）、大規模生産からのリード分子（AB-1、AB-17、AB-15）を用いて実施した。結果は、少なくとも 2つの生物学的反復にわたる少なくとも 8回の技術的反復の代表であり、平均 $\pm$ SEM で示されている。

【図 10 B】3つのリード分子は、複数のシュードウイルスの堅牢かつ同等の中和を示す。中和実験は、示されるシュードウイルス及び以下の抗体：アイソタイプ対照（シナジス

10

20

30

40

50

）、参照抗体、臨床段階の対照（ソトロビマブの同じ可変領域を発現するヒトIgG1分子、エバシェルド〔AZD1061及びAZD8895〕を構成する2つの抗体）、大規模生産からのリード分子（AB-1、AB-17、AB-15）を用いて実施した。結果は、少なくとも2つの生物学的反復にわたる少なくとも8回の技術的反復の代表であり、平均±SEMで示されている。

【図11】AB-1、AB-17、及びAB-15が、生ウイルスを中和することを示すグラフである。中和実験は、示される生ウイルス及び以下の抗体：アイソタイプ対照（シナジス）、参照抗体、臨床段階の対照（ソトロビマブの同じ可変領域を発現するヒトIgG1分子、AB-1、AB-17、AB-15）を用いて実施した。結果は3回の反復の代表であり、平均値±SEMで示されている。

【図12】AB-1、AB-15、及びAB-17について得られた開発可能性の研究データを提示するチャートである。

【図13A】AB-1を臨床段階のクラス3の抗RBD抗体又はクラス4の抗RBDモノクローナル抗体と組み合わせることによる、中和プロファイルの改善を示すグラフである。AB-1と臨床段階のクラス3の抗RBD抗体（ソトロビマブ又はベブテロビマブ）又はクラス4の抗RBDモノクローナル抗体（抗RBD4 mAb）との組み合わせは、AB-1単独と比較して、増強された中和プロファイルを示す（曲線下面積（AUC）及び有効性（最大中和）によって測定される場合）。

【図13B】AB-1を臨床段階のクラス3の抗RBD抗体又はクラス4の抗RBDモノクローナル抗体と組み合わせることによる、中和プロファイルの改善を示すグラフである。AB-1と臨床段階のクラス3の抗RBD抗体（ソトロビマブ又はベブテロビマブ）又はクラス4の抗RBDモノクローナル抗体（抗RBD4 mAb）との組み合わせは、AB-1単独と比較して、増強された中和プロファイルを示す（曲線下面積（AUC）及び有効性（最大中和）によって測定される場合）。

【図14A】クラス4の抗RBDモノクローナル抗体とAB-1との組み合わせが、オミクロンバリエーションに対する中和プロファイルを改善することを示すグラフである。

【図14B】クラス4の抗RBDモノクローナル抗体とAB-1との組み合わせが、オミクロンバリエーションに対する中和プロファイルを改善することを示すグラフである。

【図14C】クラス4の抗RBDモノクローナル抗体とAB-1との組み合わせが、オミクロンバリエーションに対する中和プロファイルを改善することを示すチャートである。

【図15-1】AB-1が、ハムスターにおいて、SARS-CoV-2デルタ感染から保護することを示すグラフである。ヒトIgG1として発現されるAB-1（図15A～15D）又はハムスターIgG2a（図15E～15H）の予防的投与（-1日目）を伴い、SARS-CoV-2デルタでチャレンジ（0日目）された2つのハムスター研究。両方のAB-1フォーマットは、デルタ誘発性体重減少に対する用量依存的保護（図15A～15B及び15E～15F）、デルタ誘発性肺重量増加に対する用量依存的保護（肺炎の代用、図15C及び15G）、及びウイルス力価に対する効果（図15D及び15H）を示す。効果は、より早い時点と比較して7日目でより顕著であり、ソトロビマブと比較して、程度がわずかに低いようである。15A及び15E）ハムスターの体重を、チャレンジ後7日まで記録し、0日目（チャレンジ前）の体重に対するパーセンテージ変化として表した。アイソタイプ対照を25mg/kg、ソトロビマブを5mg/kgで送達した。結果は、平均値±SEMで示されている。15B及び15F）7日目の体重変化パーセンテージの提示。各点は、個々のハムスターを表し、水平線は、中央値を表す。15C及び15G）7日目の肺重量。15D及び15H）4日目の肺ウイルス力価。各点は、個々のハムスターを表し、水平線は、中央値を表す。1群当たりN=12匹（0日目～4日目）又は6匹（5日目～7日目）のハムスター。データは、多重比較のために補正された一元配置ANOVA（ダネット検定）によって分析した。黒いアスタリスクは、アイソタイプ対照で処理されたハムスターとの比較を示す。* * p < 0.01。

【図15-2】同上。

【図16】AB-1が、ハムスターにおいて、SARS-CoV-2オミクロンBA.2

10

20

30

40

50

感染から保護することを示すグラフである。ハムスターIgG2aとして発現されるAB-1の予防的投与（-1日目）を伴い、SARS-CoV-2オミクロンBA.2でチャレンジ（0日目）されたハムスター研究。AB-1は、オミクロンBA.2誘発性体重減少に対する用量依存的保護（図16A～16B）、オミクロンBA.2誘発性肺重量増加に対する用量依存的保護（肺炎症の代用、図16C）、及びウイルス力価に対する効果（図16D）を示す。16A）ハムスターの体重を、チャレンジ後7日まで記録し、0日目（チャレンジ前）の体重に対するパーセンテージ変化として表した。アイソタイプ対照を25mg/kg、ソトロビマブを5mg/kgで送達した。結果は、平均値±SEMで示されている。16B）7日目の体重変化パーセンテージの提示。各点は、個々のハムスターを表し、水平線は、中央値を表す。16C）7日目の肺重量。16D）4日目の肺ウイルス力価。各点は、個々のハムスターを表し、水平線は、中央値を表す。1群当たりN=12匹（0日目～4日目）又は6匹（5日目～7日目）のハムスター。データは、多重比較のために補正された一元配置ANOVA（ダネット検定）によって分析した。黒いアスタリスクは、アイソタイプ対照で処理されたハムスターとの比較を示す。* $p < 0.01$ 。

10

【図17A】クラス4の抗RBD抗体3a（「RDクラス4のmAb-3a」又は「R-AB-3a」）と組み合わせられたAB-1が、オミクロンBQ.1.1シュードウイルスに対して改善された中和効力及び有効性を実証したことを示すグラフである。図17A～17Cは、中和プロファイルを示す。シナジスを、アイソタイプ対照として使用した。

【図17B】クラス4の抗RBD抗体3a（「RDクラス4のmAb-3a」又は「R-AB-3a」）と組み合わせられたAB-1が、オミクロンBQ.1.1シュードウイルスに対して改善された中和効力及び有効性を実証したことを示すグラフである。図17A～17Cは、中和プロファイルを示す。シナジスを、アイソタイプ対照として使用した。

20

【図17C】クラス4の抗RBD抗体3a（「RDクラス4のmAb-3a」又は「R-AB-3a」）と組み合わせられたAB-1が、オミクロンBQ.1.1シュードウイルスに対して改善された中和効力及び有効性を実証したことを示すグラフである。図17A～17Cは、中和プロファイルを示す。シナジスを、アイソタイプ対照として使用した。

【図17D】クラス4の抗RBD抗体3a（「RDクラス4のmAb-3a」又は「R-AB-3a」）と組み合わせられたAB-1が、オミクロンBQ.1.1シュードウイルスに対して改善された中和効力及び有効性を実証したことを示すグラフである。図17Dは、図17Bに示され、有効性（ $18\mu\text{g}/\text{ml}$ での中和%）として報告される中和プロファイルの結果を示す。

30

【図17E】クラス4の抗RBD抗体3a（「RDクラス4のmAb-3a」又は「R-AB-3a」）と組み合わせられたAB-1が、オミクロンBQ.1.1シュードウイルスに対して改善された中和効力及び有効性を実証したことを示すチャートである。図17Eは、図17Bに示される結果を、 EC_{50} （95%CI）及び $18\mu\text{g}/\text{ml}$ （95%CI）値での中和%の中央値として報告する。標準偏差（SD）は、図17Bにおいてエラーバーとして適用され、平均値の標準誤差（SEM）は、図17Cにおいてエラーバーとして適用される。

【図18-1】AB-1とクラス4の抗RBD抗体4a（「RDクラス4のmAb-4a」又は「R-AB-4a」）又はソトロビマブとの組み合わせが、デルタ及びオミクロンBA.5生ウイルスに対する中和プロファイルを改善することを示すグラフである。図18A及び18Bは、それぞれSARS-CoV-2デルタ及びBA.5生ウイルスに対する中和プロファイルを示す。シナジスを、アイソタイプ対照として使用した。標準偏差（SD）は、エラーバーとして適用される。

40

【図18-2】AB-1とクラス4の抗RBD抗体4a（「RDクラス4のmAb-4a」又は「R-AB-4a」）又はソトロビマブとの組み合わせが、デルタ及びオミクロンBA.5生ウイルスに対する中和プロファイルを改善することを示すチャートである。シナジスを、アイソタイプ対照として使用した。図18A～18Bに示される結果を、 EC_{50} （95%CI）及び $18\mu\text{g}/\text{ml}$ （95%CI）値での中和%の中央値として報告

50

する。

【図19】SARS-CoV-2の複数のバリエーションに対するAB-1のインビトロ中和効力を示すチャートである。結果は、シュードウィルス中和アッセイから得た。

【図20】BQ.1.1 (x軸) 及びXBB.1.5 (y軸) VSV-dGシュードウィルスに対しての、対照抗体に対する対数倍数変化で表される中和IC₅₀ データを示す。

「デザイン」は、試験抗体を指し、「シード」は、プロジェクトラーニングのために選択された試験抗体を指し、「ベンチマーク」は、対照抗体を指す。

【図21】DEL FIAによる、SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチドに対するAB-1及び参照抗体の結合。SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチド(「S:」とそれに続くアミノ酸位置で示される)及びHIV-1エンベロップ陰性対照ペプチドに対するAB-1、参照抗体、及びアイソタイプ対照の結合を、DEL FIAによって評価した。結果は、AUC値で表され、平均±標準偏差を表すバーとして示される(2つの独立した実験、各3回の技術的反復の代表)。AB-1と参照抗体とのAUC値間の統計的比較は、多重比較のために補正された二元配置ANOVAを用いて実施した(**は、 $P \leq 0.01$ を示す)。

【図22】SPRによる、SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチドに対するAB-1及び参照抗体の結合。SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチド(「S:」とそれに続くアミノ酸位置で示される)及びHIV-1エンベロップ陰性対照ペプチドに対するAB-1及び参照抗体の結合を、25℃でのSPRによって評価した。抗体の結合応答を、ビオチン化ペプチドの捕捉レベルに対して正規化し、正規化された結合応答として報告する。結果は、技術的反復のない、1つの実験の代表である。

【図23A】SPRによる、SARS-CoV-2のスパイクS2(aa1149~1167)ペプチドに結合するAB-1のFabのセンサーグラム。SARS-CoV-2のスパイクS2(aa1149~1167)ペプチドに結合するAB-1のFabのセンサーグラムを示す。リアルタイム結合センサーグラムを黒い曲線として示し、大量輸送制限のある1:1結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を破線曲線として示す。結果は、技術的反復のない、1つの実験の代表である。

【図23B】SPRによる、SARS-CoV-2のスパイクS2(aa1149~1167)ペプチドに結合する参照抗体のFabのセンサーグラム。SARS-CoV-2のスパイクS2(aa1149~1167)ペプチドに結合する参照抗体のFabのセンサーグラムを示す。リアルタイム結合センサーグラムを黒い曲線として示し、大量輸送制限のある1:1結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を破線曲線として示す。結果は、技術的反復のない、1つの実験の代表である。

【図23C】SPRによる、SARS-CoV-2のスパイクS2(aa1149~1167)ペプチドに結合するAB-1のFabのセンサーグラム。SPRによって得られる、HIV-1エンベロップ陰性対照ペプチドに結合するAB-1のFabのセンサーグラムを示す。リアルタイム結合センサーグラムを黒い曲線として示し、大量輸送制限のある1:1結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を破線曲線として示す。結果は、技術的反復のない、1つの実験の代表である。

【図23D】SPRによる、SARS-CoV-2のスパイクS2(aa1149~1167)ペプチドに結合する参照抗体のFabのセンサーグラム。SPRによって得られる、HIV-1エンベロップ陰性対照ペプチドに結合する参照抗体のFabのセンサーグラムを示す。リアルタイム結合センサーグラムを黒い曲線として示し、大量輸送制限のある1:1結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を破線曲線として示す。結果は、技術的反復のない、1つの実験の代表である。

【図24A】AB-1のFabは、スパイク当たりのFabの見かけの化学量論で、SARS-CoV-2のスパイクに結合する。RBDに結合するR-AB-3aのFab及びS2ステムヘリックスに結合するAB-1を伴う、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体のローパスフィルタリングされたクライオEMマップ。マップは、横のプロファイル及び下からのものを示す。推定されるFabの各々が、標識されている。

【図 2 4 B】 A B - 1 の F a b は、スパイク当たりの F a b の見かけの化学量論で、 S A R S - C o V - 2 のスパイクに結合する。結合した F a b を伴う、 S A R S - C o V - 2 のスパイクアセンブリの密度ドッキングした原子モデル。スパイク三量体：分解された S 2 ステムヘリックスを伴う、 S A R S - C o V - 2 のスパイクの高分解能構造。 R - A B - 3 a : R - A B - 3 a の F a b 用に設計されたモデル。下部： S 2 ステムヘリックスの周りのプロペラ形状の密度にドッキングした 3 つの A B - 1 の F a b 。マップは、図 2 4 A と同じように、ローパスフィルタリングした。

【図 2 4 C】 A B - 1 の F a b は、スパイク当たりの F a b の見かけの化学量論で、 S A R S - C o V - 2 のスパイクに結合する。参照抗体の F a b に結合したウイルス様粒子における S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体の公開されたクライオ電子断層撮影マップ。マップは、図 2 4 A と同じように、ローパスフィルタリングした。参照抗体の F a b の 2 つのコピーが、マップにおいて明らかである。マップは、図 2 4 A と同じように、ローパスフィルタリングした。参照抗体の F a b の 2 つのコピーが、マップにおいて明らかである。

【図 2 5】 関心領域において観察される変異の頻度。 2 0 2 3 年 3 月 1 日に終了する 3 つの異なる時間間隔（最早期 [2 0 2 0 年 1 月 6 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] 、 3 か月 [2 0 2 2 年 1 2 月 1 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] 、 1 か月 [2 0 2 3 年 2 月 1 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] ）にわたる、「 H R 1 」、「 H R 2 」、「エピトープ」、及び「エピトープ隣接残基」に該当する変異の観察された相対頻度の分布。各データポイントは、 1 つの変異に対応する。破線は、報告されたセットに変異を含めることを可能にし得る 2 つの閾値：全期間の相対頻度が 0 . 0 0 1 、最近（過去 3 か月）の相対頻度が 0 . 0 1 を示す。

【図 2 6】 エピトープにおける変異。各パネルは、 1 つの変異の経時的な相対頻度の変化を示す。エピトープ内で生じ、相対頻度の閾値を超える全ての変異を示す。 X 軸は、時間の次元を表す。軸に沿った各値は、ルックバック期間の終了日である。例えば、「 2 0 2 3 - 0 1 」は、 2 0 2 3 年 1 月 1 日に終了する期間を表す。 Y 軸は、変異の相対頻度を表す。各色付き折れ線グラフは、特定の長さ（最早期 [2 0 2 0 年 1 月 6 日から開始] 、 3 か月 [終了日の 3 か月前から開始] 、 1 か月 [終了日の 1 か月前から開始] ）のローリングルックバック期間に対応する。折れ線グラフに沿った各点は、終了日で終わる特定のルックバック期間にわたる変異の相対頻度を表す。破線は、報告されたセットに変異を含めることを可能にし得る 2 つの閾値：全期間の相対頻度が 0 . 0 0 1 、最近（過去 3 か月）の相対頻度が 0 . 0 1 を示す。

【図 2 7 A】 H R 1 における変異。 H R 1 内で発生し、相対頻度の閾値を超える全ての変異を示す。図のフォーマットについては、図 2 6 の簡単な説明を参照のこと。

【図 2 7 B】 H R 1 における変異。 H R 1 内で発生し、相対頻度の閾値を超える全ての変異を示す。図のフォーマットについては、図 2 6 の簡単な説明を参照のこと。

【図 2 8】 H R 2 における変異。 H R 2 内で発生し、相対頻度の閾値を超える全ての変異を示す。図のフォーマットについては、図 2 6 の簡単な説明を参照のこと。

【図 2 9】 最も流行している系統の相対頻度。 2 0 2 3 年 3 月 1 日に終了する 3 つの異なる時間間隔（最早期 [2 0 2 0 年 1 月 6 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] 、 3 か月 [2 0 2 2 年 1 2 月 1 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] 、 1 か月 [2 0 2 3 年 2 月 1 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] ）で発生する全体的に最も流行している系統の相対頻度。最も頻度の高い 5 つの系統が示され、他の全ての系統は「その他」として一緒にグループ化されている。

【図 3 0】 A B - 1 のエピトープに関係なく、最も流行している系統における対象となる変異の相対頻度。異なる期間（最早期 [2 0 2 0 年 1 月 6 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] 、 3 か月 [2 0 2 2 年 1 2 月 1 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] 、 1 か月 [2 0 2 3 年 2 月 1 日から 2 0 2 3 年 3 月 1 日] ）にわたり、上位 5 つの最も流行している系統（図 5 に報告）に指定された配列における対象となる変異（表 2 に報告）の相対頻度。

【図 3 1 A】 D E L F I A による、 S A R S - C o V - 2 及び非 S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体に対する A B - 1 の結合。以下を代表するスパイク三量体（「 S : 」とそれに続くそれぞれのウイルス名で示される）に対する A B - 1 及び参照抗体の結合：図 3

10

20

30

40

50

1 A、主要 S A R S S - C o V - 2 バリエーション (S A R S S - C o V - 2)。結果は、E C₅₀ 値 (μ g / m L) で表され、平均及び 95 % 信頼区間として示され、2 つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。破線は、参照三量体 (図 3 1 A 及び図 3 1 B については S A R S S - C o V - 2 D 6 1 4 G) に結合する A B - 1 及び参照抗体の 95 % 信頼区間の上限を表す。

【図 3 1 B】D E L F I A による、S A R S S - C o V - 2 及び非 S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体に対する A B - 1 の結合。以下を代表するスパイク三量体 (「 S : 」 とそれに続くそれぞれのウイルス名で示される) に対する A B - 1 及び参照抗体の結合 : 図 3 1 B、非 S A R S S - C o V - 2 サルベコウイルス (S a r b e c o v .)。結果は、E C₅₀ 値 (μ g / m L) で表され、平均及び 95 % 信頼区間として示され、2 つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。破線は、参照三量体 (図 3 1 A 及び図 3 1 B については S A R S S - C o V - 2 D 6 1 4 G) に結合する A B - 1 及び参照抗体の 95 % 信頼区間の上限を表す。

10

【図 3 1 C】D E L F I A による、S A R S S - C o V - 2 及び非 S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体に対する A B - 1 の結合。以下を代表するスパイク三量体 (「 S : 」 とそれに続くそれぞれのウイルス名で示される) に対する A B - 1 及び参照抗体の結合 : 図 3 1 C、A B - 1 エピトープに多型を有する S A R S S - C o V - 2 バリエーション (S A R S S - C o V - 2 B A . 2 + P 1 1 6 2 L 及び B A . 2 + P 1 1 6 2 S) 及びそれらの親株 (S A R S S - C o V - 2 B A . 2 (親))。結果は、E C₅₀ 値 (μ g / m L) で表され、平均及び 95 % 信頼区間として示され、2 つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。破線は、参照三量体 (図 3 1 C については S A R S S - C o V - 2 B A . 2 (親)) に結合する A B - 1 及び参照抗体の 95 % 信頼区間の上限を表す。

20

【図 3 2 A】25 °C での S P R による、S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体のパネルに結合する A B - 1 の F a b のセンサーグラム。1 つの独立した実験から、25 °C での S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体 D 6 1 4 G、デルタ、B A . 4、B A . 5、B Q . 1 . 1、X B B . 1 . 5、及び M E R S のスパイク三量体 (陰性対照) に結合する A B - 1 の F a b のセンサーグラムを示す。異なる濃度でのリアルタイム結合センサーグラム、及び大量輸送制限のある 1 : 1 結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を示す。

【図 3 2 B】25 °C での S P R による、S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体のパネルに結合する参照抗体の F a b のセンサーグラム。1 つの独立した実験から、25 °C での S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体 D 6 1 4 G、デルタ、B A . 4、B A . 5、B Q . 1 . 1、X B B . 1 . 5、及び M E R S のスパイク三量体 (陰性対照) に結合する参照抗体の F a b のセンサーグラムを示す。異なる濃度でのリアルタイム結合センサーグラム、及び大量輸送制限のある 1 : 1 結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を示す。

30

【図 3 2 C】25 °C での S P R による、S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体のパネルに結合する A B - 1 の F a b のセンサーグラム。1 つの独立した実験から、25 °C での S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体 B A . 2 (親)、B A . 2 + P 1 1 6 2 L、及び B A . 2 + P 1 1 6 2 S に結合する A B - 1 の F a b のセンサーグラムを示す。異なる濃度でのリアルタイム結合センサーグラム、及び大量輸送制限のある 1 : 1 結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を示す。

40

【図 3 2 D】25 °C での S P R による、S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体のパネルに結合する参照抗体の F a b のセンサーグラム。1 つの独立した実験から、25 °C での S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体 B A . 2 (親)、B A . 2 + P 1 1 6 2 L、及び B A . 2 + P 1 1 6 2 S に結合する参照抗体の F a b のセンサーグラムを示す。異なる濃度でのリアルタイム結合センサーグラム、及び大量輸送制限のある 1 : 1 結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を示す。

【図 3 3 A】37 °C での S P R による、S A R S S - C o V - 2 のスパイク三量体のパネルに結合する A B - 1 の F a b のセンサーグラム。1 つの独立した実験から、37 °C での S

50

A R S - C o V - 2 のスパイク三量体 D 6 1 4 G、デルタ、B A . 4、B A . 5、B Q . 1 . 1、X B B . 1 . 5、及び M E R S のスパイク三量体（陰性対照）に結合する A B - 1 の F a b のセンサーグラムを示す。異なる濃度でのリアルタイム結合センサーグラム、及び大量輸送制限のある 1 : 1 結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を示す。

【図 3 3 B】37℃での S P R による、S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体のパネルに結合する参照抗体の F a b のセンサーグラム。1つの独立した実験から、37℃での S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体 D 6 1 4 G、デルタ、B A . 4、B A . 5、B Q . 1 . 1、X B B . 1 . 5、及び M E R S のスパイク三量体（陰性対照）に結合する参照抗体の F a b のセンサーグラムを示す。異なる濃度でのリアルタイム結合センサーグラム、及び大量輸送制限のある 1 : 1 結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を示す。

10

【図 3 3 C】37℃での S P R による、S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体のパネルに結合する A B - 1 の F a b のセンサーグラム。1つの独立した実験から、37℃での S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体 B A . 2（親）、B A . 2 + P 1 1 6 2 L、及び B A . 2 + P 1 1 6 2 S に結合する A B - 1 の F a b のセンサーグラムを示す。異なる濃度でのリアルタイム結合センサーグラム、及び大量輸送制限のある 1 : 1 結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を示す。

【図 3 3 D】37℃での S P R による、S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体のパネルに結合する参照抗体の F a b のセンサーグラム。1つの独立した実験から、37℃での S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体 B A . 2（親）、B A . 2 + P 1 1 6 2 L、及び B A . 2 + P 1 1 6 2 S に結合する参照抗体の F a b のセンサーグラムを示す。異なる濃度でのリアルタイム結合センサーグラム、及び大量輸送制限のある 1 : 1 結合モデルに対してデータを全体的に適合させることによって生成された適合を示す。

20

【図 3 4】S A R S - C o V - 2 バリエーション及び非 S A R S - C o V - 2 サルベコウウイルスの A B - 1 の中和。S A R S - C o V - 2 バリエーション及び非 S A R S - C o V - 2 サルベコウウイルスを代表するシュードウイルスに対する A B - 1、ペブテロピマブ、及びアイソタイプ対照抗体の中和プロファイル。結果は、中和%で報告され、平均±標準偏差（3～6つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表）として示される。

【図 3 5 A】R - A B - 2 b と組み合わせた A B - 1 による S A R S - C o V - 2 バリエーションの中和。T M P R S S 2 - ペロ E 6 細胞を使用して、示される S A R S - C o V - 2 バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、A B - 1 + R - A B - 2 b（2つの異なる比率で試験）、単剤としての A B - 1、R - A B - 2 b、及びペブテロピマブ、並びにアイソタイプ対照抗体の中和プロファイル。単剤として試験される抗スパイク抗体は、同じ濃度のアイソタイプと組み合わせられて、組み合わせとして試験される抗スパイク抗体の全質量に制御した。X 軸は、組み合わせにおける各個々の抗体の濃度、又は濃度が異なる場合には、最も高い濃度を有する抗体の濃度を示す。結果は、中和%で報告され、平均±標準偏差（3つ又は4つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表）として示される。

30

【図 3 5 B】R - A B - 2 b と組み合わせた A B - 1 による S A R S - C o V - 2 バリエーションの中和。ペロ E 6 細胞を使用して、示される S A R S - C o V - 2 バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、A B - 1 + R - A B - 2 b（2つの異なる比率で試験）、単剤としての A B - 1、R - A B - 2 b、及びペブテロピマブ、並びにアイソタイプ対照抗体の中和プロファイル。単剤として試験される抗スパイク抗体は、同じ濃度のアイソタイプと組み合わせられて、組み合わせとして試験される抗スパイク抗体の全質量に制御した。X 軸は、組み合わせにおける各個々の抗体の濃度、又は濃度が異なる場合には、最も高い濃度を有する抗体の濃度を示す。結果は、中和%で報告され、平均±標準偏差（3つ又は4つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表）として示される。

40

【図 3 6】ソトロピマブ V H / V L - h u I g G 1 - L S と組み合わせた A B - 1 による S A R S - C o V - 2 バリエーションの中和。ペロ E 6 細胞を使用して、示される S A R S -

50

C o V - 2 バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、A B - 1 + ソトロビマブ V H / V L - h u I g G 1 - L S (2 つの異なる比率で試験)、単剤としての A B - 1、ソトロビマブ V H / V L - h u I g G 1 - L S、及びペブテロビマブ、並びにアイソタイプ対照抗体の中和プロファイル。単剤として試験される抗スパイク抗体は、同じ濃度のアイソタイプと組み合わせられて、組み合わせとして試験される抗スパイク抗体の全質量に制御した。X 軸は、組み合わせにおける各個々の抗体の濃度、又は濃度が異なる場合には、最も高い濃度を有する抗体の濃度を示す。結果は、中和 % で表され、平均 ± 標準偏差 (3 つ又は 4 つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表) として示される。

【図 3 7】親及び代理抗体の中和プロファイルの評価。D 6 1 4 G 変異を有する S A R S - C o V - 2 の祖先及び B A . 2 バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、A B - 1、ソトロビマブ V H / V L - h u I g G 1 - L S、及びアイソタイプ対照抗体、並びにそれらのそれぞれの代理ヒト I g G 1 及びハムスター I g G 2 a 分子の中和プロファイル。結果は、中和 % で表され、平均 ± 標準偏差 (3 つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表) として示される。

【図 3 8】A B - 1 の存在下での、F c ガンマ受容体保有細胞の S A R S - C o V - 2 シュードウイルスの感染性。単球細胞株 (U - 9 3 7、T H P - 1) 及びヒト初代 P B M C を、A B - 1、A B - 1 V H / V L - h u I g G 1、ペブテロビマブ、及びアイソタイプ対照の存在下で、S A R S - C o V - 2 D 6 1 4 G シュードウイルスに感染させた。T M P R S S 2 - ベロ E 6 細胞を、感染に対する陽性対照として使用した。結果は、相対発光単位で表され、平均 ± 標準偏差 (3 つの独立した実験、各 3 回の技術的反復の代表) として示される。

【図 3 9】R - A B - 2 b と組み合わせた A B - 1 による S A R S - C o V - 2 生ウイルスバリエーションの中和。S A R S - C o V - 2 の祖先株 (E n g 2 0 (W T))、デルタ、B Q . 1 . 1、X B B . 1 . 1 生ウイルスに対する、A B - 1 + R - A B - 2 b、単剤としての A B - 1、R - A B - 2 b、及びペブテロビマブ、並びにアイソタイプ対照抗体の中和プロファイル。単剤として試験される抗スパイク抗体は、同じ濃度のアイソタイプと組み合わせられて、組み合わせとして試験される抗スパイク抗体の全質量に制御した。X 軸は、組み合わせにおける各個々の抗体の濃度、又は濃度が異なる場合には、最も高い濃度を有する抗体の濃度を示す。結果は、中和 % で報告され、平均 ± 標準偏差 (1 つの実験、2 ~ 3 回の技術的反復の代表) として示される。

【発明を実施するための形態】

【0024】

以下に例示的な実施形態の説明を記載する。

【0025】

本開示のいくつかの態様を、例示的な目的のみの実施例を参照して以下に記載する。本開示の完全な理解をなすために、いくつかの具体的な詳細、関係、及び方法が示されていることを理解されたい。しかしながら、当業者は、本開示が、1 つ以上の具体的な詳細なしに実践、又は他の方法、プロトコル、試薬、細胞株、及び動物を用いて実践され得ることを容易に認識するであろう。本開示は、いくつかの動作が、異なる順序で、かつ／又は他の動作若しくは事象と同時に起こり得るため、例示される動作又は事象の順序に限定されない。更に、本開示に従って方法論を実装するために、例示される全ての動作、工程、又は事象が必要とされるわけではない。

【0026】

ベータコロナウイルスのスパイクタンパク質に特異的に結合するポリペプチド

とりわけ、ベータコロナウイルスのスパイク糖タンパク質の S 2 ドメインに特異的に結合するポリペプチドが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、複数の既知及び予測されるベータコロナウイルス (例えば、過去、現在、新興、及び将来のベータコロナウイルス) に対する広範な中和活性、複数のベータコロナウイルスにわたって高度に保存されている S 2 ドメインのエピトープに対する結合親和性、及び潜在的に新興するベータコロナウイルスのエスケープバリエーションに対する阻害活性から選択さ

れる1つ以上の特性を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、サルベコウイルス（例えば、SARS-CoV-1ウイルス、SARS-CoV-2ウイルス）のスパイクタンパク質のS2ドメインに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-1ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-1バリエーション）のスパイクタンパク質のS2ドメインに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-2ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-2バリエーション）のスパイクタンパク質のS2ドメインに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-1ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-1バリエーション）のスパイクタンパク質のS2ドメイン及びSARS-CoV-2ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-2バリエーション）のスパイクタンパク質のS2ドメインに特異的に結合する。

10

【0027】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、複数のベータコロナウイルスに対する広範な中和活性（例えば、本明細書に記載される、又はそうでなければ当業者に既知の中和アッセイを使用して測定されるような）を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、複数のサルベコウイルス（例えば、SARS-CoV-1ウイルス、SARS-CoV-2ウイルス）に対する中和活性を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、複数のSARS-CoV-1ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-1バリエーション）に対する中和活性を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、複数のSARS-CoV-2ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-2バリエーション）に対する中和活性を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、複数のSARS-CoV-1ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-1バリエーション）及び複数のSARS-CoV-2ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-2バリエーション）に対する中和活性を有する。

20

【0028】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、複数のベータコロナウイルスにわたって保存されている（例えば、高度に保存されている）S2ドメインのエピトープに対する結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、S2ドメインのエピトープは、複数のサルベコウイルス（例えば、SARS-CoV-1ウイルス、SARS-CoV-2ウイルス）にわたって高度に保存されている。いくつかの実施形態では、S2ドメインのエピトープは、複数のSARS-CoV-1ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-1バリエーション）にわたって高度に保存されている。いくつかの実施形態では、S2ドメインのエピトープは、複数のSARS-CoV-2ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-2バリエーション）にわたって高度に保存されている。いくつかの実施形態では、S2ドメインのエピトープは、複数のSARS-CoV-1ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-1バリエーション）及び複数のSARS-CoV-2ウイルス（例えば、複数のSARS-CoV-2バリエーション）にわたって高度に保存されている。

30

【0029】

SARS-CoV-2は、COVID-19の原因因子である。SARS-CoV-2のゲノムは、16個の非構造タンパク質に加えて、核タンパク質（N）、膜糖タンパク質（M）、小エンベロップ糖タンパク質（E）、及びスパイクタンパク質（S）をコードする（Song et al., Cytokine storm induced by SARS-CoV-2, Clin Chim Acta. 509:280-7 (2020)）。SARS-CoV-2-スパイク、又はSARS-CoV-2のSは、SARS-CoV-2ウイルスのヒト宿主細胞などの宿主細胞への侵入を促進する。Sは、S1及びS2サブユニットから構成されるプロトマーを有する三量体である。S1は、ACE2受容体に結合する受容体結合ドメイン（RBD）を含み、S2は、ウイルスと宿主膜との融合に必要である。

40

【0030】

野生型SARS-CoV-2-スパイク（S）配列の非限定的な例は、NCBI Re

50

fSeq YP__009724390 (配列番号1)である。

【0031】

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYP
DKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFWHAIHVSGTNGTKRF
DNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIIRGWIFGTTLDSTKQSLLI
VNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRV
YSSANNCTFEYVSQPF LMDLE GKQG NFKNLREFVFKNIDG
YFKIYSKHTPINLV RDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQ
TLLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKY
NENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKG IYQTSNFR
VQPTESI VRFPNITNLC PFGEVF NATRFASVYAWNKRIS
NCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSP TKLNDLCFTNVYADS
FVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSN
NLDSKVG GNYNYLYRLFRKSNLKP FERDISTE IYQAGSTP
CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQP YRVVVL SFEL LH
APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNF NGLTGTGVLTESNKKF
LPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSF GGVSVIT
PGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTG
SNVFQTRAGCLIGA EHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTN
SPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFT
ISVTTEILPVSM TKTSDCTMYICGDS TECSNLL LQYGSF
CTQLNRALTGI AVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGG
FNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGD
CLGDI AARDLICAQKFNGLT VLPPLLTDEMIAQYTSALLA
GTITSGWTFGAGAA LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYEN
QKLIANQFNSAIGKI QDSLSSSTASALGKLQDVVNQNAQAL
NTLVKQLSSNF GAISSVLNDILSR LDKVEAEVQIDRLITG
RLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKR
VDFCGKG YHLMSPFPQSAPHGVVFLHV TYVPAQEKNFTTAP
AICHGDKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDN
TFVSGNCDVVIGI VNNNTVYDPLQPELDSFKEELD KYFKNH
TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLID
LQELGKYEQYIKWPWYIWLGF IAGLIAIVMVTIMLC CMTS
CCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT (配列番号1)

10

20

30

40

50

【0032】

本明細書で使用される場合、SARS-CoV-2のスパイクは、野生型SARS-CoV-2のスパイクタンパク質（例えば、配列番号1 (RefSeq YP__009724390) 又はその相同体）及びその切断型形態、全長及び切断型SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の変異体及び操作されたバージョン、並びに全長及び切断型SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の改変された形態（例えば、翻訳後改変された形態）を含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号1を含むSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合する。

【0034】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-2 スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態に結合する。いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2 スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、野生型SARS-CoV-2 スパイク配列（例えば、配列番号1）に対して少なくとも約90

%の配列同一性を有する、例えば、野生型SARS-CoV-2スパイク配列に対して少なくとも約91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、又は99.9%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、配列同一性は、約90~99.9%、90~99.8%、92~99.8%、92~99.6%、94~99.6%、94~99.5%、95~99.5%、95~99.4%、96~99.4%、96~99.2%、97~99.2%、又は97~99%である。

【0035】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：L5F、S13I、T19R、A67V、del69、del70、del69~70、D80G、T95I、G142D、del142~144、del144、Y145D、W152C、E154K、F157S、del211、L212I、ins214EPE、A222V、D253G、G261D、G339D、V367F、S371L、S371L、S373P、S375F、K417N、N439K、N440K、G446S、L452R、Y453F、S477N、T478K、E484A、E484K、E484Q、F486L、S494P、Q493R、G496S、Q498R、N501T、N501Y、Y505H、T547K、F565L、A570D、H655Y、D614G、Q677H、N679K、P681H、P681R、A701V、T716I、N764K、D796Y、T859N、N856K、F888L、D950N、Q954H、Q957R、N969K、L981F、S982A、Q1071H、V1176F、D1118H、K1191N、又はそれらの組み合わせ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45個以上。

【0036】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：69del、70del、144del、E484K、S494P、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H、若しくはK1191N、又はそれらの組み合わせ。いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、69del、70del、144del、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、及びD1118Hを含む。いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、E484K、S494P、若しくはK1191N、又はそれらの組み合わせを更に含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：D80A、D215G、241del、242del、243del、K417N、E484K、N501Y、D614G、若しくはA701V、又はそれらの組み合わせ。いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、D80A、D215G、241del、242del、243del、K417N、E484K、N501Y、D614G、及びA701Vを含む。

【0038】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：T19R、G142D、156del、157del、R158G、L452R、T478K、D614G、P681R、若しくはD950N、又はそれらの組み合わせ。

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2 スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、T19R、156del、157del、R158G、L452R、T478K、D614G、P681R、及びD950Nを含む。いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2 スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、G142Dを更に含む。

【0039】

いくつかの実施形態では、改変されたSARS-CoV-2 のスパイクタンパク質は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：A67V、del69～70、T95I、del142～144、Y145D、del211、L212I、ins214EPE、G339D、S371L、S373P、S375F、K417N、N440K、G446S、S477N、T478K、E484A、Q493R、G496S、Q498R、N501Y、Y505H、T547K、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、N856K、Q954H、N969K、若しくはL981F、又はそれらの組み合わせ。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、改変されたSARS-CoV-2 のスパイクタンパク質は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：T19I、del24～26、A27S、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、S477N、T478K、E484A、Q493R、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、若しくはN969K、又はそれらの組み合わせ。

20

【0041】

いくつかの実施形態では、改変されたSARS-CoV-2 のスパイクタンパク質は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：T19I、del24～26、A27S、del69～70、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、L452R、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、若しくはN969K、又はそれらの組み合わせ。

30

【0042】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2 スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：69del、70del、144del、A222V、G261D、V367F、K417N、N439K、Y453F、S477N、E484K、F486L、N501T、N501Y、A570D、若しくはD614G、又はそれらの組み合わせ。

【0043】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2 スパイクの変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：E484K、N501Y、若しくはD614G、又はそれらの組み合わせ。

40

【0044】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：F817P、A892P、A899P、A942P、K986P、若しくはV987P、又はそれらの組み合わせ。

【0045】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：L452R、F486V、若しくはR493Q、又はそれらの組み合わせ。

50

【0046】

いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の変異体、操作された、かつ／又は改変された形態は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：A67V、del69～70、T95I、del142～144、Y145D、del211、L212I、ins214EPE、G339D、S371L、S373P、S375F、K417N、N440K、G446S、S477N、T478K、E484A、Q493R、G496S、Q498R、N501Y、Y505H、T547K、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、N856K、Q954H、N969K、若しくはL981F、又はそれらの組み合わせ。

【0047】

いくつかの実施形態では、改変されたSARS-CoV-2のスパイクタンパク質は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：T19I、del24～26、A27S、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、S477N、T478K、E484A、Q493R、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、若しくはN969K、又はそれらの組み合わせ。

【0048】

いくつかの実施形態では、改変されたSARS-CoV-2のスパイクタンパク質は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：T19I、del24～26、A27S、del69～70、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、L452R、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、若しくはN969K、又はそれらの組み合わせ。

【0049】

いくつかの実施形態では、改変されたSARS-CoV-2のスパイクタンパク質は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：T19I、del24～26、A27S、del69～70、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、K444T、L452R、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、若しくはN969K、又はそれらの組み合わせ。

【0050】

いくつかの実施形態では、改変されたSARS-CoV-2のスパイクタンパク質は、配列番号1に対して、以下から選択される1つ以上の変異を含む：T19I、del24～26、A27S、del69～70、G142D、V213G、G339D、R346T、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、K444T、L452R、N460K、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、若しくはN969K、又はそれらの組み合わせ。

【0051】

追加の改変されたSARS-CoV-2のスパイクタンパク質は、<https://covariants.org/shared-mutations>で見出すことができ、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。非限定的な例としては、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カップ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1.1、B.1.1.1、B.1.1.529、B.1.1.

10

20

30

40

50

7、B. 1. 177、B. 1. 2、B. 1. 351、B. 1. 427 / 429、B. 1. 525、B. 1. 526、B. 1. 533、B. 1. 617. 1、B. 1. 617. 2、B. 1. 621、BA. 1、BA. 1. 1、BA. 1. 15、BA. 1. 17. 2、BA. 2、BA. 2+P1162L、及びBA. 2+P1162S、BA. 2. 3. 20、BA. 2. 10、BA. 2. 12. 1、BA. 2. 75、BA. 2. 75. 2、BA. 3、BA. 4、BA. 4 / 5、BA. 4 / 5+K444T、BA. 4. 6、BA. 5、BA. 5. 2. 6、BA. 5. 8、BF. 7、BF. 11、BN. 1、BQ. 1、BQ. 1. 1、C. 37、CH. 1. 1、CH. 1. 1. 1、D. 2、GA. 5、GR / 484A、P. 1、P. 1. 17、P. 1. 10、P. 2、P. 3、Q. 3、Q. 4、Q. 7、XBB、XBB. 1. 1、XBB. 1. 16、XBB. 1. 5、並びに / 又はXBB. 1. 9. 1が挙げられる。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、SARS-CoV-2のスパイク(S)タンパク質のS2ドメインに結合する。本明細書で使用される場合、S2ドメインは、全長S2ドメイン(例えば、配列番号193のアミノ酸配列又はその相同体を有する)及びその切断型形態、全長及び切断型S2ドメインの変異体及び操作されたバージョン(例えば、S2ドメイン内のエピトープ(例えば、S2(図1))、並びに全長及び切断型S2ドメインの改変された形態(例えば、翻訳後改変された形態)を含む。

【0053】

PLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDL(配列番号193)。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、S2ドメインの変異体、操作された、かつ / 又は改変された形態に結合する。いくつかの実施形態では、S2ドメインの変異体、操作された、かつ / 又は改変された形態は、野生型全長S2ドメイン(例えば、配列番号193)に対して少なくとも約90%の配列同一性を有する、例えば、少なくとも約91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、又は99.9%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、配列同一性は、約90~99.9%、90~99.8%、92~99.8%、92~99.6%、94~99.6%、94~99.5%、95~99.5%、95~99.4%、96~99.4%、96~99.2%、97~99.2%、又は97~99%である。

30

【0055】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質(例えば、配列番号1又は配列番号193)に結合し、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン、又は免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン及び免疫グロブリン重鎖可変ドメインを含み、ポリペプチドは、配列番号3若しくは配列番号50、又は配列番号3と配列番号50の両方を含まない。

【0056】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号3のV_Hアミノ酸配列及び配列番号50のV_Lアミノ酸配列を含む抗体の6つのCDR全てを含むわけではない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号77、配列番号79、配列番号90、配列番号133、配列番号141、及び配列番号143から選択される1、2、3、4、又は5つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号79、配列番号90、配列番号133、及び配列番号143から選択される1、2、又は3つのCDRを含む。

40

【0057】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗体は、配列番号3のV_Hアミノ酸配列及び配列番号50のV_Lアミノ酸配列を含む抗体の6つのCDR全てを含むわけではな

50

い。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗体は、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 90、配列番号 133、配列番号 141、及び配列番号 143 から選択される 1、2、3、4、又は 5 つの CDR を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗体は、配列番号 79、配列番号 90、配列番号 133、及び配列番号 143 から選択される 1、2、又は 3 つの CDR を含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に特異的に結合するポリペプチドを提供し、ポリペプチドは、

a) 配列番号 3 に対して少なくとも 55% (例えば、少なくとも 60、65、70、75、80、85、90、95、98、又は 99%) の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H)、

b) 配列番号 50 に対して少なくとも 55% (例えば、少なくとも 60、65、70、75、80、85、90、95、98、又は 99%) の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L)、又は

a) 及び b) の両方を含み、

ポリペプチドは、配列番号 3 の V_H アミノ酸配列及び配列番号 50 の V_L アミノ酸配列を含む抗体の 6 つの CDR 全てを含むわけではない。

【0059】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 79、配列番号 90、配列番号 133、及び配列番号 143 の 4 つの配列全てを含むわけではない。

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 79、配列番号 90、配列番号 133、及び配列番号 143 から選択される 1、2、又は 3 つの CDR を含む。

【0060】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、野生型 SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質 (例えば、配列番号 1) に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、野生型 SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の 1 つ以上のエピトープ残基 (例えば、SARS-CoV-2 の S2 サブユニット内の 1 つ以上のエピトープ残基) に結合する。

【0061】

本明細書で使用される場合、「コンパレータ」又は「コンパレータポリペプチド」という用語は、SARS-CoV-2 に特異的に結合するポリペプチド (例えば、免疫グロブリン分子) を指し、かつ本明細書に開示されるポリペプチドではない。コンパレータポリペプチドの配列及び本明細書に開示されるポリペプチドは、それらの間の構造的差異 (例えば、アミノ酸置換などの 1 つ以上のアミノ酸位置における差異) を例示するために比較され得る。本明細書に開示されるポリペプチドは、コンパレータポリペプチドと比較して、非実質的を上回る差異 (例えば、1 つ以上の実質的な差異) を有し、その結果、本明細書に開示されるポリペプチドは、制御された条件下で、コンパレータポリペプチドと比較して、異なる機能、異なる様式、異なる結果の達成のうちの 1 つ以上 (すなわち、1 つ、2 つ、又は 3 つ全て) を呈する。コンパレータポリペプチドは、本明細書に開示されるポリペプチドから 1 つ以上のアミノ酸だけ、例えば、いくつかの実施形態では、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個以上のアミノ酸だけ異なる。いくつかの実施形態では、コンパレータポリペプチドは、本開示によって提供されるポリペプチドから少なくとも約 0.4、0.8、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55% 以上のアミノ酸同一性だけ異なる。

【0062】

いくつかの実施形態では、コンパレータポリペプチドは、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む V_H ドメイン、配列番号 50 のアミノ酸配列を含む V_L ドメイン、配列番号 191 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号 192 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、「参照

10

20

30

40

50

抗体」と本明細書で称される抗体である。参照抗体は、SARS-CoV-2のS2に結合し、SARS-CoV-2バリエーションを中和する抗体である。参照抗体に関する追加情報については、例えば、PDB:7NAB__A、PDB:7NAB__B、7NAB__C、及びJennewein et al., Isolation and characterization of cross-neutralizing coronavirus antibodies from COVID-19⁺ subjects, Cell Rep. 36 (2):109353 (2021)を参照のこと。参照抗体は、以下の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を有する。

【0063】

EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQ
MPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTA
YLQWNSLKASDTAMY YCARLPQYCSNGVCQRWFD PWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS (配列番号191)

10

【0064】

EIVLTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIISSWLAWYQQK
PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQGNSFPYTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGE (配列番号192)

20

【0065】

本明細書で使用される場合、「配列同一性」という用語は、最大レベルの同一性を達成するために配列が整列された場合に、2つのヌクレオチド配列又は2つのアミノ酸配列が、同じ位置に同じ残基を有する、パーセンテージとして表される程度を指す。配列アライメント及び比較のために、典型的には、1つの配列は、参照配列として指定され、これに対して試験配列が比較される。配列同一性は、最大レベルの同一性を達成するような参照及び試験配列のアライメント時に、同じヌクレオチド又はアミノ酸を共有する、参照配列の全長にわたる位置のパーセンテージとして表される。ある例として、最大レベルの同一性を達成するようなアライメント時に、試験配列が、参照配列の全長にわたり70%の同じ位置で同じヌクレオチド又はアミノ酸残基を有する場合、2つの配列は、70%の配列同一性を有すると考えられる。

30

【0066】

最大レベルの同一性を達成するための比較用の配列のアライメントは、適切なアライメント法又はアルゴリズムを使用して、当業者によって容易に実施され得る。いくつかの例では、アライメントは、最大レベルの同一性を実現するために導入されるギャップを含み得る。例としては、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)の局所相同性アルゴリズム、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)の相同性アライメントアルゴリズム、Pearson & Lipman, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)の類似性法のための検索、これらのアルゴリズムのコンピュータ化された実装 (the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.におけるGAP、BESTFIT、FASTA、及びTFASTA)、及び目視検査 (例えば、一般的に、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biologyを参照のこと) が挙げられる。

40

【0067】

配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験及び参照配列がコンピュータに入力され、

50

必要に応じて、その後に座標が指定され、配列アルゴリズムプログラムパラメータが指定される。次いで、配列比較アルゴリズムは、指定されるプログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列（複数可）について配列同一性パーセントを計算する。配列同一性パーセントを決定するために一般的に使用されるツールは、米国国立衛生研究所の国立バイオテクノロジー情報センター、国立医学図書館から入手可能な Protein Basic Local Alignment Search Tool（タンパク質基本局所アライメント検索ツール、BLASTP）である（Altschul et al., 1990）。

【0068】

「ポリペプチド」「ペプチド」、又は「タンパク質」という用語は、長さ又は翻訳後改変（例えば、グリコシル化又はリン酸化）にかかわらず、アミド結合によって共有結合的に連結された少なくとも2つのアミノ酸のポリマーを示す。タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドは、任意の好適なL-アミノ酸及び／又はD-アミノ酸、例えば、一般的な α -アミノ酸（例えば、アラニン、グリシン、バリン）、非 α -アミノ酸（例えば、 β -アラニン、4-アミノ酪酸、6-アミノカプロン酸、サルコシン、スタチン）、並びに通常とは異なるアミノ酸（例えば、シトルリン、ホモシトルリン、ホモセリン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン）を含み得る。ペプチド上のアミノ、カルボキシル、及び／又は他の官能基は、遊離（例えば、非改変）であるか、又は好適な保護基を用いて保護されていてもよい。アミノ及びカルボキシル基のための好適な保護基、並びに保護基を付加又は除去するための方法は、当該技術分野で既知であり、例えば、Green and Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, 1991に開示されている。タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドの官能基は、当該技術分野で既知の方法を使用して、誘導体化（例えば、アルキル化）又は標識（例えば、フルオロゲン又はハプテンなどの検出可能な標識を用いて）され得る。タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドは、所望の場合には、1つ以上の改変（例えば、アミノ酸リンカー、アシル化、アセチル化、アミド化、メチル化、末端改変（例えば、環化改変）、N-メチル- α -アミノ基置換）を含み得る。加えて、タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドは、既知の及び／又は天然に存在するペプチドの類似体、例えば、保存的アミノ酸残基置換（複数可）を有するペプチド類似体であり得る。

【0069】

いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2スパイクに特異的に結合するポリペプチドを提供し、ポリペプチドは、以下から選択されるV_H/V_Lペアを含む抗体のパラトープに実質的に類似するパラトープを含む：

配列番号4及び配列番号51（AB-1）、
配列番号5及び配列番号52（AB-2）、
配列番号6及び配列番号53（AB-3）、
配列番号7及び配列番号54（AB-4）、
配列番号8及び配列番号51（AB-5）、
配列番号9及び配列番号55（AB-6）、
配列番号10及び配列番号56（AB-7）、
配列番号11及び配列番号57（AB-8）、
配列番号12及び配列番号58（AB-9）、
配列番号13及び配列番号59（AB-10）、
配列番号14及び配列番号60（AB-11）、
配列番号15及び配列番号56（AB-12）、
配列番号16及び配列番号51（AB-13）、
配列番号10及び配列番号50（AB-14）、
配列番号17及び配列番号61（AB-15）、
配列番号18及び配列番号62（AB-16）、

配列番号 6 及び配列番号 6 3 (A B - 1 7)、
 配列番号 1 9 及び配列番号 6 4 (A B - 1 8)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 1 (A B - 1 9)、
 配列番号 2 0 及び配列番号 6 1 (A B - 2 0)、
 配列番号 2 1 及び配列番号 6 5 (A B - 2 1)、
 配列番号 2 2 及び配列番号 6 6 (A B - 2 2)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 7 (A B - 2 3)、
 配列番号 2 3 及び配列番号 5 6 (A B - 2 4)、
 配列番号 2 4 及び配列番号 6 8 (A B - 2 5)、
 配列番号 2 5 及び配列番号 5 1 (A B - 2 6)、
 配列番号 2 6 及び配列番号 5 6 (A B - 2 7)、
 配列番号 2 7 及び配列番号 6 1 (A B - 2 8)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 5 6 (A B - 2 9)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 6 9 (A B - 3 0)、
 配列番号 2 9 及び配列番号 7 0 (A B - 3 1)、
 配列番号 3 0 及び配列番号 7 1 (A B - 3 2)、
 配列番号 3 1 及び配列番号 7 2 (A B - 3 3)、
 配列番号 3 2 及び配列番号 6 7 (A B - 3 4)、
 配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、
 配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
 配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
 配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
 配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
 配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
 配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
 配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
 配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
 配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
 配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
 配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
 配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
 配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
 配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
 配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、若しくは
 配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)、又は
 それらの任意の組み合わせ。

10

20

30

40

50

【0070】

いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2 スパイクに特異的に結合するポリペプチドを提供し、ポリペプチドは、以下から選択される V_H/V_L ペアを含む抗体のパラトープと同一であるパラトープを含む：

配列番号 4 及び配列番号 5 1 (A B - 1)、
 配列番号 5 及び配列番号 5 2 (A B - 2)、
 配列番号 6 及び配列番号 5 3 (A B - 3)、
 配列番号 7 及び配列番号 5 4 (A B - 4)、
 配列番号 8 及び配列番号 5 1 (A B - 5)、
 配列番号 9 及び配列番号 5 5 (A B - 6)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 6 (A B - 7)、
 配列番号 1 1 及び配列番号 5 7 (A B - 8)、
 配列番号 1 2 及び配列番号 5 8 (A B - 9)、
 配列番号 1 3 及び配列番号 5 9 (A B - 1 0)、

配列番号 14 及び配列番号 60 (AB-11)、
 配列番号 15 及び配列番号 56 (AB-12)、
 配列番号 16 及び配列番号 51 (AB-13)、
 配列番号 10 及び配列番号 50 (AB-14)、
 配列番号 17 及び配列番号 61 (AB-15)、
 配列番号 18 及び配列番号 62 (AB-16)、
 配列番号 6 及び配列番号 63 (AB-17)、
 配列番号 19 及び配列番号 64 (AB-18)、
 配列番号 4 及び配列番号 61 (AB-19)、
 配列番号 20 及び配列番号 61 (AB-20)、
 配列番号 21 及び配列番号 65 (AB-21)、
 配列番号 22 及び配列番号 66 (AB-22)、
 配列番号 4 及び配列番号 67 (AB-23)、
 配列番号 23 及び配列番号 56 (AB-24)、
 配列番号 24 及び配列番号 68 (AB-25)、
 配列番号 25 及び配列番号 51 (AB-26)、
 配列番号 26 及び配列番号 56 (AB-27)、
 配列番号 27 及び配列番号 61 (AB-28)、
 配列番号 28 及び配列番号 56 (AB-29)、
 配列番号 28 及び配列番号 69 (AB-30)、
 配列番号 29 及び配列番号 70 (AB-31)、
 配列番号 30 及び配列番号 71 (AB-32)、
 配列番号 31 及び配列番号 72 (AB-33)、
 配列番号 32 及び配列番号 67 (AB-34)、
 配列番号 33 及び配列番号 56 (AB-35)、
 配列番号 34 及び配列番号 73 (AB-36)、
 配列番号 35 及び配列番号 51 (AB-37)、
 配列番号 36 及び配列番号 56 (AB-38)、
 配列番号 37 及び配列番号 63 (AB-39)、
 配列番号 38 及び配列番号 69 (AB-40)、
 配列番号 39 及び配列番号 74 (AB-41)、
 配列番号 40 及び配列番号 52 (AB-42)、
 配列番号 41 及び配列番号 51 (AB-43)、
 配列番号 42 及び配列番号 75 (AB-44)、
 配列番号 43 及び配列番号 56 (AB-45)、
 配列番号 44 及び配列番号 51 (AB-46)、
 配列番号 45 及び配列番号 75 (AB-47)、
 配列番号 46 及び配列番号 53 (AB-48)、
 配列番号 47 及び配列番号 52 (AB-49)、
 配列番号 48 及び配列番号 76 (AB-50)、又は
 配列番号 3 及び配列番号 56 (AB-51)。

10

20

30

40

50

【0071】

配列番号 4～48 については表 1 を、配列番号 51～76 については表 2 を、配列番号 4～48 を含む抗体のパラトープ残基については図 2 を、配列番号 51～76 を含む抗体のパラトープ残基については図 3 を参照のこと。

【0072】

パラトープのアミノ酸残基は、抗体とその標的タンパク質のエピトープとの相互作用に寄与する。相互作用は、水素結合、塩橋、ファンデルワールス相互作用、静電相互作用、疎水性相互作用、パイ相互作用効果、イオン結合、及び／又はそれらの任意の組み合わせであり得る。相互作用は、直接的、又は例えば、イオン若しくは水などの協調した中間分

子を介して間接的であり得る。パラトープの残基は、いくつかの実施形態では、定義されるCDRの一部である残基のみを含む。いくつかの実施形態では、パラトープの残基は、定義されるCDR（例えば、定義されるフレームワーク領域内の残基）の一部ではない1つ以上の残基を更に含む。

【0073】

いくつかの実施形態では、パラトープは、ポリペプチドが標的抗原に結合する際、標的抗原上のエピトープから約5.0オングストローム未満、例えば、エピトープから約4.5、4.0、3.5、3.0、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、若しくは0.9オングストローム未満、又は約0.9～5.0、0.9～4.8、1.0～5.1、1.0～4.5、1.0～4.0、1.0～3.5、1.1～3.5、1.1～3.0、1.2～3.0、1.2～2.5、1.3～2.5、1.3～2.4、1.4～2.4、1.4～2.3、1.5～2.3、1.5～2.2、1.6～2.2、1.6～2.1、1.7～2.1、1.7～2.0、若しくは1.8～2.0オングストロームに配向される。いくつかの実施形態では、パラトープ内のパラトープを構成する全てのアミノ酸よりは少ない残基（例えば、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、又は約99%のアミノ酸残基）は、ポリペプチドが標的抗原に結合する際、標的抗原上のエピトープから約5.0オングストローム未満に配向される。

【0074】

本明細書で使用される場合、「に実質的に類似する」という用語は、アミノ酸配列が実質的に類似する（例えば、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96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、又は少なくとも約99%のアミノ酸残基のアミノ酸配列同一性を有する）、かつ本明細書に開示される特定のポリペプチドの1つ以上の機能的特性を実質的に保存する、本明細書に開示されるポリペプチドを指す。いくつかの実施形態では、1つ以上の機能的特性は、限定されないが、実質的に類似する結合親和性、実質的に類似する結合特異性、実質的に類似する阻害活性、実質的に類似する中和活性、及び実質的に類似する自己会合特性から選択される。

【0075】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、AB-1～AB-51のうちのいずれか1つから選択されるポリペプチドのパラトープに実質的に類似するパラトープを含む。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、AB-1～AB-51のうちのいずれか1つから選択されるポリペプチドのパラトープに対して保存的置換のみ（例えば、高度に保存的な置換のみ）を含むパラトープを含む。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、AB-1～AB-51のうちのいずれか1つから選択されるポリペプチドのパラトープに対して、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15個の保存的置換（例えば、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15個の高度に保存的な置換）を含むパラトープを含む。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、AB-1～AB-51のうちのいずれか1つから選択されるポリペプチドのパラトープに対して100%の配列同一性を有するパラトープを含む。

【0076】

いくつかの実施形態では、パラトープは、配列番号2のT28、T30、R31、Y32、W33、Y52、G54、D55、X₁（57位）、K74、R98、X₄（99位）、P100、Q101、Y102、C103、X₇（106位）、C108、R110、及びW111の各々、並びに配列番号49のL46、又はそれらのサブセットに対応するアミノ酸残基を含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるパラトープを含むポリペプチドは、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（V_H）及び免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（V_L）を

含む。いくつかの実施形態では、パラトープ残基は、ポリペプチドのV_H及びV_L内に含まれる。

【0078】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、免疫グロブリン軽鎖可変領域、免疫グロブリン重鎖可変領域、又は免疫グロブリン軽鎖可変領域及び免疫グロブリン重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、本明細書に開示されるポリペプチドの6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、本明細書に開示されるポリペプチドのCDRのうちの6つ未満（例えば、1、2、3、4、又は5個）を有する。

【0079】

いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2スパイクに特異的に結合するポリペプチドを提供し、ポリペプチドは、

配列番号4～48のうちのいずれかに示されるV_Hアミノ酸配列の重鎖相補性決定領域1（HCDR1）、重鎖相補性決定領域2（HCDR2）、及び重鎖相補性決定領域3（HCDR3）に、アミノ酸配列でそれぞれ実質的に類似するHCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含むV_Hアミノ酸配列と、

配列番号51～76のうちのいずれかに示されるV_Lアミノ酸配列の軽鎖相補性決定領域1（LCDR1）、軽鎖相補性決定領域2（LCDR2）、及び軽鎖相補性決定領域3（LCDR3）に、アミノ酸配列でそれぞれ実質的に類似するLCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含むV_Lアミノ酸配列と、を含む。

【0080】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、AB-1～AB-51のうちのいずれか1つから選択されるポリペプチドのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3の1つ以上の機能的特性を実質的に保存する、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む。

【0081】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、AB-1～AB-51のうちのいずれか1つから選択されるポリペプチドのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3に対して、1つ以上の保存的置換のみ（例えば、1つ以上の高度に保存的な置換のみ）を含む、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む。

【0082】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、AB-1～AB-51のうちのいずれか1つから選択されるポリペプチドのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3に対して、最大1、2、又は3個の保存的置換（例えば、最大1、2、又は3個の高度に保存的な置換）を含む、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む。

【0083】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、AB-1～AB-51のうちのいずれか1つから選択されるポリペプチドのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3に対して100%の配列同一性を有する、HCDR1、HCDR2、HCDR3、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む。

【0084】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体のHCDR1、HCDR2、及びHCDR3、及びLCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む：

配列番号4及び配列番号51（AB-1）、

配列番号5及び配列番号52（AB-2）、

配列番号6及び配列番号53（AB-3）、

配列番号 7 及び配列番号 5 4 (A B - 4)、
 配列番号 8 及び配列番号 5 1 (A B - 5)、
 配列番号 9 及び配列番号 5 5 (A B - 6)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 6 (A B - 7)、
 配列番号 1 1 及び配列番号 5 7 (A B - 8)、
 配列番号 1 2 及び配列番号 5 8 (A B - 9)、
 配列番号 1 3 及び配列番号 5 9 (A B - 1 0)、
 配列番号 1 4 及び配列番号 6 0 (A B - 1 1)、
 配列番号 1 5 及び配列番号 5 6 (A B - 1 2)、
 配列番号 1 6 及び配列番号 5 1 (A B - 1 3)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 0 (A B - 1 4)、
 配列番号 1 7 及び配列番号 6 1 (A B - 1 5)、
 配列番号 1 8 及び配列番号 6 2 (A B - 1 6)、
 配列番号 6 及び配列番号 6 3 (A B - 1 7)、
 配列番号 1 9 及び配列番号 6 4 (A B - 1 8)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 1 (A B - 1 9)、
 配列番号 2 0 及び配列番号 6 1 (A B - 2 0)、
 配列番号 2 1 及び配列番号 6 5 (A B - 2 1)、
 配列番号 2 2 及び配列番号 6 6 (A B - 2 2)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 7 (A B - 2 3)、
 配列番号 2 3 及び配列番号 5 6 (A B - 2 4)、
 配列番号 2 4 及び配列番号 6 8 (A B - 2 5)、
 配列番号 2 5 及び配列番号 5 1 (A B - 2 6)、
 配列番号 2 6 及び配列番号 5 6 (A B - 2 7)、
 配列番号 2 7 及び配列番号 6 1 (A B - 2 8)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 5 6 (A B - 2 9)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 6 9 (A B - 3 0)、
 配列番号 2 9 及び配列番号 7 0 (A B - 3 1)、
 配列番号 3 0 及び配列番号 7 1 (A B - 3 2)、
 配列番号 3 1 及び配列番号 7 2 (A B - 3 3)、
 配列番号 3 2 及び配列番号 6 7 (A B - 3 4)、
 配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、
 配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
 配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
 配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
 配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
 配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
 配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
 配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
 配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
 配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
 配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
 配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
 配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
 配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
 配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
 配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は
 配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

【 0 0 8 5 】

C D R (例えば、H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、及

10

20

30

40

50

び／又はLCDR3)は、本明細書に更に記載されるように、抗体のCDR残基を特定するための、当該技術分野で認識されている任意の方法によって定義されるCDRであり得る(例えば、Kabattによって定義されるCDR、Chothiaによって定義されるCDR、又はImmunogenetics(IMG T)番号付けによって定義されるCDR(www.imgt.org/IMG TScientificChart/Nomenclature/IMG TFRCDRdefinition.html、www.imgt.org/でもアクセス可能))。特定の実施形態では、CDRは、IMG T番号付けによって定義される。IMG T番号付けによって定義されるCDRの例としては、本開示のポリペプチドに関して本明細書に開示されるCDRが挙げられる。

【0086】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、以下から選択されるV_H/V_Lペアを含む抗体のパラトープに実質的に類似するパラトープを含む：

配列番号4及び配列番号51(AB-1)、
配列番号5及び配列番号52(AB-2)、
配列番号6及び配列番号53(AB-3)、
配列番号7及び配列番号54(AB-4)、
配列番号8及び配列番号51(AB-5)、
配列番号9及び配列番号55(AB-6)、
配列番号10及び配列番号56(AB-7)、
配列番号11及び配列番号57(AB-8)、
配列番号12及び配列番号58(AB-9)、
配列番号13及び配列番号59(AB-10)、
配列番号14及び配列番号60(AB-11)、
配列番号15及び配列番号56(AB-12)、
配列番号16及び配列番号51(AB-13)、
配列番号10及び配列番号50(AB-14)、
配列番号17及び配列番号61(AB-15)、
配列番号18及び配列番号62(AB-16)、
配列番号6及び配列番号63(AB-17)、
配列番号19及び配列番号64(AB-18)、
配列番号4及び配列番号61(AB-19)、
配列番号20及び配列番号61(AB-20)、
配列番号21及び配列番号65(AB-21)、
配列番号22及び配列番号66(AB-22)、
配列番号4及び配列番号67(AB-23)、
配列番号23及び配列番号56(AB-24)、
配列番号24及び配列番号68(AB-25)、
配列番号25及び配列番号51(AB-26)、
配列番号26及び配列番号56(AB-27)、
配列番号27及び配列番号61(AB-28)、
配列番号28及び配列番号56(AB-29)、
配列番号28及び配列番号69(AB-30)、
配列番号29及び配列番号70(AB-31)、
配列番号30及び配列番号71(AB-32)、
配列番号31及び配列番号72(AB-33)、
配列番号32及び配列番号67(AB-34)、
配列番号33及び配列番号56(AB-35)、
配列番号34及び配列番号73(AB-36)、
配列番号35及び配列番号51(AB-37)、
配列番号36及び配列番号56(AB-38)、

10

20

30

40

50

配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
 配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
 配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
 配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
 配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
 配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
 配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
 配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
 配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
 配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
 配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
 配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、若しくは
 配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)、又は
 それらの任意の組み合わせ。

10

【0087】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、以下から選択される V_H/V_L ペアを含む抗体のパラトープと同一であるパラトープを含む：

配列番号 4 及び配列番号 5 1 (A B - 1)、
 配列番号 5 及び配列番号 5 2 (A B - 2)、
 配列番号 6 及び配列番号 5 3 (A B - 3)、
 配列番号 7 及び配列番号 5 4 (A B - 4)、
 配列番号 8 及び配列番号 5 1 (A B - 5)、
 配列番号 9 及び配列番号 5 5 (A B - 6)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 6 (A B - 7)、
 配列番号 1 1 及び配列番号 5 7 (A B - 8)、
 配列番号 1 2 及び配列番号 5 8 (A B - 9)、
 配列番号 1 3 及び配列番号 5 9 (A B - 1 0)、
 配列番号 1 4 及び配列番号 6 0 (A B - 1 1)、
 配列番号 1 5 及び配列番号 5 6 (A B - 1 2)、
 配列番号 1 6 及び配列番号 5 1 (A B - 1 3)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 0 (A B - 1 4)、
 配列番号 1 7 及び配列番号 6 1 (A B - 1 5)、
 配列番号 1 8 及び配列番号 6 2 (A B - 1 6)、
 配列番号 6 及び配列番号 6 3 (A B - 1 7)、
 配列番号 1 9 及び配列番号 6 4 (A B - 1 8)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 1 (A B - 1 9)、
 配列番号 2 0 及び配列番号 6 1 (A B - 2 0)、
 配列番号 2 1 及び配列番号 6 5 (A B - 2 1)、
 配列番号 2 2 及び配列番号 6 6 (A B - 2 2)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 7 (A B - 2 3)、
 配列番号 2 3 及び配列番号 5 6 (A B - 2 4)、
 配列番号 2 4 及び配列番号 6 8 (A B - 2 5)、
 配列番号 2 5 及び配列番号 5 1 (A B - 2 6)、
 配列番号 2 6 及び配列番号 5 6 (A B - 2 7)、
 配列番号 2 7 及び配列番号 6 1 (A B - 2 8)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 5 6 (A B - 2 9)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 6 9 (A B - 3 0)、
 配列番号 2 9 及び配列番号 7 0 (A B - 3 1)、
 配列番号 3 0 及び配列番号 7 1 (A B - 3 2)、
 配列番号 3 1 及び配列番号 7 2 (A B - 3 3)、

20

30

40

50

配列番号 3 2 及び配列番号 6 7 (A B - 3 4)、
配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、
配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は
配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む V_H を含む、S
A R S - C o V - 2 スパイクに特異的に結合するポリペプチドを提供し、

20

X₁ は、S ではない、
X₂ は、D ではない、
X₃ は、T ではない、
X₄ は、L ではない、
X₅ は、S ではない、
X₆ は、N ではない、
X₇ は、G ではない、
X₈ は、V ではない、若しくは
X₉ は、Q ではない、
又は前述の任意の組み合わせである。

30

【0089】

本明細書の配列番号 3 ~ 4 8 についてのコンセンサス V_H 配列である、配列番号 2 とし
て特定される配列を表 1 に示す。

【0090】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、V_L を更に含む。い
くつかの実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む V_L を含み
、

X₁₀ は、Q ではない、
X₁₁ は、G ではない、
X₁₂ は、S ではない、
X₁₃ は、S ではない、
X₁₄ は、N ではない、
X₁₅ は、S ではない、
X₁₆ は、F ではない、若しくは
X₁₇ は、Y ではない、
又は前述の任意の組み合わせである。

40

【0091】

本明細書の配列番号 5 0 ~ 7 6 についてのコンセンサス V_L 配列である、配列番号 4 9
として特定される配列を表 2 に示す。

50

【0092】

いくつかの実施形態では、

X_1 は、S、N、A、R、L、若しくはFである、

X_2 は、D若しくはEである、

X_3 は、T若しくはVである、

X_4 は、L若しくはVである、

X_5 は、S、Q、R、K、Y、D、若しくはEである、

X_6 は、N、K、A、S、R、若しくはEである、

X_7 は、G、N、若しくはLである、

X_8 は、V、I、S、若しくはKである、又は

X_9 は、Q、Y、K、F、若しくはHである、

あるいは前述の任意の組み合わせである。

10

【0093】

いくつかの実施形態では、

X_1 は、N、A、R、L、若しくはFである、

X_2 は、Eである、

X_3 は、Vである、

X_4 は、Vである、

X_5 は、Q、R、K、Y、D、若しくはEである、

X_6 は、K、A、S、R、若しくはEである、

X_7 は、N若しくはLである、

X_8 は、I、S、若しくはKである、又は

X_9 は、Y、K、F若しくはHである、

あるいは前述の任意の組み合わせである。

20

【0094】

いくつかの実施形態では、 X_1 は、Sではない。いくつかの実施形態では、 X_1 は、S、N、A、R、L、又はFである。いくつかの実施形態では、 X_1 は、N、A、R、L、又はFである。いくつかの実施形態では、 X_1 は、Sである。いくつかの実施形態では、 X_1 は、Nである。いくつかの実施形態では、 X_1 は、Aである。いくつかの実施形態では、 X_1 は、Rである。いくつかの実施形態では、 X_1 は、Lである。いくつかの実施形態では、 X_1 は、Fである。

30

【0095】

いくつかの実施形態では、 X_2 は、Dではない。いくつかの実施形態では、 X_2 は、D又はEである。いくつかの実施形態では、 X_2 は、Dである。いくつかの実施形態では、 X_2 は、Eである。

【0096】

いくつかの実施形態では、 X_3 は、Tではない。いくつかの実施形態では、 X_3 は、T又はVである。いくつかの実施形態では、 X_3 は、Tである。いくつかの実施形態では、 X_3 は、Vである。

【0097】

いくつかの実施形態では、 X_4 は、Lではない。いくつかの実施形態では、 X_4 は、L又はVである。いくつかの実施形態では、 X_4 は、Lである。いくつかの実施形態では、 X_4 は、Vである。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、 X_5 は、Sではない。いくつかの実施形態では、 X_5 は、S、Q、R、K、Y、D、又はEである。いくつかの実施形態では、 X_5 は、Q、R、K、Y、D、又はEである。いくつかの実施形態では、 X_5 は、Sである。いくつかの実施形態では、 X_5 は、Qである。いくつかの実施形態では、 X_5 は、Rである。いくつかの実施形態では、 X_5 は、Kである。いくつかの実施形態では、 X_5 は、Yである。いくつかの実施形態では、 X_5 は、Dである。いくつかの実施形態では、 X_5 は、Eである。

50

【0099】

いくつかの実施形態では、 X_6 は、Nではない。いくつかの実施形態では、 X_6 は、N、K、A、S、R、又はEである。いくつかの実施形態では、 X_6 は、K、A、S、R、又はEである。いくつかの実施形態では、 X_6 は、Nである。いくつかの実施形態では、 X_6 は、Kである。いくつかの実施形態では、 X_6 は、Aである。いくつかの実施形態では、 X_6 は、Sである。いくつかの実施形態では、 X_6 はRである。いくつかの実施形態では、 X_6 は、Eである。

【0100】

いくつかの実施形態では、 X_7 は、Gではない。いくつかの実施形態では、 X_7 は、G、N、又はLである。いくつかの実施形態では、 X_7 は、N又はLである。いくつかの実施形態では、 X_7 は、Gである。いくつかの実施形態では、 X_7 は、Nである。いくつかの実施形態では、 X_7 は、Lである。

10

【0101】

いくつかの実施形態では、 X_8 は、Vではない。いくつかの実施形態では、 X_8 は、V、I、S、又はKである。いくつかの実施形態では、 X_8 は、I、S、又はKである。いくつかの実施形態では、 X_8 は、Vである。いくつかの実施形態では、 X_8 は、Iである。いくつかの実施形態では、 X_8 は、Sである。いくつかの実施形態では、 X_8 は、Kである。

【0102】

いくつかの実施形態では、 X_9 は、Qではない。いくつかの実施形態では、 X_9 は、Q、Y、K、F、又はHである。いくつかの実施形態では、 X_9 は、Y、K、F、又はHである。いくつかの実施形態では、 X_9 は、Qである。いくつかの実施形態では、 X_9 は、Yである。いくつかの実施形態では、 X_9 は、Kである。いくつかの実施形態では、 X_9 は、Fである。いくつかの実施形態では、 X_9 は、Hである。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、

X_{10} は、Q、K、若しくはIである、

X_{11} は、G若しくはSである、

X_{12} は、S、R、若しくはVである、

X_{13} は、S若しくはNである、

X_{14} は、N、H、D、Y、若しくはSである、

X_{15} は、S若しくはQである、

X_{16} は、F、Y、L、V、T、若しくはDである、又は

X_{17} は、Y若しくはLである、

あるいは前述の任意の組み合わせである。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、

X_{10} は、K若しくはIである、

X_{11} は、Sである、

X_{12} は、R若しくはVである、

X_{13} は、Nである、

X_{14} は、H、D、Y、若しくはSである、

X_{15} は、Qである、

X_{16} は、Y、L、V、T、若しくはDである、又は

X_{17} は、Lである、

あるいは前述の任意の組み合わせである。

40

【0105】

いくつかの実施形態では、 X_{10} は、Qではない。いくつかの実施形態では、 X_{10} は、Q、K、又はIである。いくつかの実施形態では、 X_{10} は、K又はIである。いくつかの実施形態では、 X_{10} は、Qである。いくつかの実施形態では、 X_{10} は、Kである

50

。いくつかの実施形態では、 X_{10} は、Iである。

【0106】

いくつかの実施形態では、 X_{11} は、Gではない。いくつかの実施形態では、 X_{11} は、G又はSである。いくつかの実施形態では、 X_{11} は、Gである。いくつかの実施形態では、 X_{11} は、Sである。

【0107】

いくつかの実施形態では、 X_{12} は、Sではない。いくつかの実施形態では、 X_{12} は、S、R、又はVである。いくつかの実施形態では、 X_{12} は、Sである。いくつかの実施形態では、 X_{12} は、Rである。いくつかの実施形態では、 X_{12} は、Vである。

【0108】

いくつかの実施形態では、 X_{13} は、Sではない。いくつかの実施形態では、 X_{13} は、S又はNである。いくつかの実施形態では、 X_{13} は、Sである。いくつかの実施形態では、 X_{13} は、Nである。

【0109】

いくつかの実施形態では、 X_{14} は、Nではない。いくつかの実施形態では、 X_{14} は、N、H、D、Y、又はSである。いくつかの実施形態では、 X_{14} は、H、D、Y、又はSである。いくつかの実施形態では、 X_{14} は、Nである。いくつかの実施形態では、 X_{14} は、Hである。いくつかの実施形態では、 X_{14} は、Dである。いくつかの実施形態では、 X_{14} は、Yである。いくつかの実施形態では、 X_{14} は、Sである。

【0110】

いくつかの実施形態では、 X_{15} は、Sではない。いくつかの実施形態では、 X_{15} は、S又はQである。いくつかの実施形態では、 X_{15} は、Sである。いくつかの実施形態では、 X_{15} は、Qである。

【0111】

いくつかの実施形態では、 X_{16} は、Fではない。いくつかの実施形態では、 X_{16} は、F、Y、L、V、T、又はDである。いくつかの実施形態では、 X_{16} は、Y、L、V、T、又はDである。いくつかの実施形態では、 X_{16} は、Fである。いくつかの実施形態では、 X_{16} は、Yである。いくつかの実施形態では、 X_{16} は、Lである。いくつかの実施形態では、 X_{16} は、Vである。いくつかの実施形態では、 X_{16} は、Tである。いくつかの実施形態では、 X_{16} は、Dである。

【0112】

いくつかの実施形態では、 X_{17} は、Yではない。いくつかの実施形態では、 X_{17} は、Y又はLである。いくつかの実施形態では、 X_{17} は、Yである。いくつかの実施形態では、 X_{17} は、Lである。

【0113】

いくつかの実施形態では、

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Vである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Sである、 X_6 は、Kである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Vである、 X_9 は、Yである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Sである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Hである、 X_{15} は、Sである、 X_{16} は、Fである、若しくは X_{17} は、Yである、又はそれらの組み合わせ(AB-1)、

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Tである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Qである、 X_6 は、Nである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Iである、 X_9 は、Kである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Rである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Dである、 X_{15} は、Qである、 X_{16} は、Yである、若しくは X_{17} は、Lである、又はそれらの組み合わせ(AB-2)、

X_1 は、Nである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Vである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Rである、 X_6 は、Kである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Iである、 X_9 は、Kである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Sである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Dである、 X_{15} は、Qである、 X_{16} は、Lである、若しくは X_{17} は、Y

10

20

30

40

50

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Tである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Rである、 X_6 は、Nである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Vである、 X_9 は、Yである、 X_{10} は、Kである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Sである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Nである、 X_{15} は、Qである、 X_{16} は、Vである、若しくは X_{17} は、Yである、又はそれらの組み合わせ (A B - 4)、

10

X₁は、Sである、X₂は、Dである、X₃は、Tである、X₄は、Lである、X₅は、Rである、X₆は、Nである、X₇は、Gである、X₈は、Vである、X₉は、Qである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Sである、X₁₃は、Sである、X₁₄は、Nである、X₁₅は、Qである、X₁₆は、Fである、若しくはX₁₇は、Yである、又はそれらの組み合わせ（AB-7）、

20

30

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Tである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Rである、 X_6 は、Nである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Vである、 X_9 は、Hである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Rである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Nである、 X_{15} は、Qである、 X_{16} は、Fである、若しくは X_{17} は、Yである、又はそれらの組み合わせ (A B - 1 1)、

40

50

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Tである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Rである、 X_6 は、Nである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Vである、 X_9 は、Qである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Sである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Nである、 X_{15} は、Sである、 X_{16} は、Fである、若しくは X_{17} は、Yである、又はそれらの組み合わせ (A B-14)、

10

20

30

40

50

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Vである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Sである、 X_6 は、Kである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Vである、 X_9 は、Yである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Rである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Hである、 X_{15} は、Sである、 X_{16} は、Tである、若しくは X_{17} は、Y

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Tである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Rである、 X_6 は、Sである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Sである、 X_9 は、Yである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Sである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Nである、 X_{15} は、Qである、 X_{16} は、Fである、若しくは X_{17} は、Yである、又はそれらの組み合わせ (A B-24)、

10

20

30

40

50

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Tである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Rである、 X_6 は、Aである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Kである、 X_9 は、Kである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Sである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Nである、 X_{15} は、Qである、 X_{16} は、Yである、若しくは X_{17} は、Y

X_1 は、Aである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Vである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Rである、 X_6 は、Kである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Vである、 X_9 は、Kである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Rである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Hである、 X_{15} は、Sである、 X_{16} は、Tである、若しくは X_{17} は、Yである、又はそれらの組み合わせ (A B-3 4)、

10

20

30

40

50

X_1 は、Sである、 X_2 は、Dである、 X_3 は、Tである、 X_4 は、Lである、 X_5 は、Sである、 X_6 は、Aである、 X_7 は、Gである、 X_8 は、Vである、 X_9 は、Fである、 X_{10} は、Qである、 X_{11} は、Gである、 X_{12} は、Sである、 X_{13} は、Sである、 X_{14} は、Hである、 X_{15} は、Sである、 X_{16} は、Fである、若しくは X_{17} は、Y

である、又はそれらの組み合わせ（AB-43）、

X₁は、Lである、X₂は、Dである、X₃は、Vである、X₄は、Lである、X₅は、Rである、X₆は、Eである、X₇は、Gである、X₈は、Kである、X₉は、Hである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Rである、X₁₃は、Nである、X₁₄は、Dである、X₁₅は、Qである、X₁₆は、Dである、若しくはX₁₇は、Lである、又はそれらの組み合わせ（AB-44）、

X₁は、Sである、X₂は、Dである、X₃は、Tである、X₄は、Lである、X₅は、Sである、X₆は、Sである、X₇は、Gである、X₈は、Vである、X₉は、Qである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Sである、X₁₃は、Sである、X₁₄は、Nである、X₁₅は、Qである、X₁₆は、Fである、若しくはX₁₇は、Yである、又はそれらの組み合わせ（AB-45）、

X₁は、Sである、X₂は、Dである、X₃は、Tである、X₄は、Lである、X₅は、Sである、X₆は、Sである、X₇は、Gである、X₈は、Vである、X₉は、Hである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Sである、X₁₃は、Sである、X₁₄は、Hである、X₁₅は、Sである、X₁₆は、Fである、若しくはX₁₇は、Yである、又はそれらの組み合わせ（AB-46）、

X₁は、Sである、X₂は、Dである、X₃は、Tである、X₄は、Lである、X₅は、Qである、X₆は、Nである、X₇は、Gである、X₈は、Vである、X₉は、Hである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Rである、X₁₃は、Nである、X₁₄は、Dである、X₁₅は、Qである、X₁₆は、Dである、若しくはX₁₇は、Lである、又はそれらの組み合わせ（AB-47）、

X₁は、Nである、X₂は、Dである、X₃は、Vである、X₄は、Lである、X₅は、Dである、X₆は、Kである、X₇は、Gである、X₈は、Iである、X₉は、Kである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Sである、X₁₃は、Sである、X₁₄は、Dである、X₁₅は、Qである、X₁₆は、Lである、若しくはX₁₇は、Yである、又はそれらの組み合わせ（AB-48）、

X₁は、Sである、X₂は、Dである、X₃は、Tである、X₄は、Lである、X₅は、Eである、X₆は、Nである、X₇は、Gである、X₈は、Iである、X₉は、Kである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Rである、X₁₃は、Sである、X₁₄は、Dである、X₁₅は、Qである、X₁₆は、Yである、若しくはX₁₇は、Lである、又はそれらの組み合わせ（AB-49）、

X₁は、Aである、X₂は、Dである、X₃は、Vである、X₄は、Lである、X₅は、Sである、X₆は、Sである、X₇は、Gである、X₈は、Sである、X₉は、Fである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Sである、X₁₃は、Sである、X₁₄は、Yである、X₁₅は、Sである、X₁₆は、Tである、若しくはX₁₇は、Yである、又はそれらの組み合わせ（AB-50）、あるいは

X₁は、Sである、X₂は、Dである、X₃は、Tである、X₄は、Lである、X₅は、Sである、X₆は、Nである、X₇は、Gである、X₈は、Vである、X₉は、Qである、X₁₀は、Qである、X₁₁は、Gである、X₁₂は、Sである、X₁₃は、Sである、X₁₄は、Nである、X₁₅は、Qである、X₁₆は、Fである、若しくはX₁₇は、Yである、又はそれらの組み合わせ（AB-51）である。

【0114】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号4～48のうちのいずれかに示されるV_Hアミノ酸配列のHCDR1、HCDR2、及びHCDR3に、アミノ酸配列でそれぞれ実質的に類似するHCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含むV_Hを含む（配列番号4～48については表1を参照のこと、並びに対応するHCDR1、HCDR2、及びHCDR3配列の非限定的な例については表3及び図2を参照のこと）。

【0115】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号51～76

10

20

30

40

50

のうちのいずれかに示されるV_Lアミノ酸配列のLCDR1、LCDR2、及びLCDR3に、アミノ酸配列でそれぞれ実質的に類似するLCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含むV_Lを含む（配列番号51～76については表2を参照のこと、並びに対応するLCDR1、LCDR2、及びLCDR3配列の非限定的な例については表3及び図3を参照のこと）。

【0116】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号4～48のうちのいずれかに示されるV_Hアミノ酸配列のHCDR1、HCDR2、及びHCDR3にそれぞれアミノ酸配列が同一である、HCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含むV_Hを含む。

【0117】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号51～76のうちのいずれかに示されるV_Lアミノ酸配列のLCDR1、LCDR2、及びLCDR3にそれぞれアミノ酸配列が同一である、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含むV_Lを含む。

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下から選択されるV_H/V_Lの組み合わせのパラトープに実質的に類似するパラトープを含む：配列番号4／配列番号51（AB-1）、配列番号5／配列番号52（AB-2）、配列番号6／配列番号53（AB-3）、配列番号7／配列番号54（AB-4）、配列番号8／配列番号51（AB-5）、配列番号9／配列番号55（AB-6）、配列番号10／配列番号56（AB-7）、配列番号11／配列番号57（AB-8）、配列番号12／配列番号58（AB-9）、配列番号13／配列番号59（AB-10）、配列番号14／配列番号60（AB-11）、配列番号15／配列番号56（AB-12）、配列番号16／配列番号51（AB-13）、配列番号10／配列番号50（AB-14）、配列番号17／配列番号61（AB-15）、配列番号18／配列番号62（AB-16）、配列番号6／配列番号63（AB-17）、配列番号19／配列番号64（AB-18）、配列番号4／配列番号61（AB-19）、配列番号20／配列番号61（AB-20）、配列番号21／配列番号65（AB-21）、配列番号22／配列番号66（AB-22）、配列番号4／配列番号67（AB-23）、配列番号23／配列番号56（AB-24）、配列番号24／配列番号68（AB-25）、配列番号25／配列番号51（AB-26）、配列番号26／配列番号56（AB-27）、配列番号27／配列番号61（AB-28）、配列番号28／配列番号56（AB-29）、配列番号28／配列番号69（AB-30）、配列番号29／配列番号70（AB-31）、配列番号30／配列番号71（AB-32）、配列番号31／配列番号72（AB-33）、配列番号32／配列番号67（AB-34）、配列番号33／配列番号56（AB-35）、配列番号34／配列番号73（AB-36）、配列番号35／配列番号51（AB-37）、配列番号36／配列番号56（AB-38）、配列番号37／配列番号63（AB-39）、配列番号38／配列番号69（AB-40）、配列番号39／配列番号74（AB-41）、配列番号40／配列番号52（AB-42）、配列番号41／配列番号51（AB-43）、配列番号42／配列番号75（AB-44）、配列番号43／配列番号56（AB-45）、配列番号44／配列番号51（AB-46）、配列番号45／配列番号75（AB-47）、配列番号46／配列番号53（AB-48）、配列番号47／配列番号52（AB-49）、配列番号48／配列番号76（AB-50）、又は配列番号3／配列番号56（AB-51）。

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下から選択されるV_H/V_Lの組み合わせのパラトープと同一であるパラトープを含む：配列番号4／配列番号51（AB-1）、配列番号5／配列番号52（AB-2）、配列番号6／配列番号53（AB-3）、配列番号7／配列番号54（AB-4）、配列番号8／配列番号51

10

20

30

40

50

(A B - 5)、配列番号 9 / 配列番号 5 5 (A B - 6)、配列番号 1 0 / 配列番号 5 6 (A B - 7)、配列番号 1 1 / 配列番号 5 7 (A B - 8)、配列番号 1 2 / 配列番号 5 8 (A B - 9)、配列番号 1 3 / 配列番号 5 9 (A B - 1 0)、配列番号 1 4 / 配列番号 6 0 (A B - 1 1)、配列番号 1 5 / 配列番号 5 6 (A B - 1 2)、配列番号 1 6 / 配列番号 5 1 (A B - 1 3)、配列番号 1 0 / 配列番号 5 0 (A B - 1 4)、配列番号 1 7 / 配列番号 6 1 (A B - 1 5)、配列番号 1 8 / 配列番号 6 2 (A B - 1 6)、配列番号 6 / 配列番号 6 3 (A B - 1 7)、配列番号 1 9 / 配列番号 6 4 (A B - 1 8)、配列番号 4 / 配列番号 6 1 (A B - 1 9)、配列番号 2 0 / 配列番号 6 1 (A B - 2 0)、配列番号 2 1 / 配列番号 6 5 (A B - 2 1)、配列番号 2 2 / 配列番号 6 6 (A B - 2 2)、配列番号 4 / 配列番号 6 7 (A B - 2 3)、配列番号 2 3 / 配列番号 5 6 (A B - 2 4)、配列番号 2 4 / 配列番号 6 8 (A B - 2 5)、配列番号 2 5 / 配列番号 5 1 (A B - 2 6)、配列番号 2 6 / 配列番号 5 6 (A B - 2 7)、配列番号 2 7 / 配列番号 6 1 (A B - 2 8)、配列番号 2 8 / 配列番号 5 6 (A B - 2 9)、配列番号 2 8 / 配列番号 6 9 (A B - 3 0)、配列番号 2 9 / 配列番号 7 0 (A B - 3 1)、配列番号 3 0 / 配列番号 7 1 (A B - 3 2)、配列番号 3 1 / 配列番号 7 2 (A B - 3 3)、配列番号 3 2 / 配列番号 6 7 (A B - 3 4)、配列番号 3 3 / 配列番号 5 6 (A B - 3 5)、配列番号 3 4 / 配列番号 7 3 (A B - 3 6)、配列番号 3 5 / 配列番号 5 1 (A B - 3 7)、配列番号 3 6 / 配列番号 5 6 (A B - 3 8)、配列番号 3 7 / 配列番号 6 3 (A B - 3 9)、配列番号 3 8 / 配列番号 6 9 (A B - 4 0)、配列番号 3 9 / 配列番号 7 4 (A B - 4 1)、配列番号 4 0 / 配列番号 5 2 (A B - 4 2)、配列番号 4 1 / 配列番号 5 1 (A B - 4 3)、配列番号 4 2 / 配列番号 7 5 (A B - 4 4)、配列番号 4 3 / 配列番号 5 6 (A B - 4 5)、配列番号 4 4 / 配列番号 5 1 (A B - 4 6)、配列番号 4 5 / 配列番号 7 5 (A B - 4 7)、配列番号 4 6 / 配列番号 5 3 (A B - 4 8)、配列番号 4 7 / 配列番号 5 2 (A B - 4 9)、配列番号 4 8 / 配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は配列番号 3 / 配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

10

20

30

40

50

【0 1 2 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下から選択される V_H / V_L の組み合わせのパラトープとは、1 ~ 3 個の (例えば、1、2、又は 3 個の) 残基の置換 (例えば、高度に保存的な置換などの保存的) だけ異なるパラトープを含む：配列番号 4 / 配列番号 5 1 (A B - 1)、配列番号 5 / 配列番号 5 2 (A B - 2)、配列番号 6 / 配列番号 5 3 (A B - 3)、配列番号 7 / 配列番号 5 4 (A B - 4)、配列番号 8 / 配列番号 5 1 (A B - 5)、配列番号 9 / 配列番号 5 5 (A B - 6)、配列番号 1 0 / 配列番号 5 6 (A B - 7)、配列番号 1 1 / 配列番号 5 7 (A B - 8)、配列番号 1 2 / 配列番号 5 8 (A B - 9)、配列番号 1 3 / 配列番号 5 9 (A B - 1 0)、配列番号 1 4 / 配列番号 6 0 (A B - 1 1)、配列番号 1 5 / 配列番号 5 6 (A B - 1 2)、配列番号 1 6 / 配列番号 5 1 (A B - 1 3)、配列番号 1 0 / 配列番号 5 0 (A B - 1 4)、配列番号 1 7 / 配列番号 6 1 (A B - 1 5)、配列番号 1 8 / 配列番号 6 2 (A B - 1 6)、配列番号 6 / 配列番号 6 3 (A B - 1 7)、配列番号 1 9 / 配列番号 6 4 (A B - 1 8)、配列番号 4 / 配列番号 6 1 (A B - 1 9)、配列番号 2 0 / 配列番号 6 1 (A B - 2 0)、配列番号 2 1 / 配列番号 6 5 (A B - 2 1)、配列番号 2 2 / 配列番号 6 6 (A B - 2 2)、配列番号 4 / 配列番号 6 7 (A B - 2 3)、配列番号 2 3 / 配列番号 5 6 (A B - 2 4)、配列番号 2 4 / 配列番号 6 8 (A B - 2 5)、配列番号 2 5 / 配列番号 5 1 (A B - 2 6)、配列番号 2 6 / 配列番号 5 6 (A B - 2 7)、配列番号 2 7 / 配列番号 6 1 (A B - 2 8)、配列番号 2 8 / 配列番号 5 6 (A B - 2 9)、配列番号 2 8 / 配列番号 6 9 (A B - 3 0)、配列番号 2 9 / 配列番号 7 0 (A B - 3 1)、配列番号 3 0 / 配列番号 7 1 (A B - 3 2)、配列番号 3 1 / 配列番号 7 2 (A B - 3 3)、配列番号 3 2 / 配列番号 6 7 (A B - 3 4)、配列番号 3 3 / 配列番号 5 6 (A B - 3 5)、配列番号 3 4 / 配列番号 7 3 (A B - 3 6)、配列番号 3 5 / 配列番号 5 1 (A B - 3 7)、配列番号 3 6 / 配列番号 5 6 (A B - 3 8)、配列番号 3 7 / 配列番号 6 3 (A B - 3 9)、配列番号 3 8 / 配列番号 6 9 (A B - 4 0)、配列番号 3 9 / 配列番号 7 4 (A B - 4 1)、配列番号 4 0 / 配列番号 5 2 (A B - 4 2)、配列番号 4 1 / 配列番号 5 1 (A B - 4 3)、配列番号 4 2 / 配列番号 7 5 (A B - 4 4)、配列番号 4 3 / 配列番号 5 6 (A B - 4 5)、配列番号 4 4 / 配列番号 5 1 (A B - 4 6)、配列番号 4 5 / 配列番号 7 5 (A B - 4 7)、配列番号 4 6 / 配列番号 5 3 (A B - 4 8)、配列番号 4 7 / 配列番号 5 2 (A B - 4 9)、配列番号 4 8 / 配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は配列番号 3 / 配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

1)、配列番号40／配列番号52(AB-42)、配列番号41／配列番号51(AB-43)、配列番号42／配列番号75(AB-44)、配列番号43／配列番号56(AB-45)、配列番号44／配列番号51(AB-46)、配列番号45／配列番号75(AB-47)、配列番号46／配列番号53(AB-48)、配列番号47／配列番号52(AB-49)、配列番号48／配列番号76(AB-50)、又は配列番号3／配列番号56(AB-51)。

【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下から選択される V_H/V_L の組み合わせのパラトープと同一であるパラトープを含む：配列番号3／配列番号50。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下から選択される V_H/V_L の組み合わせのパラトープと同一であるパラトープを含む：配列番号4／配列番号51(AB-1)。

【0123】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を有する V_H を含む。例えば、 V_H は、配列番号3のアミノ酸配列に対して少なくとも約71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有し得る。いくつかの実施形態では、 V_H は、配列番号3のアミノ酸配列に対して少なくとも約85%又は少なくとも約90%の配列同一性を有する。ヒト V_H ドメインに対応する、配列番号3として特定される配列を表1に示す。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号50のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を有する V_L を含む。例えば、 V_L は、配列番号50のアミノ酸配列に対して少なくとも約71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有し得る。いくつかの実施形態では、 V_L は、配列番号50のアミノ酸配列に対して少なくとも約85%又は少なくとも約90%の配列同一性を有する。ヒト V_L ドメインに対応する、配列番号50として特定される配列を表2に示す。

30

【0125】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を有する V_H を含む。例えば、 V_H は、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも約71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有し得る。いくつかの実施形態では、 V_H は、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも約85%又は少なくとも約90%の配列同一性を有する。

40

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を有する V_L を含む。例えば、 V_L は、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも約71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87

50

%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有し得る。いくつかの実施形態では、V_Lは、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも約85%又は少なくとも約90%の配列同一性を有する。

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を有するV_Hを含む。例えば、V_Hは、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも約71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有し得る。いくつかの実施形態では、V_Hは、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも約85%又は少なくとも約90%の配列同一性を有する。配列番号4として特定される配列を表1に示す。

10

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号51のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を有するV_Lを含む。例えば、V_Lは、配列番号51のアミノ酸配列に対して少なくとも約71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有し得る。いくつかの実施形態では、V_Lは、配列番号51のアミノ酸配列に対して少なくとも約85%又は少なくとも約90%の配列同一性を有する。配列番号51として特定される配列を表2に示す。

20

【0129】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換（例えば、高度に保存的なアミノ酸置換などの少なくとも1つの保存的置換）を含むV_Hを含む。例えば、アミノ酸置換の数は、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20、又は約1～20、1～19、2～19、2～18、2～17、3～17、3～16、4～16、4～15、5～15、5～14、6～14、6～13、7～13、7～12、8～12、8～11、若しくは9～11である。いくつかの実施形態では、V_Hは、配列番号3のアミノ酸配列に対して、約1～10個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸置換は、配列番号3のHCDR1、HCDR2、及び／又はHCDR3の残基のみを置き換える。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸置換は、配列番号3の非CDRの残基（例えば、フレームワーク領域内）のみを置き換える。

30

【0130】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号50のアミノ酸配列に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含むV_Lを含む。例えば、アミノ酸置換の数は、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20、又は約1～20、1～19、2～19、2～18、2～17、3～17、3～16、4～16、4～15、5～15、5～14、6～14、6～13、7～13、7～12、8～12、8～11、若しくは9～11である。いくつかの実施形態では、V_Lは、配列番号50のアミノ酸配列に対して、約1～10個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸置換は、配列番号50のLCDR1、LCDR2、及び／又はLCDR3の残基のみを置き換える。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸置換は、配列番号50の非CDRの残基（例えば、フレームワーク領域内）のみを置き換える。

40

【0131】

いくつかの実施形態では、アミノ酸置換は、保存的置換である。「保存的アミノ酸置換（複数可）」又は「保存的置換（複数可）」という用語は、BLOSUM62において0

50

以上の値を有するアミノ酸置換を指す。

【0132】

いくつかの実施形態では、アミノ酸置換は、高度に保存的な置換である。「高度に保存的なアミノ酸置換（複数可）」又は「高度に保存的な置換（複数可）」という用語は、B L O S U M 6 2において少なくとも1（例えば、少なくとも2）の値を有するアミノ酸置換を指す。

【0133】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含むV_Hを含む。例えば、アミノ酸置換の数は、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20、又は約1～20、1～19、2～19、2～18、2～17、3～17、3～16、4～16、4～15、5～15、5～14、6～14、6～13、7～13、7～12、8～12、8～11、若しくは9～11である。いくつかの実施形態では、V_Hは、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して、約1～10個のアミノ酸置換を含む。

10

【0134】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸置換は、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上のHCDR1、HCDR2、及び／又はHCDR3の残基のみを置き換える。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸置換は、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上の非CDRの残基（例えば、フレームワーク領域内）のみを置き換える。

20

【0135】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含むV_Lを含む。例えば、アミノ酸置換の数は、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20、又は約1～20、1～19、2～19、2～18、2～17、3～17、3～16、4～16、4～15、5～15、5～14、6～14、6～13、7～13、7～12、8～12、8～11、若しくは9～11である。いくつかの実施形態では、V_Lは、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して、約1～10個のアミノ酸置換を含む。

30

【0136】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸置換は、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上のLCDR1、LCDR2、及び／又はLCDR3残基のみを置き換える。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸置換は、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上の非CDRの残基（例えば、フレームワーク領域内）のみを置き換える。

【0137】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、以下を含む：

40

a) 配列番号77のアミノ酸配列に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含むHCDR1、

b) 配列番号79～88に示される少なくとも1つのアミノ酸配列（例えば、配列番号80～88に示される少なくとも1つのアミノ酸配列）に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含むHCDR2、

c) 配列番号90～131に示される少なくとも1つのアミノ酸配列（例えば、配列番号91～131に示される少なくとも1つのアミノ酸配列）に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含むHCDR3、

d) 配列番号133～140に示されるアミノ酸配列（例えば、配列番号134～140に示される少なくとも1つのアミノ酸配列）に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換

50

を含む L C D R 1、

e) 配列番号 1 4 1 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む L C D R 2、

f) 配列番号 1 4 3 ~ 1 6 2 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列（例えば、配列番号 1 4 4 ~ 1 6 2 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列）に対して、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む L C D R 3、

又は前述の任意の組み合わせ。

【0 1 3 8】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、以下を含む：

a) 配列番号 7 9 ~ 8 8 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列（例えば、配列番号 8 0 ~ 8 8 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列）に対して、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む H C D R 2、

b) 配列番号 9 0 ~ 1 3 1 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列（例えば、配列番号 9 1 ~ 1 3 1 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列）に対して、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む H C D R 3、

c) 配列番号 1 3 3 ~ 1 4 0 に示されるアミノ酸配列（例えば、配列番号 1 3 4 ~ 1 4 0 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列）に対して、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む L C D R 1、若しくは

d) 配列番号 1 4 3 ~ 1 6 2 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列（例えば、配列番号 1 4 4 ~ 1 6 2 に示される少なくとも 1 つのアミノ酸配列）に対して、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む L C D R 3、

又は前述の任意の組み合わせ。

【0 1 3 9】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む V_Hを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 4 ~ 4 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む V_Hを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む V_Hを含む。

【0 1 4 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V_Lを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 5 1 ~ 7 6 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む V_Lを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む V_Lを含む。

【0 1 4 1】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

配列番号 4 ~ 4 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む V_H、及び

配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V_L。

【0 1 4 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

配列番号 3 のアミノ酸配列を含む V_H、及び

配列番号 5 1 ~ 7 6 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む V_L。

【0 1 4 3】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

配列番号 4 ~ 4 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む V_H、及び

配列番号 5 1 ~ 7 6 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む V_L。

【0 1 4 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

a) V_Hは、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む、及び

b) V_Lは、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む（A B - 1）。

【0145】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む (AB-2)。

【0146】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 53 のアミノ酸配列を含む (AB-3)。

【0147】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 54 のアミノ酸配列を含む (AB-4)。

10

【0148】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (AB-5)。

【0149】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 55 のアミノ酸配列を含む (AB-6)。

20

【0150】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-7)。

【0151】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む (AB-8)。

【0152】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 59 のアミノ酸配列を含む (AB-10)。

30

【0153】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 60 のアミノ酸配列を含む (AB-11)。

【0154】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-12)。

40

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (AB-13)。

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 50 のアミノ酸配列を含む (AB-14)。

【0157】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

50

- a) V_Hは、配列番号17のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号61のアミノ酸配列を含む (A B - 15)。

【0158】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号18のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号62のアミノ酸配列を含む (A B - 16)。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号6のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号63のアミノ酸配列を含む (A B - 17)。

10

【0160】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号19のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号64のアミノ酸配列を含む (A B - 18)。

【0161】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号4のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号61のアミノ酸配列を含む (A B - 19)。

【0162】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号20のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号61のアミノ酸配列を含む (A B - 20)。

20

【0163】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号21のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号65のアミノ酸配列を含む (A B - 21)。

【0164】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号22のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号66のアミノ酸配列を含む (A B - 22)。

30

【0165】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号4のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号67のアミノ酸配列を含む (A B - 23)。

【0166】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号23のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号56のアミノ酸配列を含む (A B - 24)。

【0167】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号24のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号68のアミノ酸配列を含む (A B - 25)。

40

【0168】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号25のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号51のアミノ酸配列を含む (A B - 26)。

【0169】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_Hは、配列番号26のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_Lは、配列番号56のアミノ酸配列を含む (A B - 27)。

50

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む (AB-28)。

【0171】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-29)。

【0172】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 69 のアミノ酸配列を含む (AB-30)。

10

【0173】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 70 のアミノ酸配列を含む (AB-31)。

【0174】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 71 のアミノ酸配列を含む (AB-32)。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 31 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む (AB-33)。

【0176】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む (AB-34)。

【0177】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-35)。

30

【0178】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 34 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 73 のアミノ酸配列を含む (AB-36)。

【0179】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 35 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (AB-37)。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 36 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-38)。

【0181】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む (AB-39)。

【0182】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

50

- a) V_H は、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 69 のアミノ酸配列を含む (A B - 40)。

【0183】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 39 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 74 のアミノ酸配列を含む (A B - 41)。

【0184】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 40 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む (A B - 42)。

10

【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 41 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (A B - 43)。

【0186】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 42 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 75 のアミノ酸配列を含む (A B - 44)。

【0187】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 43 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (A B - 45)。

20

【0188】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 44 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (A B - 46)。

【0189】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 45 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 75 のアミノ酸配列を含む (A B - 47)。

30

【0190】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 53 のアミノ酸配列を含む (A B - 48)。

【0191】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 47 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む (A B - 49)。

【0192】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む (A B - 50)。

40

【0193】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) V_H は、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、及び
- b) V_L は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (A B - 51)。

【0194】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、ヒト化されているか、ヒトフレームワーク領域を含むか、又はそれらの組み合わせである V_H 及び V_L を含む。

50

【0195】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、免疫グロブリン分子、例えば、抗体（例えば、全抗体、インタクトな抗体）又は抗体の抗原結合断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fab'、scFv、又はFv）である。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子の可変ドメインに位置する少なくとも1つの抗原認識部位を介して、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、ポリペプチドなどの標的に特異的に結合することができる免疫グロブリン分子又はその一部を指す。いくつかの実施形態では、抗体は、全抗体又はインタクトな抗体である。

【0196】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、単ドメイン抗体又はその抗原結合断片である。本明細書で使用される場合、「単ドメイン抗体(s d A b)」又は「ナノボディ」という用語は、単一モノマー可変抗体ドメインからなり、かつ標的に特異的に結合することができる免疫グロブリン分子を指す。単ドメイン抗体は、マウス抗体、ヒト抗体、又はヒト化抗体などの任意の種のものであり得る。

10

【0197】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、2つ以上の重鎖を含むが、軽鎖を欠く重鎖抗体、又はその抗原結合断片である。重鎖抗体の非限定的な例としては、ラクダ科Vhh(VHH又はV_HHとも称される)抗体が挙げられる。ラクダ科抗体は、ラマ、ラクダ、及びアルパカを含む哺乳動物のラクダ科からの抗体である。

【0198】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、ジスルフィド結合によって相互に接続された2つの重(H)鎖及び2つの軽(L)鎖を含む抗体又はそれらの多量体(例えば、IgM)である。各重鎖は、重鎖可変ドメイン(V_H)及び重鎖定常ドメイン(ドメインCH1、ヒンジCH2、及びCH3を含む)を含む。各軽鎖は、軽鎖可変ドメイン(V_L)及び軽鎖定常ドメイン(CL)を含む。V_H及びV_L領域は、フレームワーク領域(FR)内に散在する、相補性決定領域(CDR)と呼ばれる、超可変性の領域へと更に細分され得る。V_H及びV_Lは各々、3つのCDR及び4つのFRセグメントを含み、アミノ末端からカルボキシ末端へ以下の順序で配置される: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及びFR4。抗体は、マウス抗体、ヒト抗体、又はヒト化抗体などの任意の種のものであり得る。

20

【0199】

抗体のフレームワーク領域及びCDRの範囲は、当該技術分野で周知であるいくつかの好適な方法論のうちの1つを使用して、例えば、Kabatt定義、Chothia定義、AbM定義、及び/又は接触定義によって特定することができる。フレームワーク及び/又はCDR領域を特定するための公的及び/又は市販のツールとしては、IgBlast(www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/でアクセス可能)、Scaligner(www.scaligner.com/でのdrugdesigntechから入手可能)、IMGTルール及び/若しくはツール(例えば、www.imgt.org/IMGTScientificChart/Nomenclature/IMGT-FRCDRdefinition.html(www.imgt.org/でもアクセス可能)を参照のこと)、Chothiaカノニカル割り当て(Canonical Assignment)(www.bioinf.org.uk/abs/chothia.htmlでアクセス可能)、抗原受容体番号付け及び受容体分類(Antigen receptor Numbering And Receptor Classification)(ANARCI、opig.stats.ox.ac.uk/webapps/newsabdab/sabpred/anarci/でアクセス可能)、又はParatomeウェブサーバー(www.ofranlab.org/paratome/でアクセス可能、Vered Kunitz, et al, Nucleic Acids Research, Volume 40, Issue W1, 1 July 2012, Pages W521-W524を参照のこと)が挙げられる。

30

40

50

【0200】

本明細書で使用される場合、「CDR」は、抗体上のCDR残基を特定するための当該技術分野で認識される方法によって定義される任意のCDRを包含する。例えば、Kab at, E. A., et al., (1991) Sequences of Protei ns of Immunological Interest, Fifth Editi on, U. S. Department of Health and Human Se rvices, NIH Publication No. 91-3242、Chothi a et al., (1989) Nature 342:877、Chothia, C. et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917、Al-l azikani et al., (1997) J. Molec. Biol. 273:92 7-948、及びAlmagro, J. Mol. Recognit. 17:132-14 3 (2004)を参照のこと。また、hgmp.mrc.ac.uk及びbioinf. org.uk/absも参照のこと。2つの抗体は、CDRの同一性が、同じ方法を使用して両方の抗体について判定される場合、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCD R1、LCDR2、及び／又はLCDR3に関して、互いに同じCDRを有すると判定さ れる。

10

【0201】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、抗体の抗原結合断片 である。「抗原結合断片」という用語は、全長の参照抗体の抗原結合特性を保持する免疫 グロブリン分子（例えば、抗体）の一部分を指す。抗原結合断片の非限定的な例としては 、V_H領域、V_L領域、Fab断片、F(ab')₂断片、Fd断片、Fv断片、及び1 1つのV_Hドメイン又は1つのV_Lドメインからなるドメイン抗体(dAb)などが挙げら れる。V_H及びV_Lドメインは、合成リンカーを介して一緒に連結されて、V_H/V_Lド メインが分子内で、又はV_H及びV_Lドメインが別個の鎖によって発現される場合には分 子間で対合して、一価の抗原結合部位、例えば、一本鎖Fv(scFv)又はダイアボデ ィを形成する、様々な種類の一本鎖抗体設計を形成し得る。いくつかの実施形態では、本 明細書に開示されるポリペプチドは、Fab、F(ab')₂、Fab'、scFv、又は Fvから選択される抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、s cFvである。

20

【0202】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチド（例えば、抗体又は抗原 結合断片）は、細胞ベースの療法に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ポリペプチ ドは、操作されたT細胞受容体である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、キメ ラ抗原受容体(CAR)（例えば、T(CAR-T)細胞、ナチュラルキラー(CAR- NK)細胞、又はマクロファージ(CAR-M)細胞上で発現される）である。いくつか の実施形態では、CARは、膜貫通ドメイン及び抗原認識部分を含み、抗原認識部分は、 SARS-CoV-2（例えば、S2内のエピトープ）に結合する。

30

【0203】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、抗体模倣物である。「抗体模倣物」という 用語は、抗原に結合する抗体の能力を模倣することができるが、構造的に天然の抗体構造 とは異なるポリペプチドを指す。抗体模倣物の非限定的な例としては、アドネクチン、ア フィボディ、アフィリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、ア ビマー、DARPin、フィノマー、Kunitzドメインペプチド、モノボディ、ナノ ボディ、nanoCLAMP、及びバーサボディが挙げられる。

40

【0204】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、野生型SARS-C oV-2ースパイク、SARS-CoV-2ースパイクバリエント、又はそれらの組み合 わせへの結合について、コンパレータ抗体（例えば、参照抗体、ソトロビマブ）と競合し 、コンパレータ抗体は、野生型SARS-CoV-2ースパイク（例えば、S2）に特異 的に結合する。「特異的に結合する(specifically binding)」又

50

は「特異的に結合する (specifically binds)」という用語は、他の抗原又はアミノ酸配列と比較して、抗体又はその抗原結合断片とそのエピトープとの間の選好的な相互作用、すなわち顕著に高い結合親和性を指す。

【0205】

いくつかの実施形態では、コンパレータ抗体は、配列番号3のV_H配列及び配列番号50のV_L配列を含む。いくつかの実施形態では、コンパレータ抗体は、それぞれ、配列番号77、配列番号79、及び配列番号90のHCDR1、HCDR2、及びHCDR3配列を含む。いくつかの実施形態では、参照抗体は、それぞれ、配列番号133、配列番号141、及び配列番号143のLCDR1、LCDR2、及びLCDR3配列を含む。いくつかの実施形態では、コンパレータ抗体は、それぞれ、配列番号77、配列番号79、及び配列番号90のHCDR1、HCDR2、及びHCDR3配列、並びにそれぞれ、配列番号133、配列番号141、及び配列番号143のLCDR1、LCDR2、及びLCDR3配列を含む。

10

【0206】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、以下を含む：

- a) 抗体重鎖定常ドメイン配列、
- b) 抗体軽鎖定常ドメイン配列、又は
- c) 抗体重鎖定常ドメイン配列及び抗体軽鎖定常ドメイン配列の両方。

【0207】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、抗体重鎖定常ドメイン配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体重鎖定常ドメインは、IgA定常ドメイン、IgD定常ドメイン、IgE定常ドメイン、IgG定常ドメイン、及びIgM定常ドメインからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、IgG定常ドメインは、IgG1定常ドメイン、IgG2定常ドメイン、IgG3定常ドメイン、又はIgG4定常ドメインである。いくつかの実施形態では、IgG2定常ドメインは、IgG2a、IgG2b定常ドメイン、又はIgG2c定常ドメインである。いくつかの実施形態では、IgA定常ドメインは、IgA1定常ドメイン又はIgA2定常ドメインである。いくつかの実施形態では、抗体重鎖定常ドメインは、IgG1定常ドメイン（例えば、IGHV1-5又はIGHV5-51）である。

20

【0208】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（V_L）を含む。V_H及びV_Lドメインは、リンカー（例えば、合成リンカー）を介して一緒に連結されて、V_H/V_Lドメインが分子内で、又はV_H及びV_Lドメインが別個の鎖によって発現される場合には分子間で対合して、一価の抗原結合部位を形成する、様々な種類の一本鎖抗体設計を形成し得る。

30

【0209】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、抗体軽鎖定常ドメイン配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体軽鎖定常ドメインは、κ定常ドメイン及びλ定常ドメインからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗体重鎖定常ドメインはIgG1定常ドメインであり、抗体軽鎖定常ドメインはκ定常ドメインである。

40

【0210】

いくつかの実施形態では、抗体重鎖定常ドメイン配列は、配列番号194のアミノ酸配列に対して少なくとも約60%の配列同一性を有する。例えば、抗体重鎖定常ドメイン配列は、配列番号194のアミノ酸配列に対して少なくとも約61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有し得る。いくつかの実施形態では、抗体重鎖定常ドメイン配列は、配列番号194のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%又は少なくとも約80%の配列同一性を有する。配列番号194とし

50

て特定される配列を以下に示す：

【0211】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSPGK（配列番号194）。

10

【0212】

いくつかの実施形態では、抗体軽鎖定常ドメイン配列は、配列番号195又は配列番号196のアミノ酸配列に対して少なくとも約60%の配列同一性を有する。例えば、抗体軽鎖定常ドメイン配列は、配列番号195又は配列番号196のアミノ酸配列に対して少なくとも約61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有し得る。いくつかの実施形態では、抗体軽鎖定常ドメイン配列は、配列番号195又は配列番号196に対して少なくとも約70%又は少なくとも約80%の配列同一性を有する。配列番号195及び配列番号196として特定される配列を以下に示す：

20

【0213】

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号195）。

【0214】

GQPKANPTVTLFPPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT
VAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW
KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS（配列番号196）。

30

【0215】

いくつかの実施形態では、抗体重鎖定常ドメイン配列は、配列番号194のアミノ酸配列に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含む。例えば、アミノ酸置換の数は、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20、又は約1~20、1~19、2~19、2~18、2~17、3~17、3~16、4~16、4~15、5~15、5~14、6~14、6~13、7~13、7~12、8~12、8~11、若しくは9~11であり得る。いくつかの実施形態では、抗体重鎖定常ドメイン配列は、配列番号194のアミノ酸配列に対して、約1~10個のアミノ酸置換を含む。

40

【0216】

いくつかの実施形態では、抗体軽鎖定常ドメイン配列は、配列番号195又は配列番号196のアミノ酸配列に対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含む。例えば、アミノ酸置換の数は、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20、又は約1~20、1~19、2~19、2~18、2~17、3~17、3~16、4~16、4~15、5~15、5~14、6~14、6~13、7~13、7~12、8~12、8~11、若しくは9~11であり得る。いくつかの実施形態では、抗体軽鎖定常ドメイン配列は、配列番号195又は配列番号196のアミノ酸配列に対して、約1~10個のアミノ酸置換を含む。

【0217】

50

いくつかの実施形態では、アミノ酸置換は、保存的置換である。いくつかの実施形態では、アミノ酸置換は、高度に保存的な置換である。

【0218】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、単離されたポリペプチドである。いくつかの実施形態では、単離されたポリペプチドは、組換え的に産生される。いくつかの実施形態では、単離されたポリペプチドは、合成的に産生される。

【0219】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、第2のポリペプチドに連結される。「連結される」という用語は、共有結合又は非共有結合相互作用を介して付着されることを意味する。コンジュゲーションは、好適な連結剤を用いることができる。非限定的な例としては、ペプチドリinker、化合物リinker、及び化学架橋剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、リinkerは、ジスルフィド結合である。

【0220】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドは、異種部分にコンジュゲートされる。「コンジュゲートされる」という用語は、共有結合又は非共有結合相互作用を介して付着されることを指す。コンジュゲーションは、好適な連結剤のいずれかを用いることができる。非限定的な例としては、ペプチドリinker、化合物リinker、及び化学架橋剤が挙げられる。

【0221】

いくつかの実施形態では、異種部分は、治療剤、診断剤、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、異種部分は、ポリエチレングリコール（PEG）、ヘキサデカン酸、ヒドロゲル、ナノ粒子、多量体化ドメイン、及びキャリアペプチドである。

【0222】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、脂質ナノ粒子である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、ポリマーナノ粒子である。いくつかの実施形態では、ポリマーは、両親媒性ポリマーである。いくつかの実施形態では、ポリマーは、疎水性又は親水性ポリマーである。ポリマーの非限定的な例としては、ポリ（乳酸）-ポリ（エチレングリコール）、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）-ポリ（エチレングリコール）、ポリ（乳-co-グリコール酸）（PLGA）、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）-d- α -トコフェリルポリエチレングリコールスクシネート、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）-エチレンオキシドフマレート、ポリ（グリコール酸）-ポリ（エチレングリコール）、ポリカプロラクトン-ポリ（エチレングリコール）、又はそれらの任意の塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、ポリマーナノ粒子は、ポリ（乳-co-グリコール酸）（PLGA）を含む。

【0223】

いくつかの実施形態では、キャリアポリペプチドは、アルブミン又はFcポリペプチドである。

【0224】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、

- a) SARS-CoV-2 スパイクのS2ドメイン内のエピトープに結合することができる、
 - b) SARS-CoV-1 及び／又はSARS-CoV-2 に、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以下の K_D で結合する、
 - c) ヒト宿主細胞のSARS-CoV-1 感染及び／又はSARS-CoV-2 感染を中和する、
 - d) 参照抗体よりも弱い非特異的結合を有する、
 - e) 参照抗体よりも弱い自己会合を有する、
- 又は前述のうちのいずれかの組み合わせである。

【0225】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-2 スパイクのS2ド

メイン内の1つ以上のエピトープ残基、例えば、S2ドメインの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、又は18個の残基に結合することができる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、配列番号1のF1148、K1149、E1150、L1152、D1153、K1154、F1156、K1157、N1158、H1159、T1160、S1161、P1162、D1163、V1164、及びD1165から選択される1つ以上のエピトープ残基（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16個全ての残基）に結合することができる。

【0226】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約10 μ M以下の結合定数 (K_D) で、SARS-CoV-2 スパイクに結合する。本明細書で使用される場合、「結合定数」、「平衡解離定数」、又は「親和性定数」とも称される「 K_D 」という用語は、2つの分子種（例えば、抗体及び標的タンパク質）の間の可逆的会合の程度の尺度であり、実際の結合親和性及び見かけの結合親和性の両方を含む。結合親和性は、例えば、バイオレイヤー干渉法 (Octet、ForteBio) 又は表面プラズモン共鳴 (ビアコア) システム及びアッセイを使用する表面プラズモン共鳴の測定を含む、当該技術分野で既知の方法を使用して決定することができる。結合親和性及び動態を測定するための様々な表面技術を比較する参考文献は、その内容が、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるYang, D., Singh, A., Wu, H., & Kroe-Barrett, R., Comparison of biosensor platforms in the evaluation of high affinity antibody-antigen binding kinetics, Analytical Biochemistry 508: 78-96 (2016) である。

【0227】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-1 スパイク（例えば、CoV-1 及び／又はWIV1の）及び／又はSARS-CoV-2 スパイク（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カッパ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1.1、B.1.1.1、B.1.1.529、B.1.1.7、B.1.177、B.1.2、B.1.351、B.1.427／429、B.1.525、B.1.526、B.1.533、B.1.617.1、B.1.617.2、B.1.621、BA.1、BA.1.1、BA.1.15、BA.1.17.2、BA.2、BA.2+P1162L、及びBA.2+P1162S、BA.2.3.20、BA.2.10、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、BA.4／5、BA.4／5+K444T、BA.4.6、BA.5、BA.5.2.6、BA.5.8、BF.7、BF.11、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、C.37、CH.1.1、CH.1.1.1、D.2、GA.5、GR／484A、P.1、P.1.17、P.1.10、P.2、P.3、Q.3、Q.4、Q.7、XBB、XBB.1.1、XBB.1.16、XBB.1.5、及び／又はXBB.1.9.1の）、又はその断片（例えば、図1のSARS-CoV-2 スパイクのS2ドメイン及び／又はエピトープ）に、約5 μ M、2 μ M、1 μ M、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、20 nM、10 nM、5 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.2 nM、又は0.1 nM以下の K_D で結合する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-1 スパイク（例えば、CoV-1 及び／又はWIV1の）及び／又はSARS-CoV-2 スパイク（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カッパ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1.1、B.1.1.1、B.1.1.529、B.1.1.7、B.1.177、B.1.2、B.1.351、B.1.427／429、B.1.525、B.1.526、B.1.533、B.1.617.1、B.1.617.2、B.1

． 6 2 1、BA． 1、BA． 1． 1、BA． 1． 1 5、BA． 1． 1 7． 2、BA． 2、BA． 2 + P 1 1 6 2 L、及びBA． 2 + P 1 1 6 2 S、BA． 2． 3． 2 0、BA． 2． 1 0、BA． 2． 1 2． 1、BA． 2． 7 5、BA． 2． 7 5． 2、BA． 3、BA． 4、BA． 4 / 5、BA． 4 / 5 + K 4 4 4 T、BA． 4． 6、BA． 5、BA． 5． 2． 6、BA． 5． 8、BF． 7、BF． 1 1、BN． 1、BQ． 1、BQ． 1． 1、C． 3 7、CH． 1． 1、CH． 1． 1． 1、D． 2、GA． 5、GR / 4 8 4 A、P． 1、P． 1． 1 7、P． 1． 1 0、P． 2、P． 3、Q． 3、Q． 4、Q． 7、XBB、XBB． 1． 1、XBB． 1． 1 6、XBB． 1． 5、及び／又はXBB． 1． 9． 1の)、又はその断片(例えば、図1のSARS-CoV-2スパイクのS2ドメイン及び／又はエピトープ)に、100 nM以下の K_D で結合する。

10

【0228】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-1スパイク(例えば、CoV-1及び／又はWIV1の)及び／又はSARS-CoV-2スパイク(例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カッパ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、B． 1、B． 1． 1、B． 1． 1． 1、B． 1． 1． 5 2 9、B． 1． 1． 7、B． 1． 1 7 7、B． 1． 2、B． 1． 3 5 1、B． 1． 4 2 7 / 4 2 9、B． 1． 5 2 5、B． 1． 5 2 6、B． 1． 6 1 7． 1、B． 1． 6 1 7． 2、B． 1． 6 2 1、BA． 1、BA． 1． 1、BA． 2、BA． 2． 1 2． 1、BA． 2． 7 5、BA． 2． 7 5． 2、BA． 3、BA． 4、BA． 4 / 5、BA． 4 / 5 + K 4 4 4 T、BA． 4． 6、BA． 5、BA． 5． 2． 6、BF． 7、BF． 1 1、BN． 1、BQ． 1、BQ． 1． 1、C． 3 7、D． 2、GA． 5、GR / 4 8 4 A、P． 1、P． 3、及び／又はXBBの)、又はその断片(例えば、図1のSARS-CoV-2スパイクのS2ドメイン及び／又はエピトープ)に、約 $10^{-10} \sim 10^{-5} M$ 、 $10^{-10} \sim 5 \times 10^{-6} M$ 、 $2 \times 10^{-10} \sim 5 \times 10^{-6} M$ 、 $2 \times 10^{-10} \sim 2 \times 10^{-6} M$ 、 $5 \times 10^{-10} \sim 2 \times 10^{-6} M$ 、 $5 \times 10^{-10} \sim 10^{-7} M$ 、 $10^{-9} \sim 10^{-7} M$ 、 $10^{-9} \sim 5 \times 10^{-8} M$ 、 $2 \times 10^{-9} \sim 5 \times 10^{-8} M$ 、 $2 \times 10^{-9} \sim 2 \times 10^{-8} M$ 、 $5 \times 10^{-9} \sim 2 \times 10^{-8} M$ 、又は $5 \times 10^{-9} \sim 10^{-8} M$ の K_D で結合する。

20

【0229】

いくつかの実施形態では、ポリペプチド(例えば、全長IgG1抗体)は、SARS-CoV-1スパイク(例えば、CoV-1及び／又はWIV1の)及び／又はSARS-CoV-2スパイク(例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カッパ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、AY． 3、AY． 4、AY． 4 1、AY． 4 4、AY． 6 4、AY． 1 0 3、B． 1、B． 1． 1、B． 1． 1． 1、B． 1． 1． 5 2 9、B． 1． 1． 7、B． 1． 1 7 7、B． 1． 2、B． 1． 3 5 1、B． 1． 4 2 7 / 4 2 9、B． 1． 5 2 5、B． 1． 5 2 6、B． 1． 5 3 3、B． 1． 6 1 7． 1、B． 1． 6 1 7． 2、B． 1． 6 2 1、BA． 1、BA． 1． 1、BA． 1． 1 5、BA． 1． 1 7． 2、BA． 2、BA． 2 + P 1 1 6 2 L、及びBA． 2 + P 1 1 6 2 S、BA． 2． 3． 2 0、BA． 2． 1 0、BA． 2． 1 2． 1、BA． 2． 7 5、BA． 2． 7 5． 2、BA． 3、BA． 4、BA． 4 / 5、BA． 4 / 5 + K 4 4 4 T、BA． 4． 6、BA． 5、BA． 5． 2． 6、BA． 5． 8、BF． 7、BF． 1 1、BN． 1、BQ． 1、BQ． 1． 1、C． 3 7、CH． 1． 1、CH． 1． 1． 1、D． 2、GA． 5、GR / 4 8 4 A、P． 1、P． 1． 1 7、P． 1． 1 0、P． 2、P． 3、Q． 3、Q． 4、Q． 7、XBB、XBB． 1． 1、XBB． 1． 1 6、XBB． 1． 5、及び／又はXBB． 1． 9． 1の)、又はその断片(例えば、図1のSARS-CoV-2スパイクのS2ドメイン及び／又はエピトープ)に、約 $10^{-6} M$ 以下の K_D 、例えば、約500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、20 nM、10 nM、5 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.2 nM、若しくは0.1 nM以下、又は約 $10^{-10} \sim 10^{-6} M$ 、 $10^{-10} \sim 5 \times 10^{-7} M$ 、 $2 \times 10^{-10} \sim 5 \times 10^{-7} M$ 、 $2 \times 10^{-10} \sim 2 \times 10^{-7} M$ 、 $5 \times 10^{-10} \sim 2 \times 10^{-7} M$ 、 5×10

30

40

50

$10^{-10} \sim 10^{-7} \text{ M}$ 、 $10^{-9} \sim 10^{-7} \text{ M}$ 、 $10^{-9} \sim 5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、 $2 \times 10^{-9} \sim 5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、 $2 \times 10^{-9} \sim 2 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、 $5 \times 10^{-9} \sim 2 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、若しくは $5 \times 10^{-9} \sim 10^{-8} \text{ M}$ で結合する。

【0230】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-2 スパイク（例えば、S2ドメイン）への結合について参照抗体と競合する。抗体間の競合を評価するための技法及びアッセイは、当該技術分野で既知である。

【0231】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、SARS-CoV-1（例えば、CoV-1 及び／又は WIV1）及び／又は SARS-CoV-2（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カッパ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又は オミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1.1、B.1.1.1、B.1.1.529、B.1.1.7、B.1.177、B.1.2、B.1.351、B.1.427/429、B.1.525、B.1.526、B.1.533、B.1.617.1、B.1.617.2、B.1.621、BA.1、BA.1.1、BA.1.15、BA.1.17.2、BA.2、BA.2+P1162L、及び BA.2+P1162S、BA.2.3.20、BA.2.10、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、BA.4/5、BA.4/5+K444T、BA.4.6、BA.5、BA.5.2.6、BA.5.8、BF.7、BF.11、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、C.37、CH.1.1、CH.1.1.1、D.2、GA.5、GR/484A、P.1、P.1.17、P.1.10、P.2、P.3、Q.3、Q.4、Q.7、XBB、XBB.1.1、XBB.1.16、XBB.1.5、及び／又は XBB.1.9.1 の）を、 $10 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で中和する。

【0232】

いくつかの実施形態では、ポリペプチド（例えば、全長 IgG1 抗体）は、ヒト細胞の SARS-CoV-2（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カッパ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又は オミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1.1、B.1.1.1、B.1.1.529、B.1.1.7、B.1.177、B.1.2、B.1.351、B.1.427/429、B.1.525、B.1.526、B.1.533、B.1.617.1、B.1.617.2、B.1.621、BA.1、BA.1.1、BA.1.15、BA.1.17.2、BA.2、BA.2+P1162L、及び BA.2+P1162S、BA.2.3.20、BA.2.10、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、BA.4/5、BA.4/5+K444T、BA.4.6、BA.5、BA.5.2.6、BA.5.8、BF.7、BF.11、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、C.37、CH.1.1、CH.1.1.1、D.2、GA.5、GR/484A、P.1、P.1.17、P.1.10、P.2、P.3、Q.3、Q.4、Q.7、XBB、XBB.1.1、XBB.1.16、XBB.1.5、及び／又は XBB.1.9.1 の）感染を、約 $25,000 \text{ ng/mL}$ 以下の IC_{50} 、例えば、約 $20,000 \text{ ng/mL}$ 、 $15,000 \text{ ng/mL}$ 、 $10,000 \text{ ng/mL}$ 、 $5,000 \text{ ng/mL}$ 、 $2,500 \text{ ng/mL}$ 、 $1,000 \text{ ng/mL}$ 、 750 ng/mL 、 500 ng/mL 、 250 ng/mL 、 100 ng/mL 、 75 ng/mL 、 50 ng/mL 、 25 ng/mL 、又は 10 ng/mL 以下、例えば、約 $10 \sim 25,000 \text{ ng/mL}$ 、 $10 \sim 20,000 \text{ ng/mL}$ 、 $25 \sim 20,000 \text{ ng/mL}$ 、 $25 \sim 15,000 \text{ ng/mL}$ 、 $50 \sim 15,000 \text{ ng/mL}$ 、 $50 \sim 10,000 \text{ ng/mL}$ 、 $75 \sim 10,000 \text{ ng/mL}$ 、 $75 \sim 5,000 \text{ ng/mL}$ 、 $100 \sim 5,000 \text{ ng/mL}$ 、 $100 \sim 2,500 \text{ ng/mL}$ 、 $250 \sim 2,500 \text{ ng/mL}$ 、 $250 \sim 1,000 \text{ ng/mL}$ 、 $500 \sim 1,000 \text{ ng/mL}$ 、又は $500 \sim 750 \text{ ng/mL}$ で中和する。

【0233】

いくつかの実施形態では、ポリペプチド（例えば、全長IgG1抗体）は、ヒト宿主細胞のSARS-CoV-2（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カッパ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1.1、B.1.1.1、B.1.1.529、B.1.1.7、B.1.177、B.1.2、B.1.351、B.1.427/429、B.1.525、B.1.526、B.1.533、B.1.617.1、B.1.617.2、B.1.621、BA.1、BA.1.1、BA.1.15、BA.1.17.2、BA.2、BA.2+P1162L、及びBA.2+P1162S、BA.2.3.20、BA.2.10、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、BA.4/5、BA.4/5+K444T、BA.4.6、BA.5、BA.5.2.6、BA.5.8、BF.7、BF.11、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、C.37、CH.1.1、CH.1.1.1、D.2、GA.5、GR/484A、P.1、P.1.17、P.1.10、P.2、P.3、Q.3、Q.4、Q.7、XBB、XBB.1.1、XBB.1.16、XBB.1.5、及び／又はXBB.1.9.1の）感染を、約50,000 ng/mL以下のIC₈₀、例えば、約25,000 ng/mL、15,000 ng/mL、10,000 ng/mL、5,000 ng/mL、2,500 ng/mL、1,000 ng/mL、750 ng/mL、500 ng/mL、250 ng/mL、100 ng/mL、75 ng/mL、50 ng/mL、25 ng/mL、又は10 ng/mL以下、例えば、約10~50,000 ng/mL、10~25,000 ng/mL、25~25,000 ng/mL、25~15,000 ng/mL、50~15,000 ng/mL、50~10,000 ng/mL、75~10,000 ng/mL、75~5,000 ng/mL、100~5,000 ng/mL、100~2,500 ng/mL、250~2,500 ng/mL、250~1,000 ng/mL、500~1,000 ng/mL、又は500~750 ng/mLで中和する。

【0234】

いくつかの実施形態では、ポリペプチド（例えば、全長IgG1抗体）は、ヒト宿主細胞のSARS-CoV-1（例えば、CoV-1及び／又はWIV1）感染を、約25,000 ng/mL以下のIC₅₀、例えば、約20,000 ng/mL、15,000 ng/mL、10,000 ng/mL、5,000 ng/mL、2,500 ng/mL、1,000 ng/mL、750 ng/mL、500 ng/mL、250 ng/mL、100 ng/mL、75 ng/mL、50 ng/mL、25 ng/mL、又は10 ng/mL以下、例えば、約10~25,000 ng/mL、10~20,000 ng/mL、25~20,000 ng/mL、25~15,000 ng/mL、50~15,000 ng/mL、50~10,000 ng/mL、75~10,000 ng/mL、75~5,000 ng/mL、100~5,000 ng/mL、100~2,500 ng/mL、250~2,500 ng/mL、250~1,000 ng/mL、500~1,000 ng/mL、又は500~750 ng/mLで中和する。

【0235】

いくつかの実施形態では、ポリペプチド（例えば、全長IgG1抗体）は、ヒト宿主細胞のSARS-CoV-1（例えば、CoV-1及び／又はWIV1）感染を、約50,000 ng/mL以下のIC₈₀、例えば、約25,000 ng/mL、15,000 ng/mL、10,000 ng/mL、5,000 ng/mL、2,500 ng/mL、1,000 ng/mL、750 ng/mL、500 ng/mL、250 ng/mL、100 ng/mL、75 ng/mL、50 ng/mL、25 ng/mL、又は10 ng/mL以下、例えば、約10~50,000 ng/mL、10~25,000 ng/mL、25~25,000 ng/mL、25~15,000 ng/mL、50~15,000 ng/mL、50~10,000 ng/mL、75~10,000 ng/mL、75~5,000 ng/mL、100~5,000 ng/mL、100~2,500 ng/mL、250~

2, 500 ng/mL、250~1, 000 ng/mL、500~1, 000 ng/mL、又は500~750 ng/mLで中和する。

【0236】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、宿主細胞（例えば、ヒト宿主細胞）のベータコロナウイルス（例えば、SARS-CoV-2）感染性を低減させる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、宿主細胞（例えば、ヒト宿主細胞）のベータコロナウイルス（例えば、SARS-CoV-2）感染性を少なくとも約10%、例えば、少なくとも約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%低減させる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ヒト細胞のベータコロナウイルス（例えば、SARS-CoV-2）感染性を少なくとも約30%低減させる。

【0237】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、宿主細胞のベータコロナウイルス（例えば、SARS-CoV-2（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カップ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1.1、B.1.1.1、B.1.1.529、B.1.1.7、B.1.177、B.1.2、B.1.351、B.1.427/429、B.1.525、B.1.526、B.1.533、B.1.617.1、B.1.617.2、B.1.621、BA.1、BA.1.1、BA.1.15、BA.1.17.2、BA.2、BA.2+P1162L、及びBA.2+P1162S、BA.2.3.20、BA.2.10、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、BA.4/5、BA.4/5+K444T、BA.4.6、BA.5、BA.5.2.6、BA.5.8、BF.7、BF.11、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、C.37、CH.1.1、CH.1.1.1、D.2、GA.5、GR/484A、P.1、P.1.17、P.1.10、P.2、P.3、Q.3、Q.4、Q.7、XBB、XBB.1.1、XBB.1.16、XBB.1.5、及び／又はXBB.1.9.1の））再感染を低減させる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、宿主細胞（例えば、ヒト宿主細胞）のベータコロナウイルス（例えば、SARS-CoV-2（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カップ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1.1、B.1.1.1、B.1.1.529、B.1.1.7、B.1.177、B.1.2、B.1.351、B.1.427/429、B.1.525、B.1.526、B.1.533、B.1.617.1、B.1.617.2、B.1.621、BA.1、BA.1.1、BA.1.15、BA.1.17.2、BA.2、BA.2+P1162L、及びBA.2+P1162S、BA.2.3.20、BA.2.10、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、BA.4/5、BA.4/5+K444T、BA.4.6、BA.5、BA.5.2.6、BA.5.8、BF.7、BF.11、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、C.37、CH.1.1、CH.1.1.1、D.2、GA.5、GR/484A、P.1、P.1.17、P.1.10、P.2、P.3、Q.3、Q.4、Q.7、XBB、XBB.1.1、XBB.1.16、XBB.1.5、及び／又はXBB.1.9.1の））再感染を、少なくとも約10%、例えば、少なくとも約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%低減させる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ヒト細胞のベータコロナウイルス（例えば、SARS-CoV-2（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、カップ、イプシロン、イータ、イオタ、ラムダ、ミュー、及び／又はオミクロン、例えば、AY.3、AY.4、AY.41、AY.44、AY.64、AY.103、B.1、B.1

10

20

30

40

50

． 1、B． 1． 1． 1、B． 1． 1． 5 2 9、B． 1． 1． 7、B． 1． 1 7 7、B． 1． 2、B． 1． 3 5 1、B． 1． 4 2 7／ 4 2 9、B． 1． 5 2 5、B． 1． 5 2 6、B． 1． 5 3 3、B． 1． 6 1 7． 1、B． 1． 6 1 7． 2、B． 1． 6 2 1、B A． 1、B A． 1． 1、B A． 1． 1 5、B A． 1． 1 7． 2、B A． 2、B A． 2 + P 1 1 6 2 L、及びB A． 2 + P 1 1 6 2 S、B A． 2． 3． 2 0、B A． 2． 1 0、B A． 2． 1 2． 1、B A． 2． 7 5、B A． 2． 7 5． 2、B A． 3、B A． 4、B A． 4／ 5、B A． 4／ 5 + K 4 4 4 T、B A． 4． 6、B A． 5、B A． 5． 2． 6、B A． 5． 8、B F． 7、B F． 1 1、B N． 1、B Q． 1、B Q． 1． 1、C． 3 7、C H． 1． 1、C H． 1． 1． 1、D． 2、G A． 5、G R／ 4 8 4 A、P． 1、P． 1． 1 7、P． 1． 1 0、P． 2、P． 3、Q． 3、Q． 4、Q． 7、X B B、X B B． 1． 1、X B B． 1． 1 6、X B B． 1． 5、及び／又はX B B． 1． 9． 1の))再感染を、少なくとも約 3 0 % 低減させる。

10

【 0 2 3 8 】

感染性又は再感染は、シュードウイルスの中和アッセイ又は生ウイルスの中和アッセイなどの技法を使用して測定することができる（例えば、その内容が、参照により本明細書に組み込まれるPinto et al., Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody, Nature 583: 290-95 (2020)を参照のこと）。キット、例えば、GenScript cPass (商標) SARS-CoV-2 中和抗体検出キットは、製造業者のプロトコルに従って使用され得る。

20

【 0 2 3 9 】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、宿主細胞（例えば、ヒト宿主細胞）のSARS-CoV-1（例えば、CoV-1及び／又はWIV1）感染性を低減させる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、宿主細胞（例えば、ヒト宿主細胞）のSARS-CoV-1（例えば、CoV-1及び／又はWIV1）感染性を、少なくとも約 1 0 %、例えば、少なくとも約 1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は9 9 %低減させる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ヒト細胞のSARS-CoV-1（例えば、CoV-1及び／又はWIV1）感染性を少なくとも約 3 0 % 低減させる。

30

【 0 2 4 0 】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、宿主細胞（例えば、ヒト宿主細胞）のSARS-CoV-1（例えば、CoV-1及び／又はWIV1）再感染を低減させる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、宿主細胞（例えば、ヒト宿主細胞）のSARS-CoV-1（例えば、CoV-1及び／又はWIV1）再感染を、少なくとも約 1 0 %、例えば、少なくとも約 1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は9 9 %低減させる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ヒト細胞のSARS-CoV-1（例えば、CoV-1及び／又はWIV1）再感染を、少なくとも約 3 0 % 低減させる。

40

【 0 2 4 1 】

いくつかの実施形態では、宿主細胞は、肺II型肺細胞、回腸吸収性腸細胞、鼻ゴブレット分泌細胞、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【 0 2 4 2 】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、例えば、親和性捕捉自己相互作用ナノ粒子分光法(AC-SINS)値によって決定される場合、参照抗体よりも弱い自己会合を有する。AC-SINS値は、ナノ粒子単独のスペクトルと比較した、コーティングされたナノ粒子の吸収スペクトルにおける最大吸光度の波長の変化である。したがって、最大吸光度の波長の変化が大きいほど、ナノ粒子上にコーティングされた抗体の自己相互作用がより多くなる。自己会合は、不十分な粘度及び不十分なPK特性と相関する、望ましくな

50

い特性である。タンパク質の自己会合を評価するための技法及びアッセイは、当該技術分野で既知である。例えば、その内容が、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる Patro & Przybycien, Biotechnol Bioeng. 52 (2) 193-203 (1996) を参照のこと。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、参照抗体よりも弱い自己会合を有する。

【0243】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23、24、又は25以下の AC-SINS 値を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約14以下の AC-SINS 値を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約8以下の AC-SINS 値を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23、24、又は25の AC-SINS 値を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約0~25、例えば、0~20、0~15、0~10、0~8、0~5、2~20、2~15、2~10、2~8、2~5、5~20、5~15、5~10、5~8、7~8、又は13~15の AC-SINS 値を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約13~14、13~15、7~9、又は7~8の AC-SINS 値を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約8又は14の AC-SINS 値を有する。

【0244】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、参照抗体と比較して、改善された開発可能性（例えば、低減した AC-SINS）を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドの自己会合は、参照抗体のそれよりも少なくとも約10%低く、例えば、参照抗体のそれよりも少なくとも約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%低い。いくつかの実施形態では、ポリペプチドの自己会合は、参照抗体のそれよりも少なくとも約30%低い。

【0245】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドの自己会合は、参照抗体のその約90%未満、例えば、参照抗体のその約85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、又は1%未満である。

【0246】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドの自己会合は、参照抗体のそれと比較して約1~90%、例えば、参照抗体のそれと比較して約2~90%、2~85%、3~85%、3~80%、4~80%、4~75%、5~75%、5~70%、6~70%、6~65%、7~65%、7~60%、8~60%、8~55%、9~55%、9~50%、10~50%、10~45%、15~45%、15~40%、20~40%、20~35%、25~35%、又は25~30%である。

【0247】

いくつかの実施形態では、参照抗体と比較した自己会合の低減は、少なくとも約10%、例えば、少なくとも約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%である。

【0248】

融合タンパク質

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ペプチドのうちの1つ以上を含む融合タンパク質を提供する。

【0249】

「融合タンパク質」という用語は、合成、半合成、又は組換えの単一タンパク質分子を指す。融合タンパク質は、共有結合（例えば、ペプチド結合）によって付着される2つ以上の異なるタンパク質及び／又はポリペプチドの全て又は一部を含み得る。例えば、融合タンパク質は、本明細書に開示される全長ポリペプチド（例えば、全抗体）又はその断片（例えば、抗体の抗原結合断片）を含み得る。異種パートナーは、全長タンパク質又はその断片（例えば、切断型タンパク質）であり得る。

【0250】

融合タンパク質は、当該技術分野で周知のルーチンの方法及び試薬を使用して、組換え的に又は合成的に産生され得る。例えば、本明細書に開示される融合タンパク質は、当該技術分野で既知の方法に従って、好適な宿主細胞（例えば、細菌）において組換え的に産生することができる。例えば、Current Protocols in Molecular Biology, Second Edition, Ausubel et al. eds., John Wiley & Sons, 1992、及びMolecular Cloning: a Laboratory Manual, 2nd edition, Sambrook et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Pressを参照のこと。例えば、本明細書に記載の融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子を導入し、好適な宿主細胞（例えば、E. coli）において発現させることができ、発現される融合タンパク質は、ルーチンの方法及び容易に入手可能な試薬を使用して、宿主細胞（例えば、封入体内）から単離／精製することができる。例えば、異なるタンパク質配列（例えば、光応答性ドメイン、異種ペプチド構成要素）をコードするDNA断片は、従来の技法に従って、インフレーションと一緒にライゲーションされ得る。別の実施形態では、融合遺伝子は、自動DNA合成機を含む従来の技法によって合成され得る。いくつかの実施形態では、核酸断片のPCR増幅は、その後アニーリングされ、再増幅されてキメラ核酸配列を生成することができる2つの連続した核酸断片の間に相補的なオーバーハングを生じさせるアンカープライマーを使用して、実施することができる（Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, 1992を参照のこと）。

【0251】

核酸、ベクター、宿主細胞

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ペプチド又は融合タンパク質のうちのいずれか1つをコードする1つ以上のポリヌクレオチド（例えば、DNA、RNA、又はいずれかの類似体、例えば、1つ以上の改変されたヌクレオチドを任意選択で含む；ポリヌクレオチドは、直鎖又は環状、例えば、直鎖又は環状RNAであり得る）を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチド又は融合タンパク質は、単一ポリヌクレオチドによってコードされる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチド又は融合タンパク質は、複数のポリヌクレオチドによってコードされる。

【0252】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、選択された宿主細胞に対してコドン最適化されているヌクレオチド配列を含む。

【0253】

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うちのいずれか1つ以上を含むベクター（例えば、ウイルス送達ベクターを含む発現ベクター）を提供する。

【0254】

「発現ベクター」という用語は、発現ベクターが好適な発現宿主細胞に形質転換されると、1つ以上のタンパク質が発現され得る複製可能な核酸を指す。

【0255】

いくつかの実施形態では、ベクター（例えば、発現ベクター）は、ポリヌクレオチドに作動可能に連結された発現制御ポリヌクレオチド配列、選択可能マーカーをコードするポ

リヌクレオチド配列、又はその両方を含む。いくつかの実施形態では、発現制御ポリヌクレオチド配列は、プロモーター配列、エンハンサー配列、又はその両方を含む。いくつかの実施形態では、発現制御ポリヌクレオチド配列は、誘導性プロモーター配列を含む。「プロモーター」という用語は、RNAポリメラーゼが遺伝子に結合し、遺伝子の転写を開始するDNAの領域を指す。「作動可能に連結された」という用語は、核酸が、それが連結されているエレメント（例えば、プロモーター）の制御下で核酸の発現を可能にするような様式で、組換えポリヌクレオチド、例えば、ベクター内に配置されることを意味する。「選択可能マーカーエレメント」という用語は、人工的な選択に好適な形質を付与するエレメントである。選択可能マーカーエレメントは、陰性又は陽性選択可能マーカーであり得る。

10

【0256】

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又は発現ベクターのうちのいずれか1つ以上を含む発現宿主細胞を提供する。

【0257】

「発現宿主細胞」という用語は、ベクターを受容し、維持し、複製し、及び／又は増幅するのに有用な細胞を指す。

【0258】

発現宿主細胞の非限定的な例としては、ハイブリドーマ細胞などの哺乳動物細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、COS細胞、ヒト胎児腎臓（HEK）、*Pichia pastoris*細胞などの酵母細胞、又はDH5 α などを含む*E. coli*などの細菌細胞が挙げられる。

20

【0259】

組成物

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ペプチド又は融合タンパク質のうちのいずれか1つを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、医薬組成物である。

【0260】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、医薬組成物）は、薬学的に許容されるキャリア、賦形剤、安定剤、希釈剤、又は増強剤を含む（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)）。好適な薬学的に許容されるキャリア、賦形剤、又は安定剤は、用いる投与量及び濃度でレシipientに対して無毒である。薬学的に許容されるキャリア、賦形剤、安定剤、希釈剤、又は増強剤の非限定的な例としては、緩衝液（例えば、リン酸、クエン酸、ヒスチジン）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸又はメチオニン）、保存剤、タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン）、親水性ポリマー、アミノ酸、炭水化物（例えば、単糖、二糖、グルコース、マンノース、又はデキストリン）、キレート剤（例えば、EDTA）、糖（例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、又はソルビトール）、塩形成対イオン（例えば、ナトリウム）、金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）、非イオン性界面活性剤（例えば、Tween（登録商標）、PLURONICS（商標）、及びポリエチレングリコール（PEG）が挙げられる。

30

40

【0261】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物（例えば、医薬組成物）は、好適な投与スケジュール及び経路用に製剤化される。投与経路の非限定的な例としては、経口、直腸、粘膜、静脈内、筋肉内、皮下、及び局所などが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物（例えば、医薬組成物）は、水溶液又は乾燥製剤（例えば、凍結乾燥）の形態で保存される。

【0262】

いくつかの実施形態では、組成物は、注入（例えば、静脈内注入）によって投与されるように製剤化される。

50

【0263】

いくつかの実施形態では、組成物は、併用療法として第2の治療剤とともに投与されるように製剤化される。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、本明細書に記載のポリペプチドのうちのいずれか1つである。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、バムラニビマブ、エテセビマブ、カシリビマブ、イムデビマブ、シルガビマブ、チキサゲビマブ、AZD7442（チキサゲビマブーシルガビマブ）、レグダンビマブ（Regdanvimab）、ソトロビマブを含む。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、ソトロビマブを含む。

【0264】

使用方法

いくつかの実施形態では、本開示は、薬学的に許容されるキャリアと、活性成分として、本明細書に記載のポリペプチド又は融合タンパク質のうちのいずれか1つとを含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるSARS-CoV-2感染を中和する方法を提供する。

【0265】

いくつかの実施形態では、対象におけるSARS-CoV-2感染の可能性は、少なくとも約10%、例えば、少なくとも約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%低減される。

【0266】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドの存在下での対象におけるSARS-CoV-2感染の可能性は、ポリペプチドの非存在下での可能性に対して約1~90%、例えば、約2~90%、2~85%、3~85%、3~80%、4~80%、4~75%、5~75%、5~70%、6~70%、6~65%、7~65%、7~60%、8~60%、8~55%、9~55%、9~50%、10~50%、10~45%、15~45%、15~40%、20~40%、20~35%、25~35%、又は25~30%である。

【0267】

「対象」及び「患者」という用語は、本明細書に開示される方法に従って治療される動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）を指すために、本明細書で互換的に使用される。本明細書に記載の方法に従って治療される対象は、特定の症状（例えば、COVID-19）を有すると診断された対象、又はそのような症状を発症するリスクがある対象であってもよい。診断は、当該技術分野で既知の任意の方法又は技法によって実施され得る。当業者は、本開示に従って治療される対象が、疾患又は症状に関連する1つ以上のリスク因子の存在によって、リスクのあるものとして、標準試験に供されてもよく、又は検査なしで特定されてもよいということを理解するであろう。

【0268】

いくつかの実施形態では、対象は、COVID-19を有する（例えば、検査によって、例えば、PCR又は迅速検査によって確認される）か、又はそれを有することが疑われる。いくつかの実施形態では、対象は、COVID-19を有する。いくつかの実施形態では、対象は、COVID-19と診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、COVID-19を発症するリスクがある。

【0269】

いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、対象は、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウマ、ブタ、ヒツジ、ウシ、チンパンジー、マカク、カニクイザル、及びヒトからなる群から選択される哺乳動物である。いくつかの実施形態では、対象は、霊長類である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【0270】

いくつかの実施形態では、対象は、心疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は

10

20

30

40

50

、先天性心疾患、冠動脈疾患、高血圧性心疾患、炎症性心疾患、肺性心疾患、リウマチ性心疾患、弁膜性心疾患、心筋症、心不全、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される心疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、うっ血性心不全を有する。いくつかの実施形態では、対象は、心内膜炎、心肥大、心筋炎、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される炎症性心疾患を有する。

【0271】

いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病を有する。

【0272】

いくつかの実施形態では、対象は、肺疾患を有する。肺疾患の非限定的な例としては、急性呼吸窮迫症候群、喘息、気管支炎、COPD、肺気腫、肺腫瘍、胸膜腔疾患（例えば、胸膜中皮腫又は緊張性気胸）、肺血管疾患（例えば、塞栓、浮腫、動脈性高血圧、又は出血）、気道感染症（例えば、肺炎又は他の上気道若しくは下気道感染症）が挙げられる。

10

【0273】

いくつかの実施形態では、対象は、タバコ喫煙者である。

【0274】

いくつかの実施形態では、対象は、免疫機能が低下している（例えば、基礎障害を有するか、又は免疫抑制療法を受けている）。

【0275】

いくつかの実施形態では、対象は、40歳以上、例えば、少なくとも45、50、55、60、65、70、75、80、85、90歳である。

20

【0276】

「治療有効量」、「有効量」、又は「有効投与量」は、所望の治療結果（例えば、治療、治癒、生理学的応答又は症状の阻害又は改良、感染性の低減、曝露時の感染の低減、予防、ウイルス量の低減など）を達成するのに必要な投与量及び期間で有効な量である。治療効果は、1用量の投与によって必ずしも生じるわけではなく、一連の用量の投与後のみ生じる場合もある。したがって、治療有効量は、1つ以上の投与で投与してもよい。治療有効量は、哺乳動物の疾患状態、年齢、性別、及び体重、投与様式、並びに個体において所望の応答を誘発する治療薬又は治療薬の組み合わせの能力などの要因に応じて変動する可能性がある。

30

【0277】

投与される薬剤の有効量は、本明細書に提供されるガイダンス及び当該技術分野で既知の他の方法を使用して、通常、技能の臨床医によって決定することができる。関連する要因としては、所与の薬剤、医薬製剤、投与経路、疾患又は障害の種類、治療される対象又は宿主のアイデンティティ（例えば、年齢、性別、体重）などが挙げられる。例えば、好適な投与量は、治療当たり約0.001mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.01mg/kg～約1mg/kg体重であり得る。特定の薬剤、対象、及び疾患の投与量を決定することは、当業者の能力の範囲内に十分にある。好ましくは、投与量は、有害な副作用を引き起こさないか、又は最小限の有害な副作用を生じる。

40

【0278】

所望の応答又は所望の結果としては、細胞レベル、組織レベル、又は臨床結果での効果が挙げられる。したがって、「治療有効量」又はその同義語は、それが適用される文脈に依存する。例えば、いくつかの実施形態では、組成物の投与なしに得られる応答と比較して、治療及び／又は予防応答を達成するのに十分な組成物の量である。いくつかの実施形態では、対照と比較して、対象における有益又は所望の結果をもたらす量である。本明細書で定義される場合、本明細書に開示される組成物の治療有効量は、当該技術分野で既知のルーチンの方法によって、当業者によって容易に決定され得る。投与量レジメン及び投与経路は、最適な治療応答を提供するように調整されてもよい。

【0279】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、予防療法のために使用される。いくつかの実施形態では、有効投与量は、対象がSARS-CoV-2に感染するのを予防するのに十分である。

【0280】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、SARS-CoV-2感染症を治療するために使用される。

「治療すること」又は「治療」という用語は、本明細書に例示される特定の適応症などの疾患、病理学的症状、感染症、又は障害を改善、改良、安定化（すなわち、悪化しない）、予防、又は治療することを意図した対象の医学的管理を指す。この用語には、能動的治療（疾患、病理学的症状、感染症、又は障害を改善するための治療）、原因治療（関連する疾患、病理学的症状、感染症、又は障害の原因に向けた治療）、緩和的治療（症候の緩和のために設計された治療）、予防的（preventative）（例えば、予防的（prophylactic））治療（関連する疾患、病理学的症状、感染症、又は障害の発症を最小化又は部分的に若しくは完全に阻害するための治療）、及び支持的治療（別の療法を補完するために用いられる治療）が含まれる。治療はまた、検出可能であるか検出不可能であるかにかかわらず、疾患又は症状の程度の減少、疾患又は症状の拡大の防止、疾患又は症状の進行の遅延又は減速、疾患又は症状の改良又は緩和、及び寛解（部分的な又は完全な）を含む。疾患又は症状を「改良すること」又は「緩和すること」とは、治療がない場合の程度又は時間経過と比較して、疾患、障害、若しくは症状の程度及び／若しくは望ましくない臨床症状が減少し、及び／又は進行の時間経過が遅延若しくは延長されることを意味する。「治療」はまた、治療を受けていない場合に予想される生存と比較して、生存を延長することを意味し得る。治療を必要とするものとしては、既に症状、感染症、若しくは障害を有するもの、並びに症状若しくは障害を有する傾向があるもの、又は症状、感染症、若しくは障害が予防されるべきものが含まれる。

【0281】

いくつかの実施形態では、有効投与量は、対象におけるウイルス量を低減させるのに十分である。いくつかの実施形態では、ウイルス量の低減は、少なくとも約10%、例えば、少なくとも約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%である。いくつかの実施形態では、ウイルス量の低減は、約10~99%、例えば、約10~98%、15~98%、15~97%、20~97%、20~96%、25~96%、25~95%、30~95%、30~94%、35~94%、35~93%、40~93%、40~92%、45~92%、45~91%、50~91%、50~90%、55~90%、55~85%、60~85%、60~80%、65~80%、65~75%、又は70~75%である。

【0282】

いくつかの実施形態では、有効投与量は、ウイルスの、その標的タンパク質、標的細胞、又はその両方への結合を阻害するのに十分である。いくつかの実施形態では、結合の低減は、少なくとも約10%、例えば、少なくとも約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%である。いくつかの実施形態では、結合の低減は、約10~99%、例えば、約10~98%、15~98%、15~97%、20~97%、20~96%、25~96%、25~95%、30~95%、30~94%、35~94%、35~93%、40~93%、40~92%、45~92%、45~91%、50~91%、50~90%、55~90%、55~85%、60~85%、60~80%、65~80%、65~75%、又は70~75%である。

【0283】

いくつかの実施形態では、有効投与量は、ウイルスが媒介する標的細胞との融合を阻害するのに十分である。いくつかの実施形態では、融合の低減は、少なくとも約10%、例

例えば、少なくとも約 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は 99% である。いくつかの実施形態では、融合の低減は、約 10~99%、例えば、約 10~98%、15~98%、15~97%、20~97%、20~96%、25~96%、25~95%、30~95%、30~94%、35~94%、35~93%、40~93%、40~92%、45~92%、45~91%、50~91%、50~90%、55~90%、55~85%、60~85%、60~80%、65~80%、65~75%、又は 70~75% である。

【0284】

いくつかの実施形態では、有効投与量は、細胞感染性に必要なウイルスエンベロープタンパク質のコンフォメーション変化を干渉するのに十分である。

10

【0285】

本明細書に記載の治療剤は、化合物及び治療される特定の疾患に応じて、例えば、経口、食事、局所、経皮、直腸、非経口（例えば、動脈内、静脈内、筋肉内、皮下注射、皮内注射）、静脈内注入、及び吸入（例えば、気管支内、鼻腔内、又は経口吸入、鼻腔内滴下）投与経路を含む、様々な投与経路を介して投与され得る。投与は、示されるように局所又は全身であり得る。好ましい投与様式は、選択される特定の化合物に応じて変動し得る。

【0286】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチド、組成物、又は医薬組成物は、単剤療法として対象に投与される。

20

【0287】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチド、組成物、又は医薬組成物は、1つ以上の追加の治療剤（例えば、1つ以上の追加の治療剤と同時に又は逐次的に）又は予防剤（例えば、1つ以上の予防剤と同時に又は逐次的に）と組み合わせて、対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に開示されるポリペプチド、組成物、又は医薬組成物を投与される前に、1つ以上の治療剤で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本明細書に開示されるポリペプチド、組成物、又は医薬組成物の投与と同時に、又はそれに続いて、治療有効量の1つ以上の追加の治療薬を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本明細書に開示されるポリペプチド、組成物、又は医薬組成物の投与の前、それと同時に、又はそれに続いて、治療有効量の1つ以上の予防剤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、治療剤又は予防剤を以前に受けた。いくつかの実施形態では、対象は、SARS-CoV-2などのベータコロナウイルスに以前に感染した。

30

【0288】

追加の治療剤の非限定的な例としては、抗生物質（例えば、アジスロマイシン）、抗体又はそれらの抗原結合断片（例えば、他のSARS-CoV-2結合抗体又は抗原結合断片）、抗マラリア剤（例えば、クロロキン又はヒドロキシクロロキン）、抗ウイルス剤（例えば、モルヌピラビル（LAGEVRIO、Merck）、PF-07817883（Pfizer）、STI-1558（Sorrento Therapeutics）、PBI-0451（Pardes Biosciences）、EDP-235（Enanta Pharmaceuticals）、ファビピラビル、ロピナビル、及び／又はリトナビル）、サイトカイン（例えば、インターフェロンベータ-1aなどの1型インターフェロン）、ヌクレオチド類似体（例えば、レムデシビル）、プロテアーゼ阻害剤（例えば、ダノプレビル）、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤（例えば、ACE2阻害剤又はアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB））が挙げられる。

40

【0289】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、モルヌピラビル（LAGEVRIO、Merck）、PF-07817883（Pfizer）、STI-1558（Sorren

50

to Therapeutics)、PBI-0451 (Pardes Biosciences)、EDP-235 (Enanta Pharmaceuticals)、アマンタジン、ファビピラビル、ロピナビル、オセルタミビル (タミフル)、プレコナリル、リマンタジン、リトナビル、SARS-CoV-2 に対するアンチセンス RNA、SARS-CoV-2 に対する siRNA、追加の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0290】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、モルヌピラビル (LAGEVRIO、Merck)、PF-07817883 (Pfizer)、STI-1558 (Sorrento Therapeutics)、PBI-0451 (Pardes Biosciences)、EDP-235 (Enanta Pharmaceuticals)、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

10

【0291】

いくつかの実施形態では、追加の抗 SARS-CoV-2 抗体は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の S1 ドメインを標的とする。いくつかの実施形態では、追加の抗 SARS-CoV-2 抗体は、S1 ドメインのクラス 4 領域を標的とする。いくつかの実施形態では、追加の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体は、SARS-CoV-2 の S1 ドメインの RBD (例えば、RBD クラス 1、2、3、又は 4 のエピトープ) を標的とする。いくつかの実施形態では、追加の抗 SARS-CoV-2 抗体は、RBD ドメインのクラス 3 領域を標的とする。いくつかの実施形態では、追加の抗 SARS-CoV-2 抗体は、S1 ドメインの N 末端ドメイン (NTD) 非スーパーサイト領域を標的とする。いくつかの実施形態では、追加の抗 SARS-CoV-2 抗体は、S1 ドメインの SD1 領域を標的とする。

20

【0292】

いくつかの実施形態では、追加の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の S2 ドメインを標的とする (例えば、結合する)。いくつかの実施形態では、追加の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体は、中和モノクローナル抗体 (例えば、本明細書に記載されるか、又はそうでなければ当該技術分野で既知の中和アッセイを使用して決定される) である。抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の非限定的な例としては、バムラニビマブ (LY-CoV555 又は LY3819253)、エテセビマブ (LY-CoV016 又は LY3832479)、ベブテロビマブ (LY-CoV1404、LY3853113)、カシリビマブ (REGN10933)、イムデビマブ (REGN10987)、シルガビマブ、チキサゲビマブ、AZD7442/エバシエルド (チキサゲビマブ-シルガビマブ)、レグダンビマブ、ソトロビマブ (Vir Biotechnology, Inc.)、ADG20 (Adagio Therapeutics, Inc.)、エンソビベブ (MP0420) (DARPin, Novartis)、P2G3 (Aerium Tx)、及び S2X259 (Tortorici MA, et al. Broad sarbecovirus neutralization by a human monoclonal antibody. Nature. 2021 Sep; 597 (7874): 103-108. doi: 10.1038/s41586-021-03817-4. Epub 2021 Jul 19 PMID: 34280951) が挙げられる。抗 SARS-CoV-2 抗体の追加の例としては、それらの内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 11, 168, 128 号、米国特許第 11, 192, 940 号、WO2022/010912 A1、WO2022/010921 A1、WO2022/047033 A1、WO2021/173753 A1、WO2021/158521 A1、WO2021/203053 A1、WO2021/211775 A1、WO2021/226560 A1 に記載されているものが挙げられる。抗 SARS-CoV-2 抗体の更なる例は、www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products

30

40

50

／anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodiesに提供されている。

【0293】

いくつかの実施形態では、対象は、（例えば、有効量の）S2X259又はそのバリエーションなどの1つ以上のRBDクラス4の抗体（又はそれらの抗原結合断片）で（事前に、同時に、又は逐次的に）更に治療される。SARS-CoV-2 RBDクラス4の抗体の追加の例としては、例えば、RBDクラス4のmAb-1a、RBDクラス4のmAb-1b、RBDクラス4のmAb-1c、RBDクラス4のmAb-1d、RBDクラス4のmAb-2a、RBDクラス4のmAb-2b、RBDクラス4のmAb-2c、RBDクラス4のmAb-2d、RBDクラス4のmAb-3a、RBDクラス4のmAb-3b、RBDクラス4のmAb-3c、及びRBDクラス4のmAb-3dとして本明細書に記載されているもの（それぞれ、本明細書の表10及び11のVH及びVL配列を有する）、並びに米国特許出願第63／424,947号（2022年11月13日出願された）、同第63／383,699号（2022年11月14日出願された）、同第63／480,919号（2023年1月20日出願された）、及び同第63／492,211号（2023年3月24日出願された）に記載されているものが挙げられ、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、対象は、（例えば、有効量の）S2X259で治療される。

10

【0294】

いくつかの実施形態では、対象は、例えば、ソトロビマブ、ベブテロビマブ、AZD1061、P2G3、及びエバシールドのうちの1つ以上などの1つ以上のSARS-CoV-2 RBDクラス3の抗体（又はそれらの抗原結合断片）で（事前に、同時に、又は逐次的に）更に治療される。いくつかの実施形態では、対象は、（例えば、有効量の）ベブテロビマブで治療される。いくつかの実施形態では、対象は、（例えば、有効量の）エバシールドで治療される。いくつかの実施形態では、対象は、（例えば、有効量の）チキサゲビマブで治療される。いくつかの実施形態では、対象は、（例えば、有効量の）シルガビマブで治療される。

20

【0295】

いくつかの実施形態では、対象は、C1520及びC1717などの1つ以上のSARS-CoV-2 N末端ドメイン（NTD）非スーパーサイト抗体（又はそれらの抗原結合断片）で（事前に、同時に、又は逐次的に）更に治療される。

30

【0296】

いくつかの実施形態では、対象は、S3H3及びP008_60などの1つ以上のSARS-CoV-2 SD1抗体（又はそれらの抗原結合断片）で（事前に、同時に、又は逐次的に）更に治療される。

【0297】

いくつかの実施形態では、ACE2阻害剤は、ACE2に対するRNAi、ACE2に対するsiRNA、ACE2のCRISPRベースの阻害剤、可溶性ACE2、可溶性ACE2バリエーション、抗ACE2抗体、ワクチン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗生物質は、アジスロマイシンである。いくつかの実施形態では、抗マラリア剤は、クロロキン又はヒドロキシクロロキンを含む。いくつかの実施形態では、ワクチンは、核酸ワクチン又は不活化ウイルスワクチンである。いくつかの実施形態では、ワクチンは、mrna-1273、BNT162、INO-4800、AZD1222、Ad5-nCoV、PiCoVacc、NVX-CoV2373、JNJ-78436735、又はそれらの組み合わせである。

40

【0298】

2つ以上の治療剤の投与は、薬学的組み合わせなどの実質的に同時の様式での治療剤の共投与を包含する。いくつかの実施形態では、そのような投与は、複数の容器、又は各治療剤に対して別個の容器（例えば、カプセル、粉末、及び液体）での共投与を包含する。そのような投与はまた、ほぼ同じ時間又は異なる時間のいずれかで、逐次的な様式での各

50

種の治療剤の使用を包含する。本明細書に記載の組成物及び第2の治療剤は、同じ投与経路を介して、又は異なる投与経路を介して投与され得る。

【0299】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬学的に許容されるキャリアと、活性成分として、本明細書に記載のポリペプチド又は融合タンパク質のうちのいずれか1つとを含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるSARS-CoV-2感染を予防する方法を提供する。

【0300】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬学的に許容されるキャリアと、活性成分として、本明細書に記載の任意のポリペプチド又は融合タンパク質とを含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるSARS-CoV-2感染を治療する方法を提供する。

【0301】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬学的に許容されるキャリアと、活性成分として、本明細書に記載の任意のポリペプチド又は融合タンパク質とを含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるSARS-CoV-2のウイルス量を低減させる方法を提供する。

【0302】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的細胞を、有効量の本明細書に記載の任意のポリペプチド又は融合タンパク質と接触させることを含む、標的細胞に対するSARS-CoV-2の結合を阻害する方法を提供する。

【0303】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的細胞を、有効量の本明細書に記載の任意のポリペプチド又は融合タンパク質と接触させることを含む、標的細胞上の標的タンパク質に対するSARS-CoV-2の結合を阻害する方法を提供する。

【0304】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的細胞を、有効量の本明細書に記載の任意のポリペプチド又は融合タンパク質と接触させることを含む、ウイルスが媒介する標的細胞との融合を阻害する方法を提供する。

【0305】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語、表記法、及び他の科学用語又は用語は、本開示が関連する技術分野の技術者によって一般的に理解される意味を有することが意図される。いくつかの場合では、一般的に理解される意味を有する用語は、明瞭さ及び／又は容易に参照するために本明細書に定義され、そのような定義を本明細書に含めることは、必ずしも当該技術分野で一般的に理解されるものとの実質的な違いを表すと解釈されるべきではない。一般的に使用される辞書において定義されるものなどの用語は、関連技術の文脈及び／又は別途本明細書に定義されるようなそれらの意味と一致する意味を有すると解釈されるべきであることが更に理解されるであろう。

【0306】

本明細書で使用される用語は、単に特定の実施形態を記載する目的のためであり、限定することが意図されない。

【0307】

本明細書で使用される場合、不定冠詞「a」、「an」、及び「the」は、文脈が別途明らかに示さない限り、複数の参照物を含むと理解されるべきである。

【0308】

文脈が別途必要としない限り、本明細書全体で、かつ以下の特許請求の範囲において、「含む (comprise)」という単語、並びに「含む (comprises)」又は「含む (comprising)」などの変形語は、例えば、述べられた要素若しくは工程、又は要素若しくは工程の群の包含を意味するが、任意の他の要素若しくは工程、又は要素若しくは工程の群の除外を意味するものではないことが理解されるであろう。本明細

10

20

30

40

50

書で使用される場合、「含む (comprising)」という用語は、「含有する (containing)」又は「含む (including)」という用語で置換することができる。

【0309】

本明細書で使用される場合、「からなる」は、特許請求の範囲の要素で特定されていないあらゆる要素、工程、又は成分を除外する。本明細書で使用される場合、「から本質的になる」は、特許請求の範囲の基本的かつ新規特徴に実質的に影響を及ぼさない材料又は工程を除外しない。本明細書に開示される態様又は実施形態の文脈で本明細書で使用される場合はいつでも、「含む (comprising)」、「含有する (containing)」、「含む (including)」、及び「有する (having)」という用語のいずれかは、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される範囲を変動させるために「からなる (consisting of)」又は「から本質的になる」という用語と置き換えられる場合がある。

10

【0310】

本明細書で使用される場合、「及び／又は (and/or)」という複数の列挙される要素の間の接続用語は、個々の選択肢及び組み合わせられた選択肢の両方を包含すると理解される。例えば、2つの要素が「及び／又は」によって結合される場合、第1の選択肢は、第2の要素を伴わない第1の要素の適用可能性を指す。第2の選択肢は、第1の要素を伴わない第2の要素の適用可能性を指す。第3の選択肢は、第1及び第2の要素の一緒での適用可能性を指す。これらの選択肢のうちのいずれか1つは、当該意味の範囲内にあると理解され、したがって、本明細書で使用される「及び／又は」という用語の要件を満たす。選択肢のうちの2つ以上の同時適用可能性はまた、当該意味の範囲内にあると理解され、したがって、「及び／又は」という用語の要件を満たす。

20

【0311】

リストが提示される場合、別途明記しない限り、そのリストの各個々の要素、及びそのリストの全ての組み合わせは、別個の実施形態であることを理解されたい。例えば、「A、B、又はC」として提示される実施形態のリストは、実施形態「A」、「B」、「C」、「A又はB」、「A又はC」、「B又はC」、又は「A、B、又はC」を含むものとして解釈されるべきである。本出願におけるいくつかのパラメータを記載している全ての数値境界（例えば、「約」、「少なくとも」、「未満 (less than)」、「未満 (fewer than)」、及び「超 (more than)」）については、その記載は必然的に、列挙される値を境界とする任意の範囲も包含する。したがって、例えば、「少なくとも1、2、3、4、又は5」という記載は、とりわけ、1～2、1～3、1～4、1～5、2～3、2～4、2～5、3～4、3～5、及び4～5などの範囲も記載する。

30

【0312】

本出願で使用される見出しは、便宜上のものに過ぎず、本出願の解釈には影響を及ぼさない。

【0313】

本発明によって提供される態様又は実施形態の各々の好ましい特徴は、本発明の他の態様又は実施形態の全てに、変更するべきは変更して、適用可能であり、限定されないが、従属クレームによって例示され、本発明の特定の実施形態及び態様（実施例を含む）の個々の特徴（例えば要素（数値範囲及び例示的な実施形態を含む））の組み合わせと入れ替えも包含する。例えば、実施例に例示される特定の実験パラメータは、本発明から逸脱することなく、断片的に、特許請求される本発明における使用に適合させることができる。例えば、開示される材料について、これらの化合物の様々な個別的及び集合的組み合わせ及び入れ替えの各々の具体的な言及は、明示的に開示されていない場合があるが、各々は、本明細書に具体的に企図及び記載される。したがって、要素A、B、及びCのクラス、並びに要素D、E、及びFのクラスが開示され、かつ要素A～Dの組み合わせの例が開示される場合、各々が個別に例示されていなくても、各々が個別的にかつ集合的に企図され

40

50

る。したがって、この例では、組み合わせ A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E、及び C-F の各々が、具体的に企図されており、A、B、及び C；D、E、及び F；並びに例示的な組み合わせ A-D の開示から、それらが開示されているとみなされるべきである。同様に、これらの任意のサブセット又は組み合わせも、具体的に企図され、開示されている。したがって、例えば、A-E、B-F、及び C-E の部分群が、具体的に企図されており、A、B、及び C；D、E、及び F；並びに例示的な組み合わせ A-D の開示から、それらが開示されているとみなされるべきである。この概念は、主題の組成物の要素及び組成物を作製又は使用する工程を含む、本出願の全ての態様に適用される。

【0314】

10

本発明の前述の態様は、本明細書の教示に従って当業者によって認識されるように、従来技術に対して新規であり、非自明である限り、任意の組み合わせ又は入れ替えで特許請求され得、よって、要素が、当業者に既知の 1 つ以上の参考文献に記載されている限り、とりわけ、特徴又は特徴の組み合わせの否定的但し書き又は免責によって、特許請求される本発明から除外される可能性がある。

実施形態

1. ベータコロナウイルスのスパイク糖タンパク質の S2 ドメインに特異的に結合するポリペプチドであって、以下から選択される 1 つ以上の特性を有する、ポリペプチド：

複数の既知及び予測されるベータコロナウイルスに対する広範な中和活性、

複数のベータコロナウイルスにわたって高度に保存されている S2 ドメインのエピトープに対する結合親和性、並びに

20

潜在的に新興するベータコロナウイルスのエスケープバリエーションに対する阻害活性。

2. 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 のスパイク糖タンパク質 (SARS-CoV-2 スパイク) に特異的に結合するポリペプチドであって、以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体のパラトープに実質的に類似するパラトープを含む、ポリペプチド：

配列番号 4 及び配列番号 51 (AB-1)、

配列番号 5 及び配列番号 52 (AB-2)、

配列番号 6 及び配列番号 53 (AB-3)、

配列番号 7 及び配列番号 54 (AB-4)、

配列番号 8 及び配列番号 51 (AB-5)、

30

配列番号 9 及び配列番号 55 (AB-6)、

配列番号 10 及び配列番号 56 (AB-7)、

配列番号 11 及び配列番号 57 (AB-8)、

配列番号 12 及び配列番号 58 (AB-9)、

配列番号 13 及び配列番号 59 (AB-10)、

配列番号 14 及び配列番号 60 (AB-11)、

配列番号 15 及び配列番号 56 (AB-12)、

配列番号 16 及び配列番号 51 (AB-13)、

配列番号 10 及び配列番号 50 (AB-14)、

配列番号 17 及び配列番号 61 (AB-15)、

40

配列番号 18 及び配列番号 62 (AB-16)、

配列番号 6 及び配列番号 63 (AB-17)、

配列番号 19 及び配列番号 64 (AB-18)、

配列番号 4 及び配列番号 61 (AB-19)、

配列番号 20 及び配列番号 61 (AB-20)、

配列番号 21 及び配列番号 65 (AB-21)、

配列番号 22 及び配列番号 66 (AB-22)、

配列番号 4 及び配列番号 67 (AB-23)、

配列番号 23 及び配列番号 56 (AB-24)、

配列番号 24 及び配列番号 68 (AB-25)、

50

配列番号 25 及び配列番号 51 (AB-26)、
 配列番号 26 及び配列番号 56 (AB-27)、
 配列番号 27 及び配列番号 61 (AB-28)、
 配列番号 28 及び配列番号 56 (AB-29)、
 配列番号 28 及び配列番号 69 (AB-30)、
 配列番号 29 及び配列番号 70 (AB-31)、
 配列番号 30 及び配列番号 71 (AB-32)、
 配列番号 31 及び配列番号 72 (AB-33)、
 配列番号 32 及び配列番号 67 (AB-34)、
 配列番号 33 及び配列番号 56 (AB-35)、
 配列番号 34 及び配列番号 73 (AB-36)、
 配列番号 35 及び配列番号 51 (AB-37)、
 配列番号 36 及び配列番号 56 (AB-38)、
 配列番号 37 及び配列番号 63 (AB-39)、
 配列番号 38 及び配列番号 69 (AB-40)、
 配列番号 39 及び配列番号 74 (AB-41)、
 配列番号 40 及び配列番号 52 (AB-42)、
 配列番号 41 及び配列番号 51 (AB-43)、
 配列番号 42 及び配列番号 75 (AB-44)、
 配列番号 43 及び配列番号 56 (AB-45)、
 配列番号 44 及び配列番号 51 (AB-46)、
 配列番号 45 及び配列番号 75 (AB-47)、
 配列番号 46 及び配列番号 53 (AB-48)、
 配列番号 47 及び配列番号 52 (AB-49)、
 配列番号 48 及び配列番号 76 (AB-50)、若しくは
 配列番号 3 及び配列番号 56 (AB-51)、又は
 それらの任意の組み合わせ。

10

20

3. 免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) 及び免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) を含む、実施形態 1 又は 2 に記載のポリペプチド。

4. 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 のスパイク糖タンパク質 (SARS-CoV-2 スパイク) に特異的に結合するポリペプチドであって、

a) 配列番号 4～48 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列の重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1)、重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2)、及び重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) にそれぞれ実質的に類似する、HCDR1、HCDR2、及び HCDR3 を含む、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) アミノ酸配列と、

b) 配列番号 51～76 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列の軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1)、軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2)、及び軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) にそれぞれ実質的に類似する、LCDR1、LCDR2、及び LCDR3 を含む、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) アミノ酸配列と、を含む、ポリペプチド。

5. 以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体の HCDR1、HCDR2、及び HCDR3、及び LCDR1、LCDR2、及び LCDR3 を含む、実施形態 1～4 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド：

配列番号 4 及び配列番号 51 (AB-1)、
 配列番号 5 及び配列番号 52 (AB-2)、
 配列番号 6 及び配列番号 53 (AB-3)、
 配列番号 7 及び配列番号 54 (AB-4)、
 配列番号 8 及び配列番号 51 (AB-5)、
 配列番号 9 及び配列番号 55 (AB-6)、
 配列番号 10 及び配列番号 56 (AB-7)、
 配列番号 11 及び配列番号 57 (AB-8)、

30

40

50

配列番号 1 2 及び配列番号 5 8 (A B - 9)、
 配列番号 1 3 及び配列番号 5 9 (A B - 1 0)、
 配列番号 1 4 及び配列番号 6 0 (A B - 1 1)、
 配列番号 1 5 及び配列番号 5 6 (A B - 1 2)、
 配列番号 1 6 及び配列番号 5 1 (A B - 1 3)、
 配列番号 1 0 及び配列番号 5 0 (A B - 1 4)、
 配列番号 1 7 及び配列番号 6 1 (A B - 1 5)、
 配列番号 1 8 及び配列番号 6 2 (A B - 1 6)、
 配列番号 6 及び配列番号 6 3 (A B - 1 7)、
 配列番号 1 9 及び配列番号 6 4 (A B - 1 8)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 1 (A B - 1 9)、
 配列番号 2 0 及び配列番号 6 1 (A B - 2 0)、
 配列番号 2 1 及び配列番号 6 5 (A B - 2 1)、
 配列番号 2 2 及び配列番号 6 6 (A B - 2 2)、
 配列番号 4 及び配列番号 6 7 (A B - 2 3)、
 配列番号 2 3 及び配列番号 5 6 (A B - 2 4)、
 配列番号 2 4 及び配列番号 6 8 (A B - 2 5)、
 配列番号 2 5 及び配列番号 5 1 (A B - 2 6)、
 配列番号 2 6 及び配列番号 5 6 (A B - 2 7)、
 配列番号 2 7 及び配列番号 6 1 (A B - 2 8)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 5 6 (A B - 2 9)、
 配列番号 2 8 及び配列番号 6 9 (A B - 3 0)、
 配列番号 2 9 及び配列番号 7 0 (A B - 3 1)、
 配列番号 3 0 及び配列番号 7 1 (A B - 3 2)、
 配列番号 3 1 及び配列番号 7 2 (A B - 3 3)、
 配列番号 3 2 及び配列番号 6 7 (A B - 3 4)、
 配列番号 3 3 及び配列番号 5 6 (A B - 3 5)、
 配列番号 3 4 及び配列番号 7 3 (A B - 3 6)、
 配列番号 3 5 及び配列番号 5 1 (A B - 3 7)、
 配列番号 3 6 及び配列番号 5 6 (A B - 3 8)、
 配列番号 3 7 及び配列番号 6 3 (A B - 3 9)、
 配列番号 3 8 及び配列番号 6 9 (A B - 4 0)、
 配列番号 3 9 及び配列番号 7 4 (A B - 4 1)、
 配列番号 4 0 及び配列番号 5 2 (A B - 4 2)、
 配列番号 4 1 及び配列番号 5 1 (A B - 4 3)、
 配列番号 4 2 及び配列番号 7 5 (A B - 4 4)、
 配列番号 4 3 及び配列番号 5 6 (A B - 4 5)、
 配列番号 4 4 及び配列番号 5 1 (A B - 4 6)、
 配列番号 4 5 及び配列番号 7 5 (A B - 4 7)、
 配列番号 4 6 及び配列番号 5 3 (A B - 4 8)、
 配列番号 4 7 及び配列番号 5 2 (A B - 4 9)、
 配列番号 4 8 及び配列番号 7 6 (A B - 5 0)、又は
 配列番号 3 及び配列番号 5 6 (A B - 5 1)。

6. 以下から選択されるアミノ酸配列を含む抗体のパラトープと同一であるパラトープを含む、実施形態 4 又は 5 に記載のポリペプチド：

配列番号 4 及び配列番号 5 1 (A B - 1)、
 配列番号 5 及び配列番号 5 2 (A B - 2)、
 配列番号 6 及び配列番号 5 3 (A B - 3)、
 配列番号 7 及び配列番号 5 4 (A B - 4)、
 配列番号 8 及び配列番号 5 1 (A B - 5)、

10

20

30

40

50

配列番号 9 及び配列番号 55 (AB-6)、
 配列番号 10 及び配列番号 56 (AB-7)、
 配列番号 11 及び配列番号 57 (AB-8)、
 配列番号 12 及び配列番号 58 (AB-9)、
 配列番号 13 及び配列番号 59 (AB-10)、
 配列番号 14 及び配列番号 60 (AB-11)、
 配列番号 15 及び配列番号 56 (AB-12)、
 配列番号 16 及び配列番号 51 (AB-13)、
 配列番号 10 及び配列番号 50 (AB-14)、
 配列番号 17 及び配列番号 61 (AB-15)、
 配列番号 18 及び配列番号 62 (AB-16)、
 配列番号 6 及び配列番号 63 (AB-17)、
 配列番号 19 及び配列番号 64 (AB-18)、
 配列番号 4 及び配列番号 61 (AB-19)、
 配列番号 20 及び配列番号 61 (AB-20)、
 配列番号 21 及び配列番号 65 (AB-21)、
 配列番号 22 及び配列番号 66 (AB-22)、
 配列番号 4 及び配列番号 67 (AB-23)、
 配列番号 23 及び配列番号 56 (AB-24)、
 配列番号 24 及び配列番号 68 (AB-25)、
 配列番号 25 及び配列番号 51 (AB-26)、
 配列番号 26 及び配列番号 56 (AB-27)、
 配列番号 27 及び配列番号 61 (AB-28)、
 配列番号 28 及び配列番号 56 (AB-29)、
 配列番号 28 及び配列番号 69 (AB-30)、
 配列番号 29 及び配列番号 70 (AB-31)、
 配列番号 30 及び配列番号 71 (AB-32)、
 配列番号 31 及び配列番号 72 (AB-33)、
 配列番号 32 及び配列番号 67 (AB-34)、
 配列番号 33 及び配列番号 56 (AB-35)、
 配列番号 34 及び配列番号 73 (AB-36)、
 配列番号 35 及び配列番号 51 (AB-37)、
 配列番号 36 及び配列番号 56 (AB-38)、
 配列番号 37 及び配列番号 63 (AB-39)、
 配列番号 38 及び配列番号 69 (AB-40)、
 配列番号 39 及び配列番号 74 (AB-41)、
 配列番号 40 及び配列番号 52 (AB-42)、
 配列番号 41 及び配列番号 51 (AB-43)、
 配列番号 42 及び配列番号 75 (AB-44)、
 配列番号 43 及び配列番号 56 (AB-45)、
 配列番号 44 及び配列番号 51 (AB-46)、
 配列番号 45 及び配列番号 75 (AB-47)、
 配列番号 46 及び配列番号 53 (AB-48)、
 配列番号 47 及び配列番号 52 (AB-49)、
 配列番号 48 及び配列番号 76 (AB-50)、又は
 配列番号 3 及び配列番号 56 (AB-51)。

10

20

30

40

7. 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) を含む、
 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 のスパイク糖タンパク質 (SARS-CoV-2
 スパイク) に特異的に結合するポリペプチドであって、

X₁ は、S ではない、

50

X₂ は、D ではない、
X₃ は、T ではない、
X₄ は、L ではない、
X₅ は、S ではない、
X₆ は、N ではない、
X₇ は、G ではない、
X₈ は、V ではない、若しくは
X₉ は、Q ではない、
又は前述の任意の組み合わせである、ポリペプチド。

8. 配列番号 49 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) を含み、

X₁₀ は、Q ではない、
X₁₁ は、G ではない、
X₁₂ は、S ではない、
X₁₃ は、S ではない、
X₁₄ は、N ではない、
X₁₅ は、S ではない、
X₁₆ は、F ではない、若しくは
X₁₇ は、Y ではない、

又は前述の任意の組み合わせである、実施形態 7 に記載のポリペプチド。

9. 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) を含む、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 のスパイク糖タンパク質 (SARS-CoV-2 スパイク) に特異的に結合するポリペプチドであって、

X₁ は、S、N、A、R、L、若しくは F である、
X₂ は、D 若しくは E である、
X₃ は、T 若しくは V である、
X₄ は、L 若しくは V である、
X₅ は、S、Q、R、K、Y、D、若しくは E である、
X₆ は、N、K、A、S、R、若しくは E である、
X₇ は、G、N、若しくは L である、
X₈ は、V、I、S、若しくは K である、又は
X₉ は、Q、Y、K、F、若しくは H である、
あるいは前述の任意の組み合わせである、ポリペプチド。

10.

X₁ は、N、A、R、L、若しくは F である、
X₂ は、E である、
X₃ は、V である、
X₄ は、V である、
X₅ は、Q、R、K、Y、D、若しくは E である、
X₆ は、K、A、S、R、若しくは E である、
X₇ は、N 若しくは L である、
X₈ は、I、S、若しくは K である、又は
X₉ は、Y、K、F 若しくは H である、

あるいは前述の任意の組み合わせである、実施形態 9 に記載のポリペプチド。

11. 配列番号 49 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) を含み、

X₁₀ は、Q、K、若しくは I である、
X₁₁ は、G 若しくは S である、
X₁₂ は、S、R、若しくは V である、
X₁₃ は、S 若しくは N である、

X₁₄ は、N、H、D、Y、若しくはSである、

X₁₅ は、S若しくはQである、

X₁₆ は、F、Y、L、V、T、若しくはDである、又は

X₁₇ は、Y若しくはLである、

あるいは前述の任意の組み合わせである、実施形態9又は10に記載のポリペプチド

。

12.

X₁₀ は、K若しくはIである、

X₁₁ は、Sである、

X₁₂ は、R若しくはVである、

X₁₃ は、Nである、

X₁₄ は、H、D、Y、若しくはSである、

X₁₅ は、Qである、

X₁₆ は、Y、L、V、T、若しくはDである、又は

X₁₇ は、Lである、

あるいは前述の任意の組み合わせである、実施形態11に記載のポリペプチド。

13. V_Hが、配列番号4～48のうちのいずれか1つの重鎖相補性決定領域1 (HCDR1)、重鎖相補性決定領域2 (HCDR2)、及び重鎖相補性決定領域3 (HCDR3) にそれぞれアミノ酸配列が同一である、HCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含む、実施形態1～4及び6～12のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

14. V_Lが、配列番号51～76のうちのいずれか1つの軽鎖相補性決定領域1 (LCDR1)、軽鎖相補性決定領域2 (LCDR2)、及び軽鎖相補性決定領域3 (LCDR3) にそれぞれアミノ酸配列が同一である、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む、実施形態1～4及び6～13のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

15. ポリペプチドが、配列番号4／配列番号51 (AB-1)、配列番号5／配列番号52 (AB-2)、配列番号6／配列番号53 (AB-3)、配列番号7／配列番号54 (AB-4)、配列番号8／配列番号51 (AB-5)、配列番号9／配列番号55 (AB-6)、配列番号10／配列番号56 (AB-7)、配列番号11／配列番号57 (AB-8)、配列番号12／配列番号58 (AB-9)、配列番号13／配列番号59 (AB-10)、配列番号14／配列番号60 (AB-11)、配列番号15／配列番号56 (AB-12)、配列番号16／配列番号51 (AB-13)、配列番号10／配列番号50 (AB-14)、配列番号17／配列番号61 (AB-15)、配列番号18／配列番号62 (AB-16)、配列番号6／配列番号63 (AB-17)、配列番号19／配列番号64 (AB-18)、配列番号4／配列番号61 (AB-19)、配列番号20／配列番号61 (AB-20)、配列番号21／配列番号65 (AB-21)、配列番号22／配列番号66 (AB-22)、配列番号4／配列番号67 (AB-23)、配列番号23／配列番号56 (AB-24)、配列番号24／配列番号68 (AB-25)、配列番号25／配列番号51 (AB-26)、配列番号26／配列番号56 (AB-27)、配列番号27／配列番号61 (AB-28)、配列番号28／配列番号56 (AB-29)、配列番号28／配列番号69 (AB-30)、配列番号29／配列番号70 (AB-31)、配列番号30／配列番号71 (AB-32)、配列番号31／配列番号72 (AB-33)、配列番号32／配列番号67 (AB-34)、配列番号33／配列番号56 (AB-35)、配列番号34／配列番号73 (AB-36)、配列番号35／配列番号51 (AB-37)、配列番号36／配列番号56 (AB-38)、配列番号37／配列番号63 (AB-39)、配列番号38／配列番号69 (AB-40)、配列番号39／配列番号74 (AB-41)、配列番号40／配列番号52 (AB-42)、配列番号41／配列番号51 (AB-43)、配列番号42／配列番号75 (AB-44)、配列番号43／配列番号56 (AB-45)、配列番号44／配列番号51 (AB-46)、配列番号45／配列番号75 (AB-47)、配列番号46／配列番号53 (AB-48)、配列番号47／配列番号52 (AB-49)、配列番号48／配列番号76 (AB-5

10

20

30

40

50

0)、又は配列番号3／配列番号56(AB-51)のアミノ酸配列から選択されるV_H／V_Lの組み合わせのパラトープと同一であるパラトープを含む、実施形態1～5及び7～14のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

16. V_Hが、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、実施形態1～15のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

17. V_Hが、配列番号4～48のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して、約1～10個のアミノ酸置換を含む、実施形態1～16のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

18. V_Lが、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、実施形態1～17のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

19. V_Lが、配列番号51～76のうちのいずれか1つ以上のアミノ酸配列に対して、約1～10個のアミノ酸置換を含む、実施形態1～18のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

20. アミノ酸置換が、保存的置換である、実施形態17又は19に記載のポリペプチド。

21. アミノ酸置換が、高度に保存的な置換である、実施形態20に記載のポリペプチド。

22.

a) V_Hが、配列番号4のアミノ酸配列を含み、

b) V_Lが、配列番号51のアミノ酸配列を含む(AB-1)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

23.

a) V_Hが、配列番号5のアミノ酸配列を含み、

b) V_Lが、配列番号52のアミノ酸配列を含む(AB-2)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

24.

a) V_Hが、配列番号6のアミノ酸配列を含み、

b) V_Lが、配列番号53のアミノ酸配列を含む(AB-3)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

25.

a) V_Hが、配列番号7のアミノ酸配列を含み、

b) V_Lが、配列番号54のアミノ酸配列を含む(AB-4)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

26.

a) V_Hが、配列番号8のアミノ酸配列を含み、

b) V_Lが、配列番号51のアミノ酸配列を含む(AB-5)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

27.

a) V_Hが、配列番号9のアミノ酸配列を含み、

b) V_Lが、配列番号55のアミノ酸配列を含む(AB-6)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

28.

a) V_Hが、配列番号10のアミノ酸配列を含み、

b) V_Lが、配列番号56のアミノ酸配列を含む(AB-7)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

29.

a) V_Hが、配列番号11のアミノ酸配列を含み、

b) V_Lが、配列番号57のアミノ酸配列を含む(AB-8)、実施形態1～20のう

10

20

30

40

50

ちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

30.

a) V_H が、配列番号 12 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む (AB-9)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

31.

a) V_H が、配列番号 13 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 59 のアミノ酸配列を含む (AB-10)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

32.

a) V_H が、配列番号 14 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 60 のアミノ酸配列を含む (AB-11)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

33.

a) V_H が、配列番号 15 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-12)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

34.

a) V_H が、配列番号 16 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (AB-13)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

35.

a) V_H が、配列番号 10 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 50 のアミノ酸配列を含む (AB-14)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

36.

a) V_H が、配列番号 17 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む (AB-15)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

37.

a) V_H が、配列番号 18 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 62 のアミノ酸配列を含む (AB-16)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

38.

a) V_H が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む (AB-17)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

39.

a) V_H が、配列番号 19 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む (AB-18)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

40.

a) V_H が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む (AB-19)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

41.

a) V_H が、配列番号 20 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む (AB-20)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

42.

10

20

30

40

50

a) V_H が、配列番号21のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号65のアミノ酸配列を含む (A B - 21)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

43.

a) V_H が、配列番号22のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号66のアミノ酸配列を含む (A B - 22)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

44.

a) V_H が、配列番号4のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号67のアミノ酸配列を含む (A B - 23)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

45.

a) V_H が、配列番号23のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号56のアミノ酸配列を含む (A B - 24)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

46.

a) V_H が、配列番号24のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号68のアミノ酸配列を含む (A B - 25)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

47.

a) V_H が、配列番号25のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号51のアミノ酸配列を含む (A B - 26)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

48.

a) V_H が、配列番号26のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号56のアミノ酸配列を含む (A B - 27)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

49.

a) V_H が、配列番号27のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号61のアミノ酸配列を含む (A B - 28)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

50.

a) V_H が、配列番号28のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号56のアミノ酸配列を含む (A B - 29)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

51.

a) V_H が、配列番号28のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号69のアミノ酸配列を含む (A B - 30)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

52.

a) V_H が、配列番号29のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号70のアミノ酸配列を含む (A B - 31)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

53.

a) V_H が、配列番号30のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号71のアミノ酸配列を含む (A B - 32)、実施形態1～20のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド。

54.

a) V_H が、配列番号31のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号72のアミノ酸配列を含む (A B - 33)、実施形態1～20の

10

20

30

40

50

うちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

55.

a) V_H が、配列番号 32 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む (AB-34)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

56.

a) V_H が、配列番号 33 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-35)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

57.

a) V_H が、配列番号 34 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 73 のアミノ酸配列を含む (AB-36)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

58.

a) V_H が、配列番号 35 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (AB-37)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

59.

a) V_H が、配列番号 36 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-38)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

60.

a) V_H が、配列番号 37 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む (AB-39)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

61.

a) V_H が、配列番号 38 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 69 のアミノ酸配列を含む (AB-40)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

62.

a) V_H が、配列番号 39 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 74 のアミノ酸配列を含む (AB-41)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

63.

a) V_H が、配列番号 40 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む (AB-42)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

64.

a) V_H が、配列番号 41 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (AB-43)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

65.

a) V_H が、配列番号 42 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 75 のアミノ酸配列を含む (AB-44)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

66.

a) V_H が、配列番号 43 のアミノ酸配列を含み、

b) V_L が、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (AB-45)、実施形態 1~20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

67.

10

20

30

40

50

a) V_H が、配列番号 44 のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む (A B - 46)、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

68.

a) V_H が、配列番号 45 のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号 75 のアミノ酸配列を含む (A B - 47)、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

69.

a) V_H が、配列番号 46 のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号 53 のアミノ酸配列を含む (A B - 48)、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

70.

a) V_H が、配列番号 47 のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む (A B - 49)、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

71.

a) V_H が、配列番号 48 のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号 76 のアミノ酸配列を含む (A B - 50)、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

72.

a) V_H が、配列番号 3 のアミノ酸配列を含み、
b) V_L が、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む (A B - 51)、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

73. V_H 及び V_L が、ヒト化されているか、ヒトフレームワーク領域を含むか、又はそれらの組み合わせである、実施形態 3 ~ 72 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

74. ポリペプチドが、抗体又はその抗原結合断片である、実施形態 1 ~ 73 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

75. 抗原結合断片が、F a b、F (a b')₂、F a b'、s c F v、又は F v から選択される、実施形態 74 に記載のポリペプチド。

76. 抗体重鎖定常ドメイン配列、抗体軽鎖定常ドメイン配列、又は抗体重鎖定常ドメイン配列と抗体軽鎖定常ドメイン配列との両方を含む、実施形態 74 に記載のポリペプチド。

77. 抗体重鎖定常ドメインが、I g A 定常ドメイン、I g D 定常ドメイン、I g E 定常ドメイン、I g G 定常ドメイン、及び I g M 定常ドメインからなる群から選択される、実施形態 76 に記載のポリペプチド。

78. 抗体重鎖定常ドメインが、I g G 1 重鎖定常ドメインである、実施形態 77 に記載のポリペプチド。

79. κ 定常ドメイン又は λ 定常ドメインからなる群から選択される抗体軽鎖定常ドメインを含む、実施形態 76 ~ 78 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

80. 抗体軽鎖定常ドメインが、 κ 軽鎖定常ドメインである、実施形態 79 に記載のポリペプチド。

81. ポリペプチドが、異種部分にコンジュゲートされている、実施形態 1 ~ 80 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

82. 異種部分が、治療剤、診断剤、又はそれらの組み合わせである、実施形態 81 に記載のポリペプチド。

83. 異種部分が、ポリエチレングリコール (P E G)、ヘキサデカン酸、ヒドロゲル、脂質ナノ粒子、ポリマーナノ粒子、及び異種ポリペプチド配列、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 81 に記載のポリペプチド。

84. ポリマーナノ粒子が、ポリ (乳 - c o - グリコール) 酸 (P L G A) を含む、実施

10

20

30

40

50

形態 83 に記載のポリペプチド。

85. 異種ポリペプチド配列が、キャリアポリペプチドを含む、実施形態 81 に記載のポリペプチド。

86. キャリアポリペプチドが、アルブミン又は Fc ポリペプチドである、実施形態 85 に記載のポリペプチド。

87. ポリペプチドが、

a) SARS-CoV-2 に、 $1\ \mu\text{M}$ 以下の K_D で結合する、

b) ヒト宿主細胞の SARS-CoV-2 感染を、約 25,000 ng/mL 以下の IC₅₀ で中和する、

c) ヒト細胞における SARS-CoV-2 の感染性を低減させる、

又は前述の任意の組み合わせである、実施形態 1～86 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド。

88. SARS-CoV-2 が、T19R、156 del、157 del、R158G、L452R、T478K、D614G、P681R、及び D950N を含み、任意選択で G142D を含むバリエーションである、実施形態 87 に記載のポリペプチド。

89. ポリペプチドが、SARS-CoV-2 に、100 nM 以下の K_D で結合する、実施形態 87 又は 88 のポリペプチド。

90. ポリペプチドが、ヒト宿主細胞の SARS-CoV-2 感染を、約 25,000 ng/mL 以下の IC₅₀ で中和する、実施形態 87 に記載のポリペプチド。

91. ポリペプチドが、ヒト細胞における SARS-CoV-2 の感染性を少なくとも約 30% 低減させる、実施形態 87 に記載のポリペプチド。

92. 実施形態 1～91 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチドを含む、融合タンパク質。

93. 実施形態 1～80 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド又は実施形態 92 に記載の融合タンパク質をコードする配列を含むポリヌクレオチド（例えば、DNA 又は RNA、直鎖又は環状、任意選択で 1 つ以上の改変されたヌクレオチドを含む）。

94. 実施形態 93 のポリヌクレオチドを含む、ベクター（例えば、ウイルス送達ベクターを含む発現ベクター）。

95. 実施形態 93 に記載のポリヌクレオチド又は実施形態 94 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

96. 実施形態 1～91 のうちのいずれか 1 つに記載のポリペプチド、又は実施形態 92 に記載の融合タンパク質、又は実施形態 93 に記載のポリヌクレオチドを含む、組成物。

97. 1 つ以上の医薬賦形剤、希釈剤、又はキャリアを含む、実施形態 96 に記載の組成物。

98. 治療を必要とする対象を治療する方法であって、有効量の実施形態 96 又は 97 に記載の組成物を対象に投与することを含む、方法。

99. 対象における細胞の、SARS-CoV-2 などのベータコロナウイルス（betacoronavirus）の感染性を低減させる方法であって、細胞を、有効量の実施形態 96 又は 97 の組成物と接触させることを含む、方法。

100. 対象が、COVID-19 を有する（例えば、検査によって、例えば、PCR 又は迅速検査によって確認される）か、又はそれを有することが疑われる、実施形態 98 又は 99 に記載の方法。

101. 対象が、COVID-19 を発症するリスクがある、実施形態 98 又は 99 に記載の方法。

102. 対象が、ヒトである、実施形態 98～101 のうちのいずれか 1 つに記載の方法。

103. 対象が、心疾患を有する、実施形態 98～102 のうちのいずれか 1 つに記載の方法。

104. 心疾患が、うっ血性心疾患、冠動脈疾患、高血圧性心疾患、炎症性心疾患、肺性心疾患、リウマチ性心疾患、弁膜性心疾患、心筋症、心不全、及びそれらの組み合わせか

10

20

30

40

50

らなる群から選択される、実施形態 103 に記載の方法。

105. 心不全が、うっ血性心不全である、実施形態 104 に記載の方法。

106. 炎症性心疾患が、心内膜炎、心肥大、心筋炎、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 104 に記載の方法。

107. 対象が、糖尿病を有する、実施形態 98 ~ 106 のうちのいずれか 1 つに記載の方法。

108. 対象が、肺疾患を有する、実施形態 98 ~ 107 のうちのいずれか 1 つに記載の方法。

109. 肺疾患が、急性呼吸窮迫症候群、喘息、気管支炎、COPD、肺気腫、肺腫瘍、胸膜腔疾患、肺血管疾患、気道感染症、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 108 に記載の方法。

110.

a) 気道感染症が、上気道感染症、下気道感染症、若しくは肺炎である、

b) 胸膜腔疾患が、胸膜中皮腫若しくは緊張性気胸である、

c) 肺血管疾患が、塞栓、浮腫、動脈性高血圧、若しくは出血である、又は

d) それらの組み合わせである、実施形態 109 に記載の方法。

111. 対象が、タバコ喫煙者である、実施形態 98 ~ 110 のうちのいずれか 1 つに記載の方法。

112. 対象が、免疫機能が低下している、実施形態 98 ~ 111 のうちのいずれか 1 つに記載の方法。

113. 対象が、免疫抑制療法を受けている、実施形態 112 に記載の方法。

114. 対象が、40 歳以上である、実施形態 98 ~ 113 のうちのいずれか 1 つに記載の方法。

115. 治療有効量の追加の治療剤又は予防剤を対象に投与することを含む、実施形態 98 ~ 114 のうちのいずれか 1 つに記載の方法。

116. 追加の治療剤が、抗ウイルス剤、ACE2 阻害剤、追加の SARS-CoV-2 スパイク結合抗体、抗生物質、抗マラリア剤、ワクチン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 115 に記載の方法。

117.

a) 追加の SARS-CoV-2 スパイク結合抗体が、バムラニビマブ、エテセビマブ、ベプテロビマブ、カシリビマブ、イムデビマブ、シルガビマブ、チキサゲビマブ、AZD7442 (チキサゲビマブ-シルガビマブ)、レグダンビマブ、ソトロビマブ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、

b) 抗ウイルス剤が、モルヌピラビル (LAGEVRIO、Merck)、PF-07817883 (Pfizer)、STI-1558 (Sorrento Therapeutics)、PBI-0451 (Pardes Biosciences)、EDP-235 (Enanta Pharmaceuticals)、オセルタミビル (タミフル)、ファビピラビル、アマンタジン、レムデシビル、リマンタジン、プレコナリル、SARS-CoV-2 に対するアンチセンス RNA、SARS-CoV-2 に対する siRNA、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、

c) ACE2 阻害剤が、ACE2 に対する RNAi、ACE2 に対する siRNA、ACE2 の CRISPR ベースの阻害剤、可溶性 ACE2、可溶性 ACE2 バリエーション、抗 ACE2 抗体、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、

d) 抗生物質が、アジスロマイシンを含む、

e) 抗マラリア剤が、クロロキンを含む、

f) ワクチンが、核酸ワクチン若しくは不活化ウイルスワクチンである、又は

g) それらの組み合わせである、実施形態 116 に記載の方法。

118. ワクチンが、mrna-1273、BNT162、INO-4800、AZD1222、Ad5-nCoV、PiCoVacc、NVX-CoV2373、JNJ-78436735、又はそれらの組み合わせである、実施形態 117 に記載の方法。

119. 対象が、1つ以上のRBDクラス4の抗体（又はそれらの抗原結合断片）で（事前に、同時に、又は逐次的に）更に治療される、実施形態98～118のうちのいずれか1つに記載の方法。

120. 1つ以上のRBDクラス4の抗体が、S2X259、配列番号174を含むVHと配列番号178を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-1a、配列番号174を含むVHと配列番号179を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-1b、配列番号174を含むVHと配列番号180を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-1c、配列番号174を含むVHと配列番号181を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-1d、配列番号175を含むVHと配列番号182を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-2a、配列番号175を含むVHと配列番号183を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-2b、配列番号175を含むVHと配列番号184を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-2c、配列番号175を含むVHと配列番号185を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-2d、配列番号176を含むVHと配列番号186を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-3a、配列番号176を含むVHと配列番号187を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-3b、配列番号176を含むVHと配列番号188を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-3c、配列番号176を含むVHと配列番号189を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-3d、及び配列番号177を含むVHと配列番号190を含むVLとを有するRBDクラス4のmAb-4a、前述のうちのいずれかのバリエーション、又は前述のうちのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、実施形態119に記載の方法。

121. 対象が、治療剤又は予防剤を以前に受けた、実施形態98～120のうちのいずれか1つに記載の方法。

122. 対象が、SARS-CoV-2などのベータコロナウイルスに以前に感染した、実施形態98～121のうちのいずれか1つに記載の方法。

123. 有効量のAB-1とソトロビマブとの組み合わせを対象に投与することを含む、実施形態98～122のうちのいずれか1つに記載の方法。

124. 有効量のAB-1とペプテロビマブとの組み合わせを対象に投与することを含む、実施形態98～122のうちのいずれか1つに記載の方法。

125. 有効量のAB-1とエバシールドとの組み合わせを対象に投与することを含む、実施形態98～122のうちのいずれか1つに記載の方法。

126. 有効量のAB-1とAZD-1061との組み合わせを対象に投与することを含む、実施形態98～122のうちのいずれか1つに記載の方法。

127. 有効量のAB-1とP2G3との組み合わせを対象に投与することを含む、実施形態98～122のうちのいずれか1つに記載の方法。

128. 有効量のAB-1とRBDクラス4のmAb-1aとの組み合わせを対象に投与することを含む、実施形態98～122のうちのいずれか1つに記載の方法。

【0315】

例示

実施例1. 材料及び方法

結合アッセイ (DELFI A)

ポリスチレンMaxiSorpプレート (ThermoFisher, Waltham, MA, カタログ番号460372) を、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で希釈したスパイクタンパク質 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ でコーティングし、一晚、 4°C でインキュベートした。プレートを、Tris緩衝生理食塩水 Tween (登録商標) 20 緩衝液 (TBS-T) (ThermoFisher, Waltham, MA, カタログ番号28360) で洗浄し、アッセイ希釈剤 (BioLegend, San Diego, CA, カタログ番号421205) を用いて、1時間、室温でブロックした。抗体の段階希釈 (1:4) を、 $4.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ から開始するPBS/ウシ血清アルブミン (BSA) 中で行った。TBS-Tで1回洗浄した後、段階的に希釈された抗体をプレコーティングされたプレートに移し、1時間、室温でインキュベートした。次に、プレートをTBS-Tで3回洗浄し、ユウ

10

20

30

40

50

ロピウム標識された二次抗体（PerkinElmer、Waltham, MA, カタログ番号1244-330）を、30分間、室温で添加した。インキュベーション後、プレートをTBS-Tで3回洗浄し、増強溶液（PerkinElmer、Waltham, MA, カタログ番号4001-0010）を適用した。時間分解蛍光を、EnVisionプレートリーダー（PerkinElmer、Waltham, MA）を用いて615nmで読み取った。

【0316】

シュードウイルスの中和アッセイ

シュードウイルスの中和のために、ベロ-TMPRSS2細胞を、組織培養処理された384ウェルプレート（ThermoFisher、Waltham, MA, カタログ番号164610）に、 3.5×10^3 細胞/ウェルの密度、 $20 \mu\text{l}$ の体積でプレATINGした。プレートを $<50 \text{g}$ で短時間スピンドウンし、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で2~4時間インキュベートした。5、10、又は12点の滴定曲線を生成するために、抗体を、丸底96ウェルプレート（ThermoFisher、Waltham, MA, カタログ番号268200）中の $72 \mu\text{g}/\text{ml}$ 又は $18 \mu\text{g}/\text{ml}$ （ $4 \times$ 最終濃度）から開始する、PBS/0.2%BSA/1xペニシリン-ストレプトマイシン（Pen-Strep）緩衝液中で3、4、又は6倍に段階的に希釈した。抗体を、等体積の希釈されたSARS-CoV-2シュードウイルス（SARS-CoV-2デルタ、BA.1、SARS-CoV-1、又はWIV1のスパイクでシュードタイプ化されたレンチウイルス、及びSARS-CoV-2 D614G、デルタ、BA.2、BA.2.12.1、BA.4/5、BA.4/5+K444T、BQ.1、BQ.1.1、XBB.1.5、SARS-CoV-1、又はWIV1のスパイクでシュードタイプ化されたVSV-dG）と混合した。抗体-ウイルス混合物を、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で30~60分間インキュベートした。次いで、 $20 \mu\text{l}$ の抗体-ウイルス混合物を、ベロ-TMPRSS2細胞を予め播種した384ウェルプレートに移した。384ウェルプレートを $<50 \text{g}$ で短時間スピンドウンし、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で24時間（VSV-dG）又は72時間（レンチウイルス）インキュベートした。インキュベーションの終了時に、 $40 \mu\text{l}$ のルシフェラーゼ検出緩衝液（BPS Bioscience ONE-Step（商標）ルシフェラーゼアッセイ系、BPS Bioscience、San Diego, CA カタログ番号60690-3）を、細胞培養プレートの各ウェルに添加した。プレートを、 50g で <5 秒遠心分離し、穏やかなロッキングで15分間インキュベートした。発光シグナルを、EnVisionプレートリーダーを用いて記録した。結果を中和パーセンテージとして表し、Prism9を用いて分析した。曲線は、以下の式を使用して、データを適合させることによって生成した：対数（阻害剤）対正規化された応答-可変傾き（4パラメータ）。

【0317】

インビボでのSARS-CoV-2感染

インビボ実験を、Bioqualで実施した。雄ハムスターに、SARS-CoV-2デルタの鼻腔内接種の1日前に、示される抗体（ヒトIgG1[hIgG1]又はハムスターIgG2a[hIgG2a]）として発現される可変領域[VH/VL]）を腹腔内注射した。体重は、7日目まで毎日記録し、0日目の体重に対する変化パーセンテージとして報告した。7日目に、ハムスターを殺し、肺を採取し、それらの重さを記録した。鼻腔及び肺のウイルス力価（感染後4日目）を記録し、肺組織病理学（感染後7日目）を実施した。

【0318】

生ウイルスの中和アッセイ

生ウイルスの中和アッセイを、ウイルス学研究サービスで実施した。SARS-CoV-2デルタ、BA.1、又はBA.5の生ウイルスを、各抗体の3倍又は4倍の段階希釈物とともに1時間インキュベートし、その後、混合物をベロ細胞に添加した。抗ウイルス活性を、免疫蛍光ベースのアッセイを使用して6時間後に判定した。結果を中和パーセンテージとして表し、Prism9を用いて分析した。曲線は、以下の式を使用して、デー

タを適合させることによって生成した：対数（阻害剤）対正規化された応答－可変傾き（4パラメータ）。

【0319】

実施例2．S2結合ポリペプチドの生成及び特徴付け

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のS2ドメインは、融合機構を含み、SARS-CoV-2バリエーション及びサルベコウイルス垂属全体にわたっても同様に保存される配列を含む。この配列のうちの1つは、中和活性を有する抗体によって標的とされるステムヘリックスペプチドであるが、それでも、インビトロでは低い中和効力を示し、SARS-CoV-2感染のインビボモデルにおいて比較的高い用量で有効性を示す。注目すべきことに、これらの抗体は、異なる角度からステムヘリックスペプチドに結合するため、抗体機能に対する配列バリエーション及び結合の姿勢の両方の影響を調べる機会を提供する。

10

【0320】

生成キャンペーンでは、回復期のドナーから単離され、かつ参照抗体によって標的とされるステムヘリックスペプチドを標的とするヒトIgG1抗体を選択した。参照抗体の標的エピトープは、これまでに配列決定されたSARS-CoV-2ゲノムにわたって高度に会話されており、変異は非常に低い頻度で現れる（過去3か月間で最も頻度の高い変異は、P1162L及びP1162Sであり、それらはそれぞれ、SARS-CoV-2ゲノム配列の0.4%及び0.2%でのみ検出された）。182個の抗体のバリエーションセットを生成し、以下のデータセットを取得した：（1）開発可能性：PSR、AC-SINS、SEC、（2）スパイクタンパク質の結合：SARS-CoV-2関連ウイルス（デルタ、BA.1、BA.2）、SARS-CoV-1関連ウイルス（SARS-CoV-1、WIV1）、及び（3）シュードタイプ化ウイルスの中和：SARS-CoV-2関連ウイルス（デルタ、BA.2）、SARS-CoV-1関連ウイルス（SARS-CoV-1、WIV1）。

20

【0321】

多くの生成された抗体は、高い親和性でSARS-CoV-1関連ウイルス及びSARS-CoV-2関連ウイルスのスパイクタンパク質に結合し（図4A～4B）、それらのいくつかはまた、SARS-CoV-2デルタ、BA.2（図5A～5B）、XBB.1.5、及びBQ.1.1（図21）も中和した。臨床段階の分子と比較して、これらの実験で使用されるソトロビマブは、LS変異を有せず、IgG対立遺伝子の差別的使用による3つの追加のアミノ酸変異を有する。これらの実験で使用されるADG20は、Fc領域にLS変異を有するが、臨床段階の分子は、LA変異を有する。

30

【0322】

結合及び中和データを複合適性スコアで組み合わせて、上位20個のスクリーニングヒットを順位付けした。次いで、許容される開発可能性パラメータ（AC-SINS<20、SEC>90%、PSR<10）を有する12個の分子を、プロジェクトラーニングの次のラウンドのシードとして更に絞り込んだ。注目すべきことに、参照抗体は、プロセス開発のための低～中程度のリスクをもたらす6つの配列ライアビリティ（2つのシステインが結合を形成するために考慮されなかった場合は4つ）を発現し、いくつかのシードは、既に低減したライアビリティの数を示す。本発明者らのプロジェクトラーニングキャンペーンの一環として、目的は、抗体機能を改善し、配列ライアビリティの数を更に低減させることであった。

40

【0323】

一握りのシードはまた、リード分子として有望な特徴を示した。過去（SARS-CoV-1）、現在（SARS-CoV-2デルタ、BA.2）、及び潜在的に新興する（WIV1）サルベコウイルス（図6A～6B）を強力に中和したAB-1は、参照抗体から4つの変異が異なり、2つのシステインの外側に1つの配列ライアビリティのみを有する。AB-2はAB-1ほど強力ではない（図7A～7B）が、参照抗体から7つの変異が異なり、最適なAC-SINS（<10）を有し、2つのシステインの外側にライアビリ

50

ティはない。

【0324】

図6及び7に示されるものなどのこのバリエーションセットをスクリーニングすることによって特定されたシード分子を使用して、364個の抗体の新しいバリエーションセットを生成し、以下のデータセットをスクリーニングキャンペーンの一環として取得した：(1) 開発可能性：PSR、AC-SINS、SEC、(2) スパイクタンパク質の結合：SARS-CoV-2 関連ウイルス（デルタ、BA.1、BA.2）、SARS-CoV-1 関連ウイルス（SARS-CoV-1、WIV1）、及び(3) シュードタイプ化ウイルスの中和：SARS-CoV-2 関連ウイルス（デルタ、BA.2）。抗体を、複合中和スコアに基づいて順位付けし、上位20個を選択した（図8A～8B）。これらのうち、3つの抗体（AB-17、AB-15、及びAB-1）を、最適な結合、中和、及び開発可能性プロファイルに基づいて更に絞り込んだ（図9A～9B及び表4）。次いで、これらの抗体を、追加の中和アッセイ（SARS-CoV-2 BA.2、BA.2.12.1、及びBA.4/5 VSV-dG、SARS-CoV-2 デルタ、SARS-CoV-1、及びWIV1 シュードタイプ化レンチウイルス）で試験し、参照抗体（参照Ab）及びソトロピマブ（シナジスをアイソタイプ対照として使用した）に対してベンチマークした（図9A～9B及び表4）。AB-17、AB-15、及びAB-1は、全ての中和アッセイにわたって、参照抗体と比較して、増加した中和効力及び有効性を示した。それらはまた、よりも大きい（SARS-CoV-2 BA.2、BA.2.12.1、及びBA.4/5 VSV-dG）か、又はソトロピマブに匹敵する（SARS-CoV-2 デルタ、SARS-CoV-1、及びWIV1）中和活性を示した。アイソタイプ対照は、全てのアッセイにわたって不活性であった。

10

20

【0325】

実施例3．開発候補の選択及び特徴付け

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を標的とするモノクローナル抗体（mAb）は、COVID-19 の予防及び治療に有効であることが証明されている。スパイクタンパク質の異なる領域（受容体結合ドメイン [RBD]、N末端ドメイン [NTD]、S2）を標的とするいくつかのmAbが、現在までに特徴付けられており、いくつかの抗RBD mAbは、広まっているSARS-CoV-2 バリエーションを、インビトロ及びインビボで中和する能力に基づいて、過去2年間にわたって緊急使用許可を受けている。しかしながら、SARS-CoV-2 バリエーションは、多くのmAbからのエスケープをもたらす、RBDにいくつかの変異を生じている。したがって、複数のSARS-CoV-2 バリエーションに対して堅牢な中和活性を有する、スパイクタンパク質の保存された領域を標的とするmAbを開発する必要性が存在する。

30

【0326】

S2ドメインは、高度に保存されたエピトープ、すなわち融合ペプチド及びステムヘリックスペプチドを含む。これらのエピトープを標的とする抗体は、回復期の／ワクチン接種されたドナー及び免疫化された動物から単離されており、低い効力ではあるが、中和活性を示す。しかしながら、十分な効力を有する抗S2中和抗体が見出されたら、それは、コロナウイルスにわたるS2エピトープの広範な保存のために、潜在的に非常に価値があるであろう。参照抗体は、回復期のドナーから単離されたヒトIgG1抗S2抗体であり、有望な中和効力でサルベコウイルス亜属のコロナウイルスの中和を示した（Li et al., Structural Basis and Mode of Action for Two Broadly Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Emerging Variants of Concern, Cell Reports 38 (2): 110210 (2021)）。結合モードは、ステムヘリックスペプチドとの共結晶構造から既知である。加えて、参照抗体の標的エピトープは、これまでに配列決定されたSARS-CoV-2 ゲノムにわたって高度に会話されており、非常に低い頻度でP1162位に2つの変異のみが生じる（P1162L及びP1162S、それぞれ、過去3か月間のSARS-CoV-2 ゲノ

40

50

ム配列の0.4%及び0.2%)。この結合モードと互換性のある抗体配列空間を探索することによって、参照抗体と比較して、改善された中和効力を有する配列を特定することが可能であり得るという仮説を立てた。

【0327】

新規の抗S2ステムヘリックスバインダーを、社内の計算タンパク質設計プロトコルを使用して生成した。S2ステムヘリックスペプチドに結合した参照抗体の共結晶構造から始まり、社内の機械学習(ML)モデルを使用して、結合コンフォメーションと互換性のある配列ランドスケープを予測した(Ingraham et al., Generative models for graph-based protein design, 33rd Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS 2019), Vancouver, Canada, Zhou et al., A general-purpose protein design framework based on mining sequence-structure relationships in known protein structures, Proc Natl Acad Sci USA. 117(2):1059-68(2020)、182個の多様な配列が、実験試験のためにそれらからサンプリングされた。

10

【0328】

これらの設計を試験するために、抗体バリエーションをヒトIgG1フォーマットで生成し、機能(シュドウィルス中和)、親和性(DELFIAを用いて推定されるサルベコウィルスのスパイクタンパク質結合)、及び開発可能性特性(自己会合傾向[AC-SINS]、単量体性[aSEC]、及び多特異性反応性[PSR])についてスクリーニングした。SARS-CoV-2バリエーションのデルタ、BA.1、BA.2、並びにSARS-CoV-1及びWIV1のシュドウィルス中和を、5つの異なる滴定濃度にわたって測定した。SARS-CoV-1、WIV1、及びSARS-CoV-2バリエーションのデルタ、BA.1、及びBA.2のスパイクタンパク質に対する親和性を、8つの異なる滴定濃度にわたって測定した。これらの実験に基づいて、有望な中和及び結合プロファイルを示す抗体のサブセットを特定した。

20

【0329】

候補配列の中和効力を更に改善するために、第2のラウンドの計算設計を実施した。ここで、実験的測定を使用して、配列から効力及び親和性を予測したモデルを訓練した。次いで、結果として得られるモデルを使用して、予測される効力及び親和性を、上記の配列ランドスケープの文脈で共最適化して、364個の第2ラウンド配列のセットを作成した。

30

【0330】

全ての抗体バリエーションの実験的特徴付けの後、リード抗体の配列を、配列設計の2ラウンドから生成された533個の独自の配列にわたって測定された機能、結合、及び開発可能性特性に基づいて選択した。

【0331】

スクリーニングデータに基づいて、最適な機能プロファイルを示す3つのリード分子を選択した:参照抗体と比較して、それぞれ4、8、及び5個の変異を示したAB-1、AB-17、及びAB-15。これらの分子を、SARS-CoV-2バリエーション(デルタ、オミクロンBA.1、BA.2、BA.2.12.1、及びBA.4/5)及び他のサルベコウィルス(SARS-CoV-1、WIV1)を代表するシュドウィルスのパネルと、アイソタイプ対照(シナジス)、参照抗体、及び臨床段階のベンチマーク(ソトロピマブの可変領域を発現するIgG1分子及びエバシェルド[AZD8895、AZD1061]を構成する2つの分子)とともに試験した(図10A~10B)。3つのリード分子は、参照抗体と比較して、全てのシュドウィルスにわたって同等の中和プロファイルを示し、全体として改善された中和効力(IC₅₀によって測定)及び/又は有効性(最大中和)を示した。興味深いことに、3つのリード分子は、ソトロピマブと比較して

40

50

、B A . 2 垂系統 (B A . 2 、 B A . 2 . 1 2 . 1 、 B A . 4 / 5) に対して改善された中和効力及び有効性、並びに A Z D 1 0 6 1 に匹敵する B A . 4 / 5 中和プロファイルを示した (図 1 0 A ~ 1 0 B 、表 5 及び 6) 。また、生ウイルスを用いた予備実験により、3 つのリード分子による S A R S - C o V - 2 デルタ及びオミクロン B A . 1 の中和も確認した (図 1 1 、表 7) 。

【 0 3 3 2 】

臨床段階の抗体の F D A ファクトシートは、2 つのウイルスに対する中和効力間の比率が < 5 である場合、それらの中和プロファイルは同等であるとみなされると報告している。実験にわたって中和効力を比較するために、各ウイルスに対する 3 つのリード分子の中和効力を、S A R S - C o V - 2 デルタに対するソトロビマブの中和効力に対する比率として表した。比率 < 5 は、S A R S - C o V - 2 デルタのソトロビマブ中和と同等の中和として解釈した。これは、ソトロビマブが、S A R S - C o V - 2 デルタに対する臨床的有効性を示したため、関連するメトリックである可能性があり、比率 < 5 は、ソトロビマブの臨床用量 (5 0 0 m g 、I V) で、本発明者らのリード分子についてのヒト有効性を示す可能性がある。注目すべきことに、全てのウイルスにわたって 3 つのリード分子について計算された比率は、デルタのソトロビマブ中和と同等の中和効力を確認する < 5 であった (表 8) 。

【 0 3 3 3 】

全体として、3 つのリード候補は、様々なコロナウイルスに対する堅牢で同等の中和プロファイルを示した。3 つのリード候補から開発候補を選択するために、開発可能性パラメータを評価した。A B - 1 は、最適な P S R 及び許容される A C - S I S N を示したため、開発候補として選択した (図 1 2) 。

【 0 3 3 4 】

A B - 1 の中和活性を、S A R S - C o V - 2 デルタのチャレンジのハムスターモデルにおいて更に検証した。これらのインビボ実験に関しては、A B - 1 、アイソタイプ (シナジス) 、及び臨床段階 (ソトロビマブ) 対照の可変領域 (V_H / V_L) を、ハムスター F c γ 受容体との相互作用を考慮するために、ヒト I g G 1 (h u I g G 1 、図 1 5 A ~ 1 5 D) 及びハムスター I g G 2 a (h a m I g G 2 a 、図 1 5 E ~ 1 5 H) として発現させた。ハムスターに、S A R S - C o V - 2 デルタでの感染の 1 日前に、示される抗体を注射した。体重を毎日記録し、0 日目 (感染前) の体重に対する変化パーセンテージとして表した。7 日目に、ハムスターを 殺し、肺を採取し、それらの重さを記録した (肺炎症の代用として) 。ヒト I g G 1 又はハムスター I g G 2 a として発現された A B - 1 は、用量依存的様式で体重減少から保護し (図 1 5 A ~ B 及び E ~ F) 、これらの結果は、肺重量の低減と相関した (図 1 5 C 及び G) 。

【 0 3 3 5 】

A B - 1 の中和活性を、S A R S - C o V - 2 オミクロン B A . 2 のチャレンジのハムスターモデルにおいて更に検証した。これらのインビボ実験に関しては、A B - 1 、アイソタイプ (シナジス) 、及び臨床段階 (ソトロビマブ) 対照の可変領域 (V_H / V_L) を、ハムスター F c γ 受容体との相互作用を考慮するために、ハムスター I g G 2 a (h a m I g G 2 a 、図 1 6 A ~ 1 6 D) として発現させた。ハムスターに、S A R S - C o V - 2 オミクロン B A . 2 での感染の 1 日前に、示される抗体を注射した。体重を毎日記録し、0 日目 (感染前) の体重に対する変化パーセンテージとして表した。7 日目に、ハムスターを 殺し、肺を採取し、それらの重さを記録した (肺炎症の代用として) 。ハムスター I g G 2 a として発現された A B - 1 は、用量依存的様式で体重減少から保護し (図 1 6 A ~ 1 6 B) 、これらの結果は、肺重量の低減と相関した (図 1 6 C) 。したがって、A B - 1 の更なるインビボでの特徴付けは、感染のオミクロン B A . 2 モデルにおける体重減少からの保護を確認し、体重減少を測定することによる保護は、肺におけるウイルス量の低減と相関しない (図 1 5 D & H 及び 1 6 D) 。

【 0 3 3 6 】

図 1 7 A ~ 1 7 D 、1 8 A ~ 1 8 C 、及び 1 9 は、A B - 1 が、単独で又は別の抗体 (

10

20

30

40

50

例えば、クラス4の抗RBD抗体）と組み合わせてのいずれかで、オミクロンBQ. 1. 1、オミクロンBA. 5、及びデルタなどの複数のバリエーションに対して有意な中和効力及び有効性を実証したことを示す。

【0337】

全体として、これらの結果は、AB-1が、インビトロ及びインビボで、SARS-CoV-2バリエーションに対して堅牢な中和活性を有することを実証している。

【0338】

最近、多くのSARS-CoV-2バリエーションが、臨床段階の抗体からの顕著なエスケープを伴って、新興している。これらのバリエーションのうちのいくつかは、K444位での変異などの収束的な進化の徴候を示す。したがって、AB-1及び臨床段階の抗体ソトロピマブ及びベブテロピマブによって、K444T変異（BA. 4/5+K444T）あり及びなしでのBA. 4/5シュドウィルスとの中和を評価した。IC₅₀によって測定される場合、ソトロピマブは、両方のシュドウィルスを不十分に中和するが、ベブテロピマブは、BA. 4/5+K444Tシュドウィルスの著しい中和障害を示す。同等の中和効力を有するAB-1中和BA. 4/5及びBA. 4/5+K444Tシュドウィルス（表9）。

【0339】

AB-1は、抗RBD抗体によって標的とされるエピトープと重複しない、S2ステムヘリックスエピトープを標的とする。AB-1と臨床段階のクラス3の抗RBD抗体（ソトロピマブ、ベブテロピマブ）又はクラス4の抗RBD抗体（抗RBD4）との組み合わせを、BA. 4/5+K444Tシュドウィルス（これは、ソトロピマブ及びベブテロピマブの中和活性を損なう）を使用する中和アッセイで試験した。全ての組み合わせは、AUC（曲線下面積）及び有効性（最大濃度での中和%）によって評価される場合、AB-1単独と比較して、増強された中和プロファイルを示す（図13A～13B）。

【0340】

実施例4. シュドウィルスの中和アッセイ

ベロ-TMPRSS2細胞を、組織培養処理された384ウェルプレート（ThermoFisher, Waltham, MA, カタログ番号164610）に、 3.5×10^3 細胞/ウェルの密度、20 μ lの体積でプレATINGした。プレートを50gで<5秒、短時間スピンドウンし、37°C、5%CO₂で2～4時間インキュベートした。12点の滴定曲線を生成するために、抗体（単独又は組み合わせて）を、丸底96ウェルプレート（ThermoFisher, Waltham, MA, カタログ番号268200）中の72 μ g/ml（4×最終濃度）から開始する、PBS/0.2%BSA/1xペニシリン-ストレプトマイシン（Pen-Strep）緩衝液中で4倍に段階的に希釈した。抗体を、等体積の希釈されたSARS-CoV-2シュドウィルス（SARS-CoV-2 BQ. 1. 1のスパイクでシュドタイプ化されたVSV-dG）と混合した。抗体ウイルス混合物を、37°C、5%CO₂で30～60分間インキュベートした。次いで、20 μ lの抗体-ウイルス混合物を、ベロ-TMPRSS2細胞を予め播種した384ウェルプレートに移した。384ウェルプレートを50gで<5秒、短時間スピンドウンし、37°C、5%CO₂で24時間インキュベートした。インキュベーションの終了時に、40 μ lのルシフェラーゼ検出緩衝液（BPS Bioscience ONE-Step（商標）ルシフェラーゼアッセイ系、BPS Bioscience, San Diego, CA カタログ番号60690-3）を、細胞培養プレートの各ウェルに添加した。プレートを、50gで<5秒遠心分離し、穏やかなロッキングで15分間インキュベートした。発光シグナルを、Envisionプレートリーダーを用いて記録した。結果を中和パーセンテージとして表し、Prism9を用いて分析した。曲線は、以下の式を使用して、データを適合させることによって生成した：対数（阻害剤）対正規化された応答-可変傾き（4パラメータ）。

【0341】

図19に示すように、AB-1は、複数のバリエーションにわたって治療上有意義なインビ

トロ中和効力を示し、それを使用して、SARS-CoV-2の低免疫原性、高度に保存された領域に結合することによって、様々なバリエーションに対処することができることを示唆する。

【0342】

デルタ、BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4/5、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.4.6、BA.5.2.6、BF.7、BF.11、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB、並びに非SARS-CoV-2サルベコウイルスSARS-CoV-1及びWIV1など、CDCによって追跡されるか、又は世界的に発生率が増加しているSARS-CoV-2バリエーションを代表するシュードウイルス（スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたVSV-dG）が作成される。シュードタイピング系を使用して、現在及び生じ得る新規のSARS-CoV-2バリエーションに対する、本明細書に開示されるポリペプチド（例えば、AB-1）の中和活性を評価する。これらの結果は、生ウイルスを用いて確認される。ポリペプチド（例えば、AB-1）の低下した中和活性をもたらす得るスパイクエピトープの変異を保有するシュードウイルスを開発し、評価する。これらの変異は、結合エピトープの構造的及び／若しくは生化学的評価、公開データベースに報告されている選択された配列における変異の分析、並びに複製能のあるVSVを用いたエスケープ実験、又は前述の組み合わせに基づいて選択される。最後に、臨床段階のモノクローナル抗体に対して低下した中和活性をもたらす変異を保有するシュードウイルスに対する、ポリペプチド（例えば、AB-1）の中和活性を試験する。オミクロン亜系統で既に代表されている変異については、選択されたエスケープ変異で生成されたシュードウイルスの代わりに、オミクロン亜系統に対する中和活性を試験する。

【0343】

実施例5. AB-1エピトープの生化学的特徴付け

モノクローナル抗体(mAb) AB-1は、社内の機械学習モデルを使用し、ヒト由来の参照抗体の共結晶構造を活用して開発した(Hurlburt 2022、Jennewein 2021、Ullah 2021、Li 2022)。AB-1は、Fc領域にLS変異を有するSARS-CoV-2のスパイクS2ステムヘリックスペプチドを標的として、半減期を延長し、粘膜組織への転位を促進するヒトIgG1 mAbである。AB-1は、全ての主要なSARS-CoV-2バリエーション、並びに以前の流行(SARS-CoV-1)又はパンデミックの可能性(WIV1、コウモリSARS様コロナウイルス)に関連する他のサルベコウイルスに対して堅牢な中和を実証している。AB-1は、単剤として、及び潜在的に、1つ以上の他の抗スパイクmAbと組み合わせて、現在の全てのオミクロン亜系統及び将来の懸念されるバリエーションにわたる高リスク集団のCOVID-19の予防に有効であると仮定される。

【0344】

実施例5のゴールは、SARS-CoV-2のスパイクS2ステムヘリックスペプチド（参照抗体の標的エピトープ）に対するAB-1の結合特性を評価することであった。解離が増強されたランタニド蛍光イムノアッセイ(DELFI A)及び表面プラズモン共鳴(SPR)を用いて、Hurlburt 2022に報告されているビオチン化ペプチド（参照抗体の標的エピトープ(a a 1 1 3 3 ~ 1 1 6 2)に広がる部分的に重複するペプチド、ステムヘリックスのC末端を代表するペプチド(a a 1 1 4 9 ~ 1 1 6 7)、及びHIV-1エンベロープタンパク質に由来する対照の15merペプチド)に対する、AB-1及び参照抗体の結合を評価した。追加のビオチン化ペプチドを、SARS-CoV-2のスパイクS2ステムヘリックス(a a 1 1 4 3 ~ 1 1 6 2)を包含するように設計した。

【0345】

A. DELFI Aによる、AB-1エピトープの生化学的特徴付け

●ビオチン化ペプチド：SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチド1133~1147(Biosynth、Gardner, MA, ロット番号LP10933)、113

7～1151 (Biosynth、ロット番号LP10934)、1141～1155 (Biosynth、ロット番号LP10935)、1145～1159 (Biosynth、ロット番号LP10936)、1149～1163 (Biosynth、ロット番号LP10945)、1153～1167 (Biosynth、ロット番号LP10938)、1157～1171 (Biosynth、ロット番号LP10939)、1149～1167 (Biosynth、ロット番号LP10937)、1143～1162 (Biosynth、ロット番号BU17943)、HIV-1エンベロープペプチド (Biosynth、ロット番号LP10940)。例えば、表36を参照のこと。

●抗体：AB-1 (Lonza、ロット番号1100-130922-01)、参照抗体 (GenScript USA, Inc.、Piscataway, NJ, ロット番号U737NHI220、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現される参照抗体の可変領域)、アイソタイプ (GenScript USA, Inc.、ロット番号U799WHJ270-3、RSV Fタンパク質を標的とし、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現されるパリビズマブの可変領域)。

●ニュートラアビジン：ニュートラアビジンタンパク質 (Thermo Fisher Scientific、Waltham, MA, カタログ番号31000)。

●希釈プレート：96ウェルプレート丸底、非処理、ポリプロピレン (Corning、Corning, NY, カタログ番号3365、Greiner, Kremsmuenster, Austria, カタログ番号650201)。

●DELFLIAプレート：384ウェルプレートホワイト、MaxiSorp、ポリスチレン (Thermo Fisher Scientific、カタログ番号460372)。

●TBS-T：ddH₂Oで1：20希釈された、20×TBS Tween (登録商標)-20 (Thermo Fisher Scientific、カタログ番号28360)。

●ブロッキング溶液：PBSで1：5希釈された、ELISAアッセイ希釈剤B (5X) (BioLegend、San Diego, CA, カタログ番号421205)。

●二次抗体：DELFLIA Eu-N1抗ヒトIgG (PerkinElmer、Waltham, MA, カタログ番号1244-330)。

●増強溶液：DELFLIA 増強溶液 (PerkinElmer、カタログ番号4001-0010)。

【0346】

DELFLIA (時間分解蛍光 (TRF) 強度技術) を使用して、異なるSARS-CoV-2のスパイクS2ステムヘリックスペプチドに対するAB-1の結合を求めた。DELFLIAアッセイは、ランタニド (例えば、ユウロピウム [Eu]) キレート標識された試薬を使用して、目的の分析対象物の存在を検出するように設計されている。免疫反応が完了すると、Euイオンは、増強溶液を添加することによって、固相に結合した標識された免疫成分から解離される。次いで、Eu蛍光を、TRFによって測定する。

【0347】

384ウェルプレートを、一晚、室温でニュートラアビジン (2 μg/mL) でコーティングした。プレートを洗浄し、ビオチン化ペプチド (50 nM) を用いて1時間、室温でコーティングした。次いで、プレートを洗浄し、2時間、室温で、ブロッキング溶液でインキュベートし、再び洗浄し、1時間、室温で、抗体 (AB-1、参照抗体、及びアイソタイプ対照) とともにインキュベートした。抗体の結合を、12点の滴定曲線を使用して、技術的な3連で評価した (ブロッキング溶液で1：4の段階希釈液を調製し、18 μg/mLで開始した)。これに続いて、プレートを洗浄し、30分間、室温で、Eu標識された抗ヒトIgG二次抗体 (0.1 μg/mL) とともにインキュベートした。最後に、プレートを洗浄し、DELFLIA増強溶液で15分間インキュベートした。TRFを、PerkinElmer EnVisionプレートリーダーを用いて615 nmで記録した。

10

20

30

40

50

【0348】

統計分析を、2つの独立した反復からのデータを使用して、Prism 9.5.0ソフトウェアを用いて実施した。曲線下面積（AUC）値及び95%信頼区間は、台形公式を使用して、対数変換された抗体の滴定曲線に対して導出した。AB-1と参照抗体とのAUC値間の統計的比較は、多重比較のために補正された二元配置ANOVAを使用して、ソフトウェア説明書（<https://www.graphpad.com/support/faq?id/2031/>）に報告されているように実施した。

【0349】

B. SPRによる、AB-1エピトープの生化学的特徴付け

●ピアコア8K+（Cytiva、Marlborough, MA, シリアル番号2873569）。

●ピアコア8K制御ソフトウェア（Cytiva、バージョン4.0.8.19879）。

●ピアコアインサイト評価ソフトウェア（Cytiva、バージョン4.0.8.19879）。

●GraphPad Prism（バージョン9.5.0）。

●ビオチン化ペプチド：SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチド1133～1147（Biosynth、ロット番号LP10933）、1137～1151（Biosynth、ロット番号LP10934）、1141～1155（Biosynth、ロット番号LP10935）、1145～1159（Biosynth、ロット番号LP10936）、1149～1163（Biosynth、ロット番号LP10945）、1153～1167（Biosynth、ロット番号LP10938）、1157～1171（Biosynth、ロット番号LP10939）、1149～1167（Biosynth、ロット番号LP10937）、1143～1162（Biosynth、ロット番号BU17943）、HIV-1エンベロープペプチド（Biosynth、ロット番号LP10940）。例えば、表36を参照のこと。

●Fab：AB-1（社内調製）、参照抗体（社内調製）。

●抗体：AB-1（社内生産）、参照抗体の可変ドメイン（GenScript USA, Inc.、ロット番号U3767HH180-11、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現される参照抗体の可変領域）。

●ビオチンCAPture試薬、HBS-EP中に50 µg/mL、再生ストック1（8Mの塩酸グアニジン）、及び再生ストック2（1Mの水酸化ナトリウム）を含む、シリーズS ビオチンCAPtureキット（Cytiva、カタログ番号28920234）。

●20×HBS-EP+、pH7.6（Teknova、Hollister, CA, カタログ番号H8022）は、0.2MのHEPES（pH7.4）、3MのNaCl、60mMのEDTA、1%界面活性剤P20から構成され、1×で調製。

●マイクロプレート、96W、ディープウェル、U底、PP、2mL（Corvair, Ashland, VA, カタログ番号219020）。

●マイクロプレートホイル96W（Cytiva、カタログ番号28975816）。

【0350】

ピアコアは、SPRを使用して結合相互作用をリアルタイムで測定する標識フリーのプラットフォームである。動態及び親和性パラメータは、相互作用を記述する方程式のセットに最適な適合を見つける反復プロセスによる実験データから抽出される。会合速度定数 k_a （ $M^{-1} \text{秒}^{-1}$ ）は、複合体が形成される速度を支配する。解離速度定数 k_d （ 秒^{-1} ）は、複合体が解離する速度を支配する。平衡解離定数 K_D （M）は、相互作用の強度を記述する。

【0351】

SARS-CoV-2のスパイクS2ステムヘリックス領域に広がるペプチドに結合するAB-1及び参照抗体の応答単位（RU）を評価するために、ピアコア8K+を使用し

10

20

30

40

50

て、マルチサイクル動態アプローチを実装した。ビオチン化ペプチドを、ビオチンCAPt ureキットを使用して捕捉した。ビオチンCAPt ure試薬を、 $2\mu\text{L分}^{-1}$ の流量で180秒間注入した。ビオチン化ペプチド（リガンドと称される）を $10\mu\text{L分}^{-1}$ の流速で10秒間注入して、およそ10～20RUの捕捉レベルを達成した。AB-1及び参照抗体（分析対象物と称される）を、 100nM で、 $30\mu\text{L分}^{-1}$ の流量で180秒間、表面に注入し、複合体を、 $1\times\text{HBS-E P+}$ をランニング緩衝液として使用して900秒間解離させた。表面を、 $10\mu\text{L分}^{-1}$ の流量で120秒間、1部の再生ストック2を含む3部の再生ストック1の溶液を注入することによって再生した。アッセイは、 25°C で実施した。捕捉レベルのレポートポイントは、リガンド注入終了後、25秒取得し、結合応答のレポートポイントは、分析対象物の注入終了前5秒取得した。結合応答は、GraphPad Prismを使用してリガンド捕捉レベルに対して正規化され、正規化された結合応答として報告される。

10

【0352】

SARS-CoV-2のスパイクS2ステムヘリックス領域に広がるペプチドに結合するAB-1及び参照抗体のFabの動態を評価するために、ピアコア8K+を使用して、シングルサイクル動態アプローチを実装した。ビオチン化ペプチドを、ビオチンCAPt ureキットを使用して捕捉した。ビオチンCAPt ure試薬を、 $2\mu\text{L分}^{-1}$ の流量で180秒間注入した。ビオチン化ペプチド（リガンドと称される）を $10\mu\text{L分}^{-1}$ の流速で10秒間注入して、およそ10～20RUの捕捉レベルを達成した。AB-1及び参照抗体のFab（分析対象物と称される）を、180秒間、 $30\mu\text{L分}^{-1}$ の流量で、低から高への分析対象物濃度で開始して、表面に逐次的に注入し、複合体を、 $1\times\text{HBS-E P+}$ をランニング緩衝液として使用して900秒間解離させた。濃度系列は、合計6つの濃度について、 300nM から開始して、3倍の段階希釈からなった。表面を、 $10\mu\text{L分}^{-1}$ の流量で120秒間、1部の再生ストック2を含む3部の再生ストック1の溶液を注入することによって再生した。アッセイは、 25°C で実施した。濃度系列の動態パラメータは、データを二重参照し、ピアコアインサイト評価ソフトウェアを使用して、大量輸送制限を有する1:1結合モデルに全体的に適合させることによって得た。SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチド（ステムヘリックスのC末端（aa1149～1167）を代表する）に結合するAB-1及び参照抗体のFabの動態を報告し、結果として得られたセンサーグラムを示す。

20

30

【0353】

C. 結果

DEL FIA及びSPRデータは、SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチドに対するAB-1の結合プロファイルを示す（図21、図22、表13）。これらの結果の特異性は、DEL FIA実験におけるアイソタイプ対照の結合の欠如、並びにDEL FIA及びSPR実験の両方において陰性対照として使用されたHIV-1エンベロープペプチドに対するAB-1及び参照抗体の結合の欠如によって確認される。注目すべきことに、AB-1のFabは、参照抗体と比較して、より高い親和性で、ステムヘリックスのC末端（aa1149～1167）が代表するSARS-CoV-2のスパイクS2ペプチドに結合する（ K_D 値：AB-1、 0.9nM ；参照抗体、 5.4nM （表14、図23A～23D））。

40

【0354】

結論として、実施例5は、AB-1が、より高い親和性で参照抗体のSARS-CoV-2のスパイクS2ステムヘリックスに結合することを示す。

【0355】

実施例6. AB-1エピトープの構造的特徴付け

実施例6のゴールは、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体及びスパイクS2（aa1149～1167）ステムヘリックスペプチドの両方との複合体中のAB-1の構造情報を収集し、その結合部位を定義することであった。

【0356】

50

X線結晶学を使用して、スパイクS2（aa1149～1167）ステムヘリックスペプチドとの複合体中のAB-1のFabの構造を高分解能で決定した。クライオ電子顕微鏡法（クライオEM）を使用して、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体との複合体中のAB-1のFabの構造を決定した。以前の構造決定の試みで観察されたように、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体のコイル-コイルS2ステムヘリックスペプチドは、非常に柔軟であり、クライオEMによって分解するのに非常に困難であり得る。この領域における運動を安定させるために、スパイク受容体結合ドメイン（RBD）のクラス4のエピトープを標的とする、内部的に発見されたモノクローナル抗体（R-AB-3a）のFab領域を、AB-1のFabに結合したSARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体との複合体で使用した。

10

【0357】

A. クライオEMによる、AB-1エピトープの構造的特徴付け

- 抗原：SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体（社内生産）
- Fab：AB-1（社内生産）、R-AB-3a（社内生産）
- Expi293F（商標）細胞（Thermo Fisher Scientific、カタログ番号A14527）
- Gibco Expi293（商標）発現培地（Thermo Fisher Scientific、カタログ番号A14351-01）
- ExpiFectamine（商標）293トランスフェクションキット（Thermo Fisher Scientific、カタログ番号A14525）
- ニッケルセファロースエクセル（Cytiva、カタログ番号17371201、ロット番号10313877）
- LambdaFabSelect（Cytiva、カタログ番号17548201、ロット番号10302825）
- Capto（商標）L（Cytiva、カタログ番号17547802、ロット番号10305645）
- Quantifoil金R1.2/3グリッド（Electron Microscopy Sciences、カタログ番号261655ロット番号Q82801）

20

【0358】

器具：

- キューナー振盪器（Kuhner、モデル：ISF1-ZC Peltier）
- Akta Pure（Cytiva）
- SRT-C SEC-500（Sepax、PN：235500-4630）
- Superose 6 Increase 10/300GL（Cytiva、カタログ番号29091596、ロット番号10325571）
- ナノドロップワン（Thermo Fisher Scientific、モデルナノドロップワン）
- HPLC 1260 Infinity II（Agilent、TT番号：1581T8）
- Pelco easiGLOW（Pelco、モデル番号：91000）
- Vitrobot Mark IV（Thermo Fisher Scientific、シリアル番号220301059）
- Glacios（Thermo Fisher Scientific、シリアル番号9956936）

30

40

【0359】

ソフトウェア：

- EPU（Thermo Fisher Scientific、v3.2）
- cryoSPARC（Structura Biotechnology、v4.1.1）
- ChimeraX（UCSF RVBI、v1.5）

50

【0360】

a. SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体の発現及び精製

SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体を、Gibco（商標）Exp i 293（商標）発現系プロトコルに従って、Exp i 293（商標）細胞中で発現させた。簡潔には、300万細胞を、およそ1mgのプラスミドDNAでトランスフェクトした。細胞を、150RPMの軌道振盪器上で、80%の相対湿度及び8%CO₂を用いて37℃でインキュベートした。トランスフェクションの4日後、細胞を採取し、3,900×gで30分間、4℃でペレット化した。上清を0.22μmのフィルタユニットにデカントし、精製するまで4℃で保管した。SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体を、ニッケルセファロースエクセル樹脂を使用して精製した。上清を、一晚、4℃で2mLのニッケルセファロースエクセル樹脂とともにインキュベートし、重力流によって精製した。

10

【0361】

b. AB-1及びR-AB-3aのFabの発現及び精製

AB-1及びR-AB-3aのFabを、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体を使用したのと同じプロトコルに従って、Exp i 293（商標）細胞中で発現させた。両方のFabの上清を、一晚、4℃でCapto（商標）L樹脂（AB-1のFab）又はLambda Fab Select樹脂（R-AB-3aのFab）のいずれかとともにインキュベートした。上清及び樹脂の混合物を、1×PBS（pH7.4）で平衡化した10mLの使い捨てカラムに負荷した。次いで、カラムを、10CVの1×PBS（pH7.4）で洗浄した。AB-1及びR-AB-3aを、50mMのグリシン（pH2.5）で溶出した。タンパク質を、1MのTris-HCl（pH8.0）で直ちに中和した。各タンパク質を、PD-10脱塩カラムを使用して緩衝液交換し、1×PBS（pH7.4）で溶出した。精製されたタンパク質を濃縮し、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体と複合体化するまで4℃で保った。

20

【0362】

c. AB-1及びR-AB-3aのFabとのSARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体の複合体化

SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体を、AB-1及びR-AB-3aのFabと、1:2:2のモル比で、4℃で一晩、穏やかに混合しながらインキュベートした。複合体を、50mMのHEPES（pH8.0）、150mMのNaClで平衡化したSuperose 6 Increase 10/300GLカラムのサイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。注入前に、インキュベートされたサンプルを1699×gでスピンのした。1mLの複合体を、1mLのループを介してカラムに注入した。ランを通しての流量は0.5mL/分であった。各溶出ピークをSDS-PAGEによって分析して、どの画分が、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体とAB-1及びR-AB-3aのFabとの間の複合体を含むかを確認した。これらの画分を、50mMのHEPES（pH8.0）、150mMのNaClで平衡化したSRT-C SEC-500カラムのaSECによって更に分析した。

30

【0363】

d. クライオEMサンプル調製

4マイクロリットルのサンプルを、負の極性を有する0.15mAのプラズマ電流で30秒間グロー放電したQuantifoil金グリッドに適用した。

40

【0364】

e. クライオEMデータ収集

クライオEM画像を、EPUソフトウェア（v3.2）を使用して、GlaciosクライオTEMで取得した。Falcon4i直接電子検出器及び10eVのゼロロススリット幅のSelectrisエネルギーフィルタを備えたGlaciosを、200kVで動作させた。5160個のムービーを、130,000×の倍率、0.876Åのピクセルサイズで収集した。ムービー当たりの総ドーズは、1平方オングストローム当たり5

50

1. 3 電子であった。標的化されたデフォーカス範囲は、0.5 ~ 2.4 μm であった。
【0365】

f. クライオEMデータ処理

全ての計算工程は、cryoSPARC (v4.1.1) ソフトウェアスイート及びChimeraX (v1.5) 分子可視化ソフトウェアを使用して実施した。EERフォーマットのムービーをインポートし、40フレームに分割し、物理的なピクセルサイズでサンプリングした。cryoSPARC (v4.1.1) におけるパッチモーション補正及びパッチCTFジョブを使用して、ビーム誘発モーション補正、フレーム当たりのドーズ加重、及びCTF推定を実施した。露光は、インタラクティブ露光キュレーションツールを使用して半自動で選択した。CTF適合分解、デフォーカス、及び相対的な氷の厚さに厳格なカットオフを設定した後、2,921枚の画像をその後の処理のために選択した。

【0366】

テンプレートベースの粒子ピックアップを、20 ÅにローパスフィルタリングされたSARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体の3Dマップからのプロジェクションを用いて実施した。466,074個の粒子を、2921枚の顕微鏡写真から抽出した。2D分類を200クラスで実施して、誤ってピックアップされた粒子又は破損した粒子を特定し、その後の処理のために87,564個の粒子を保持した。

【0367】

3つのクラスを用いてアブイニシオ再構築を実施し、51,996個の粒子のサブセットから、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体の予想されるサイズ及び形状を有する初期3Dマップを得た。これらの粒子のcryoSPARCにおけるその後の不均一3D精緻化は、ゴールドスタンダードのFSC基準による3.6 Å分解能での「コンセンサスマップ」をもたらした。

【0368】

g. フォーカスされた分類及びモデル適合

結合したFabのないSARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体の原子モデルを、ChimeraX (v1.5) の「フィットインマップ (fit in map)」ツールを用いて、コンセンサスマップに計算的にドッキングした。マップは、マップのRBD及びS2ステムヘリックス領域におけるいくつかの不明な密度を除いて、密度にぴったりと適合する。マップのガウシアンローパスフィルタリングは、これらの密度が、Fab分子について予想されるように、中心に穴があるダンベル形状であることを明らかにした。ChimeraXの「セグメントマップ (Segment Map)」ツール及びcryoSPARCのボリュームツールを使用して、プロペラ形状の推定Fab密度を囲むS2ステムヘリックスの周りにフォーカスされたマスクを作成した。cryoSPARCにおけるアライメントのないフォーカスされた3D分類を10クラスで実施して、推定されるS2ステムヘリックスに結合したFabのより強い密度を有する9,822個の粒子のサブセットを特定した。このサブセットは、対称性を適用せずに、ゴールドスタンダードのFSC基準による5.7 Åの分解能への不均一精緻化を用いて精緻化した。

【0369】

cryoSPARCにおける局所分解能推定は、S2ステムヘリックスに結合しているFabが、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体のコアよりも低い局所分解能を有することを示した。FabのCDR含有ドメインは、およそ8 Åの局所分解能であったが、Fabの柔軟に会合したフレームワークドメインは、およそ14 ~ 20 Åの局所分解能であった。このため、ChimeraX (v1.5) において3 Åの幅のガウシアンローパスフィルタを適用した。1つのFabは、他の2つよりも明確に弱い。それにもかかわらず、これらの密度は、ChimeraXの「フィットインマップ」ツールを使用して、3つのS2ステムヘリックスFab密度の各々に、3つのコピーのAB-1のFab-S2ステムヘリックス複合体結晶構造（以下に記載される）を明確にドッキングするのに十分であった。RBDに結合しているR-AB-3aのFabの構造はまた、スパイクRBDにおいてダンベル形状の密度にドッキングした。

【0370】

B. X線結晶学による、AB-1エピトープの構造的特徴付け

●Fab: AB-1 (社内調製)。

●Fabalactica Midispin Fab消化キット (Genovis、カタログ番号A2-AFK-100)。

●ペプチド: SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチド1149~1167 (Biosynth、ロット番号LP10941)。

●MCSG-3結晶化スクリーニング (Anatrace、パーツ番号MCSG-3)

。

●16/900 Superdex 200pgカラム (特注)。

【0371】

a. AB-1のFab及びSARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチドの生産

AB-1をLonzaによって生産し、モノマー含有量をSE-HPLCによって評価した。Fabを消化し、製造業者の指示に従って、GenovisのFabalactica Midispin Fab消化キットを使用してIgGから精製した。SARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチド (H_2N -KEELDKYFKNHTSPDVDLG-OH) (配列番号197) をBiosynthで合成し、HPLC、質量分析、及びアミノ酸分析を使用して品質を検証した。SARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチドに対するAB-1の結合を、AB-1-001-PDで評価した。

【0372】

b. AB-1のFab: SARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチドの共結晶化試行:

AB-1のFab及びSARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチドを1:1のモル比で添加し、20分間氷上でインキュベートし、濃縮し、16/900 Superdex 200pgカラム (緩衝液: 25mMのHEPES、pH 7.5、150mMのNaCl) に注入した。ピーク画分をSDS-PAGEによって分析し、合わせ、10mg/mLまで濃縮した。ARI結晶グリフォン液滴セッティングロボットは、96-3 Intelliplateを使用して、複合体の結晶化用液滴を、結晶化条件に対して複合体の3つの比率 (1:1、2:1、及び3:1) で10mg/mLに設定した。96ウェルMCSG-3市販スクリーニングを設定し、4及び20°Cでインキュベートした。

【0373】

c. AB-1のFab: SARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチドデータ収集及び構造決定

4°CでのMCSG-2 A2 (1:1の比率) からの結晶を採取し、20%グリセロール中で凍結保護した。結晶をNSLS2シンクロトロンに送り、X線データセットを、Eiger X 9M検出器を備えるAMXビームラインで収集した。データは、DIALS及びXDSを使用して、1.93 Åまで処理した。一度処理されると、データセットを、AB-1のFabのAlphaFoldモデル及びペプチドの参照抗体を用いたPhaser MRを使用した分子置換によって位相化した。いくつかのラウンドの精緻化を、Phenix及びCootを使用して実施した。

【0374】

C. 結果

クライオEMによるAB-1のFab: SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体複合体及びX線結晶学によるAB-1のFab: SARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチド複合体の構造的特徴付けは、AB-1がS2ペプチドに結合することを明らかにしている (図24A~24C)。加えて、結果は、AB-1のFabの3つのコピーが、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体に結合

10

20

30

40

50

することができることを示す。

【0375】

結論として、SARS-CoV-2 BA.1のスパイク三量体及びSARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチドとの複合体におけるAB-1のFabの構造的特徴付けは、AB-1がSARS-CoV-2のスパイクS2ステムヘリックスペプチドに結合することを明らかにした。

【0376】

実施例7. AB-1エピトープ及び隣接配列の変異分析

実施例7のゴールは、パンデミックの経過(2020年1月6日~2023年3月1日)にわたって公に報告されたSARS-CoV-2のスパイクタンパク質配列の中で、AB-1エピトープ、エピトープ隣接領域(タンパク質構造においてエピトープから5オングストローム以内)、ヘプタッドリピート1(HR1)、及びヘプタッドリピート2(HR2)における変異の相対頻度を定義することによって、AB-1の中和有効性に潜在的に影響を及ぼし得る、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の領域の配列保存を評価することであった。

【0377】

A. 関心領域の定義

本研究において、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の4つの関心領域は、AB-1エピトープ(「エピトープ」と称される)、エピトープに隣接する残基(「エピトープ隣接」と称される)、HR1、及びHR2である。エピトープ残基及びSARS-CoV-2のスパイクタンパク質(PDB ID: 6VSB)の公に利用可能な構造を使用して、「エピトープ隣接」残基を、任意のエピトープ残基原子から5オングストローム以内の任意の原子を含む残基として定義した。HR1及びHR2に対応する残基は、SARS-CoV-2表面糖タンパク質YP_009724390.1のNCBIエントリに定義されている。SARS-CoV-2のスパイク配列におけるこれらの4つの領域の各々の位置を、表15に要約する。エピトープがHR2と交差する場合、両方の領域に存在する残基を二重にカウントすることを回避するために、交差する領域を、「エピトープ」カテゴリーの一部であると定義し、分析を通してHR2カテゴリーから除外した。同様に、エピトープ隣接位置もHR2と交差する。この交差を、HR2の一部であると定義し、分析のためのエピトープ隣接カテゴリーから除外される。

【0378】

B. AB-1エピトープ、隣接領域、及びヘプタッドリピートにおける関連する変異の特定

covSPECTRUM API(アプリケーションプログラミングインターフェイス)を使用して、GenBankデータベースに、4つの関心領域の各々に発生する変異を問い合わせた(Chen 2021)。各変異に対して、変異の相対頻度を、月当たり(1か月、3か月)及び全期間(2020年1月6日以降)の3つの異なるルックバック期間を使用して、2020年1月6日から2023年3月1日までの各月に終了する期間について計算した。相対頻度は、所与の時間間隔中に観察された対象となる変異を有する配列の数を、同じ時間間隔中に観察された配列の総数で割ることによって決定した。

【0379】

以下の基準を満たす変異を特定した：

●「エピトープ」、「エピトープ隣接」、「HR1」、又は「HR2」のいずれか内に存在する。

●a)、b)、又はその両方を満たす：

a) 全期間での相対頻度：データ利用可能の開始(2020年1月6日)から2023年3月1日までにデポジットされた全ての配列の中で、少なくとも0.001の相対頻度を有する。

b) 最近の相対頻度：2023年1月1日から2023年3月1日までにデポジットされた全ての配列の中で、少なくとも0.01の相対頻度を有し、その期間中に少なくとも

100回観察されている。

【0380】

相対頻度データをパンデミックの経過を通じてプロットして、変異が発生率において現在増加又は減少しているように見えるかどうかを観察した。

【0381】

C. 変異を保有する配列の中で最も流行している系統の特定

各対象となる変異を保有する配列の中で最も流行している株を特定するために、2020年1月6日のデータ利用可能の開始から2023年3月1日までに観察された各変異を有する配列のセットについて、covSPECTRUMに問い合わせた。各変異に対して、その変異を保有する全ての配列について系統の割り当て(covSPECTRUMによって報告されたnextcladePangoLineageの割り当て)を集計し、絶対数に従って系統を順位付けした。各変異及び系統に対して、その変異を有する全ての配列中での株の相対頻度に計数を変換するために、その変異を有する系統配列の数を、2020年1月6日から2023年3月1日までに観察された変異を有する配列の総数で割った。この分析では、各変異に関連する4つの最も頻度の高い系統が報告されている。

10

【0382】

D. 最も流行している系統における対象となる変異の相対頻度

最も流行している5つの系統は、2023年3月1日(1か月、3か月、及び2020年1月6日以降)に終了する3つの期間の各々に対して、これらの期間の各々にわたって観察された系統の頻度についてcovSPECTRUM APIを問い合わせることによって決定した。各系統の全体的な発生率は、計数を相対頻度に変換することによって決定した。各時間間隔において観察された系統の計数を、同じ時間間隔において観察された配列の総数で割った。

20

【0383】

各期間にわたり最も流行している5つの系統について、各系統内での変異の相対頻度を以下のように決定した：時間間隔内での、変異を有する系統に属する配列の数を問い合わせ、次いで、同じ時間間隔内のその系統に属する全ての配列の数で割った。これらの相対頻度は、最も流行している系統において対象となる変異の発生率の評価を可能にする。

【0384】

E. 分析用ソフトウェア

データを取得し、分析を完了するために使用される特注のパイソンスクリプトは、GitLabでのバージョン管理されたりポジトリに保存されている：https://gitlab.com/generatebio/computational_sciences/projects/sars-mutation-tracking。

30

【0385】

F. 結果

図25は、3つの異なる時間間隔にわたって4つの関心領域(HR1、HR2、エピトープ、エピトープ隣接)内で生じる全ての変異についての相対頻度分布を示す。破線は、全期間の相対頻度の閾値(0.001)及び最近の相対頻度の閾値(0.01)を示す。AB-1エピトープ内では、どの時間間隔においても、変異は0.01の相対頻度を超えない。全体として、これらの4つの関心領域で観察された変異の大部分は、低頻度で発生した。

40

【0386】

対象となる変異の基準を満たす個々の変異を検査した。各変異に対して、パンデミックの経過にわたって相対度数プロファイルを評価して、変異の将来の関連性を潜在的に推定した。

【0387】

図26は、AB-1エピトープ内の対象となる変異を示す。これらの変異のうちの1つ、V1176Fのみが、パンデミックの任意の時点で0.01の相対度数を超えている。V1176Fは、もはや広まっている流行系統ではないP.1(ガンマ)系統(表15)

50

で最も頻繁に観察された。最近、相対頻度の増加傾向を示した変異は、P 1 1 6 2 L 及び P 1 1 6 2 S である。しかしながら、それらの相対頻度は、0.01を超えなかった。

【0388】

図27は、HR1領域内の対象となる変異を示す。当該領域のいくつかの変異、例えば、L 9 8 1 F、N 9 6 9 K、及びQ 9 5 4 Hは、最近広まっているオミクロン系統（図30）で流行しているが、D 9 5 0 N 及び S 9 8 2 A などの他の変異は、以前に広まっていた系統と関連しており、最近広まっている系統ではもはや流行していない（図30）（<https://covariants.org/shared-mutations>）。残りの変異（Q 9 5 7 R、S 9 3 9 F）は、低い相対頻度を示し、上昇傾向を示さなかった。これらの変異の各々の相対頻度、並びに各変異を保有する最も流行している系統を表16に要約する。

10

【0389】

HR2領域内の変異の分析は、示される基準を満たす1つの変異のみを明らかにした：現在広まっている系統ではもはや流行していないK 1 1 9 1 N（図28、表16）。

【0390】

基準を満たすAB-1エピトープに隣接する残基（5オングストローム以内）には、HR2内で既に分析されたものを除いて、追加の変異は観察されなかった。

【0391】

表16は、基準（全期間の相対頻度又は最近の相対頻度及び計数）を満たす全ての変異を、相対頻度データ及び各所与の変異を有する配列の中で最も流行している4つの系統（データ利用可能の開始から2023年3月1日まで）とともに列挙する。D 9 5 0 N、Q 9 5 4 H、N 9 6 9 K、及びL 9 8 1 Fなどの、系統内で固定化されているより頻繁なバリエーション（図30）については、最も頻繁な系統が密接に関連している。Q 9 5 4 H、N 9 6 9 K、及びL 9 8 1 Fは、オミクロン系統で固定されているように見え、最近のオミクロン関連系統の間で共有されている。D 9 5 0 Nは、デルタ関連系統の間で流行していた（covariants.org/shared-mutations）。

20

【0392】

AB-1エピトープ内では、V 1 1 7 6 Fは主に、P.1（ガンマ）関連系統で観察され、より最近の時間間隔では頻繁には観察されていない。残りの変異、P 1 1 6 2 L、P 1 1 6 2 S、及びG 1 1 6 7 Vは、3つの時間間隔全てにわたってそれほど頻繁ではなく、系統の混合で観察される。最近、より高い頻度で検出されている2つの変異、P 1 1 6 2 S 及び P 1 1 6 2 L は、デルタ及びオミクロン関連系統で両方とも観察されている。

30

【0393】

表16に要約された対象となる変異の相対頻度を、最も流行している系統で評価した。図29は、2023年3月1日に終了する3つの時間間隔中の優勢な系統の相対的な発生率を示す。各時間間隔にわたり最も流行している5つの系統について、これらの系統の各々内で対象となる変異の相対頻度を計算した（図30）。オミクロン系統において一般的な変異であるQ 9 5 4 H 及び N 9 6 9 K は、最も流行している系統の中で相当な頻度で発生する唯一の変異であるが、それらはAB-1エピトープには存在しない。AB-1エピトープ内の変異（G 1 1 6 7 V、P 1 1 6 2 L、P 1 1 6 2 S、及びV 1 1 7 6 F）は全て、最も流行している系統において低頻度で生じる。

40

【0394】

結論として、実施例7は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の関心領域（AB-1エピトープ、エピトープ隣接領域、HR1、及びHR2）において、示された相対頻度で検出された変異を分類する。これらの変異のいくつかは、オミクロンバリエーション（Q 9 5 4 H、N 9 6 9、L 9 8 1 F）などの広まっている株で検出されたが、他のものは、アルファバリエーション（S 9 8 2 A）及びデルタバリエーション（D 9 5 0 N）などの以前に広まっていた株と関連した。これらと比較して、AB-1エピトープに現れる変異は、パンデミックの経過にわたって非常に低い頻度で生じた。

【0395】

50

実施例 8. SARS-CoV-2 のスパイク三量体に対する AB-1 の結合

実施例 8 のゴールは、SARS-CoV-2 バリエント及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスを代表するスパイク三量体に対する AB-1 の結合特性を評価することであった。

【0396】

DELFLIA 及び SPR を用いて、以下が代表するスパイク三量体のパネルに対する AB-1 及び参照抗体の結合を評価した：

a) SARS-CoV-2 プレオミクロンバリエント (D614G (D614G 変異を有する祖先株) 及びデルタ (B.1.617.2))、

b) 主要な SARS-CoV-2 オミクロンバリエント (BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.3.20、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.4、BA.5、BA.4.6、BF.7、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB、XBB.1、及び XBB.1.5)、

c) 非 SARS-CoV-2 サルベコウイルス (WIV1 及び SARS-CoV-1)、並びに

d) 変異分析研究で特定された AB-1 エピトープに多型 (P1162S 及び P1162L) を有する SARS-CoV-2 オミクロンバリエント。

【0397】

注目すべきことに、組換え SARS-CoV-2 BA.2+P1162L、SARS-CoV-2 BA.2+P1162S、及び SARS-CoV-2 BA.2 (親 (AB-1 エピトープにおいて変異がない BA.2 のスパイク配列)) のスパイク三量体は、単一バッチで内部で生産され、一方、他の全てのスパイク三量体 (WIV1 を除く) は、単一供給源から商業的に購入し、ベンダーの推奨に基づいて再構築した。各供給源間の組換えタンパク質生産の固有の違いを考慮するために、SARS-CoV-2 BA.2+P1162L 及び SARS-CoV-2 BA.2+P1162S のスパイク三量体について得られたデータを、SARS-CoV-2 BA.2 (親) と比較し、他のスパイク三量体で生成されたデータを、SARS-CoV-2 D614G と比較した。

【0398】

A. DELFLIA による、SARS-CoV-2 及び非 SARS-CoV-2 のスパイク三量体に対する AB-1 の結合

●組換えスパイク三量体：WIV1 (社内生産)、SARS-CoV-1 (ACRO Biosystems、カタログ番号 SPN-S52H6、ロット番号 4102-223VF1-12M)、SARS-CoV-2 D614G (ACRO Biosystems、カタログ番号 SPN-C52H3、ロット番号 3841-216YF1-Y8)、SARS-CoV-2 デルタ (Pango 系統 B.1.617.2、ACRO Biosystems、カタログ番号 SPN-C52He、ロット番号 4961-222HF1-11X)、SARS-CoV-2 BA.1 (ACRO Biosystems、カタログ番号 SPN-C52Hz、ロット番号 5714a-21CCR1-Z4)、SARS-CoV-2 BA.1.1 (ACRO Biosystems、番号 SPN-C5224、ロット番号 6222-224EF1-12M)、SARS-CoV-2 BA.2 (ACRO Biosystems 番号 SPN-C5223、ロット番号 5910-2232F1-11S)、SARS-CoV-2 BA.2.12.1 (ACRO Biosystems、番号 SPN-C522d、ロット番号 6307-224UF1-12T)、SARS-CoV-2 BA.2.3.20 (ACRO Biosystems、番号 SPN-C522n、ロット番号 7111-22B9F1-176)、SARS-CoV-2 BA.2.75 (ACRO Biosystems、カタログ番号 SPN-C522f、ロット番号 6764a-227DF1-15C)、SARS-CoV-2 BA.2.75.2 (ACRO Biosystems、番号 SPN-C522r、ロット番号 7198-22BFF1-178)、SARS-CoV-2 BA.4 (ACRO Biosystems、番号 SPN-C5229、ロット番号 6292-2255F1-132)、

SARS-CoV-2 BA.4.6 (ACRO Biosystems、番号SPN-C522m、ロット番号6992-229MF1-162)、SARS-CoV-2 BF.7 (ACRO Biosystems、番号SPN-C522Q、ロット番号7159-22ANF1-16V)、SARS-CoV-2 BN.1 (ACRO Biosystems、番号SPN-C524b、ロット番号7459-22CHF1-17X)、SARS-CoV-2 BQ.1 (ACRO Biosystems、番号SPN-C524a、ロット番号7433-2315F1-188)、SARS-CoV-2 BQ.1.1 (ACRO Biosystems、番号SPN-C522s、ロット番号7199-22B3F1-171)、SARS-CoV-2 XBB (ACRO Biosystems、番号SPN-C5248、ロット番号7367a-22C6F1-17P)、SARS-CoV-2 XBB.1 (ACRO Biosystems、番号SPN-C522t、ロット番号7256-22B7F1-182)、SARS-CoV-2 XBB.1.5 (ACRO Biosystems、番号SPN-C524i、ロット番号7643-231AF1-188)、SARS-CoV-2 BA.2+P1162L (BA.2__P1162L__EPI__ISL__10027138、社内生産)、SARS-CoV-2 BA.2+P1162S (BA.2__P1162S__EPI__ISL__10014673、社内生産)、SARS-CoV-2 BA.2 (親) (オミクロン__BA.2__EPI__ISL__10000005、社内生産)。

●抗体：AB-1 (Lonza、ロット番号1100-130922-01)、参照抗体 (GenScript USA, Inc.、ロット番号U737NHI220-3、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現される参照抗体の可変領域)、アイソタイプ対照 (GenScript USA, Inc.、ロット番号U799WHJ270-3、RSV Fタンパク質を標的とし、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現されるパリビズマブの可変領域)。

●希釈プレート：96ウェルプレート丸底、非処理、ポリプロピレン (Corning、番号3365、Greiner、番号650201)。

●DEL FIAプレート：384ウェルプレートホワイト、MaxiSorp、ポリスチレン (Thermo Fisher Scientific、番号460372)。

●TBS-T：ddH₂Oで1：20希釈された、20×TBS Tween (登録商標)-20 (Thermo Fisher Scientific、番号28360)。

●ブロッキング溶液：PBSで1：5希釈された、ELISAアッセイ希釈剤B (5×) (BioLegend、番号421205)。

●二次抗体：DEL FIA Eu-N1抗ヒトIgG (PerkinElmer、番号1244-330)。

●増強溶液：DEL FIA増強溶液 (PerkinElmer、番号4001-0010)。

【0399】

DEL FIA (時間分解蛍光 (TRF) 強度技術) を使用して、異なるSARS-CoV-2のスパイク三量体に対するAB-1の結合を求めた。DEL FIAアッセイは、ランタニド (例えば、ユウロピウム [Eu]) キレート標識された試薬を使用して、目的の分析対象物の存在を検出するように設計されている。免疫反応が完了すると、Euイオンは、増強溶液を添加することによって、固相に結合した標識された免疫成分から解離される。次いで、Eu蛍光を、TRFによって測定する。

【0400】

384ウェルプレートを、一晚、4℃でスパイク三量体 (5 μg/ml) でコーティングした。プレートを洗浄し、1時間、室温で、ブロッキング溶液でインキュベートし、再び洗浄し、1時間、室温で抗体とともにインキュベートした。抗体の結合を、12点の滴定曲線を使用して、技術的な4連で評価した (ブロッキング溶液で1：4の段階希釈液を調製し、18 μg/mlで開始した)。次いで、プレートを洗浄し、30分間、室温で、Eu標識された抗ヒトIgG二次抗体 (0.1 μg/ml) とともにインキュベートした

。最後に、プレートを洗浄し、DEL F I A 増強溶液で15分間インキュベートした。T R Fを、P e r k i n E l m e r E n V i s i o n プレートリーダーを用いて615nmで記録した。

【0401】

統計分析を、P r i s m 9 . 5 . 0 ソフトウェアを用いて実施した。半数効果濃度 (E C ₅₀) 値及び95%信頼区間を、対数 (阻害剤) 対応答一可変傾き (4 パラメータ) 方程式を使用して、各対数変換された抗体滴定曲線について導出した。

【0402】

B . S P R による、S A R S - C o V - 2 のスパイク三量体に対する A B - 1 の結合動態

●ピアコア8K+ (C y t i v a 、シリアル番号2873569) 。

●ピアコア8K制御ソフトウェア (C y t i v a 、バージョン4.0.8.19879) 。

●ピアコアインサイト評価ソフトウェア (C y t i v a 、バージョン4.0.8.19879) 。

●組換えスパイク三量体、H i s タグ付き：S A R S - C o V - 2 D 6 1 4 G (A C R O B i o s y s t e m s 、番号 S P N - C 5 2 H 3 、ロット番号3841-216Y F 1 - Y 8) 、S A R S - C o V - 2 デルタ (P a n g o 系統 B . 1 . 6 1 7 . 2 、A C R O B i o s y s t e m s 、番号 S P N - C 5 2 H e 、ロット番号4961-2189 F 1 - Y F) 、S A R S - C o V - 2 B A . 4 (A C R O B i o s y s t e m s 、番号 S P N - C 5 2 2 9 、ロット番号6292-2255 F 1 - 1 3 2) 、S A R S - C o V - 2 B A . 5 (A C R O B i o s y s t e m s 、カタログ番号 S P N - C 5 2 2 e 、ロット番号6371-225 R F 1 - 1 4 4) 、S A R S - C o V - 2 B Q . 1 . 1 (A C R O B i o s y s t e m s 、番号 S P N - C 5 2 2 s 、ロット番号7199-22 B 3 F 1 - 1 7 L) 、S A R S - C o V - 2 X B B . 1 . 5 (A C R O B i o s y s t e m s 、番号 S P N - C 5 2 4 i 、ロット番号7643-23 A F 1 - 1 8 8) 、S A R S - C o V - 2 B A . 2 + P 1 1 6 2 L (B A . 2 _ _ P 1 1 6 2 L _ _ E P I _ _ I S L _ _ 1 0 0 2 7 1 3 8 、社内生産) 、S A R S - C o V - 2 B A . 2 + P 1 1 6 2 S (B A . 2 _ _ P 1 1 6 2 S _ _ E P I _ _ I S L _ _ 1 0 0 1 4 6 7 3 、社内生産) 、S A R S - C o V - 2 B A . 2 (親、オミクロン _ _ B A . 2 _ _ E P I _ _ I S L _ _ 1 0 0 0 0 0 5 、社内生産) 、M E R S (A C R O B i o s y s t e m s 、番号 S P N - M 5 2 H 4 、ロット番号4103 a - 2 1 2 G F 1 - Y V) 。

●F a b : A B - 1 (社内調製) 、参照抗体 (社内調製) 。

●シリーズSセンサーチップCM4 (C y t i v a 、番号29104989) 。

●N-ヒドロキシスクシンイミド (N H S) 、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (E D C) 、及び1Mのエタノールアミン塩酸塩 (p H 8 . 5) から構成される、アミンカップリングキット、タイプ2 (C y t i v a 、番号 B R 1 0 0 6 3 3) 。

●T H E H i s タグ抗体 (抗 H i s 、G e n s c r i p t 、番号 A 0 0 1 8 6) 。

●10mMの酢酸ナトリウム、pH4.5 (C y t i v a 、番号 B R 1 0 0 3 5 0) 。

●10mMのグリシン-H C l 、pH2.1 (C y t i v a 、番号29234601) 。

●20×H B S - E P + 、pH7.6 (T e k n o v a 、番号 H 8 0 2 2) は、0.2 MのH E P E S (p H 7 . 4) 、3 MのN a C l 、60mMのE D T A 、1%界面活性剤 P 2 0 から構成され、1×で調製。

●マイクロプレート、96W、ディープウェル、U底、PP、1mL (G r e i n e r 、番号780201)

●マイクロプレートホイル96W (C y t i v a 、番号28975816)

【0403】

ピアコアは、S P R を使用して結合相互作用をリアルタイムで測定する標識フリーのプラットフォームである。動態及び親和性パラメータは、相互作用を記述する方程式のセッ

10

20

30

40

50

トに最適な適合を見つける反復プロセスによる実験データから抽出される。会合速度定数 k_a ($M^{-1} \text{秒}^{-1}$) は、複合体が形成される速度を支配する。解離速度定数 k_d (秒^{-1}) は、複合体が解離する速度を支配する。平衡解離定数 K_D (M) は、相互作用の強度を記述する。

【0404】

SARS-CoV-2 のスパイク三量体のパネルに結合する AB-1 及び参照抗体の Fab の動態を評価するために、ピアコア 8K+ を使用して、マルチサイクル動態アプローチを実装した。400 mM の EDC 及び 100 mM の NHS の 1:1 (v/v) 混合物で CM4 センサーチップを活性化し、25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の酢酸ナトリウム (pH 4.5) に希釈した His タグ抗体を注入し、1 M のエタノールアミン (pH 8.5) を使用して表面を不活性化 (各コマンドについて、420 秒間、10 $\mu\text{L}/\text{分}^{-1}$ の流量) して、固定化された抗 His をおよそ 5000 応答単位 (RU) を達成することによって、抗 His 捕捉センサー表面を、フローセル 1 及び 2 並びに一連の 8 つの全てのチャンネルにわたって準備した。His タグ付き SARS-CoV-2 のスパイク三量体 (リガンドと称される) のパネルを、10 $\mu\text{L}/\text{分}^{-1}$ の流速で 30 秒間注入して、およそ 250 RU の捕捉レベルを達成した。AB-1 及び参照抗体の Fab (分析対象物と称される) を、3 倍の段階希釈を使用して、600 nM から開始して 0.8 nM までで、表面に注入した。各分析対象物の濃度を、別個のサイクルで 120 秒間、30 $\mu\text{L}/\text{分}^{-1}$ の流量で注入し、複合体を、1 $\times$ HBS-EP+ をランニング緩衝液として使用して 600 秒間解離させた。表面を、各サイクルの間に 10 $\mu\text{L}/\text{分}^{-1}$ の流量で 10 mM のグリシン-HCl (pH 2.1) を 20 秒間注入することによって再生した。アッセイは、25 $^{\circ}\text{C}$ 及び 37 $^{\circ}\text{C}$ で、技術的反復を用いて実施した。濃度系列の動態パラメータは、データを二重参照し、ピアコアインサイト評価ソフトウェアを使用して、大量輸送制限を有する 1:1 結合モデルに全体的に適合させることによって得た。SARS-CoV-2 のスパイク三量体のパネルに結合する AB-1 及び参照抗体の Fab の動態を報告し、結果として得られたセンサーグラムを示す。二相性結合プロファイルを示す相互作用 (具体的には SARS-CoV-2 BA.2 のスパイク三量体 (親、BA.2 + P1162L、及び BA.2 + P1162S)) について、解離時間をトリミングして、より堅牢な曲線適合及び改善された残差を可能にした。その結果、SARS-CoV-2 BA.2 + P1162L 及び BA.2 + P1162S のスパイク三量体について得られた親和性値は、SARS-CoV-2 BA.2 (親) スパイク三量体の親和性値と比較した一方、SARS-CoV-2 デルタ、BA.4、BA.5、BQ.1.1、及び XBB.1.5 のスパイク三量体について得られた親和性値は、SARS-CoV-2 D614G スパイク三量体の親和性値と比較した。

【0405】

C. 結果

DELFI A データは、AB-1 が、実験で試験された全てのスパイク三量体に結合し、参照抗体と比較して、全体的により低い EC_{50} 値を示すことを実証している (図 31 A ~ 31 C、表 17)。SPR データは、AB-1 が、参照抗体と同等の親和性及び参照抗体より全体的に高い親和性で、SARS-CoV-2 D614G、デルタ、BA.4、BA.5、BQ.1.1、XBB.1.5 のスパイク三量体に結合することを確認している (図 32 ~ 33、表 18 ~ 20)。これらの結果の特異性は、DELFI A 実験におけるアイソタイプ対照の結合の欠如、及び SPR 実験において陰性対照として使用される MER5 のスパイク三量体に対する AB-1 及び参照抗体の結合の欠如によって確認された。AB-1 は、親 SARS-CoV-2 BA.2 バリエーションに由来するスパイク三量体と比較して、AB-1 エピトープにおいて多型を有するスパイク三量体に対して類似する結合親和性を示し、参照抗体よりも全体的に高い親和性を有する (図 32 ~ 33、表 18 ~ 20)。

【0406】

AB-1 は、SARS-CoV-2 バリエーション及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスを代表する複数のスパイク三量体に一貫して結合する。SARS-CoV-2 デル

タ、BA. 4、BA. 5、BQ. 1. 1、XBB. 1. 5のスパイク三量体に対するAB-1の結合親和性は、SARS-CoV-2 D614Gのスパイク三量体の2倍以内である。これらの違いは、方法論の変動の範囲内であると考えられる。加えて、AB-1は、参照抗体よりもおよそ5倍高い親和性で、これらのスパイク三量体に結合する。同様に、AB-1エピトープにおいて多型を含むBA. 2バリエーションのSARS-CoV-2のスパイク三量体（BA. 2 + P1162L及びBA. 2 + P1162S）に対するAB-1の結合親和性は、BA. 2親の2倍以内であり、AB-1は、参照抗体よりもおよそ5倍高い親和性で、これらのスパイク三量体に結合する。

【0407】

実施例9. シュードタイプ化ウイルスを用いた中和活性

10

実施例9のゴールは、AB-1の中和活性を、単剤として、又はSARS-CoV-2バリエーション及び非SARS-CoV-2サルベコウイルスを代表するシュードウイルスに対する抗スパイク受容体結合ドメイン（RBD）抗体と組み合わせて評価することであった。

【0408】

SARS-CoV-2シュードウイルスは、許容細胞株（例えば、TMPRSS2発現を有する及び有しないベロE6）における感染を定量化するための、目的のスパイクタンパク質及びレポーター系（例えば、ルシフェラーゼ）を発現する非複製レンチウイルス又はデルタG-VSVである。この実験系は、BSL-2環境において、SARS-CoV-2の細胞侵入に影響を及ぼす治療薬の評価を可能にする。

20

【0409】

ルシフェラーゼを発現し、SARS-CoV-2バリエーション及び非SARS-CoV-2サルベコウイルスを代表するスパイクタンパク質でシュードタイプ化されたデルタG-VSVを用いて、単剤として、又は抗RBD抗体との組み合わせで、AB-1の中和プロファイルの評価した。

【0410】

単剤実験のためのシュードウイルスパネルには、以下が含まれる：

a) SARS-CoV-2プレオミクロンバリエーション（D614G（D614G変異を有する祖先株）及びデルタ（B. 1. 617. 2））、

b) 主要なSARS-CoV-2オミクロンバリエーション（BA. 1、BA. 1. 1、BA. 2、BA. 2. 12. 1、BA. 2. 3. 20、BA. 2. 75、BA. 2. 75. 2、BA. 4/5、BA. 4. 6、BF. 7、BF. 7. 14、BN. 1、BQ. 1、BQ. 1. 1、XBB. 1、XBB. 1. 5、及びCH. 1. 1）、並びに

30

c) 非SARS-CoV-2サルベコウイルス（WIV1及びSARS-CoV-1）、並びに

d) 変異分析研究の一環として特定されたAB-1エピトープに多型（P1162S、P1162L）を有するSARS-CoV-2オミクロンバリエーション。

【0411】

組み合わせ実験のためのシュードウイルスパネルには、以下が含まれる：

a) SARS-CoV-2プレオミクロンバリエーション（D614G（D614G変異を有する祖先株）及びデルタ（B. 1. 617. 2））、並びに

40

b) SARS-CoV-2オミクロンバリエーション（BQ. 1. 1及びXBB. 1. 5）。

【0412】

A. SARS-CoV-2及び非SARS-CoV-2シュードウイルスのAB-1の中和

●シュードウイルス：スパイク（WIV-1）シュードタイプ化デルタG-VSV（ルシフェラーゼレポーター）（BPS Bioscience、番号78696、ロット番号221201）、スパイク（SARS-CoV-1）シュードタイプ化デルタG-VSV（ルシフェラーゼレポーター）（BPS Bioscience、番号78695、ロ

50

ット番号221201)、スパイク(SARS-CoV-2、D614G)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78642、ロット番号220512)、スパイク(SARS-CoV-2、B.1.617.2、デルタ)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78640、ロット番号220512)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.1)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78663、ロット番号220812)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.1.1)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78641、ロット番号220512)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.2)シュードタイプ化デルタG-VSV(Lucレポーター)(BPS Bioscience、番号78635、ロット番号220407)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.2.12.1)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78643、ロット番号220527)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.2.3.20)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78691、ロット番号221201)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.2.75)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78684、ロット番号221027)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.2.75.2)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78694、ロット番号221201)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.4/5)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78644、ロット番号220527)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.4.6)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78685、ロット番号221027)、スパイク(SARS-CoV-2、BN.1)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78731、ロット番号230112)、スパイク(SARS-CoV-2、BF.7)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78690、ロット番号221118)、スパイク(SARS-CoV-2、BF.7.14)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78748、ロット番号230302)、スパイク(SARS-CoV-2、BQ.1)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78688、ロット番号221118)、スパイク(SARS-CoV-2、BQ.1.1)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78689、ロット番号221118)、スパイク(SARS-CoV-2、XBB.1)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78692、ロット番号221201)、スパイク(SARS-CoV-2、XBB.1.5)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78733、ロット番号230119)、スパイク(SARS-CoV-2、CH.1.1)シュードタイプ化デルタG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78732、ロット番号230112)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.5.8 P1162L)シュードタイプ化ΔG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78751、ロット番号230302)、スパイク(SARS-CoV-2、BA.1.1 P1162S)シュードタイプ化ΔG-VSV(ルシフェラーゼレポーター)(BPS Bioscience、番号78749、ロット番号230302)。

●細胞株：TMPRSS2-ベロE6組換え細胞株(CL-030、BPS Biosciences、番号78081、ロット番号210522番号20)、ベロC1008

(ベロ76、クローンE6、ベロE6) (CL-004-001、ATCC、番号CRL-1586)。

●抗体：AB-1 (Lonza、ロット番号1100-130922-01)、参照抗体 (GenScript USA, Inc.、ロット番号U737NHI220-3、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現される参照抗体の可変領域)、アイソタイプ対照 (GenScript USA, Inc.、ロット番号U799WHJ270-3、RSV Fタンパク質を標的とし、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現されるパリビズマブの可変領域)、ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS (社内生産、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現されるソトロビマブの可変領域)、R-AB-2b (R-AB-2b-001、社内生産、クラス4のエピトープを標的とし、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現される内部で生成された抗RBD抗体の可変領域)、ペプテロビマブ (GenScript USA, Inc.、ロット番号U3767HH180-46)。

●刺激培地：2.5% FBS (番号A38403-01、ロット番号262908SRP)、0.1mMの非必須アミノ酸 (番号11140-050、ロット番号2390759)、1mMのピルビン酸ナトリウム (番号11360-070、ロット番号2323639)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン (番号15140-122、ロット番号2441835)を含むMEM (番号SH30024.02、ロット番号AH29890509)。

●ルシフェラーゼ検出緩衝液：ONE-Step (商標) ルシフェラーゼアッセイ系、成分A及びBをそれぞれ100:1の比率で混合 (BPS Bioscience、番号60690-3、ロット番号221221)。

●組織培養プレート：ホワイト384ウェルプレート、蓋付き、細胞培養、滅菌、ポリスチレン (ThermoFisher、番号164610)。

●希釈プレート：96ウェルプレート丸底、非処理、ポリプロピレン (Corning、番号3365、Greiner、番号650201)。

●抗体/シュードウイルスインキュベーションプレート：Nunc 96-ウェルポリスチレン丸底マイクロウェルプレート、蓋付き、非組織培養処理、滅菌 (ThermoFisher Scientific、番号268200)。

[0413]

ベロE6又はTMPRSS2-ベロE6組換え細胞を、20μlの刺激培地中、ウェル当たり3,500細胞の密度で384ウェルの組織培養プレートに播種し、37℃、5%CO₂で2~4時間インキュベートした。並行して、抗体を段階的に希釈し、希釈されたシュードウイルスとともに所望の感染多重度 (SARS-CoV-2プレオミクロンバリエーション及び非SARS-CoV-2サルベコウイルスについては0.25、SARS-CoV-2オミクロンバリエーションについては0.5)でインキュベートした。抗体の中和を、12点の滴定曲線を用いて技術的な4連で評価した (報告される実験設定に応じて、18、9、又は7.5μg/mlで開始する、0.2%BSA及び1xPen-Strep溶液を含むPBS中で調製された1:4の段階希釈)。単剤実験の場合、抗体を72μg/ml (組織培養プレートにおける最終最高濃度 (18μg/ml)の4倍)で開始して、段階的に希釈した。組み合わせ実験の場合、抗体を1:1の比率で混合し、各々は72μg/ml (組織培養プレートにおける最終最高濃度 (18μg/ml)の4倍)で開始して、段階的に希釈した。示される場合、AB-1は、R-AB-2b又はソトロビマブVH/VL-huIgG1-LSと、2:1又は2.4:1の比率で組み合わせた。これらの条件下で、AB-1、R-AB-2b、及びソトロビマブVH/VL-huIgG1-LSを、それぞれ、72、36、及び30μg/ml (組織培養プレートにおける最終最高濃度 (それぞれ、18、9、及び7.5μg/ml)の4倍)で開始して、段階的に希釈した。37℃、5%CO₂で30~60分間インキュベートした後、20μlのシュードウイルス/抗体混合物を、細胞を予め播種した組織培養プレートに添加し、40μlの総体積で最終抗体濃度を達成した。37℃、5%CO₂で24時間後、等体積のルシ

10

20

30

40

50

フェラーゼ基質を培養プレートに直接添加し（シュードウイルス骨格はルシフェラーゼレポーターを有する）、発光をPerkinElmer EnVisionプレートリーダーで定量化した。「シグナル陽性対照」は、シュードウイルスを伴わない細胞を含むウェルの平均発光シグナルによって定義され、「シグナル陰性対照」は、シュードウイルスを伴う細胞を含むウェルの平均発光シグナルとして定義され、「シグナルウェル」は、抗体及びシュードウイルスの両方を伴う細胞を含むウェルの平均発光シグナルとして定義される、以下の式を用いて中和パーセンテージを計算した：

【数 1】

$$\text{中和パーセンテージ} = \left(1 - \frac{\text{シグナル}_{\text{ウェル}} - \text{シグナル}_{\text{陽性対照}}}{\text{シグナル}_{\text{陰性対照}} - \text{シグナル}_{\text{陽性対照}}} \right) \cdot 100$$

10

【0414】

統計分析を、Prism 9.5.0ソフトウェアを用いて実施した。半数効果濃度（EC₅₀）値及び95%信頼区間を、対数（阻害剤）対応一可変傾き（4パラメータ）方程式を使用して、各対数変換された抗体滴定曲線について導出した。80%又は90%の最大有効濃度（EC₈₀又はEC₉₀）値及び95%信頼区間は、対数（アゴニスト）対応一可変傾き方程式を使用して、対数変換された抗体滴定曲線ごとに導出した。Fパラメータを80又は90に設定することによって、EC_{anything}方程式になる。最大中和（E_{最大}）値及び95%信頼区間は、最高濃度（18 µg/ml）でのパーセンテージ中和として定義した。

20

【0415】

B. 結果

単剤としてのAB-1を用いた実験は、EC₅₀、EC₈₀、及びEC₉₀値によって評価される場合、AB-1エピトープに変異（BA.1.1+P1162S、BA.5.8+P1162L）を有するスパイクタンパク質を保有するシュードウイルスを除き、SARS-CoV-2バリエーション及び非SARS-CoV-2サルベコウイルスを代表するシュードウイルスの一貫した中和を実証している。これらのシュードウイルスは、臨床段階の抗体であるベブテロビマブ8abによって中和されたが、AB-1によっては中和されなかった（図34、表21～23）。

30

【0416】

AB-1は、以下を中和する（表21）：平均EC₅₀値が<0.040 µg/mlでSARS-CoV-2プレオミクロンバリエーション、平均EC₅₀値が<0.015 µg/mlで主要なSARS-CoV-2オミクロンバリエーション、並びに平均EC₅₀値が0.063及び0.012 µg/mlでWIV1及びSARS-CoV-1。不完全な中和のために、EC₅₀値及び／又は完全な95%信頼区間は、BA.1.1+P1162S及びBA.5.8+P1162Lについて計算できなかった。SARS-CoV-2 D614GのAB-1の中和と比較して、SARS-CoV-2デルタ及びWIV1のAB-1の中和のみが、増加した平均EC₅₀値及び非重複95%信頼区間を示した。しかしながら、SARS-CoV-2 D614Gに対するSARS-CoV-2デルタ及びWIV1の平均EC₅₀値の全体的な増加は、<5倍である。

40

【0417】

AB-1は、以下を中和する（表22）：平均EC₈₀値が<0.400 µg/mlでSARS-CoV-2プレオミクロンバリエーション、平均EC₈₀値が<0.150 µg/mlで主要SARS-CoV-2オミクロンバリエーション、平均EC₈₀値が、それぞれ0.459及び0.078 µg/mlでWIV1及びSARS-CoV-1。EC₈₀値及び／又は完全な95%信頼区間は、BA.1.1+P1162S及びBA.5.8+P1162Lについて計算できなかった。SARS-CoV-2 D614GのAB-1の中和と比較して、WIV1のAB-1の中和のみが、増加した平均EC₈₀値及び非重複9

50

5%信頼区間を示した。しかしながら、SARS-CoV-2 D614Gに対するWIV1の平均EC₈₀値の全体的な増加は、<5倍である。

【0418】

AB-1は、以下を中和する(表23)：平均EC₉₀値が<1.500 μg/mlでSARS-CoV-2プレオミクロンバリエーション、平均EC₉₀値が<0.600 μg/mlで主要なSARS-CoV-2オミクロンバリエーション(SARS-CoV-2 BQ.1.1を除き、平均EC₉₀値：1.027 μg/ml)、平均EC₉₀値が、それぞれ1.464及び0.238 μg/mlでWIV1及びSARS-CoV-1。EC₉₀値及び/又は完全な95%信頼区間は、BA.1.1+P1162S及びBA.5.8+P1162Lについて計算できなかった。

10

【0419】

AB-1と抗RBD抗体R-AB-2b(2つの異なる比率で試験された)との組み合わせを用いた実験は、特にEC₉₀値によって決定されるように、単剤と比較して、SARS-CoV-2バリエーション(D614G、デルタ、BQ.1.1、XBB.1.5)に対して改善された中和プロファイルを実証した(図35A~35B)。

【0420】

SARS-CoV-2 BQ.1.1の場合、TMPRSS2-ベロE6及びベロE6細胞に対する平均EC₉₀値は、それぞれAB-1+R-AB-2b(1:1)、0.085及び0.109 μg/ml；AB-1+R-AB-2b(2:1)、0.167及び0.222 μg/ml；R-AB-2b+アイソタイプ、0.772及び1.253 μg/ml；AB-1+アイソタイプ、0.518及び0.629 μg/mlである(表27)。TMPRSS2-ベロE6及びベロE6細胞の両方で測定されたAB-1+R-AB-2b(1:1)95%信頼区間は、R-AB-2b+アイソタイプ及びAB-1+アイソタイプの95%信頼区間と重複しない。

20

【0421】

SARS-CoV-2 XBB.1.5の場合、TMPRSS2-ベロE6及びベロE6細胞に対する平均EC₉₀値は、それぞれAB-1+R-AB-2b(1:1)、0.071及び0.094 μg/ml；AB-1+R-AB-2b(2:1)、0.158及び0.094 μg/ml；R-AB-2b+アイソタイプ、0.173及び0.276 μg/ml；AB-1+アイソタイプ、0.737及び0.346 μg/mlである(表27)。

30

【0422】

AB-1とソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS(2つの異なる比率で試験された)との組み合わせを用いた実験は、主に増強されたE_{最大}(すなわち、AB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS実験条件においてのみ、SARS-CoV-2 BQ.1.1及びXBB.1.5シュードウィルスの98%を超える中和)によって証明される、SARS-CoV-2バリエーションに対する中和プロファイルにおいて、単剤と比較して、よりわずかではあるが、依然として検出可能な改善を実証した(図36)。

【0423】

SARS-CoV-2 BQ.1.1の場合、平均E_{最大}は、AB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS(1:1)、99.55%；AB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS(2:1)、98.84%；ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS+アイソタイプ、71.91%；及びAB-1+アイソタイプ、95.25%の値である(表32)。AB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS(1:1)及びAB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS(2:1)の95%信頼区間は、ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS+アイソタイプ及びAB-1+アイソタイプの95%信頼区間と重複しない。

40

【0424】

SARS-CoV-2 XBB.1.5の場合、平均E_{最大}は、AB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS(1:1)、99.78%；AB-1+ソトロビマブ

50

VH/VL-huIgG1-LS (2:1)、99.47%；ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS+アイソタイプ、93.43%；AB-1+アイソタイプ、95.49%の値である（表32）。AB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS (1:1) 及びAB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS (2:1) の95%信頼区間は、ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS+アイソタイプ及びAB-1+アイソタイプの95%信頼区間と重複しない。

【0425】

単剤及び組み合わせ実験の両方について（図34～36）、ペプテロビマブは、SARS-CoV-2 CH. 1.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB.1、及びXBB.1.5、並びにSARS-CoV-1及びWIV1を除いて、いくつかのSARS-CoV-2バリエーションを強力に中和する。これらの結果は、報告された文献及びペプテロビマブのエスケープ変異と一致する。

【0426】

結論として、AB-1は、標的エピトープに変異（P1162S、P1162L）を保有するものを除いて、SARS-CoV-2バリエーション及び非SARS-CoV-2サルベコウイルスを代表する複数のシュードウイルスにわたり同等の中和プロファイルを示す。後者は、臨床段階の抗体ペプテロビマブによって中和される。AB-1と抗RBD抗体（特に、内部で生成されたR-AB-2b）との組み合わせは、単剤抗体と比較して、SARS-CoV-2バリエーション（D614G変異を有する祖先株、デルタ、BQ.1.1、XBB.1.5）を代表するシュードウイルスに対して改善された中和プロファイルを示す。

【0427】

実施例10. AB-1代理物の中和活性

実施例10のゴールは、ハムスターチャレンジモデルで用いられるAB-1及びその代理抗体（Fc領域にLS変異がないヒトIgG1又はハムスターIgG2aとして発現されるAB-1の可変領域）の中和活性を比較することであった。

【0428】

SARS-CoV-2シュードウイルスは、目的のスパイクタンパク質を発現する非複製レンチウイルス又はデルタG-VSVである。レポーター系（例えば、ルシフェラーゼ）を使用して、許容細胞株（例えば、TMPRSS2発現を有する及び有しないベロE6）における感染を定量化した。この実験系は、BSL-2環境において、SARS-CoV-2の細胞侵入に影響を及ぼす治療薬の評価を可能にする。

【0429】

ルシフェラーゼを発現し、SARS-CoV-2 D614G（D614G変異を有する祖先株）及びBA.2株を代表するスパイクタンパク質でシュードタイプ化されたデルタG-VSVを用いて、ハムスターチャレンジモデルにおけるモノクローナル抗体の中和プロファイルを評価した。

●シュードウイルス：スパイク（SARS-CoV-2、D614G）シュードタイプ化デルタG-VSV（ルシフェラーゼレポーター）（BPS Bioscience、番号78642、ロット番号220512）、スパイク（SARS-CoV-2、BA.2）シュードタイプ化デルタG-VSV（Lucレポーター）（BPS Bioscience、番号78635、ロット番号220407）。

●細胞株：ベロC1008（ベロ76、クローンE6、ベロE6）（CL-004-001、ATCC、番号CRL-1586）。

●抗体：AB-1（Lonza、ロット番号1100-130922-01）、AB-1 VH/VL-huIgG1（GenScript USA, Inc.、ロット番号U507ZHF090-3、Fc領域にLS変異を有しないヒトIgG1として発現されるAB-1の可変領域）、AB-1 VH/VL-hamIgG2a（GenScript USA, Inc.、ロット番号U9330HG280-3、ハムスターIgG2aとして発現されるAB-1の可変領域）、ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS（社内

10

20

30

40

50

生産、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現されるソトロビマブの可変領域)、ソトロビマブVH/VL-huIgG1 (GenScript USA, Inc.、ロット番号U069FHA200-14、Fc領域にLS変異を有しないヒトIgG1として発現されるソトロビマブの可変領域)、ソトロビマブVH/VL-hamIgG2a (GenScript USA, Inc.、ロット番号U9330HG280-9、ハムスターIgG2aとして発現されるソトロビマブの可変領域)、アイソタイプ (GenScript USA, Inc.、ロット番号U799WHJ270-3、RSV Fタンパク質を標的とし、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現されるパリビズマブの可変領域)、アイソタイプ-huIgG1 (GenScript USA, Inc.、ロット番号U456BHD290-3、RSV Fタンパク質を標的とし、Fc領域にLS変異を有しないヒトIgG1として発現されるパリビズマブの可変領域)、アイソタイプ-hamIg2a (GenScript USA, Inc.、ロット番号U9330HG280-15 RSV Fタンパク質を標的とし、ハムスターIg2aとして発現されるパリビズマブの可変領域)。

10

●刺激培地：2.5% FBS (番号A38403-01、ロット番号262908SRP)、0.1mMの非必須アミノ酸 (番号11140-050、ロット番号2390759)、1mMのビルビン酸ナトリウム (番号11360-070、ロット番号2323639)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン (番号15140-122、ロット番号2441835)を含むMEM (番号SH30024.02、ロット番号AH29890509)。

20

●ルシフェラーゼ検出緩衝液：ONE-Step (商標) ルシフェラーゼアッセイ系、成分A及びBをそれぞれ100:1の比率で混合 (BPS Bioscience、番号60690-3、ロット番号221221)。

●組織培養プレート：ThermoFisher ホワイト384ウェルプレート、蓋付き、細胞培養、滅菌、ポリスチレン (番号164610)。

●抗体/シュードウイルスインキュベーションプレート：ThermoFisher Nunc 96ウェルポリスチレン丸底マイクロウェルプレート、蓋付き、非組織培養処理、滅菌 (番号268200)。

【0430】

ベロE6細胞を、20μlの刺激培地中、ウェル当たり3,500細胞の密度で384ウェルの組織培養プレートに播種し、37℃、5%CO₂で2~4時間インキュベートした。並行して、抗体を段階的に希釈し、希釈されたシュードウイルスとともに所望の感染多重度 (SARS-CoV-2 D614Gについては0.25、SARS-CoV-2 BA.2については0.5) でインキュベートした。抗体の中和を、12点の滴定曲線を使用して、技術的な4連で評価した (18μg/mlで開始する、0.2%BSA及び1×Pen-Strep溶液を含むPBS中で調製された1:4の段階希釈)。37℃、5%CO₂で30~60分間インキュベートした後、20μlのシュードウイルス/抗体混合物を、細胞を予め播種した組織培養プレートに添加し、40μlの総体積で最終抗体濃度を達成した。37℃、5%CO₂で24時間後、等体積のルシフェラーゼ基質を培養プレートに直接添加し (シュードウイルス骨格はルシフェラーゼレポーターを有する)、発光をPerkinElmer EnVisionプレートリーダーで定量化した。「シグナル陽性対照」は、シュードウイルスを伴わない細胞を含むウェルの平均発光シグナルによって定義され、「シグナル陰性対照」は、シュードウイルスを伴う細胞を含むウェルの平均発光シグナルとして定義され、「シグナルウェル」は、抗体及びシュードウイルスの両方を伴う細胞を含むウェルの平均発光シグナルとして定義される、以下の式を用いて中和パーセンテージを計算した：

30

40

【数2】

$$\text{中和パーセンテージ} = \left(1 - \frac{\text{シグナル}_{\text{ウェル}} - \text{シグナル}_{\text{陽性対照}}}{\text{シグナル}_{\text{陰性対照}} - \text{シグナル}_{\text{陽性対照}}} \right) \cdot 100$$

50

【0431】

統計分析を、Prism 9.5.0ソフトウェアを用いて実施した。半数効果濃度（EC₅₀）値及び95%信頼区間を、対数（阻害剤）対応答一可変傾き（4パラメータ）方程式を使用して、各対数変換された抗体滴定曲線について導出した。

【0432】

結果

AB-1及びその代理抗体AB-1 VH/VL-huIgG1及びAB-1 VH/VL-hamIgG2aは、EC₅₀値によって評価される場合、SARS-CoV-2 D614G及びSARS-CoV-2 BA.2シュードウイルスと同等の中和を示した（図37、表33）。ハムスターチャレンジモデル（ソトロビマブVH/VL-huIgG1、ソトロビマブVH/VL-hamIgG2a）で使用された陽性対照の中和プロファイルはまた、ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LSの中和プロファイルと同等であった。アイソタイプ対照のいずれを用いても、有意な中和は観察されなかった。

10

【0433】

結論として、ハムスターチャレンジモデルで使用されたAB-1及びその代理抗体は、SARS-CoV-2 D614G及びSARS-CoV-2 BA.2シュードウイルスの両方に対して同等の中和プロファイルを示した。

【0434】

実施例11．抗体依存的増強

実施例11のゴールは、Fcガンマ受容体を発現する細胞（例えば、単球細胞株、初代ヒト末梢血単核細胞（PBMC））においてSARS-CoV-2感染のAB-1依存的増強の潜在的リスクを評価することであった。

20

【0435】

抗体依存的増強（ADE）の潜在的リスクは、AB-1又はAB-1 VH/VL-huIgG1（LS変異を有しないヒトIgG1として発現されるAB-1の可変領域）の存在下で、Fcガンマ受容体を発現する細胞（例えば、単球細胞株、PBMC）を、SARS-CoV-2シュードウイルスに感染させることによって評価した。TMPRSS2-ベロE6細胞を、SARS-CoV-2シュードウイルス感染に対する陽性対照として使用した。

●シュードウイルス：スパイク（SARS-CoV-2、D614G）シュードタイプ化デルタG-VSV（ルシフェラーゼレポーター）（BPS Bioscience、番号78642、ロット番号220512）。

30

●細胞株：TMPRSS2-ベロE6組換え細胞株（CL-030、BPS Biosciences、番号78081、ロット番号210522番号20）、THP-1（CL-011-001、ATCC、番号TIB-202）、U-937（CL-051-001、ATCC、番号CRL-1593.2）、PBMC（ドナーD-161-001 AllCells 番号56012、ドナーD-162-001 AllCells 番号47064、ドナーD-164-001 Precision for Medicine 番号202114106）。

●抗体：AB-1（Lonza、ロット番号1100-130922-01）、AB-1 VH/VL-huIgG1（GenScript USA, Inc.、ロット番号U507ZHF090-3、Fc領域にLS変異を有しないが、同一の可変ドメインを有するヒトIgG1として発現されるAB-1の可変領域）、ペブテロビマブ（GenScript USA, Inc.、ロット番号U819KHL150）、アイソタイプ（GenScript USA, Inc.、ロット番号U799WHJ270-3、RS Fタンパク質を標的とし、Fc領域にLS変異を有するヒトIgG1として発現されるパリビズマブの可変領域）。

40

●細胞培養培地（THP-1、U-937、PBMCの場合）：RPMI-1640（Thermo Fisher Scientific 番号61870036、ロット番号2522773）、20%FBS（番号A38403-01、ロット番号262908

50

SRP)、0.1mMの非必須アミノ酸(番号11140-050、ロット番号2390759)、1mMのピルビン酸ナトリウム(番号11360-070、ロット番号2323639)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(番号15140-122、ロット番号2441835)。

●細胞培養培地(TMPRSS2-ベロE6):MEM/EBSS(Thermo Fisher Scientific 番号SH30024.02、ロット番号AH29890509)10%FBS(番号A38403-01、ロット番号262908SRP)、0.1mMの非必須アミノ酸(番号11140-050、ロット番号2390759)、1mMのピルビン酸ナトリウム(番号11360-070、ロット番号2323639)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(番号15140-122、ロット番号2441835)。

●刺激培地(THP-1、U-937、PBMCの場合):RPMI-1640(Thermo Fisher Scientific 番号61870036、ロット番号2522773)。

●刺激培地(TMPRSS2-ベロE6):2.5%FBS(番号A38403-01、ロット番号262908SRP)、0.1mMの非必須アミノ酸(番号11140-050、ロット番号2390759)、1mMのピルビン酸ナトリウム(番号11360-070、ロット番号2323639)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(番号15140-122、ロット番号2441835)を含むMEM(番号SH30024.02、ロット番号AH29890509)。

●ルシフェラーゼ緩衝液:One-Stepルシフェラーゼアッセイ系(BPS Bioscience 番号60690-3、ロット番号221221)

●組織培養プレート:384ウェルプレートホワイト、組織培養処理されたプレート、蓋付きの平底(Thermo Fisher Scientific、番号08772129)。

●希釈プレート:96ウェルプレート丸底、非処理、ポリプロピレン(Corning、番号3365、Greiner、番号650201)。

●抗体/シュードウイルスインキュベーションプレート:Nunc 96-ウェルポリスチレン丸底マイクロウェルプレート、蓋付き、非組織培養処理、滅菌(Thermo Fisher Scientific、番号268200)。

【0436】

ADEは、ある範囲の濃度にわたる目的の抗体の存在下で、カノニカルウイルスの侵入受容体を欠く、Fcガンマ受容体保有細胞のウイルス感染を定量化することによって評価することができる。この研究では、1つの対照細胞株(TMPRSS2-ベロE6)、2つの単球細胞株(THP-1、U-937)、及び初代ヒトPBMC(3つの独立したドナー)のウイルス感染を、AB-1及びAB-1 VH/VL-huIgG1の存在下で、濃度の範囲(18~0.0000000000000256µg/ml)にわたり(この実験ではTMPRSS2-ベロE6細胞を用いて測定されるEC₅₀値の>100倍下回るまで拡張)、試験抗体(AB-1:0.01303µg/ml、AB-1 VH/VL-huIgG1:0.01517µg/ml)に対して評価した。アイソタイプ対照及びベブテロピマブを、それぞれ陰性及び陽性中和対照として使用した。

【0437】

細胞を、20µlの刺激培地中、ウェル当たり3,500の密度で384ウェルの組織培養プレートに播種し(PBMCはまた、ウェル当たり30,000細胞の密度でプレATINGし)、37℃、5%CO₂で2~4時間インキュベートした。並行して、抗体を段階的に希釈し、希釈されたシュードウイルスとともに所望の感染多重度(3,500細胞/ウェルでプレATINGした全ての細胞株については0.25、30,000細胞/ウェルでプレATINGしたPBMCについては0.029)でインキュベートした。抗体の存在下でのウイルス感染を、24点の滴定曲線を使用して技術的な3連で評価した(18µg/mlで開始する、0.2%BSA及び1×Pen-Strep溶液を含むPB

10

20

30

40

50

S 中で調製された 1 : 4 の段階希釈)。37℃、5%CO₂で30～60分間インキュベートした後、シュードウイルス／抗体混合物を、細胞を予め播種した組織培養プレートに添加し、40μlの総体積で最終抗体濃度を達成した。37℃、5%CO₂で24時間後、等体積のルシフェラーゼ基質を培養プレートに直接添加し（シュードウイルス骨格はルシフェラーゼレポーターを有する）、発光をPerkinElmer EnVisionプレートリーダーで定量化した。「シグナル陽性対照」は、シュードウイルスを伴わない細胞を含むウェルの平均発光シグナルによって定義され、「シグナル陰性対照」は、シュードウイルスを伴う細胞を含むウェルの平均発光シグナルとして定義され、「シグナルウェル」は、抗体及びシュードウイルスの両方を伴う細胞を含むウェルの平均発光シグナルとして定義される、以下の式を用いて中和パーセンテージを計算した：

10

【数3】

$$\text{中和パーセンテージ} = \left(1 - \frac{\text{シグナル}_{\text{ウェル}} - \text{シグナル}_{\text{陽性対照}}}{\text{シグナル}_{\text{陰性対照}} - \text{シグナル}_{\text{陽性対照}}} \right) \cdot 100$$

【0438】

統計分析を、Prism9.5.0ソフトウェアを用いて実施した。半数効果濃度（EC₅₀）値を、対数（阻害剤）対応答－可変傾き（4パラメータ）方程式を用いて、各対数変換された抗体滴定曲線について導出した。

20

【0439】

結果

AB-1及びAB-1 VH/VL-huIgG1は、相対発光単位によって測定される場合、Fcガンマ受容体保有細胞（単球細胞株U-937及びTHP-1、ヒト初代PBMC）においてSARS-CoV-2シュードウイルス感染を増強しなかった。TMPRSS2-ベロE6細胞株を用いた結果は、シュードウイルスによる堅牢な感染と、AB-1、AB-1 VH/VL-huIgG1、及びベブテロビマブによる効果的な中和とを確認したが、アイソタイプ対照では中和は観察されなかった。

【0440】

結論として、AB-1は、Fcガンマ受容体保有細胞においてADEを誘導しない。

【0441】

30

参考文献

Baden & Rubin, Covid-19 – The Search for Effective Therapy, N Engl J Med. 382 (19) : 1851–52 (2020) .

Baud et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection, Lancet Infect Dis. 20 (7) : 773 (2020) .

Chen et al. , CoV-Spectrum: analysis of globally shared SARS-CoV-2 data to identify and characterize new variants, Bioinformatics 38 (6) : 1735–37 (2022) .

40

Corti et al. , Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies, Cell 184 (12) : 3086–3108 (2021) .

Hurlburt et al. , Structural definition of a pan-sarbecovirus neutralizing epitope on the spike S2 subunit, Commun Biol. 5 (1) : 342 (2022) .

Ingraham et al. , Generative models for graph-based protein design, 33rd Conferenc

50

e on Neural Information Processing Systems (NeurIPS 2019), Vancouver, Canada.

Jennewein et al., Isolation and characterization of cross-neutralizing coronavirus antibodies from COVID-19+ subjects, Cell Rep. 36 (2) :109353 (2021).

Li et al., Structural basis and mode of action for two broadly neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 emerging variants of concern, Cell Rep. 38 (2) :110210 (2022).

Rambaut et al., A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology, Nat Microbiol. 5 (11) :1403-07 (2020).

Saunders, Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life, Front Immunol. 10:1296 (2019).

Song et al., Cytokine storm induced by SARS-CoV-2, Clin Chim Acta. 509:280-7 (2020).

Ullah et al., Live imaging of SARS-CoV-2 infection in mice reveals that neutralizing antibodies require Fc function for optimal efficacy, Immunity. 54 (9) :2143-58 (2021).

Zhou et al., A general-purpose protein design framework based on mining sequence-structure relationships in known protein structures, Proc Natl Acad Sci U S A. 117 (2) :1059-68 (2020).

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. V_Hアミノ酸配列

名称	配列番号	アミノ酸配列
コンセンサス (AB-1～AB-51 又は AB-1～AB-40)	2	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDX ₁ X ₂ X ₃ RYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQW NSLKASDTAMYYCARX ₄ PQYCX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ CX ₉ RWFDPWGQGT LTVSS
参照抗体、AB-51	3	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS TRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCSNGVCQRWFDPWGQGT LTVSS
AB-1、19、23	4	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS DRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCSKGVCYRWFDPWGQGT LTVSS
AB-2	5	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS TRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCSNGICKRWFDPWGQGT LTVSS
AB-3、17	6	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDN DRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCRKGICKRWFDPWGQGT LTVSS
AB-4	7	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS TRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRNGVCYRWFDPWGQGT LTVSS
AB-5	8	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS TRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRANVCFRWFDPWGQGT LTVSS
AB-6	9	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS DRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCKKLICKRWFDPWGQGT LTVSS
AB-7、14	10	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS TRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRNGVCQRWFDPWGQGT LTVSS
AB-8	11	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDN DRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCSAGSCFRWFDPWGQGT LTVSS
AB-9	12	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDN DRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCRSGICKRWFDPWGQGT LTVSS
AB-10	13	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS DRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCSAGVCFRWFDPWGQGT LTVSS
AB-11	14	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS TRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRNGVCHRWFDPWGQGT LTVSS
AB-12	15	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIPGDS TRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCSRGVCKRWFDPWGQGT LTVSS

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

名称	配列番号	アミノ酸配列
AB-13	16	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCRKGVCHRWFDPWGQGTLTVSS
AB-15	17	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCYAGVCHRWFDPWGQGTLTVSS
AB-16	18	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCRSGSCHRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-18	19	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRNGSCKRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-20	20	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRAGVCHRWFDPWGQGTLTVSS
AB-21	21	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDADTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCRKGVCRYWFDPWGQGTLTVSS
AB-22	22	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRSGVCQRWFDPWGQGTLTVSS
AB-24	23	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRSGSCYRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-25	24	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCYAGVCKRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-26	25	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARVPQYCRSGVCFRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-27	26	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSETRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARVPQYCRSGVCYRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-28	27	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSVDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCYRGVCKRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-29、30	28	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDRDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCSRGVCFRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-31	29	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDLTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCYKGVCKRWFPDPWGQGTLTVSS
AB-32	30	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSETRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRRGVCKRWFPDPWGQGTLTVSS

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

名称	配列番号	アミノ酸配列
AB-33	31	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRAGKCKRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-34	32	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDADVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCRKGVCCKRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-35	33	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDADTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCSRGVCCRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-36	34	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDADTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCSKGVCCRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-37	35	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDFDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRRGICFRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-38	36	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRGVCCRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-39	37	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDADVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCRKGKCKRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-40	38	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDSETRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCRSGVCCRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-41	39	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDNDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCSAGVCCRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-42	40	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCSGVCCRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-43	41	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCSAGVCCRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-44	42	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDL DVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYYCARLPQYCREGKCHRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-45	43	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCSSGVCCRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-46	44	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCSSGVCHRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-47	45	EVQLVESGAIEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYYCARLPQYCNQGVCHRWFDPPWGQGTILVTVSS

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

名称	配列番号	アミノ酸配列
AB-48	46	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIYPGDNDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYICARLPQYCDKGICKRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-49	47	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSL KASDTAMYICARLPQYCENGICKRWFDPPWGQGTILVTVSS
AB-50	48	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIYPGDADVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNS LKASDTAMYICARLPQYCSSGSCFRWFDPPWGQGTILVTVSS
コンセンサス (AB-1～AB-20)	163	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIYPGD ₁ DX ₂ RYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWN SLKASDTAMYICARLPQYCX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ CX ₇ RWFDPPWGQGTILVT VSS
コンセンサス (AB-1 及び AB- 41～AB-51)	164	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPG KGLEWMGIYPGD ₁ DX ₂ RYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWN SLKASDTAMYICARLPQYCX ₃ X ₄ GX ₅ CX ₆ RWFDPPWGQGTILVT VSS

10

20

【表 2 - 1】

表 2. V_Lアミノ酸配列

名称	配列番号	アミノ酸配列
コンセンサス (AB-1～AB-51 又 は AB-1～AB-40)	49	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASX ₁₀ X ₁₁ IX ₁₂ X ₁₃ WLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQGX ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ PX ₁₇ TFGQGTNLEIK
参照抗体、AB- 14	50	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGNSFPYTFGQGTNLEIK
AB-1、5、13、 26、37、43、46	51	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHSFPYTFGQGTNLEIK
AB-2、42、49	52	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGDQYPLTFGQGTNLEIK
AB-3、48	53	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGDQLPYTFGQGTNLEIK
AB-4	54	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASKGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGNQVPYTFGQGTNLEIK
AB-6	55	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGDQLPYTFGQGTNLEIK
AB-7、12、24、 27、29、35、 38、45、51	56	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGNQFPYTFGQGTNLEIK

30

40

50

【表 2 - 2】

名称	配列番号	アミノ酸配列
AB-8	57	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASIGIRNWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QGYSYPYTFGQGTNLEIK
AB-9	58	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGDQFPYTFGQGTNLEIK
AB-10	59	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNSYPYTFGQGTNLEIK
AB-11	60	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNQFPYTFGQGTNLEIK
AB-15、19、 20、28	61	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHSFPYTFGQGTNLEIK
AB-16	62	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGYSFPYTFGQGTNLEIK
AB-17、39	63	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHQFPYTFGQGTNLEIK
AB-18	64	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGDQFPLTFGQGTNLEIK
AB-21	65	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHSFPYTFGQGTNLEIK
AB-22	66	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QGSQTPYTFGQGTNLEIK
AB-23、34	67	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHSTPYTFGQGTNLEIK
AB-25	68	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGYSVPYTFGQGTNLEIK
AB-30、40	69	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNQVPYTFGQGTNLEIK
AB-31	70	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHSVPYTFGQGTNLEIK
AB-32	71	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNQLPYTFGQGTNLEIK

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

名称	配列番号	アミノ酸配列
AB-33	72	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGSSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNQYPYTFGQGTNLEIK
AB-36	73	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGSSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHSTPYTFGQGTNLEIK
AB-41	74	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGYSYPYTFGQGTNLEIK
AB-44、47	75	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRNWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGDQDPLTFGQGTNLEIK
AB-50	76	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGSSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGYSTPYTFGQGTNLEIK
コンセンサス (AB-1～AB-20)	165	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASX ₈ GIX ₉ X ₁₀ WLAWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGX ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ PX ₁₄ TFGQGTNLEIK
コンセンサス (AB-1 及び AB- 41～AB-51)	166	EIVLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIX ₇ X ₈ WLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGX ₉ X ₁₀ X ₁₁ PX ₁₂ TFGQGTNLEIK

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3. CDR アミノ酸配列

名称	配列番号	アミノ酸配列
HCDR1		
コンセンサス、参照抗体、AB-1～51	77	GYTFTRYW
HCDR2		
コンセンサス(AB-1～AB-51 又は AB-1～AB-40)	78	IYPGDX ₁ X ₂ X ₃
参照抗体、AB-2、4、5、7、11、12、14、15、 18、20、22、24～26、28、33、38、42、43、45 ～47、49、51	79	IYPGDSDT
AB-1、6、10、13、16、19、23	80	IYPGDSDV
AB-3、8、9、17、41、48	81	IYPGDNDV
AB-21、34、39、50	82	IYPGDADV
AB-27、32、40	83	IYPGDSET
AB-29、30	84	IYPGDRDT
AB-31	85	IYPGDLDT
AB-35、36	86	IYPGDADT
AB-37	87	IYPGDFTD
AB-44	88	IYPGDLDV
コンセンサス(AB-1～AB-20 又は AB-1 及び AB- 41～AB-51)	167	IYPGDX ₁ DX ₂
HCDR3		

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

名称	配列番号	アミノ酸配列
コンセンサス(AB-1～AB-51 又は AB-1～AB-40)	89	ARX ₄ PQYCX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ CX ₉ RWFDP
参照抗体、AB-51	90	ARLPQYCSNGVCQRWFDP
AB-1、19、23、36	91	ARLPQYCSKGVCYRWFDP
AB-2	92	ARLPQYCQNGICKRWFDP
AB-3、17	93	ARLPQYCRKGICKRWFDP
AB-4	94	ARLPQYCRNGVCYRWFDP
AB-5	95	ARLPQYCRANVCFRWFDP
AB-6	96	ARLPQYCKKLICKRWFDP
AB-7、14	97	ARLPQYCRNGVCQRWFDP
AB-8	98	ARLPQYCSAGSCFRWFDP
AB-9	99	ARLPQYCRSGICKRWFDP
AB-10、41、43	100	ARLPQYCSAGVCFRWFDP
AB-11	101	ARLPQYCRNGVCHRWFDP
AB-12	102	ARLPQYCSRGVCKRWFDP
AB-13	103	ARLPQYCRKGVCHRWFDP
AB-15	104	ARLPQYCYAGVCHRWFDP
AB-16	105	ARLPQYCRSGSCHRWFPD
AB-18	106	ARLPQYCRNGSCKRWFDP
AB-20	107	ARLPQYCRAGVCHRWFDP
AB-21	108	ARLPQYCRKGVCYRWFDP
AB-22、40	109	ARLPQYCRSGVCQRWFDP
AB-24	110	ARLPQYCRSGSCYRWFDP
AB-25	111	ARLPQYCYAGVCKRWFDP
AB-26	112	ARVPQYCRSGVCFRWFDP
AB-27	113	ARVPQYCSRGVCYRWFDP
AB-28	114	ARLPQYCYRGVCKRWFDP
AB-29、30	115	ARLPQYCSRGVCFRWFDP
AB-31	116	ARLPQYCYKGVCKRWFDP
AB-32	117	ARLPQYCRRGVCKRWFDP
AB-33	118	ARLPQYCRAGKCKRWFDP
AB-34	119	ARLPQYCRKGVCKRWFDP
AB-35	120	ARLPQYCSRGVCFRWFDP
AB-37	121	ARLPQYCRRGICFRWFDP
AB-38	122	ARLPQYCQRGVCQRWFDP
AB-39	123	ARLPQYCRKGKCKRWFDP
AB-42	124	ARLPQYCQSGVCKRWFDP
AB-44	125	ARLPQYCREGKCHRWFDP
AB-45	126	ARLPQYCSSGVCQRWFDP
AB-46	127	ARLPQYCSSGVCHRWFDP
AB-47	128	ARLPQYCQNGVCHRWFDP
AB-48	129	ARLPQYCDKGICKRWFDP
AB-49	130	ARLPQYCENGICKRWFDP
AB-50	131	ARLPQYCSSGSCFRWFDP
コンセンサス(AB-1～AB-20)	168	ARLPQYCX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ CX ₇ RWFDP

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

名称	配列番号	アミノ酸配列
コンセンサス(AB-1 及び AB-41～AB-51)	169	ARLPQYCX ₃ X ₄ GX ₅ CX ₆ RWFDP
LCDR1		
コンセンサス(AB-1～AB-51 又は AB-1～AB-40)	132	X ₁₀ X ₁₁ IX ₁₂ X ₁₃ W
参照抗体、AB-1、3、5、7、9、10、12～14、17、24、26、27、29、30、32、33、35～40、43、45、46、48、50、51	133	QGISSW
AB-2、6、11、15、16、18-20、23、25、28、31、34、42、49	134	QGIRSW
AB-4	135	KGISSW
AB-8	136	IGIRNW
AB-21	137	QGIVSW
AB-22	138	QSISSW
AB-41	139	QGISNW
AB-44、47	140	QGIRNW
コンセンサス(AB-1～AB-20)	170	X ₈ GIX ₉ X ₁₀ W
コンセンサス(AB-1 及び AB-41～AB-51)	171	QGIX ₇ X ₈ W
LCDR2		
コンセンサス、参照抗体、AB-1～51	141	AAS
LCDR3		
コンセンサス(AB-1～AB-51 又は AB-1～AB-40)	142	QQGX ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ PX ₁₇ T
参照抗体、AB-14	143	QQGNSFPYT
AB-1、5、13、15、19、20、21、26、28、37、43、46	144	QQGHSFPYT
AB-2、42、49	145	QQGDQYPLT
AB-3、6、48	146	QQGDQLPYT
AB-4、30、40	147	QQGNQVPYT
AB-7、11、12、24、27、29、35、38、45、51	148	QQGNQFPYT
AB-8、41	149	QQGYSYPYT
AB-9	150	QQGDQFPYT
AB-10	151	QQGNSYPYT
AB-16	152	QQGYSFPYT
AB-17、39	153	QQGHQFPYT
AB-18	154	QQGDQFPLT
AB-22	155	QQGSQTPYT
AB-23、34、36	156	QQGHSTPYT
AB-25	157	QQGYSVPYT
AB-31	158	QQGHSVPYT
AB-32	159	QQGNQLPYT
AB-33	160	QQGNQYPYT
AB-44、47	161	QQGDQDPLT
AB-50	162	QQGYSTPYT
コンセンサス(AB-1～AB-20)	172	QQGX ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ PX ₁₄ T
コンセンサス(AB-1 及び AB-41～AB-51)	173	QQGX ₉ X ₁₀ X ₁₁ PX ₁₂ T

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. ポリペプチドの特徴付け

	IC ₅₀					
[ng/ml]	BA.2	BA.2.12.1	BA.4/5	デルタ	SARS-CoV-1	WIV1
ソトロビマブ	704	1203	>4500	65	14	32
参照抗体	1251	337	634	256	244	473
AB-17	29	24	24	24	18	25
AB-15	52	45	70	28	20	57
AB-1	31	53	75	34	40	69

10

【表 5】

表 5. IC₅₀

[ng/ml]	BA.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.4/5	デルタ	SARS-CoV-1	WIV1
ソトロビマブ V _H /V _L	63.3	392.5	714.3	666.4	12.3	8.9	27.4
AZD1061	1217	5.8	5.1	41.2	5.9	NA	NA
AZD8895	1161	607.7	415	NA	0.5	NA	NA
参照抗体	26.1	94.1	30.7	31.4	68.1	35.2	19.6
AB-17 (8 つの変異)	10.7	24.5	11.7	25.5	17.8	7.1	12.6
AB-15 (5 つの変異)	5.6	21.5	9.3	24.8	8.2	8.7	15.3
AB-1 (4 つの変異)	8.8	21.9	13.3	27.8	13.9	9.0	13.9

20

図 10 A ~ 10 B に報告される結果の ng/ml で表される IC₅₀ 値。対数（阻害剤）対正規化された応答－可変傾き（4 パラメータ）。デルタ/WIV1/オミクロン BA.1、及びオミクロン BA.2/BA.2.12.1/BA.4/5 の中和実験は、それぞれ、レンチウイルス及び VSV-dG ベクターを使用する。結果は、少なくとも 2 つの生物学的反復にわたる少なくとも 8 回の技術的反復の代表である。

30

【表 6】

表 6. 4. 5 μg/ml での有効性

中和%	BA.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.4/5	デルタ	SARS-CoV-1	WIV1
ソトロビマブ V _H /V _L	99.4	73.1	76.9	60.5	101.3	101.3	99.4
AZD1061	83.9	99.7	99.8	96.7	100.1	1.2	0.8
AZD8895	96.5	93.9	94.2	25.8	101.7	1.7	0.6
参照抗体	91.9	74.5	79.0	74.4	93.9	94.3	97.6
AB-17(8 つの変異)	99.9	93.4	93.8	91.9	101.8	101.4	101.4
AB-15(5 つの変異)	98.2	84.6	92.9	87.1	101.4	99.0	98.7
AB-1(4 つの変異)	96.5	89.9	89.2	90.4	99.5	99.0	100.7

40

図 10 A ~ 10 B に報告される結果の 4. 5 μg/ml での最大中和パーセンテージ

50

【表 7】

表 7. IC₅₀

[ng/ml]	BA.1	デルタ
ソトロビマブ V _H /V _L	410.5	57.9
参照抗体	527.8	7446
AB-17(8 つの変異)	82.3	153.9
AB-15(5 つの変異)	113.8	261.6
AB-1(4 つの変異)	119.2	236.4

10

図 1 1 に報告される結果の ng/ml で表される IC₅₀ 値

【表 8】

表 8. IC₅₀

	シュードウイルス			生ウイルス		
デルタのソトロビマブ中和に対する倍数	AB-1	AB-17	AB-15	AB-1	AB-17	AB-15
デルタ	1.3	1.7	0.8	4.1	2.7	4.5
オミクロン/BA.1	0.7	0.8	0.4	2.1	1.4	2.0
オミクロン/BA.2	1.7	1.9	1.7	na	na	na
オミクロン/BA.2.12.1	1.0	0.9	0.7	na	na	na
オミクロン/BA.4/5	2.2	2.0	1.9	na	na	na
WIV1	0.9	0.8	0.8	na	na	na

20

SARS-CoV-2 デルタのソトロビマブ中和に対する比率で表される IC₅₀ 値

【表 9】

表 9. ポリペプチドの特徴付け

	中和-IC ₅₀ (ng/ml)	
	BA.4/5	BA.4/5+K444T
ソトロビマブ	424.5	304.4
ベブテロビマブ	0.3	1223
AB-1	10.1	9.4

30

ng/ml で表される IC₅₀ 値。対数（阻害剤）対正規化された応答－可変傾き（4 パラメータ）。BA.4/5 及び BA.4/5+K444T の中和実験は、VSV-dG ベクターを使用する。結果は、1 つ又は 2 つの生物学的反復、各 8 回の技術的反復の代表である。

40

50

【表 10】

表 10. 抗RBDクラス4のポリペプチドのV_Hアミノ酸配列

名称	配列番号	アミノ酸配列
RBD クラス 4 の mAb-1a、 1b、1c、1d	174	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGYDNTYTISWVRQAP GQGLEWMGR IILLFG AANYAQKIQGRVTITADKSTSTAYMEL TSLRSDDTAVYYC ARGFHPDYYGWGDDDAFDFW GQGTLVT VYS
RBD クラス 4 の mAb-2a、 2b、2c、2d	175	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTSDTYTISWVRQAPG QGLEWMGR IILLSGY ANYAQKIQGRVTITADKSTSTAYMELTS LRSDDTAVYYC ARGFNGDYYGWGDDDAFDFW GQGTLVTV YS
RBD クラス 4 の mAb-3a、 3b、3c、3d	176	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTSDTYTISWVRQAPG QGLEWMGR IILMSGY ANYAQKIQGRVTITADKSTSTAYMELT SLRSDDTAVYYC ARGFNGDYYGWGDDDAFDFW GQGTLVTV YS
RBD クラス 4 の mAb-4a	177	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGYDNTYTISWVRQAP GQGLEWMGR IILLFG AANYAQKIQGRVTITADKSTSTAYMEL TSLRSDDTAVYYC ARGFNGDYYGWGDDDAFDFW GQGTLVT VYS

10

20

予測される C D R 残基は、太字である。

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 1 1. 抗RBDクラス4のポリペプチドのV_Lアミノ酸配列

名称	配列番号	アミノ酸配列
RBD クラス 4 の mAb-1a	178	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLICGRDNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSSSGPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-1b	179	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLIAGRDNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSSSGPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-1c	180	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLISGRDNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSSSGPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-1d	181	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLIYGRDNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSSSGPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-2a	182	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYRVHWYQQLPG TAPKLLICGRSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSLFDPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-2b	183	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYRVHWYQQLPG TAPKLLIAGRSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSLFDPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-2c	184	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYRVHWYQQLPG TAPKLLISGRSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSLFDPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-2d	185	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYRVHWYQQLPG TAPKLLIYGRSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSLFDPHWVFGGGTKLTVL

【表 1 1 - 2】

名称	配列番号	アミノ酸配列
RBD クラス 4 の mAb-3a	186	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLICGRSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSLSDPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-3b	187	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLIAGRSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSLSDPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-3c	188	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLISGRSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSLSDPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-3d	189	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLIYGRSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSLSDPHWVFGGGTKLTVL
RBD クラス 4 の mAb-4a	190	QTVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPG TAPKLLICGNDNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDSSSSGPHWVFGGGTKLTVL

予測される C D R 残基は、太字である。

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 1 2. S 2 ペプチドに対する AB-1 及び参照抗体の結合

リガンド	分析対象物	リガンド捕捉 レベル (RU)	ka (1/Ms)	kd (1/秒)	Kd (nM)	R 最大 (RU)	カイ ² / R 最大 (%)
1133～1147	AB-1 Fab	11±0	結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合しな い
	参照 Ab Fab		結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合しな い
1137～1151	AB-1 Fab	14±0	結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合しな い
	参照 Ab Fab		結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合しな い
1141～1155	AB-1 Fab	19±0	結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合しな い
	参照 Ab Fab		結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合しな い
1145～1159	AB-1 Fab	10±0	結論に至 らず	結論に至 らず	結論に至 らず	結論に至 らず	結論に至 らず
	参照 Ab Fab		結論に至 らず	結論に至 らず	結論に至 らず	結論に至 らず	結論に至 らず

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

リガンド	分析対象物	リガンド捕捉 レベル (RU)	ka (1/Ms)	kd (1/秒)	Kd (nM)	R 最大 (RU)	カイ ² / R 最大 (%)
1149～1163	AB-1 Fab	9±0	1.76E+06	1.46E-01	83.1*	173	6.3%
	参照 Ab Fab		2.72E+05	6.63E-02	243.6*	137	9.3%
1153～1167	AB-1 Fab	10±0	6.97E+05	7.74E-02	111.0*	139	10.8%**
	参照 Ab Fab		1.72E+05	5.35E-02	311.1*	94	6.6%
1157～1171	AB-1 Fab	9±0	結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合し ない
	参照 Ab Fab		結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合し ない
1149～1167	AB-1 Fab	13±0	2.61E+06	2.41E-03	0.9	52	9.3%
	参照 Ab Fab		9.29E+05	4.98E-03	5.4	49	8.1%
1143～1162 ステムヘリ ックス領域	AB-1 Fab	15±0	3.00E+06	3.70E-02	12.3	79	15.0%**
	参照 Ab Fab		4.77E+05	3.06E-02	64.2*	70	13.1%**
HIV-1 エン ペロープ	AB-1 Fab	17±0	結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合し ない
	参照 Ab Fab		結合しな い	結合しな い	結合し ない	結合しな い	結合し ない

* 正確な動態測定のために、分析対象物の希釈系列内の最高濃度は K D の 1 0 × 超でなければならない

** 堅牢なデータ適合のために、c h i² が R 最大の < 1 0 % であることが好ましい (> 1 0 % は、異質な結合挙動及び／又は K D の < 1 0 × の最高分析対象物濃度に起因し得る)。

【表 1 3】

表 1 3. DELFIA による、SARS-CoV-2 のスパイク S 2 ペプチドに対する AB-1 及び参照抗体の結合。

	S: 1133～ 1147	S: 1137～ 1151	S: 1141～55	S: 1145～1159	S: 1149～1163	S: 1153～1167	S: 1157～ 1171	S: 1149～1167	S: 1143～1162	HIV-1 エン ペロープ
AB-1	27146 (0.000～ 64116)	21546 (0.000～ 43785)	17984 (3114～ 32853)	1702718 (1631060～ 1774377)	3516897 (3430770～ 3603023)	3323695 (3249316～ 3398073)	30042 (23523～ 36561)	3271444 (3210513～ 3332375)	3521580 (3441895～ 3601266)	9864 (0.000～ 26358)
参照抗 体	3265 (0.000～ 12018)	5048 (0.000～ 10383)	2268 (0.000～ 5339)	1319064 (1236997～ 1401132)	3256673 (3221731～ 3291615)	3118316 (3082677～ 3153955)	6011 (4995～ 7027)	3045993 (3014085～ 3077902)	3245236 (3200303～ 3290170)	16115 (0.000～ 35133)
アイソ タイプ	4061 (0.000～ 10913)	19256 (0.000～ 41130)	13301 (0.000～ 33834)	1517 (0.000～ 8125)	20545 (0.000～ 59471)	8117 (0.000～ 31167)	3112 (0.000～ 6252)	2605 (0.000～ 10188)	3106 (0.000～ 12937)	41468 (2214～ 80722)

SARS-CoV-2のスパイクS2ペプチド（「S：」とそれに続くアミノ酸位置で示される）及びHIV-1エンベロープ陰性対照ペプチドに対するAB-1、参照抗体、及びアイソタイプ対照の結合を、DELTAによって評価した。結果は、AUC値（95%信頼区間）として報告され、2つの独立した実験、各3回の技術的反復の代表である。

【表14】

表14. SPRによる、SARS-CoV-2のスパイクS2 [aa1149~1167] ペプチドに結合するAB-1及び参照抗体のFabの動態。

リガンド	分析対象物	k_a ($M^{-1} \text{秒}^{-1}$)	k_d (1/秒)	K_D (M)	$R_{\text{最大}}$ (RU)	Chi^2 (RU^2)
S:1149~1167	AB-1	2.61E+06	2.41E-03	9.25E-10	51.7	4.82
S:1149~1167	参照抗体	9.29E+05	4.98E-03	5.36E-09	49.1	3.99
HIV-1 エンベロープ	AB-1	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない
HIV-1 エンベロープ	参照抗体	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない

10

20

SARS-CoV-2のスパイクS2 (aa1149~1167) ペプチド（「S：」とそれに続くアミノ酸位置で示される）及びHIV-1エンベロープ陰性対照ペプチドに結合するAB-1及び参照抗体のFabの動態を、25℃でのSPRによって得た。表に示されるパラメータは、 k_a は会合速度定数を指し、 k_d は解離速度定数を指し、 K_D は平衡解離定数を指し、 $R_{\text{最大}}$ は表面の最大分析対象物結合容量であり、 カイ^2 は平均平方残差として適合計算された近さの尺度である。結果は、技術的反復のない、1つの実験の代表である。

【表15】

表15. SARS-CoV-2のスパイクタンパク質における関心領域。

領域の説明	元々の残基座標	分析のための非交差残基座標
エピトープ	1152~1178	1152~1178
エピトープ隣接	1147~1151、1179~1183	1147~1151
ヘプタッドリピート 1(HR1)	918~983	918~983
ヘプタッドリピート 2(HR2)	1162~1203	1179~1203

30

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質における関心領域。2セットの座標、すなわち、完全に元々の領域、及び分類目的で分析されたペアワイズ非重複領域を報告する。

40

50

【表 1 6】

表 1 6. 対象となる変異の概要

変異	領域	相対頻度			最も流行している系統(最早期)
		1 か月	3 か月	最早期	
D950N	HR1	0.0000	0.0000	0.3472	AY.4、AY.103、AY.44、AY.3
L981F	HR1	0.0000	0.0002	0.1833	BA.1.1、BA.1、BA.1.17.2、BA.1.15
N969K	HR1	0.8454	0.9463	0.4725	BA.2、BA.1.1、BA.1、BA.2.12.1
Q954H	HR1	0.8381	0.9425	0.4707	BA.2、BA.1.1、BA.1、BA.2.12.1
Q957R	HR1	0.0000	0.0000	0.0013	B.1.526、B.1、B.1.1.7、B.1.533
S939F	HR1	0.0013	0.0016	0.0019	B.1.1.7、AY.4、AY.44、BA.2.10
S982A	HR1	0.0000	0.0000	0.0759	B.1.1.7、Q.7、Q.3、Q.4
K1191N	HR2	0.0000	0.0001	0.0051	B.1.1.7、AY.64、AY.4、AY.103
G1167V	エピトープ	0.0000	0.0000	0.0011	B.1.617.2、AY.41、B.1.177、AY.4
P1162L	エピトープ	0.002	0.0035	0.0017	BA.5.8、BA.2、AY.4、B.1.1.7
P1162S	エピトープ	0.0025	0.002	0.0019	AY.4、BA.2、B.1.1.7、BA.1.1
V1176F	エピトープ	0.0001	0.0002	0.0047	P.1、P.1.17、P.1.10、P.2

10

20

示される基準を満たす全ての変異が列挙されている。相対頻度は、2023年3月1日に終了する期間に対してである。各変異を保有する配列の中で最も流行している4つの系統を、所与の変異を有する全ての配列についてGenBankに問い合わせ、次いでこれらの配列の中で最も一般的なGango系統(Rambaut 2020)を集計することによって特定した。

【表 1 7 - 1】

表 1 7. DELFIAによる、SARS-CoV-2及び非SARS-CoV-2のスパイク三量体に対するAB-1の結合

	S:SARS-CoV-2									
	D614 G	デル タ	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.1 2.1	BA.2.3 .20	BA.2.7 5	BA.2.7 5.2	BA.4
AB-1	0.057 (0.055 ～ 0.058)	0.058 (0.057 ～ 0.059)	0.054 (0.053 ～ 0.055)	0.055 (0.054 ～ 0.057)	0.049 (0.048 ～ 0.050)	0.058 (0.057 ～ 0.060)	0.058 (0.057 ～ 0.060)	0.052 (0.051 ～ 0.054)	0.062 (0.060 ～ 0.064)	0.056 (0.054 ～ 0.058)
参照	0.068 (0.066 ～ 0.071)	0.073 (0.070 ～ 0.075)	0.068 (0.066 ～ 0.069)	0.069 (0.067 ～ 0.071)	0.061 (0.060 ～ 0.062)	0.072 (0.070 ～ 0.074)	0.070 (0.068 ～ 0.073)	0.064 (0.062 ～ 0.066)	0.078 (0.076 ～ 0.081)	0.070 (0.068 ～ 0.072)
アイ ソタ イプ	12 (NA)	6.1 (NA)	5.9 (NA)	9.2 (NA)	5.8 (NA)	13 (NA)	23 (NA)	7.5 (NA)	5.9 (NA)	6.1 (NA)

30

40

50

【表 17-2】

	S:SARS-CoV-2								S:	
	BA.4.6	BF.7	BN.1	BQ.1	BQ.1.1	XBB	XBB.1	XBB.1.5	WIV1	SARS-CoV-1
AB-1	0.058 (0.057 ～ 0.059)	0.053 (0.051 ～ 0.054)	0.056 (0.052 ～ 0.060)	0.055 (0.053 ～ 0.057)	0.053 (0.051 ～ 0.056)	0.059 (0.058 ～ 0.061)	0.057 (0.056 ～ 0.059)	0.057 (0.055 ～ 0.060)	0.061 (0.058 ～ 0.064)	0.065 (0.063 ～ 0.068)
参照	0.072 (0.070 ～ 0.073)	0.065 (0.063 ～ 0.067)	0.069 (0.064 ～ 0.075)	0.068 (0.064 ～ 0.071)	0.066 (0.063 ～ 0.069)	0.073 (0.071 ～ 0.075)	0.069 (0.066 ～ 0.071)	0.072 (0.068 ～ 0.076)	0.076 (0.072 ～ 0.081)	0.079 (0.076 ～ 0.082)
アイソタイプ	7.4 (NA)	60 (NA)	5.3 (NA)	28 (NA)	15 (NA)	11 (NA)	6.9 (NA)	6.7 (NA)	0.0055 (NA)	NA(NA)

10

	S:SARS-CoV-2		
	BA.2(親)	BA.2+P11 62L	BA.2+P11 62S
AB-1	0.048 (0.046～ 0.050)	0.054 (0.051～ 0.058)	0.052 (0.050～ 0.055)
参照	0.062 (0.059～ 0.065)	0.067 (0.063～ 0.070)	0.059 (0.056～ 0.062)
アイソタイプ	4.8e-006 (NA)	2.0e-005 (NA)	1.6e-005 (NA)

20

30

図 3 1 A ～ 3 1 C に報告されるように、スパイク三量体（「S:」とそれに続くそれぞれのウイルス名で示される）に対する AB-1、参照抗体（Ref.）、及びアイソタイプ対照の結合。結果は、EC₅₀ 値（μg/ml）で表され、平均（95%信頼区間）として示され、2つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表である。「NA」は、結合の欠如に起因して、正確な値を決定することができないことを示す。

40

50

【表 18】

表 18. 25℃でのSPRによる、SARS-CoV-2のスパイク三量体のパネルに結合するAB-1及び参照抗体のFabの動態

リガンド	分析対象物	k_a ($10^5 M^{-1} \text{秒}^{-1}$)	k_d (10^{-4}秒^{-1})	K_D ($10^{-9} M$)	$R_{\text{最大}}$ (RU)	Chi^2 (RU^2)
S:SARS-CoV-2 D614G	AB-1	1.43±0.02	5.19±0.32	3.64±0.19	21.28±0.69	0.08±0.01
	参照抗体	0.51±0.01	10.99±0.42	21.71±0.47	20.65±0.06	0.07±0.01
S:SARS-CoV-2 デルタ	AB-1	1.42±0.05	5.36±0.21	3.79±0.02	30.29±0.26	0.15±0.01
	参照抗体	0.50±0.00	10.84±0.40	21.84±0.62	30.01±0.05	0.15±0.03
S:SARS-CoV-2 BA.4	AB-1	1.33±0.11	5.13±0.04	3.86±0.35	30.71±0.39	0.25±0.18
	参照抗体	0.52±0.00	9.97±0.52	19.02±1.06	30.42±0.05	0.29±0.07
S:SARS-CoV-2 BA.5	AB-1	0.87±0.07	5.57±0.08	6.40±0.45	36.88±0.56	1.01±0.03
	参照抗体	0.85±0.45	12.38±3.47	15.62±4.11	30.42±0.38	0.36±0.24
S:SARS-CoV-2 BQ.1.1	AB-1	1.29±0.06	5.30±0.01	4.10±0.19	30.95±0.13	0.27±0.21
	参照抗体	0.48±0.00	10.59±0.61	21.99±1.46	30.65±0.01	0.31±0.12
S:SARS-CoV-2 XBB.1.5	AB-1	1.32±0.09	4.89±0.07	3.71±0.30	28.24±0.49	0.16±0.09
	参照抗体	0.53±0.01	9.89±0.21	18.81±0.13	26.83±0.25	0.19±0.06
S:MERS	AB-1	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない
	参照抗体	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない
S:SARS-CoV-2 BA.2(親)	AB-1	2.35±0.07	37.43±0.89	15.92±0.06	34.59±0.22	0.53±0.03
	参照抗体	0.85±0.04	72.98±2.83	85.84±7.38	33.26±0.45	0.34±0.14
S:SARS-CoV-2 BA.2+P1162L	AB-1	1.01±0.05	36.92±1.09	36.61±0.68	33.56±0.40	0.78±0.16
	参照抗体	0.58±0.04	66.25±3.25	113.47±1.77	23.82±0.02	0.20±0.05
S:SARS-CoV-2 BA.2+P1162S	AB-1	2.53±0.11	36.75±1.69	14.54±0.04	29.58±0.43	0.37±0.04
	参照抗体	0.93±0.06	72.52±1.87	78.00±2.63	27.78±0.70	0.25±0.05

SARS-CoV-2のスパイク三量体及びMERSのスパイク三量体（陰性対照）としてのパネルに結合するAB-1及び参照抗体のFabの動態を、25℃でのSPRによって得た。表に示されるパラメータは、 k_a は会合速度定数を指し、 k_d は解離速度定数を指し、 K_D は平衡解離定数を指し、 $R_{\text{最大}}$ は表面の最大分析対象物結合容量であり、 Chi^2 は平均平方残差として適合計算された近さの尺度である。結果は、技術的反復を伴う1つの独立した実験の平均±標準偏差として表される。

【表 19】

表 19. 37℃でのSPRによる、SARS-CoV-2のスパイク三量体のパネルに結合するAB-1及び参照抗体のFabの動態

リガンド	分析対象物	k_a ($10^5 M^{-1} \text{秒}^{-1}$)	k_d (10^{-3}秒^{-1})	K_D ($10^{-9} M$)	$R_{\text{最大}}$ (RU)	Chi^2 (RU^2)
S:SARS-CoV-2 D614G	AB-1	4.87±0.06	2.20±0.06	4.52±0.18	17.02±0.41	0.06±0.02
	参照抗体	1.38±0.18	5.56±0.82	40.37±0.67	18.32±0.38	0.17±0.01
S:SARS-CoV-2 デルタ	AB-1	4.84±0.12	2.22±0.05	4.58±0.21	18.41±0.26	0.11±0.02
	参照抗体	1.29±0.04	5.16±0.06	39.91±1.71	20.58±0.34	0.23±0.02
S:SARS-CoV-2 BA.4	AB-1	4.67±0.04	2.22±0.01	4.75±0.06	24.18±0.07	0.08±0.00
	参照抗体	1.27±0.06	4.77±0.13	37.40±0.61	27.24±0.02	0.43±0.06
S:SARS-CoV-2 BA.5	AB-1	3.96±0.17	2.60±0.07	6.59±0.46	21.21±0.29	0.06±0.02
	参照抗体	1.20±0.00	5.49±0.13	45.86±0.96	23.75±0.34	0.32±0.05
S:SARS-CoV-2 BQ.1.1	AB-1	4.26±0.08	2.48±0.07	5.83±0.26	23.51±0.08	0.11±0.04
	参照抗体	1.19±0.00	5.18±0.21	43.72±1.68	25.92±0.13	0.39±0.06
S:SARS-CoV-2 XBB.1.5	AB-1	4.48±0.25	2.40±0.10	5.37±0.53	14.73±0.09	0.04±0.02
	参照抗体	1.23±0.06	4.90±0.01	39.77±1.81	16.29±0.14	0.12±0.03
S:MERS	AB-1	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない
	参照抗体	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない
S:SARS-CoV-2 BA.2(親)	AB-1	4.26±0.32	17.99±0.50	42.37±4.34	28.42±0.68	1.11±0.01
	参照抗体	2.03±0.14	29.50±1.55	146.22±17.76	21.29±1.03	0.24±0.05
S:SARS-CoV-2 BA.2+P1162L	AB-1	2.51±0.22	20.48±0.51	81.70±5.07	27.13±0.16	0.58±0.00
	参照抗体	1.65±0.28	32.74±0.57	200.94±30.40	17.10±0.59	0.22±0.04
S:SARS-CoV-2 BA.2+P1162S	AB-1	4.73±0.48	18.37±0.38	39.07±4.73	23.60±1.02	0.72±0.06
	参照抗体	3.38±0.82	49.92±5.07	150.07±21.32	17.92±1.25	0.15±0.02

SARS-CoV-2のスパイク三量体及びMERSのスパイク三量体（陰性対照）のパネルに結合するAB-1及び参照抗体のFabの動態を、37℃でのSPRによって得た。表に示されるパラメータは、 k_a は会合速度定数を指し、 k_d は解離速度定数を指し、 K_D は平衡解離定数を指し、 $R_{\text{最大}}$ は表面の最大分析対象物結合容量であり、 カイ^2 は平均平方残差として適合計算された近さの尺度である。結果は、技術的反復を伴う1つの独立した実験の平均±標準偏差として表される。

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 2 0. 25℃及び37℃でのSPRによる、SARS-CoV-2のスパイク三量体のパネルに結合するAB-1及び参照抗体のFabの親和性比較

SARS-CoV-2 のスパイク 三量体	K _D (10 ⁻⁹ M)、25℃		K _D (10 ⁻⁹ M)、37℃	
	AB-1	参照抗体	AB-1	参照抗体
S:SARS-CoV-2 D614G	3.64±0.19	21.71±0.47	4.52±0.18	40.37±0.67
S:SARS-CoV-2 デルタ	3.79±0.02	21.84±0.62	4.58±0.21	39.91±1.71
S:SARS-CoV-2 BA.4	3.86±0.35	19.02±1.06	4.75±0.06	37.40±0.61
S:SARS-CoV-2 BA.5	6.40±0.45	15.62±4.11	6.59±0.46	45.86±0.96
S:SARS-CoV-2 BQ.1.1	4.10±0.19	21.99±1.46	5.83±0.26	43.72±1.68
S:SARS-CoV-2 XBB.1.5	3.71±0.30	18.81±0.13	5.37±0.53	39.77±1.81
S:MERS	結合しない	結合しない	結合しない	結合しない
S:SARS-CoV-2 BA.2(親)	15.92±0.06	85.84±7.38	42.37±4.34	146.22±17.76
S:SARS-CoV-2 BA.2+P1162L	36.61±0.68	113.47±1.77	81.70±5.07	200.94±30.40
S:SARS-CoV-2 BA.2+P1162S	14.54±0.04	78.00±2.63	39.07±4.73	150.07±21.32

10

20

SARS-CoV-2のスパイク三量体及びMERSのスパイク三量体（陰性対照）のパネルに結合するAB-1及び参照抗体のFabの親和性比較を、25℃及び37℃で動態パラメータを1:1の結合モデルに全体的に適合させることによって得た。表に示されるパラメータは、平衡解離定数K_Dを表す。結果は、技術的反復を伴う1つの独立した実験の平均±標準偏差として表される。

【表 2 1 - 1】

表 2 1. SARS-CoV-2バリエント及び非SARS-CoV-2サルベコウイルスのAB-1の中和（EC₅₀値）。

	SARS-CoV-2									
	D614G	デルタ	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.2.75	BA.2.75.2	BA.2.3.20	BA.4/5
AB-1	0.019 (0.016~ 0.0235)	0.039 (0.030~ 0.052)	0.0064 (0.0048~ 0.0085)	0.0065 (0.0049~ 0.0087)	0.0096 (0.0069~ 0.013)	0.0046 (0.0033~ 0.0062)	0.0097 (0.007~ 0.014)	0.0049 (0.0027~ 0.0082)	0.012 (0.0088~ 0.017)	0.0048 (0.0024~ 0.0084)
参照抗 体	0.18 (0.11~0.38)	0.80 (0.36~4.6)	0.064 (0.038~0.14)	0.078 (0.046~0.15)	0.16 (0.073~ 0.74)	0.053 (0.037~ 0.082)	0.069 (0.037~ 0.17)	NA	0.10 (0.065~0.19)	NA
ペプテ ロビマ ブ	0.00057 (0.00038~ 0.0008)	0.0038 (0.0027~ 0.0052)	0.00017 (0.000078~ 0.00028)	0.00012 (0.000037~ 0.00022)	0.0002 (0.00012~ 0.00029)	0.00020 (0.00012~ 0.0003)	0.00065 (0.00037~ 0.0010)	0.00046 (0.00017~ 0.00088)	0.012 (0.0073~ 0.02)	0.000073 (0.0000062~ 0.00020)

30

	SARS-CoV-2									WIV1
	BA.4.6	BN.1	BF.7	BF.7.14	CH.1.1	BQ.1	BQ.1.1	XBB.1	XBB.1.5	
AB-1	0.0094 (0.0065～ 0.014)	0.0042 (0.0013～ 0.0098)	0.0089 (0.0063～ 0.013)	0.011 (0.0079～ 0.015)	0.0038 (0.0024～ 0.0057)	0.0085 (0.0064～ 0.011)	0.0051 (0.0019～ 0.010)	0.0097 (0.0072～ 0.013)	0.0088 (0.0065～ 0.012)	0.063 (0.053～ 0.075)
参照抗体	NA	NA	0.078 (0.026～27)	0.12 (0.061～0.32)	0.028 (0.013～0.083)	0.094 (0.052～0.23)	NA	0.098 (0.060～0.19)	0.093 (0.033～3.0)	1.1 (0.64～2.7)
ペプテ ロビマ ブ	0.0002 (0.000066 ～0.00038)	0.0004674 (0.00018～ 0.00086)	0.00011 (0.000017～ 0.00026)	0.00022 (0.00014～ 0.00033)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

40

50

【表 2 1 - 2】

	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2	
		BA.1.1+P1162S	BA.5.8+P1162L
AB-1	0.012(0.0094~0.015)	NA	NA
参照抗体	0.22(0.13~0.54)	NA	NA
ペプテロピマブ	NA	0.00012(0.000024~0.00026)	0.00013(0.00004~0.00024)

図 3 4 に報告されるように、SARS-CoV-2 バリエント及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスを代表するシュードウイルスに対する AB-1 及びペプテロピマブの中和プロファイル。結果は、EC₅₀ 値 (μg/ml) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3~6つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表である。太字の値は、SARS-CoV-2 D614Gと比較して増加し、重複する95%信頼区間がない AB-1 EC₅₀ 値を示す。不完全な中和のために、正確に定量化できない AB-1 の EC₅₀ 値及び95%信頼区間は、NAとして報告されている。

【表 2 2】

表 2 2. SARS-CoV-2 バリエント及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスの AB-1 の中和 (EC₈₀ 値)

	SARS-CoV-2									
	D614G	デルタ	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.2.75	BA.2.75.2	BA.2.3.20	BA.4/5
AB-1	0.17 (0.12~0.24)	0.37 (0.23~0.66)	0.073 (0.047~0.12)	0.065 (0.042~0.11)	0.11 (0.066~0.21)	0.047 (0.030~0.081)	0.080 (0.048~0.15)	0.078 (0.038~0.20)	0.10 (0.061~0.18)	0.099 (0.046~0.29)
ペプ テロ ピマ ブ	0.0049 (0.0035~0.0072)	0.023 (0.015~0.037)	0.0018 (0.0012~0.0029)	0.0013 (0.00081~0.0022)	0.0014 (0.00096~0.0021)	0.0012 (0.00083~0.0019)	0.0082 (0.0050~0.015)	0.0063 (0.0034~0.013)	0.36 (0.15~1.1)	0.0012 (0.00036~0.0025)

	SARS-CoV-2									WIV1
	BA.4.6	BN.1	BF.7	BF.7.14	CH.1.1	BQ.1	BQ.1.1	XBB.1	XBB.1.5	
AB-1	0.075 (0.043～ 0.15)	0.095 (0.031～ 0.65)	0.080 (0.046～ 0.15)	0.074 (0.045～ 0.13)	0.056 (0.031～ 0.11)	0.077 (0.050 ～0.12)	0.15 (0.055～ 0.73)	0.085 (0.054～ 0.15)	0.12 (0.075～ 0.20)	0.46 (0.34～ 0.64)
ペプテ ロピマ ブ	0.0025 (0.0015～ 0.0043)	0.0053 (0.0028～ 0.011)	0.0017 (0.00073～ 0.0033)	0.0014 (0.00093～ 0.0022)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

	SARS-CoV-2		
	SARS-CoV-1	BA.1.1+P1162S	BA.5.8+P1162L
AB-1	0.078(0.055~0.12)	NA	NA
ペプテロピマブ	NA	0.0014(0.00072~0.0027)	0.0011(0.00059~0.0020)

図 3 4 に報告されるように、SARS-CoV-2 バリエント及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスを代表するシュードウイルスに対する AB-1 及びペプテロピマブの中和プロファイル。結果は、EC₈₀ 値 (μg/ml) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3~6つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表である。太字の値は、以下を示す：不完全な中和のために、正確に定量化できない AB-1 の EC₈₀ 値及び95%信頼区間 (NAとして報告される)；SARS-CoV-2 D614Gと比較して増加し、重複する95%信頼区間がない AB-1 の EC₈₀ 値。

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 3. SARS-CoV-2 バリエント及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスの A B-1 の中和 (EC₉₀値)

	SARS-CoV-2									
	D614G	デルタ	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.2.75	BA.2.75.2	BA.2.3.20	BA.4/5
AB-1	0.60 (0.39 ~1.0)	1.4 (0.73~ 3.1)	0.30 (0.16~ 0.62)	0.25 (0.134~ 0.51)	0.46 (0.22~1.1)	0.19 (0.098~ 0.40)	0.28 (0.14~ 0.65)	0.39 (0.14~ 1.7)	0.35 (0.17~ 0.80)	0.58 (0.19~ 3.2)
参照抗体	8.9 (2.4~ 73)	131 (20~ 4980)	19 (4.4~190)	3.2 (0.94~21)	82 (11~4382)	3.6 (1.4~13)	5.6 (1.2~74)	NA	5.5 (1.8~28)	NA
ペプテロビマブ	0.018 (0.010 ~ 0.031)	0.066 (0.036~ 0.13)	0.0072 (0.0038~ 0.015)	0.0056 (0.0030~ 0.011)	0.0044 (0.0026~ 0.0079)	0.0036 (0.0020~ 0.0068)	0.036 (0.017~ 0.089)	0.029 (0.012~ 0.090)	2.6 (0.81~ 14)	0.0064 (0.0029 ~ 0.016)

10

	SARS-CoV-2									WIV1
	BA.4.6	BN.1	BF.7	BF.7.14	CH.1.1	BQ.1	BQ.1.1	XBB.1	XBB.1.5	
AB-1	0.25 (0.11～ 0.68)	0.59 (0.12～12)	0.29 (0.13～ 0.74)	0.23 (0.11～ 0.50)	0.27 (0.12～ 0.79)	0.28 (0.16～ 0.55)	1.0 (0.24～ 14)	0.31 (0.16～ 0.65)	0.54 (0.28～ 1.2)	1.5 (0.97～ 2.3)
参照抗体	NA	NA	NA	14 (2.8～232)	8.2 (1.2～ 414)	9.2 (2.0～ 128)	NA	6.0 (1.8～ 37)	NA	89 (26～ 546)
ペプテ ロビマ ブ	0.011 (0.0055～ 0.024)	0.022 (0.0089～ 0.068)	0.0085 (0.0040～ 0.021)	0.0041 (0.0023～ 0.0086)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

20

	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2	
		BA.1.1+P1162S	BA.5.8+P1162L
AB-1	0.24(0.15~0.41)	NA	NA
参照抗体	31(7.8~273)	NA	NA
ペプテロビマブ	NA	0.0060(0.0027~0.015)	0.0037(0.0017~0.0095)

30

図 3 4 に報告されるように、SARS-CoV-2 バリエント及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスを代表するシュードウイルスに対する AB-1 及びペプテロビマブの中和プロファイル。結果は、EC₉₀ 値 (μg/mL) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3~6 つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。太字の値は、以下を示す：不完全な中和のために、正確に定量化できない AB-1 の EC₉₀ 値及び 95%信頼区間 (NA として報告される)；SARS-CoV-2 D614G と比較して増加し、重複する 95%信頼区間がない AB-1 の EC₉₀ 値。

40

【表 2 4】

表 2 4. SARS-CoV-2 バリエント及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスの A
B-1 の中和 (E_{最大値})。

	SARS-CoV-2									
	D614G	デルタ	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.2.75	BA.2.75.2	BA.2.3.20	BA.4/5
AB-1	94.36 (93.79 ～ 94.92)	87.73 (86.31～ 89.15)	95.13 (94.14～ 96.12)	93.94 (93.28～ 94.60)	90.52 (89.16～ 91.89)	93.71 (92.88～ 94.54)	92.11 (90.89～ 93.33)	91.07 (89.66～ 92.49)	94.23 (92.66～ 95.81)	89.75 (88.37 ～ 91.12)
参照抗体	84.69 (83.42 ～ 85.96)	73.52 (71.73～ 75.30)	91.17 (90.06～ 92.27)	89.60 (88.00～ 91.19)	84.71 (82.60～ 86.83)	89.23 (87.12～ 89.23)	85.05 (83.17～ 86.92)	85.28 (82.80～ 87.75)	87.89 (86.49～ 89.29)	84.66 (82.50 ～ 86.83)
ペプテロピマブ	99.89 (99.82 ～ 99.97)	99.90 (99.86～ 99.95)	99.85 (99.76～ 99.94)	99.93 (99.89～ 99.97)	99.89 (99.84～ 99.94)	99.88 (99.83～ 99.94)	99.47 (99.26～ 99.68)	99.51 (99.23～ 99.78)	97.94 (97.32～ 98.55)	99.85 (99.74 ～ 99.96)

	SARS-CoV-2									WIV1
	BA.4.6	BN.1	BF.7	BF.7.14	CH.1.1	BQ.1	BQ.1.1	XBB.1	XBB.1.5	
AB-1	90.11 (87.96～ 92.26)	81.51 (78.71～ 84.32)	91.54 (89.49～ 93.58)	92.71 (90.74～ 94.68)	93.17 (91.52～ 94.82)	93.76 (92.15～ 95.36)	93.54 (92.15～ 94.93)	94.58 (93.45～ 95.71)	92.88 (91.87～ 93.89)	92.90 (91.59～ 94.20)
参照抗体	80.89 (76.18～ 85.60)	70.27 (65.97～ 74.56)	82.44 (79.97～ 84.91)	86.56 (83.15～ 89.98)	86.70 (83.94～ 89.45)	89.21 (87.36～ 91.05)	87.48 (85.19～ 89.78)	89.92 (88.52～ 91.32)	88.11 (86.67～ 89.54)	81.97 (79.69～ 84.24)
ペプテ ロピマ ブ	99.63 (99.33～ 99.94)	99.36 (98.99～ 99.72)	99.84 (99.75～ 99.94)	99.81 (99.67～ 99.95)	5.32 (0.31～ 10.34)	72.15 (68.98～ 75.33)	52.99 (44.19～ 61.79)	10.83 (-0.96～ 22.61)	2.01 (-0.08～ 4.10)	6.99 (2.38～ 11.60)

	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2	
		BA.1.1+P1162S	BA.5.8+P1162L
AB-1	95.81(94.85～96.77)	47.06(38.20～55.92)	64.54(58.07～71.01)
参照抗体	86.11(84.05～88.17)	54.58(42.75～66.41)	58.97(45.62～72.33)
ペプテロピマブ	8.00(0.28～15.72)	99.98(99.91～99.98)	99.92(99.85～99.99)

図 3 4 に報告されるように、SARS-CoV-2 バリエント及び非 SARS-CoV-2 サルベコウイルスを代表するシュードウイルスに対する AB-1、参照抗体、及びペプテロピマブの中和プロファイル。結果は、E_{最大値} (μg/mL) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3～6つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表である。太字の値は、以下を示す：参照抗体と比較して増加し、重複する95%信頼区間がない AB-1 の E_{最大値}

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 2 5. R-AB-2 b と組み合わせた AB-1 による SARS-CoV-2 バリエーションの中和 (EC₅₀ 値)

	SARS-CoV-2							
	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5
	(TMPRSS2-ペロ E6)				(ペロ E6)			
AB-1+R-AB-2b(1:1)	0.011 (0.010～ 0.013)	0.0097 (0.0079 ～ 0.012)	0.0074 (0.0057～ 0.0096)	0.0049 (0.0038～ 0.0063)	0.011 (0.0090～ 0.013)	0.0074 (0.0062 ～ 0.0087)	0.0094 (0.0074～ 0.012)	0.0047 (0.0033～ 0.0065)
AB-1+R-AB-2b(2:1)	0.013 (0.011～ 0.016)	0.016 (0.012 ～ 0.020)	0.0064 (0.0049～ 0.0081)	0.0056 (0.0041～ 0.0076)	0.014 (0.011～ 0.018)	0.014 (0.012～ 0.016)	0.0077 (0.0055～ 0.011)	0.0042 (0.0032～ 0.0055)
R-AB-2b+アイソタイプ	0.041 (0.034～ 0.050)	0.033 (0.028～ 0.039)	0.034 (0.024～ 0.049)	0.018 (0.013～ 0.023)	0.014 (0.010～ 0.018)	0.015 (0.012～ 0.018)	0.022 (0.015～ 0.032)	0.011 (0.0076～ 0.016)
AB-1+アイソタイプ	0.010 (0.0079～ 0.013)	0.034 (0.023～ 0.052)	0.0032 (0.0016～ 0.0056)	0.0028 (0.0012～ 0.0051)	0.017 (0.011～ 0.027)	0.051 (0.042～ 0.063)	0.0036 (0.0021～ 0.0059)	0.0063 (0.0041～ 0.0095)
ペプテロビマブ+アイソタイプ	0.0017 (0.0013～ 0.0023)	0.0016 (0.0011～ 0.0023)	NA	NA	0.00064 (0.00049～ 0.00084)	0.00063 (0.00030～ 0.0011)	NA	NA

10

20

図 3 5 に報告されるように、TMPRSS2-ペロ E6 又はペロ E6 細胞を使用して、示される SARS-CoV-2 バリエーションを代表するシュドウィルスに対する、AB-1 + R-AB-2 b (2 つの異なる比率で試験)、単剤としての AB-1、R-AB-2 b、及びペプテロビマブの中和プロファイル。結果は、EC₅₀ 値 (μg/mL) で報告され、平均 (95% 信頼区間) として示され、3 つ又は 4 つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。各実験条件 (SARS-CoV-2 シュドウィルス及び細胞株によって定義される) について、太字の値は、以下を示す: R-AB-2 b + アイソタイプ及び AB-1 + アイソタイプと比較してより減少し、重複する 95% 信頼区間がない AB-1 + R-AB-2 b の EC₅₀ 値。

30

40

50

【表 2 6】

表 2 6. R-AB-2b と組み合わせた AB-1 による SARS-CoV-2 バリエーションの中和 (EC_{50} 値)

	SARS-CoV-2							
	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5
	(TMPRSS2-ペロ E6)				(ペロ E6)			
AB-1+R-AB-2b(1:1)	0.048 (0.039~ 0.058)	0.056 (0.041~ 0.077)	0.035 (0.024~ 0.054)	0.027 (0.019~ 0.039)	0.042 (0.031~ 0.058)	0.028 (0.022~ 0.037)	0.044 (0.031~ 0.065)	0.031 (0.020~ 0.051)
AB-1+R-AB-2b(2:1)	0.084 (0.065~ 0.11)	0.10 (0.072~ 0.16)	0.050 (0.035~ 0.075)	0.04609 (0.030~ 0.075)	0.081 (0.055~ 0.12)	0.050 (0.040~ 0.065)	0.064 (0.041~ 0.11)	0.030 (0.021~ 0.045)
R-AB-2b+アイソタイプ	0.23 (0.17~ 0.33)	0.15 (0.11~ 0.20)	0.24 (0.14~ 0.50)	0.075 (0.050~ 0.12)	0.10 (0.068~ 0.17)	0.058 (0.045~ 0.078)	0.28 (0.16~ 0.60)	0.084 (0.052~ 0.16)
AB-1+アイソタイプ	0.13 (0.087~ 0.22)	0.4896 (0.25~ 1.2)	0.080 (0.038~ 0.22)	0.094 (0.042~ 0.29)	0.26 (0.12~ 0.72)	0.37 (0.26~ 0.57)	0.094 (0.048~ 0.22)	0.079 (0.043~ 0.17)
ペプテロビマブ+アイソタイプ	0.011 (0.0077~ 0.016)	0.013 (0.0083~ 0.021)	NA	NA	0.0027 (0.0019~ 0.0039)	0.0042 (0.0022~ 0.0091)	NA	NA

図 3 5 に報告されるように、TMPRSS2-ペロ E6 又はペロ E6 細胞を使用して、示される SARS-CoV-2 バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、AB-1 + R-AB-2b (2つの異なる比率で試験)、単剤としての AB-1、R-AB-2b、及びペプテロビマブの中和プロファイル。結果は、 EC_{50} 値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3つ又は4つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表である。各実験条件 (SARS-CoV-2 シュードウイルス及び細胞株によって定義される) について、太字の値は、以下を示す: R-AB-2b+アイソタイプ及び AB-1+アイソタイプと比較してより減少し、重複する95%信頼区間がない AB-1 + R-AB-2b の EC_{50} 値。

10

20

30

40

50

【表 2 7】

表 2 7. R-AB-2 b と組み合わせた AB-1 による SARS-CoV-2 バリエーションの中和 (EC₅₀ 値)。

	SARS-CoV-2							
	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5
	(TMPRSS2-ペロ E6)				(ペロ E6)			
AB-1+R-AB-2b(1:1)	0.11 (0.084~ 0.14)	0.15 (0.10~ 0.25)	0.085 (0.049~ 0.16)	0.071 (0.044~ 0.12)	0.092 (0.062~ 0.14)	0.061 (0.043~ 0.089)	0.11 (0.068~ 0.19)	0.094 (0.052~ 0.19)
AB-1+R-AB-2b(2:1)	0.24 (0.17~ 0.37)	0.31 (0.19~ 0.57)	0.17 (0.10~ 0.30)	0.16 (0.087~ 0.32)	0.22 (0.13~ 0.42)	0.11 (0.077~ 0.15)	0.22 (0.12~ 0.48)	0.094 (0.056~ 0.17)
R-AB-2b+アイソタイプ	0.62 (0.40~ 1.0)	0.35 (0.25~ 0.53)	0.77 (0.35~ 2.2)	0.17 (0.096~ 0.36)	0.34 (0.19~ 0.71)	0.13 (0.090~ 0.20)	1.3 (0.55~ 3.7)	0.28 (0.13~ 0.70)
AB-1+アイソタイプ	0.60 (0.33~ 1.2)	2.3 (0.89~ 8.6)	0.52 (0.17~ 2.5)	0.74 (0.22~ 4.5)	1.3 (0.44~ 5.6)	1.2 (0.73~ 2.1)	0.63 (0.24~ 2.3)	0.35 (0.15~ 1.1)
ペプテロビマブ+アイソタイプ	0.032 (0.020~ 0.054)	0.043 (0.024~ 0.088)	NA	NA	0.0061 (0.0038~ 0.011)	0.013 (0.0051~ 0.040)	NA	NA

10

20

図 3 5 に報告されるように、TMPRSS2-ペロ E6 又はペロ E6 細胞を使用して、示される SARS-CoV-2 バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、AB-1 + R-AB-2 b (2 つの異なる比率で試験)、単剤としての AB-1、R-AB-2 b、及びペプテロビマブの中和プロファイル。結果は、EC₅₀ 値 (μg/mL) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3 つ又は 4 つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。各実験条件 (SARS-CoV-2 シュードウイルス及び細胞株によって定義される) について、太字の値は、以下を示す: R-AB-2 b + アイソタイプ及び AB-1 + アイソタイプと比較してより減少し、重複する 95%信頼区間がない AB-1 + R-AB-2 b の EC₅₀ 値。

30

40

50

【表 2 8】

表 2 8. R-AB-2 b と組み合わせた AB-1 による SARS-CoV-2 バリエーションの中和 ($E_{\text{最大値}}$)

	SARS-CoV-2							
	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5
	(TMPRSS2-ペロ E6)				(ペロ E6)			
AB-1+R-AB-2b(1:1)	100.1 (99.99~ 100.24)	99.95 (99.88~ 100.02)	100.12 (100.04~ 100.21)	100.08 (99.99~ 100.18)	100.16 (100.05~ 100.26)	100.03 (100.03~ 100.04)	100.13 (100.04~ 100.21)	100.11 (100.03~ 100.18)
AB-1+R-AB-2b(2:1)	100.12 (100.00~ 100.23)	99.98 (99.94~ 100.02)	100.10 (100.02~ 100.19)	100.10 (100.03~ 100.16)	100.15 (100.05~ 100.25)	100.03 (100.02~ 100.03)	100.12 (100.04~ 100.20)	100.10 (100.03~ 100.17)
R-AB-2b+アイソタイプ	100.05 (99.93~ 100.18)	99.97 (99.92~ 100.01)	100.06 (100.00~ 100.12)	100.04 (100.00~ 100.09)	100.12 (100.03~ 100.22)	100.01 (100.00~ 100.02)	100.08 (100.02~ 100.14)	100.04 (100.00~ 100.09)
AB-1+アイソタイプ	93.82 (92.15~ 95.49)	90.51 (89.78~ 91.25)	94.20 (92.91~ 95.50)	92.90 (91.42~ 94.38)	97.11 (96.02~ 98.19)	93.44 (92.15~ 94.73)	96.66 (95.85~ 97.47)	95.54 (94.58~ 96.50)
ペプテロビマブ+アイソタイプ	99.40 (98.94~ 99.86)	99.66 (99.54~ 99.79)	40.47 (36.66~ 44.28)	2.93 (0.15~5.71)	99.37 (98.77~ 99.97)	99.69 (99.56~ 99.82)	59.12 (53.09~ 65.16)	4.21 (-0.08~ 8.49)

10

20

図 3 5 に報告されるように、TMPRSS2-ペロ E6 又はペロ E6 細胞を使用して、示される SARS-CoV-2 バリエーションを代表するシュドウイルス、AB-1+R-AB-2 b (2つの異なる比率で試験)、単剤としての AB-1、R-AB-2 b、及びペプテロビマブの中和プロファイル。結果は、 $E_{\text{最大値}}$ (中和%) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3つ又は4つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表である。

【表 2 9】

表 2 9. ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS と組み合わせた AB-1 による SARS-CoV-2 バリエーションの中和 (EC_{50} 値)。

30

	SARS-CoV-2			
	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5
	(ペロ E6)			
AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS(1:1)	0.0089 (0.0075~0.010)	0.0057 (0.0041~0.0078)	0.0098 (0.0077~0.012)	0.0094 (0.0072~0.012)
AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS(2.4:1)	0.012 (0.011~0.014)	0.013 (0.010~0.018)	0.0056 (0.0040~0.0076)	0.0080 (0.0058~0.011)
ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS+アイソタイプ	0.014 (0.012~0.018)	0.0079 (0.0060~0.010)	1.2 (0.84~2.7)	0.17 (0.14~0.20)
AB-1+アイソタイプ	0.020 (0.015~0.026)	0.053 (0.039~0.075)	0.0015 (0.00067~0.0026)	0.0041 (0.0029~0.0056)
ペプテロビマブ+アイソタイプ	0.00029 (0.000077~0.00063)	0.00044 (0.000086~0.0010)	NA	NA

40

図 3 6 に報告されるように、ペロ E6 細胞を使用して、示される SARS-CoV-2 バリエーションを代表するシュドウイルス、AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS (2つの異なる比率で試験)、単剤としての AB-1、ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS、及びペプテロビマブの中和プロファイル。結果は、 EC_{50} 値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3つ又は4つの独立し

50

た実験、各4回の技術的反復の代表である。

【表30】

表30. ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LSと組み合わせたAB-1によるSARS-CoV-2バリエーションの中和(EC₅₀値)。

	SARS-CoV-2			
	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5
	(ベロ E6)			
AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS(1:1)	0.038 (0.030~0.049)	0.039 (0.025~0.065)	0.15 (0.10~0.23)	0.091 (0.061~0.14)
AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS(2.4:1)	0.060 (0.050~0.074)	0.075 (0.050~0.12)	0.16 (0.096~0.28)	0.12 (0.075~0.22)
ソトロビマブ VH/VL- huIgG1-LS+アイソタイプ	0.069 (0.052~0.095)	0.042 (0.029~0.064)	4.4 (2.3~27)	0.68 (0.50~0.96)
AB-1+アイソタイプ	0.18 (0.11~0.30)	0.38 (0.22~0.78)	0.12 (0.062~0.27)	0.082 (0.051~0.14)
ベブテロビマブ+アイソ タイプ	0.0029 (0.0014~0.0066)	0.0035 (0.0014~0.011)	NA	NA

図36に報告されるように、ベロE6細胞を使用して、示されるSARS-CoV-2バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、AB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS(2つの異なる比率で試験)、単剤としてのAB-1、ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS、及びベブテロビマブの中和プロファイル。結果は、EC₅₀値(μg/mL)で報告され、平均(95%信頼区間)として示され、3つ又は4つの独立した実験、各4回の技術的反復の代表である。

【表31】

表31. ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LSと組み合わせたAB-1によるSARS-CoV-2バリエーションの中和(EC₅₀値)

	SARS-CoV-2			
	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5
	(ベロ E6)			
AB-1+ソトロビマブ VH/VL- huIgG1-LS(1:1)	0.090 (0.064~0.13)	0.12 (0.066~0.25)	0.75 (0.44~1.4)	0.34 (0.19~0.66)
AB-1+ソトロビマブ VH/VL- huIgG1-LS(2.4:1)	0.15 (0.12~0.20)	0.20 (0.12~0.41)	1.1 (0.54~2.7)	0.59 (0.30~1.4)
ソトロビマブ VH/VL- huIgG1-LS+アイソタイプ	0.17 (0.11~0.27)	0.11 (0.066~0.20)	9.6 (4.0~107)	1.5 (1.0~2.5)
AB-1+アイソタイプ	0.63 (0.34~1.3)	1.2 (0.56~3.2)	1.5 (0.55~6.1)	0.48 (0.24~1.1)
ベブテロビマブ+アイソ タイプ	0.011 (0.0043~0.038)	0.012 (0.0033~0.074)	NA	NA

図36に報告されるように、ベロE6細胞を使用して、示されるSARS-CoV-2バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、AB-1+ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS(2つの異なる比率で試験)、単剤としてのAB-1、ソトロビマブVH/VL-huIgG1-LS、及びベブテロビマブの中和プロファイル。結果は、EC₅₀値(μg/mL)で報告され、平均(95%信頼区間)として示され、3つ又は4つ

の独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。

【表 3 2】

表 3 2. ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS と組み合わせた AB-1 による SARS-CoV-2 バリエーションの中和 (E_{最大値})。

	SARS-CoV-2			
	D614G	デルタ	BQ.1.1	XBB.1.5
	(ペロ E6)			
AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS(1:1)	99.99 (99.93~100.06)	99.98 (99.91~100.05)	99.55 (99.31~99.79)	99.78 (99.64~99.93)
AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS(2.4:1)	100.00 (99.97~100.04)	100.00 (99.97~100.03)	98.84 (98.11~99.56)	99.47 (99.02~99.92)
ソトロビマブ VH/VL- huIgG1-LS+アイソタイ プ	98.27 (97.63~98.91)	96.86 (95.31~98.40)	71.91 (67.97~75.85)	93.43 (91.87~94.98)
AB-1+アイソタイプ	95.60 (94.60~96.59)	92.99 (91.56~94.41)	95.25 (94.16~96.34)	95.49 (94.62~96.36)
ベブテロビマブ+アイソ タイプ	99.70 (99.52~99.88)	99.72 (99.55~99.88)	55.64 (50.51~60.77)	0.55 (0.00~1.37)

図 3 6 に報告されるように、ペロ E 6 細胞を使用して、示される SARS-CoV-2 バリエーションを代表するシュードウイルスに対する、AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS (2つの異なる比率で試験)、単剤としての AB-1、ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS、及びベブテロビマブの中和プロファイル。結果は、E_{最大値} (中和%) で報告され、平均 (95%信頼区間) として示され、3つ又は4つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。各実験条件 (SARS-CoV-2 シュードウイルスによって定義される) について、太字の値は、以下を示す：ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS+アイソタイプ及び AB-1+アイソタイプと比較してより増加し、重複する 95%信頼区間がない AB-1+ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS の E_{最大値}。

【表 3 3】

表 3 3. 親抗体及び代理抗体の中和プロファイルの評価 (EC₅₀値)。

	AB-1	AB-1 VH/VL- huIgG1	AB-1 VH/VL- hamIgG2a	ソトロビマ ブ VH/VL- huIgG1-LS	ソトロビマ ブ VH/VL- huIgG1	ソトロビマ ブ VH/VL- hamIgG2a
SARS- CoV-2 D614G	0.04687 (0.03701~ 0.05991)	0.06372 (0.05247~ 0.07805)	0.05984 (0.04545~ 0.08013)	0.03517 (0.02867~ 0.04297)	0.02789 (0.02137~ 0.03607)	0.008514 (0.004801~ 0.01465)
SARS- CoV-2 BA.2	0.02058 (0.01234~ 0.03584)	0.02329 (0.01381~ 0.04188)	0.02991 (0.01611~ 0.06489)	0.8510 (0.6640~ 1.151)	0.8616 (0.6628~ 1.137)	0.3613 (0.2639~ 0.5145)

図 3 7 に報告されるように、シュードウイルス代表 D 6 1 4 G 変異を有する SARS-CoV-2 の祖先及び BA. 2 バリエーションに対する、AB-1、ソトロビマブ VH/VL-huIgG1-LS、並びにそれらのそれぞれの代理ヒト IgG1 及びハムスター IgG2a 分子の中和プロファイル。結果は、EC₅₀ 値 (μg/mL) で表され、平均 (95%信頼区間) として示され、3つの独立した実験、各 4 回の技術的反復の代表である。

【表 3 4】

表 3 4.

[ng/ml]	EC ₅₀ (95%CI)				EC ₉₀ (95%CI)			
	ベブテロビ マブ	AB-1	R-AB-2b	AB-1+R- AB-2b	ベブテロビ マブ	AB-1	PRO- 37587	AB-1+R- AB-2b
SARS-CoV-2 Eng20(WT)	1.6 (1.4、1.8)	53.8 (42.2、 69.5)	57.5 (43.6、 75.7)	11.5 (9.3、 14.1)	12.3 (9.9、15.5)	838.1 (493.0、 1554)	1023 (563.2、 2145)	266.4 (176.3、 425.0)
SARS-CoV-2 デルタ	4.6 (4.4、4.9)	93.3 (83.0、 105.3)	44.4 (42.3、 46.6)	18.6 (16.1、 21.2)	15.9 (13.7、18.3)	769.3 (585.8、 1032)	146.9 (134.8、 161.0)	100.0 (75.4、 135.8)
SARS-CoV-2 BQ.1.1	N/A	42.8 (37.5、 48.9)	241.3 (216.3、 268.4)	28.4 (23.6、 35.0)	N/A	475.9 (348.6、 669.8)	866.2 (682.1、 1130)	270.1 (176.5、 442.4)
SARS-CoV-2 XBB.1.1	N/A	52.6 (48.3、 57.4)	123 (106.2、 142.3)	18.5 (15.4、 22.0)	N/A	742.4 (610.1、 913.8)	760.2 (544.5、 1113)	267.9 (188.6、 395.4)

【表 3 5】

表 3 5.

[ng/ml]	EC ₉₀ (95%CI)			
	ベブテロビマ ブ	AB-1	R-AB-2b	AB-1+R-AB-2b
SARS-CoV-2 D614G	16.1(9.8、28.1)	1861(879.4、4827)	338.0(238.5、 501.1)	133.6(72.6、 277.0)
SARS-CoV-1	NA	149.6(33.5、1570)	10.0(6.8、15.4)	9.8(5.0、21.1)
WIV1	NA	859.2(337.0、 2972)	7.9(4.5、14.6)	6.7(3.6、13.2)

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 3 6. SARS-CoV-2 の S2 ペプチド再構成

サンプル	AA 配列	正味電 荷 pH7	MW (Da)	濃度 mg/mL	緩衝液
SARS-CoV-2 の S2 ペプチド					
1133～ 1147	ビオチン-VNNTVYDPLQPELDS-OH	-4.00	2043.3	1.0	50%DMSO/水
1137～ 1151	ビオチン-VYDPLQPELDSFKEE-OH	-4.99	2148.4	1.0	
1141～ 1155	ビオチン-LQPELDSFKEELDKY-OH	-3.99	2193.5	1.0	
1145～ 1159	ビオチン-LDSFKEELDKYFKNH-OH	-1.91	2252.6	1.0	5%DMSO/水
1149～ 1163	ビオチン-KEELDKYFKNHTSPD-OH	-1.91	2574.9	1.0	
1153～ 1167	ビオチン-DKYFKNHTSPDVDLG-OH	-1.91	2075.3	1.0	
1157～ 1171	ビオチン-KNHTSPDVDLGDISG-OH	-2.91	1894.1	1.0	
1149～ 1167	ビオチン- KEELDKYFKNHTSPDVDLG-OH	-2.91	2190.5	1.0	凍結乾燥
1149～ 1167	H2N-KEELDKYFKNHTSPDVDLG-OH	-1.91	2235.4		
1143～ 1162	ビオチン- PELDSFKEELDKYFKNHTSP-OH	-2.90	2764.1	1.0	5%DMSO/水
1143～ 1162	H2N-PELDSFKEELDKYFKNHTSP-OH	-1.91	2424.6		凍結乾燥
HIV-1 エンベロープペプチド					
	ビオチン-NMWKNDMVDQMHEIDI-OH	-3.91	2245.6	1.0	50%アセトニ トリル/水

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 3 7. S 2 ステムヘリックスペプチドとの複合体における A B - 1 及び参照抗体のエピトープ/パラトープ分析

エピトープ														
	E1150	L1152	D1153	F1156	K1157	N1158	H1159	T1160	S1161	P1162	D1163	V1164	D1165	
AB-1	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	×	
参照抗体	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

パラトープ (重鎖)														
CDR1					CDR2					CDR3				
	T35	R36	Y37	W38	Y57	D62	D64	R106	P108	Q109	Y110	C111		
AB-1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓		
参照抗体	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		

A B - 1 及び参照抗体のエピトープ (S 2 ステムヘリックスペプチド、上表) とパラトープ (重鎖、下表) との間のアミノ酸接触のリスト。
「✓」は接触を示し、「×」は接触の欠如を示す。

10

20

30

40

50

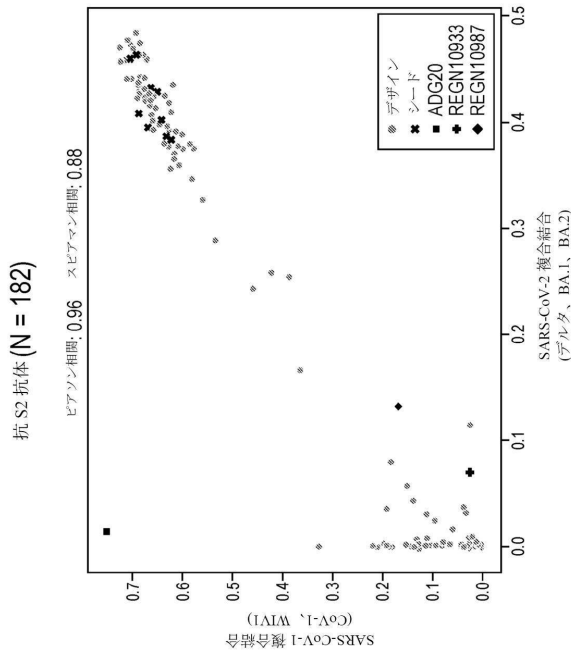
【図面】
【図 1】

【図 1】

MEVFLVLLPLVSSQCNLTTRTQLPPAYTNSFTRGYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFEHAIHVSTNGTKR
FDNPVLPENDGVYFASTEKSNIRGWI¹FGTTLLDSKTSLLI²VNNATNVLKCE³QFCNDPFLGVY⁴YHKNNKSWMESE
FRVYSSANNCTFEYVQ⁵PLMDLGKQGNFKNIREVFNKIDGYFKIYKHTPINLV⁶RDLPQGFSALEPLVDLP⁷IGIN
ITRFQTLIALHRSYLT⁸PGDSSGWTAGAAAY⁹YVLIQ¹⁰PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKTLKSFTEVKG
YQTSNFRVQPTESIVREFPNI¹¹NLCPFGEVENATFASVYANNRKRISNCVADYSVLYNSASFTEKCYGVSP¹²TKLNDL
CFTN¹³VYADSEVIRGDEV¹⁴RQIAPGQ¹⁵TKIADY¹⁶NKYL¹⁷PD¹⁸FTGCVIAMNSNLD¹⁹SKVGGN²⁰YLYLRLFKSNLKP²¹FERDI
SFEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPIQSYG²²FQPTNGVG²³QPYRVV²⁴LSFELI²⁵HA²⁶PA²⁷TVCGPK²⁸STNLVKNKCVAFN²⁹FNGL
TGTGVL³⁰TESNKKELP³¹QQ³²FG³³RDIA³⁴DD³⁵VRD³⁶Q³⁷TEIL³⁸ITPC³⁹SG⁴⁰GV⁴¹IT⁴²PG⁴³TS⁴⁴NG⁴⁵V⁴⁶IT⁴⁷PG⁴⁸TS⁴⁹NG⁵⁰V⁵¹IT⁵²PG⁵³TS⁵⁴NG⁵⁵V⁵⁶IT⁵⁷PG⁵⁸TS⁵⁹NG⁶⁰V⁶¹IT⁶²PG⁶³TS⁶⁴NG⁶⁵V⁶⁶IT⁶⁷PG⁶⁸TS⁶⁹NG⁷⁰V⁷¹IT⁷²PG⁷³TS⁷⁴NG⁷⁵V⁷⁶IT⁷⁷PG⁷⁸TS⁷⁹NG⁸⁰V⁸¹IT⁸²PG⁸³TS⁸⁴NG⁸⁵V⁸⁶IT⁸⁷PG⁸⁸TS⁸⁹NG⁹⁰V⁹¹IT⁹²PG⁹³TS⁹⁴NG⁹⁵V⁹⁶IT⁹⁷PG⁹⁸TS⁹⁹NG¹⁰⁰V¹⁰¹IT¹⁰²PG¹⁰³TS¹⁰⁴NG¹⁰⁵V¹⁰⁶IT¹⁰⁷PG¹⁰⁸TS¹⁰⁹NG¹¹⁰V¹¹¹IT¹¹²PG¹¹³TS¹¹⁴NG¹¹⁵V¹¹⁶IT¹¹⁷PG¹¹⁸TS¹¹⁹NG¹²⁰V¹²¹IT¹²²PG¹²³TS¹²⁴NG¹²⁵V¹²⁶IT¹²⁷PG¹²⁸TS¹²⁹NG¹³⁰V¹³¹IT¹³²PG¹³³TS¹³⁴NG¹³⁵V¹³⁶IT¹³⁷PG¹³⁸TS¹³⁹NG¹⁴⁰V¹⁴¹IT¹⁴²PG¹⁴³TS¹⁴⁴NG¹⁴⁵V¹⁴⁶IT¹⁴⁷PG¹⁴⁸TS¹⁴⁹NG¹⁵⁰V¹⁵¹IT¹⁵²PG¹⁵³TS¹⁵⁴NG¹⁵⁵V¹⁵⁶IT¹⁵⁷PG¹⁵⁸TS¹⁵⁹NG¹⁶⁰V¹⁶¹IT¹⁶²PG¹⁶³TS¹⁶⁴NG¹⁶⁵V¹⁶⁶IT¹⁶⁷PG¹⁶⁸TS¹⁶⁹NG¹⁷⁰V¹⁷¹IT¹⁷²PG¹⁷³TS¹⁷⁴NG¹⁷⁵V¹⁷⁶IT¹⁷⁷PG¹⁷⁸TS¹⁷⁹NG¹⁸⁰V¹⁸¹IT¹⁸²PG¹⁸³TS¹⁸⁴NG¹⁸⁵V¹⁸⁶IT¹⁸⁷PG¹⁸⁸TS¹⁸⁹NG¹⁹⁰V¹⁹¹IT¹⁹²PG¹⁹³TS¹⁹⁴NG¹⁹⁵V¹⁹⁶IT¹⁹⁷PG¹⁹⁸TS¹⁹⁹NG²⁰⁰V²⁰¹IT²⁰²PG²⁰³TS²⁰⁴NG²⁰⁵V²⁰⁶IT²⁰⁷PG²⁰⁸TS²⁰⁹NG²¹⁰V²¹¹IT²¹²PG²¹³TS²¹⁴NG²¹⁵V²¹⁶IT²¹⁷PG²¹⁸TS²¹⁹NG²²⁰V²²¹IT²²²PG²²³TS²²⁴NG²²⁵V²²⁶IT²²⁷PG²²⁸TS²²⁹NG²³⁰V²³¹IT²³²PG²³³TS²³⁴NG²³⁵V²³⁶IT²³⁷PG²³⁸TS²³⁹NG²⁴⁰V²⁴¹IT²⁴²PG²⁴³TS²⁴⁴NG²⁴⁵V²⁴⁶IT²⁴⁷PG²⁴⁸TS²⁴⁹NG²⁵⁰V²⁵¹IT²⁵²PG²⁵³TS²⁵⁴NG²⁵⁵V²⁵⁶IT²⁵⁷PG²⁵⁸TS²⁵⁹NG²⁶⁰V²⁶¹IT²⁶²PG²⁶³TS²⁶⁴NG²⁶⁵V²⁶⁶IT²⁶⁷PG²⁶⁸TS²⁶⁹NG²⁷⁰V²⁷¹IT²⁷²PG²⁷³TS²⁷⁴NG²⁷⁵V²⁷⁶IT²⁷⁷PG²⁷⁸TS²⁷⁹NG²⁸⁰V²⁸¹IT²⁸²PG²⁸³TS²⁸⁴NG²⁸⁵V²⁸⁶IT²⁸⁷PG²⁸⁸TS²⁸⁹NG²⁹⁰V²⁹¹IT²⁹²PG²⁹³TS²⁹⁴NG²⁹⁵V²⁹⁶IT²⁹⁷PG²⁹⁸TS²⁹⁹NG³⁰⁰V³⁰¹IT³⁰²PG³⁰³TS³⁰⁴NG³⁰⁵V³⁰⁶IT³⁰⁷PG³⁰⁸TS³⁰⁹NG³¹⁰V³¹¹IT³¹²PG³¹³TS³¹⁴NG³¹⁵V³¹⁶IT³¹⁷PG³¹⁸TS³¹⁹NG³²⁰V³²¹IT³²²PG³²³TS³²⁴NG³²⁵V³²⁶IT³²⁷PG³²⁸TS³²⁹NG³³⁰V³³¹IT³³²PG³³³TS³³⁴NG³³⁵V³³⁶IT³³⁷PG³³⁸TS³³⁹NG³⁴⁰V³⁴¹IT³⁴²PG³⁴³TS³⁴⁴NG³⁴⁵V³⁴⁶IT³⁴⁷PG³⁴⁸TS³⁴⁹NG³⁵⁰V³⁵¹IT³⁵²PG³⁵³TS³⁵⁴NG³⁵⁵V³⁵⁶IT³⁵⁷PG³⁵⁸TS³⁵⁹NG³⁶⁰V³⁶¹IT³⁶²PG³⁶³TS³⁶⁴NG³⁶⁵V³⁶⁶IT³⁶⁷PG³⁶⁸TS³⁶⁹NG³⁷⁰V³⁷¹IT³⁷²PG³⁷³TS³⁷⁴NG³⁷⁵V³⁷⁶IT³⁷⁷PG³⁷⁸TS³⁷⁹NG³⁸⁰V³⁸¹IT³⁸²PG³⁸³TS³⁸⁴NG³⁸⁵V³⁸⁶IT³⁸⁷PG³⁸⁸TS³⁸⁹NG³⁹⁰V³⁹¹IT³⁹²PG³⁹³TS³⁹⁴NG³⁹⁵V³⁹⁶IT³⁹⁷PG³⁹⁸TS³⁹⁹NG⁴⁰⁰V⁴⁰¹IT⁴⁰²PG⁴⁰³TS⁴⁰⁴NG⁴⁰⁵V⁴⁰⁶IT⁴⁰⁷PG⁴⁰⁸TS⁴⁰⁹NG⁴¹⁰V⁴¹¹IT⁴¹²PG⁴¹³TS⁴¹⁴NG⁴¹⁵V⁴¹⁶IT⁴¹⁷PG⁴¹⁸TS⁴¹⁹NG⁴²⁰V⁴²¹IT⁴²²PG⁴²³TS⁴²⁴NG⁴²⁵V⁴²⁶IT⁴²⁷PG⁴²⁸TS⁴²⁹NG⁴³⁰V⁴³¹IT⁴³²PG⁴³³TS⁴³⁴NG⁴³⁵V⁴³⁶IT⁴³⁷PG⁴³⁸TS⁴³⁹NG⁴⁴⁰V⁴⁴¹IT⁴⁴²PG⁴⁴³TS⁴⁴⁴NG⁴⁴⁵V⁴⁴⁶IT⁴⁴⁷PG⁴⁴⁸TS⁴⁴⁹NG⁴⁵⁰V⁴⁵¹IT⁴⁵²PG⁴⁵³TS⁴⁵⁴NG⁴⁵⁵V⁴⁵⁶IT⁴⁵⁷PG⁴⁵⁸TS⁴⁵⁹NG⁴⁶⁰V⁴⁶¹IT⁴⁶²PG⁴⁶³TS⁴⁶⁴NG⁴⁶⁵V⁴⁶⁶IT⁴⁶⁷PG⁴⁶⁸TS⁴⁶⁹NG⁴⁷⁰V⁴⁷¹IT⁴⁷²PG⁴⁷³TS⁴⁷⁴NG⁴⁷⁵V⁴⁷⁶IT⁴⁷⁷PG⁴⁷⁸TS⁴⁷⁹NG⁴⁸⁰V⁴⁸¹IT⁴⁸²PG⁴⁸³TS⁴⁸⁴NG⁴⁸⁵V⁴⁸⁶IT⁴⁸⁷PG⁴⁸⁸TS⁴⁸⁹NG⁴⁹⁰V⁴⁹¹IT⁴⁹²PG⁴⁹³TS⁴⁹⁴NG⁴⁹⁵V⁴⁹⁶IT⁴⁹⁷PG⁴⁹⁸TS⁴⁹⁹NG⁵⁰⁰V⁵⁰¹IT⁵⁰²PG⁵⁰³TS⁵⁰⁴NG⁵⁰⁵V⁵⁰⁶IT⁵⁰⁷PG⁵⁰⁸TS⁵⁰⁹NG⁵¹⁰V⁵¹¹IT⁵¹²PG⁵¹³TS⁵¹⁴NG⁵¹⁵V⁵¹⁶IT⁵¹⁷PG⁵¹⁸TS⁵¹⁹NG⁵²⁰V⁵²¹IT⁵²²PG⁵²³TS⁵²⁴NG⁵²⁵V⁵²⁶IT⁵²⁷PG⁵²⁸TS⁵²⁹NG⁵³⁰V⁵³¹IT⁵³²PG⁵³³TS⁵³⁴NG⁵³⁵V⁵³⁶IT⁵³⁷PG⁵³⁸TS⁵³⁹NG⁵⁴⁰V⁵⁴¹IT⁵⁴²PG⁵⁴³TS⁵⁴⁴NG⁵⁴⁵V⁵⁴⁶IT⁵⁴⁷PG⁵⁴⁸TS⁵⁴⁹NG⁵⁵⁰V⁵⁵¹IT⁵⁵²PG⁵⁵³TS⁵⁵⁴NG⁵⁵⁵V⁵⁵⁶IT⁵⁵⁷PG⁵⁵⁸TS⁵⁵⁹NG⁵⁶⁰V⁵⁶¹IT⁵⁶²PG⁵⁶³TS⁵⁶⁴NG⁵⁶⁵V⁵⁶⁶IT⁵⁶⁷PG⁵⁶⁸TS⁵⁶⁹NG⁵⁷⁰V⁵⁷¹IT⁵⁷²PG⁵⁷³TS⁵⁷⁴NG⁵⁷⁵V⁵⁷⁶IT⁵⁷⁷PG⁵⁷⁸TS⁵⁷⁹NG⁵⁸⁰V⁵⁸¹IT⁵⁸²PG⁵⁸³TS⁵⁸⁴NG⁵⁸⁵V⁵⁸⁶IT⁵⁸⁷PG⁵⁸⁸TS⁵⁸⁹NG⁵⁹⁰V⁵⁹¹IT⁵⁹²PG⁵⁹³TS⁵⁹⁴NG⁵⁹⁵V⁵⁹⁶IT⁵⁹⁷PG⁵⁹⁸TS⁵⁹⁹NG⁶⁰⁰V⁶⁰¹IT⁶⁰²PG⁶⁰³TS⁶⁰⁴NG⁶⁰⁵V⁶⁰⁶IT⁶⁰⁷PG⁶⁰⁸TS⁶⁰⁹NG⁶¹⁰V⁶¹¹IT⁶¹²PG⁶¹³TS⁶¹⁴NG⁶¹⁵V⁶¹⁶IT⁶¹⁷PG⁶¹⁸TS⁶¹⁹NG⁶²⁰V⁶²¹IT⁶²²PG⁶²³TS⁶²⁴NG⁶²⁵V⁶²⁶IT⁶²⁷PG⁶²⁸TS⁶²⁹NG⁶³⁰V⁶³¹IT⁶³²PG⁶³³TS⁶³⁴NG⁶³⁵V⁶³⁶IT⁶³⁷PG⁶³⁸TS⁶³⁹NG⁶⁴⁰V⁶⁴¹IT⁶⁴²PG⁶⁴³TS⁶⁴⁴NG⁶⁴⁵V⁶⁴⁶IT⁶⁴⁷PG⁶⁴⁸TS⁶⁴⁹NG⁶⁵⁰V⁶⁵¹IT⁶⁵²PG⁶⁵³TS⁶⁵⁴NG⁶⁵⁵V⁶⁵⁶IT⁶⁵⁷PG⁶⁵⁸TS⁶⁵⁹NG⁶⁶⁰V⁶⁶¹IT⁶⁶²PG⁶⁶³TS⁶⁶⁴NG⁶⁶⁵V⁶⁶⁶IT⁶⁶⁷PG⁶⁶⁸TS⁶⁶⁹NG⁶⁷⁰V⁶⁷¹IT⁶⁷²PG⁶⁷³TS⁶⁷⁴NG⁶⁷⁵V⁶⁷⁶IT⁶⁷⁷PG⁶⁷⁸TS⁶⁷⁹NG⁶⁸⁰V⁶⁸¹IT⁶⁸²PG⁶⁸³TS⁶⁸⁴NG⁶⁸⁵V⁶⁸⁶IT⁶⁸⁷PG⁶⁸⁸TS⁶⁸⁹NG⁶⁹⁰V⁶⁹¹IT⁶⁹²PG⁶⁹³TS⁶⁹⁴NG⁶⁹⁵V⁶⁹⁶IT⁶⁹⁷PG⁶⁹⁸TS⁶⁹⁹NG⁷⁰⁰V⁷⁰¹IT⁷⁰²PG⁷⁰³TS⁷⁰⁴NG⁷⁰⁵V⁷⁰⁶IT⁷⁰⁷PG⁷⁰⁸TS⁷⁰⁹NG⁷¹⁰V⁷¹¹IT⁷¹²PG⁷¹³TS⁷¹⁴NG⁷¹⁵V⁷¹⁶IT⁷¹⁷PG⁷¹⁸TS⁷¹⁹NG⁷²⁰V⁷²¹IT⁷²²PG⁷²³TS⁷²⁴NG⁷²⁵V⁷²⁶IT⁷²⁷PG⁷²⁸TS⁷²⁹NG⁷³⁰V⁷³¹IT⁷³²PG⁷³³TS⁷³⁴NG⁷³⁵V⁷³⁶IT⁷³⁷PG⁷³⁸TS⁷³⁹NG⁷⁴⁰V⁷⁴¹IT⁷⁴²PG⁷⁴³TS⁷⁴⁴NG⁷⁴⁵V⁷⁴⁶IT⁷⁴⁷PG⁷⁴⁸TS⁷⁴⁹NG⁷⁵⁰V⁷⁵¹IT⁷⁵²PG⁷⁵³TS⁷⁵⁴NG⁷⁵⁵V⁷⁵⁶IT⁷⁵⁷PG⁷⁵⁸TS⁷⁵⁹NG⁷⁶⁰V⁷⁶¹IT⁷⁶²PG⁷⁶³TS⁷⁶⁴NG⁷⁶⁵V⁷⁶⁶IT⁷⁶⁷PG⁷⁶⁸TS⁷⁶⁹NG⁷⁷⁰V⁷⁷¹IT⁷⁷²PG⁷⁷³TS⁷⁷⁴NG⁷⁷⁵V⁷⁷⁶IT⁷⁷⁷PG⁷⁷⁸TS⁷⁷⁹NG⁷⁸⁰V⁷⁸¹IT⁷⁸²PG⁷⁸³TS⁷⁸⁴NG⁷⁸⁵V⁷⁸⁶IT⁷⁸⁷PG⁷⁸⁸TS⁷⁸⁹NG⁷⁹⁰V⁷⁹¹IT⁷⁹²PG⁷⁹³TS⁷⁹⁴NG⁷⁹⁵V⁷⁹⁶IT⁷⁹⁷PG⁷⁹⁸TS⁷⁹⁹NG⁸⁰⁰V⁸⁰¹IT⁸⁰²PG⁸⁰³TS⁸⁰⁴NG⁸⁰⁵V⁸⁰⁶IT⁸⁰⁷PG⁸⁰⁸TS⁸⁰⁹NG⁸¹⁰V⁸¹¹IT⁸¹²PG⁸¹³TS⁸¹⁴NG⁸¹⁵V⁸¹⁶IT⁸¹⁷PG⁸¹⁸TS⁸¹⁹NG⁸²⁰V⁸²¹IT⁸²²PG⁸²³TS⁸²⁴NG⁸²⁵V⁸²⁶IT⁸²⁷PG⁸²⁸TS⁸²⁹NG⁸³⁰V⁸³¹IT⁸³²PG⁸³³TS⁸³⁴NG⁸³⁵V⁸³⁶IT⁸³⁷PG⁸³⁸TS⁸³⁹NG⁸⁴⁰V⁸⁴¹IT⁸⁴²PG⁸⁴³TS⁸⁴⁴NG⁸⁴⁵V⁸⁴⁶IT⁸⁴⁷PG⁸⁴⁸TS⁸⁴⁹NG⁸⁵⁰V⁸⁵¹IT⁸⁵²PG⁸⁵³TS⁸⁵⁴NG⁸⁵⁵V⁸⁵⁶IT⁸⁵⁷PG⁸⁵⁸TS⁸⁵⁹NG⁸⁶⁰V⁸⁶¹IT⁸⁶²PG⁸⁶³TS⁸⁶⁴NG⁸⁶⁵V⁸⁶⁶IT⁸⁶⁷PG⁸⁶⁸TS⁸⁶⁹NG⁸⁷⁰V⁸⁷¹IT⁸⁷²PG⁸⁷³TS⁸⁷⁴NG⁸⁷⁵V⁸⁷⁶IT⁸⁷⁷PG⁸⁷⁸TS⁸⁷⁹NG⁸⁸⁰V⁸⁸¹IT⁸⁸²PG⁸⁸³TS⁸⁸⁴NG⁸⁸⁵V⁸⁸⁶IT⁸⁸⁷PG⁸⁸⁸TS⁸⁸⁹NG⁸⁹⁰V⁸⁹¹IT⁸⁹²PG⁸⁹³TS⁸⁹⁴NG⁸⁹⁵V⁸⁹⁶IT⁸⁹⁷PG⁸⁹⁸TS⁸⁹⁹NG⁹⁰⁰V⁹⁰¹IT⁹⁰²PG⁹⁰³TS⁹⁰⁴NG⁹⁰⁵V⁹⁰⁶IT⁹⁰⁷PG⁹⁰⁸TS⁹⁰⁹NG⁹¹⁰V⁹¹¹IT⁹¹²PG⁹¹³TS⁹¹⁴NG⁹¹⁵V⁹¹⁶IT⁹¹⁷PG⁹¹⁸TS⁹¹⁹NG⁹²⁰V⁹²¹IT⁹²²PG⁹²³TS⁹²⁴NG⁹²⁵V⁹²⁶IT⁹²⁷PG⁹²⁸TS⁹²⁹NG⁹³⁰V⁹³¹IT⁹³²PG⁹³³TS⁹³⁴NG⁹³⁵V⁹³⁶IT⁹³⁷PG⁹³⁸TS⁹³⁹NG⁹⁴⁰V⁹⁴¹IT⁹⁴²PG⁹⁴³TS⁹⁴⁴NG⁹⁴⁵V⁹⁴⁶IT⁹⁴⁷PG⁹⁴⁸TS⁹⁴⁹NG⁹⁵⁰V⁹⁵¹IT⁹⁵²PG⁹⁵³TS⁹⁵⁴NG⁹⁵⁵V⁹⁵⁶IT⁹⁵⁷PG⁹⁵⁸TS⁹⁵⁹NG⁹⁶⁰V⁹⁶¹IT⁹⁶²PG⁹⁶³TS⁹⁶⁴NG⁹⁶⁵V⁹⁶⁶IT⁹⁶⁷PG⁹⁶⁸TS⁹⁶⁹NG⁹⁷⁰V⁹⁷¹IT⁹⁷²PG⁹⁷³TS⁹⁷⁴NG⁹⁷⁵V⁹⁷⁶IT⁹⁷⁷PG⁹⁷⁸TS⁹⁷⁹NG⁹⁸⁰V⁹⁸¹IT⁹⁸²PG⁹⁸³TS⁹⁸⁴NG⁹⁸⁵V⁹⁸⁶IT⁹⁸⁷PG⁹⁸⁸TS⁹⁸⁹NG⁹⁹⁰V⁹⁹¹IT⁹⁹²PG⁹⁹³TS⁹⁹⁴NG⁹⁹⁵V⁹⁹⁶IT⁹⁹⁷PG⁹⁹⁸TS⁹⁹⁹NG¹⁰⁰⁰V¹⁰⁰¹IT¹⁰⁰²PG¹⁰⁰³TS¹⁰⁰⁴NG¹⁰⁰⁵V¹⁰⁰⁶IT¹⁰⁰⁷PG¹⁰⁰⁸TS¹⁰⁰⁹NG¹⁰¹⁰V¹⁰¹¹IT¹⁰¹²PG¹⁰¹³TS¹⁰¹⁴NG¹⁰¹⁵V¹⁰¹⁶IT¹⁰¹⁷PG¹⁰¹⁸TS¹⁰¹⁹NG¹⁰²⁰V¹⁰²¹IT¹⁰²²PG¹⁰²³TS¹⁰²⁴NG¹⁰²⁵V¹⁰²⁶IT¹⁰²⁷PG¹⁰²⁸TS¹⁰²⁹NG¹⁰³⁰V¹⁰³¹IT¹⁰³²PG¹⁰³³TS¹⁰³⁴NG¹⁰³⁵V¹⁰³⁶IT¹⁰³⁷PG¹⁰³⁸TS¹⁰³⁹NG¹⁰⁴⁰V¹⁰⁴¹IT¹⁰⁴²PG¹⁰⁴³TS¹⁰⁴⁴NG¹⁰⁴⁵V¹⁰⁴⁶IT¹⁰⁴⁷PG¹⁰⁴⁸TS¹⁰⁴⁹NG¹⁰⁵⁰V¹⁰⁵¹IT¹⁰⁵²PG¹⁰⁵³TS¹⁰⁵⁴NG¹⁰⁵⁵V¹⁰⁵⁶IT¹⁰⁵⁷PG¹⁰⁵⁸TS¹⁰⁵⁹NG¹⁰⁶⁰V¹⁰⁶¹IT¹⁰⁶²PG¹⁰⁶³TS¹⁰⁶⁴NG¹⁰⁶⁵V¹⁰⁶⁶IT¹⁰⁶⁷PG¹⁰⁶⁸TS¹⁰⁶⁹NG¹⁰⁷⁰V¹⁰⁷¹IT¹⁰⁷²PG¹⁰⁷³TS¹⁰⁷⁴NG¹⁰⁷⁵V¹⁰⁷⁶IT¹⁰⁷⁷PG¹⁰⁷⁸TS¹⁰⁷⁹NG¹⁰⁸⁰V¹⁰⁸¹IT¹⁰⁸²PG¹⁰⁸³TS¹⁰⁸⁴NG¹⁰⁸⁵V¹⁰⁸⁶IT¹⁰⁸⁷PG¹⁰⁸⁸TS¹⁰⁸⁹NG¹⁰⁹⁰V¹⁰⁹¹IT¹⁰⁹²PG¹⁰⁹³TS¹⁰⁹⁴NG¹⁰⁹⁵V¹⁰⁹⁶IT¹⁰⁹⁷PG¹⁰⁹⁸TS¹⁰⁹⁹NG¹¹⁰⁰V¹¹⁰¹IT¹¹⁰²PG¹¹⁰³TS¹¹⁰⁴NG¹¹⁰⁵V¹¹⁰⁶IT¹¹⁰⁷PG¹¹⁰⁸TS¹¹⁰⁹NG¹¹¹⁰V¹¹¹¹IT¹¹¹²PG¹¹¹³TS¹¹¹⁴NG¹¹¹⁵V¹¹¹⁶IT¹¹¹⁷PG¹¹¹⁸TS¹¹¹⁹NG¹¹²⁰V¹¹²¹IT¹¹²²PG¹¹²³TS¹¹²⁴NG¹¹²⁵V¹¹²⁶IT¹¹²⁷PG¹¹²⁸TS¹¹²⁹NG¹¹³⁰V¹¹³¹IT¹¹³²PG¹¹³³TS¹¹³⁴NG¹¹³⁵V¹¹³⁶IT¹¹³⁷PG¹¹³⁸TS¹¹³⁹NG¹¹⁴⁰V¹¹⁴¹IT¹¹⁴²PG¹¹⁴³TS¹¹⁴⁴NG¹¹⁴⁵V¹¹⁴⁶IT¹¹⁴⁷PG¹¹⁴⁸TS¹¹⁴⁹NG¹¹⁵⁰V¹¹⁵¹IT¹¹⁵²PG¹¹⁵³TS¹¹⁵⁴NG¹¹⁵⁵V¹¹⁵⁶IT¹¹⁵⁷PG¹¹⁵⁸TS¹¹⁵⁹NG¹¹⁶⁰V¹¹⁶¹IT¹¹⁶²PG¹¹⁶³TS¹¹⁶⁴NG¹¹⁶⁵V¹¹⁶⁶IT¹¹⁶⁷PG¹¹⁶⁸TS¹¹⁶⁹NG¹¹⁷⁰V¹¹⁷¹IT¹¹⁷²PG¹¹⁷³TS¹¹⁷⁴NG¹¹⁷⁵V¹¹⁷⁶IT¹¹⁷⁷PG¹¹⁷⁸TS¹¹⁷⁹NG¹¹⁸⁰V¹¹⁸¹IT¹¹⁸²PG¹¹⁸³TS¹¹⁸⁴NG¹¹⁸⁵V¹¹⁸⁶IT¹¹⁸⁷PG¹¹⁸⁸TS¹¹⁸⁹NG¹¹⁹⁰V¹¹⁹¹IT¹¹⁹²PG¹¹⁹³TS¹¹⁹⁴NG¹¹⁹⁵V¹¹⁹⁶IT¹¹⁹⁷PG¹¹⁹⁸TS¹¹⁹⁹NG¹²⁰⁰V¹²⁰¹IT¹²⁰²PG¹²⁰³TS¹²⁰⁴NG^{1205</}

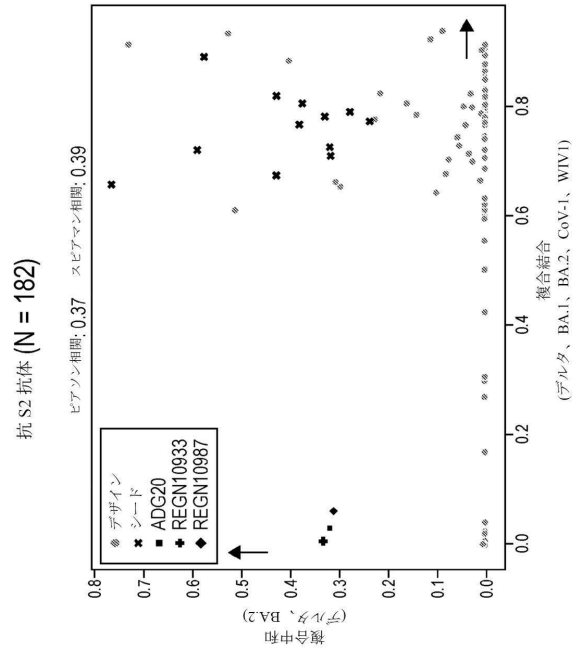
【図 4 B】

【図 4 B】



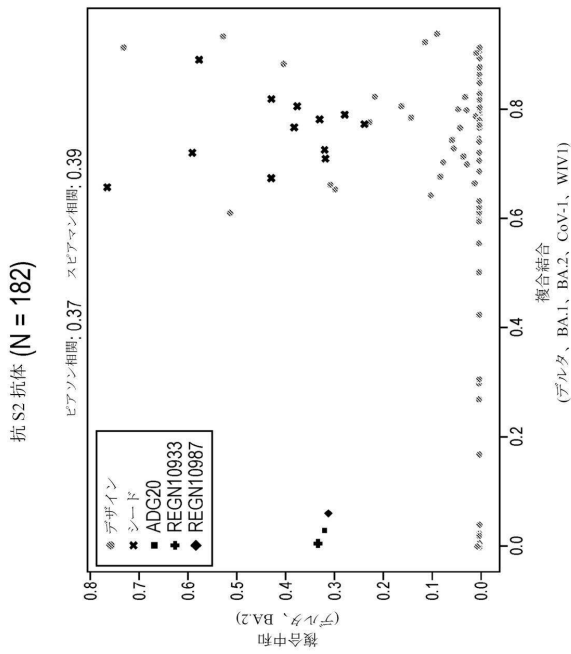
【図 5 A】

【図 5 A】



【図 5 B】

【図 5 B】



【図 6 A】

【図 6 A】

VS-330 上位ヒット-メトリクス表: 結合及び効力

順位	スクリーニング ID	サブタイプ	距離 (distance, nm)	結合スコア	中和スコア	中和スコア	中和スコア	中和スコア
1	AB-13	デザイン	5	0.98	0.19	97.61	98.40	98.40
2	AB-18	デザイン	7	0.95	0.17	96.59	97.29	97.29
3	AB-14	デザイン	1	0.90	0.25	90.04	96.67	96.67
4	AB-12	デザイン	3	0.90	0.16	94.73	93.31	93.31
5	AB-19	デザイン	5	0.90	0.21	93.20	94.78	94.78
6	AB-5	デザイン	9	0.90	0.14	91.15	96.69	96.69
7	AB-3	デザイン	5	0.88	0.22	94.21	91.83	91.83
8	AB-20	デザイン	5	0.88	0.22	90.74	95.16	95.16
9	AB-8	デザイン	10	0.86	0.22	87.07	97.47	97.47
10	AB-1	onc. リード	4	0.86	0.21	92.71	91.28	91.28
11	AB-17	onc. リード	8	0.86	0.15	90.46	93.55	93.55
12	AB-6	デザイン	10	0.86	0.17	92.13	91.84	91.84
13	AB-2	デザイン	8	0.85	0.15	85.85	98.23	98.23
14	AB-15	onc. リード	5	0.83	0.23	96.37	85.07	85.07
15	AB-11	デザイン	4	0.83	0.14	88.31	91.49	91.49
16	AB-4	デザイン	5	0.82	0.17	91.62	88.51	88.51
17	AB-10	デザイン	4	0.82	0.21	83.55	96.43	96.43
18	AB-7	デザイン	2	0.81	0.25	82.35	97.22	97.22
19	AB-9	デザイン	8	0.80	0.20	92.29	85.03	85.03
20	AB-16	デザイン	7	0.80	0.18	93.06	84.32	84.32
128	参照候補の対照			0.35	0.25	98.52	34.89	34.89
143	参照			0.27	0.17	64.84	41.62	41.62

10

20

30

40

50

【図 6 B】

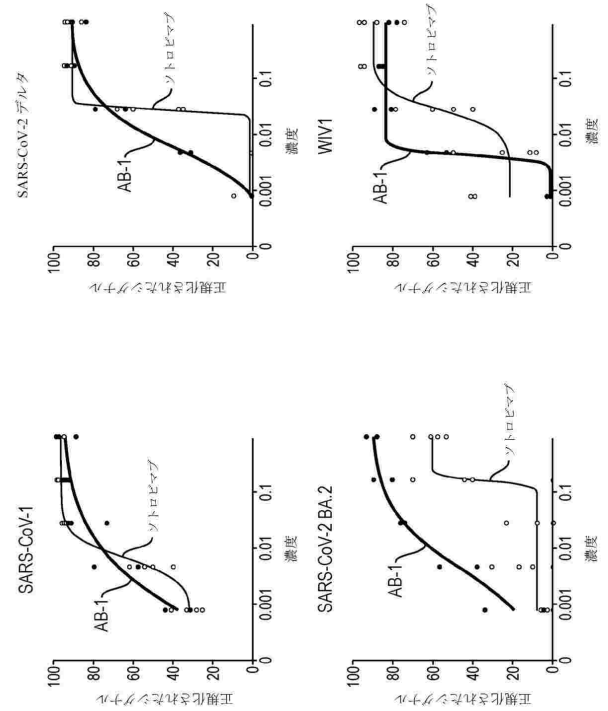
【図 6 B】

VS-330 上位ヒットメトリクス表-開発可能性

順位	タンパク質	サンプリングタイプ 2	距離 (distance from reference)	actins	秒	per dna	pI	ln スコア _{0.1}	ln スコア _{1.0}	n ₁ パラメータ 変換	最終
1	AB-13	サブタイプ	5	20.21	69.00	388	854	2	0	0	OK
2	AB-18	サブタイプ	7	22.56	69.08	354	854	4	0	0	OK
3	AB-14	サブタイプ	1	23.76	69.80	243	846	3	1	0	OK
4	AB-12	サブタイプ	3	24.27	71.32	132	854	2	0	0	OK
5	AB-19	サブタイプ	5	21.20	71.19	219	853	2	0	0	OK
6	AB-5	サブタイプ	5	21.62	70.00	276	846	2	0	1	OK
7	AB-3	サブタイプ	9	21.38	72.06	434	853	2	1	0	OK
8	AB-20	サブタイプ	5	19.24	67.84	173	854	2	0	0	OK
9	AB-8	サブタイプ	10	23.83	69.26	280	846	2	1	0	OK
10	AB-1	one. リード	4	23.69	69.11	112	846	2	0	0	OK
11	AB-17	one. リード	8	24.42	68.87	227	860	2	1	0	OK
12	AB-6	サブタイプ	10	19.31	60.41	880	2	0	1	0	OK
13	AB-2	サブタイプ	8	22.79	69.16	351	846	3	0	0	OK
14	AB-15	one. リード	5	22.85	69.43	193	846	2	0	0	OK
15	AB-11	サブタイプ	4	18.31	68.79	171	854	3	0	0	OK
16	AB-4	サブタイプ	5	19.88	62.42	138	853	3	0	0	OK
17	AB-10	サブタイプ	4	20.71	69.46	335	837	2	1	0	OK
18	AB-7	サブタイプ	2	22.95	67.31	154	846	3	0	0	OK
19	AB-9	サブタイプ	8	21.33	68.35	329	846	2	1	0	OK
20	AB-16	サブタイプ	7	20.49	67.46	133	854	2	0	0	OK
128	参照										OK
143	参照										OK

【図 7 A】

【図 7 A】

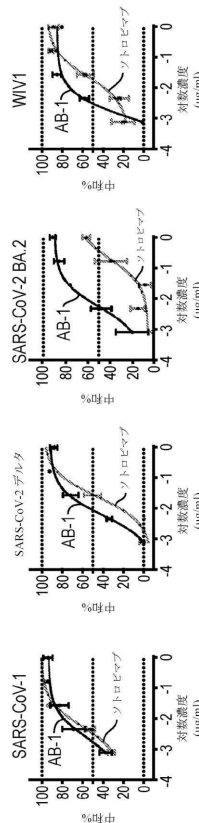


10

20

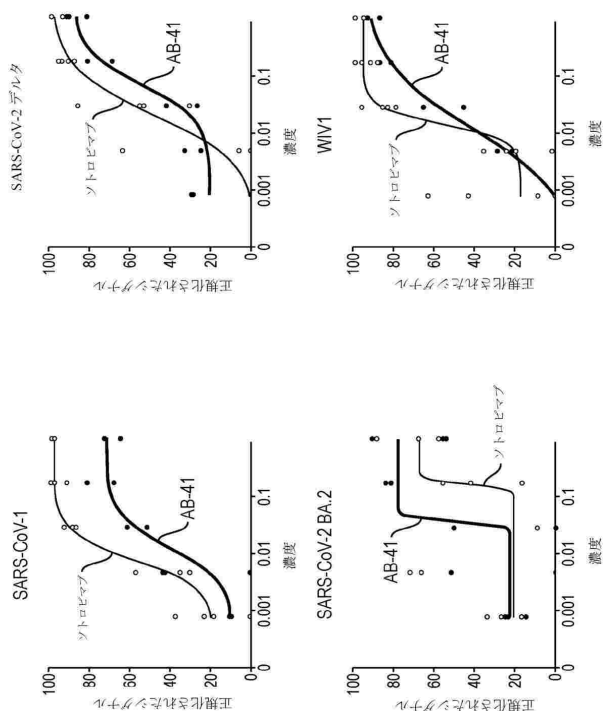
【図 7 B】

【図 7 B】



【図 8 A】

【図 8 A】



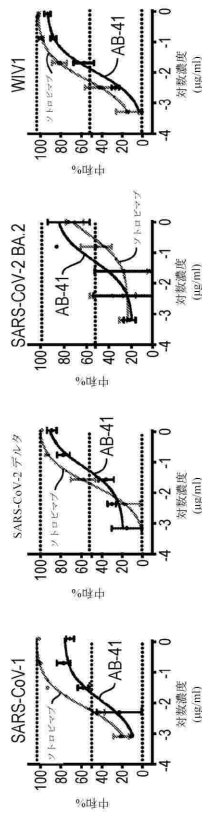
30

40

50

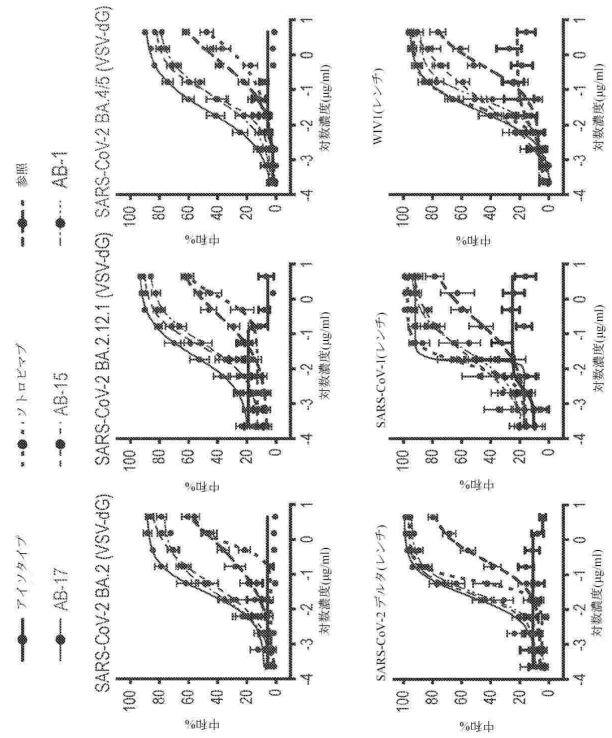
【図 8 B】

【図 8 B】



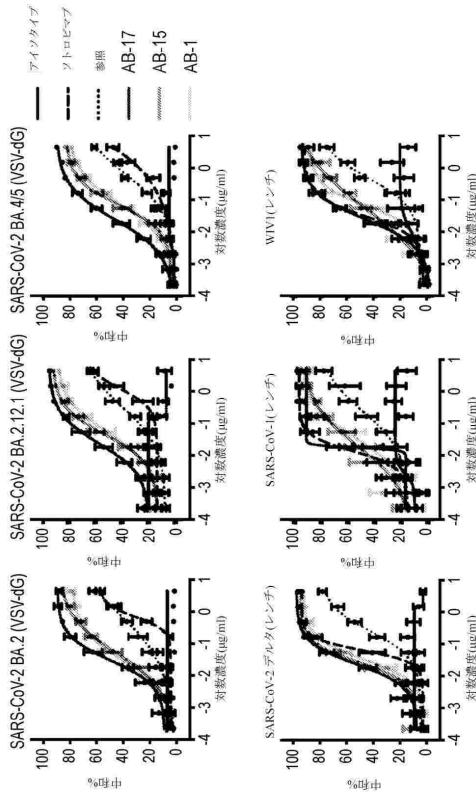
【図 9 A】

【図 9 A】



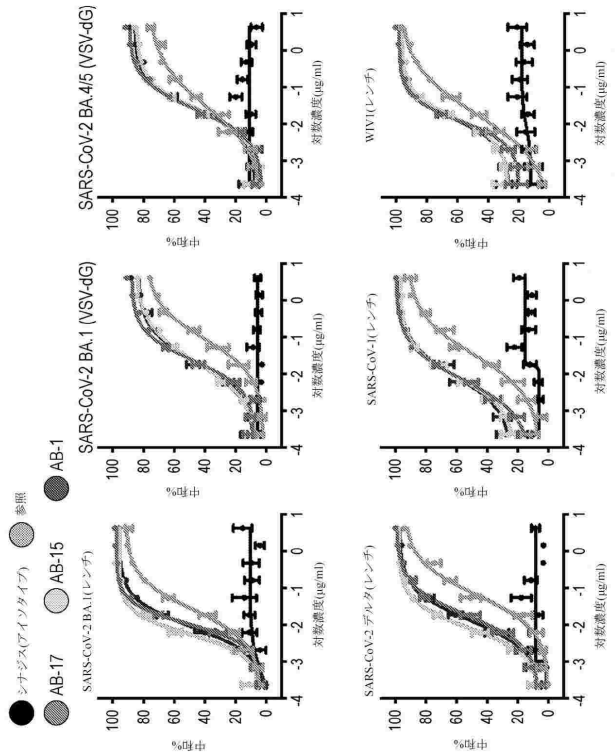
【図 9 B】

【図 9 B】



【図 10 A】

【図 10 A】



10

20

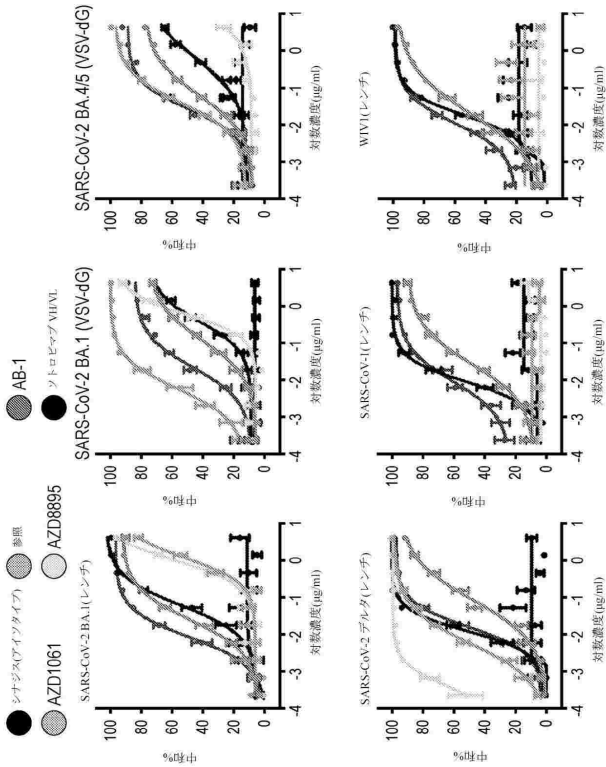
30

40

50

【図 1 0 B】

【図 1 0 B】

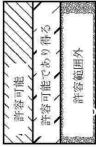


【図 1 2】

【図 1 2】

	分子又は生体分析特性					ストレスに対する応答				
	Tm1 (°C)	PSR-DNA (DELTA 値)	PSR-インスリン (DELTA 値)	ACSINS (Δシフト, nm)	CHO 細胞 抽出物の結合 (Zスコア)	FIT5 サイクル	低 pH(pH3.5 最大2時間)	ANAKC モノ	ANAKC モノ	%GTE イン
バリアント PRO-1D										
AB-17	63.8 ± 0.2	1300 ± 100	1580 ± 99	15.9 ± 0.3	-2.2	0	2.7	0 ± 0	2.7	-2.2
AB-15	66.7 ± 0.07	160 ± 50	290 ± 80	19 ± 1	-0.60	0	4 ± 2	0 ± 0	40 ± 2	-3 ± 3
AB-1	66.8 ± 0.07	80 ± 50	55 ± 20	13.6 ± 0.5	-0.49	0 ± 0	1.1 ± 0.7	0 ± 0	1.1	-4 ± 2

ベンチマークと比較範囲(左から右へ)の順: 許容可能, 許容可能であり得る, 許容範囲外



1. Tm1: 60°C, 50~60°C, <50°C
2. DNA スコア: <350 のスコア, <350~<500, >500
3. インスリンスコア: <210 のスコア, 210~<260, >260
4. Δシフト: <10nm, 10~<15nm, >15nm

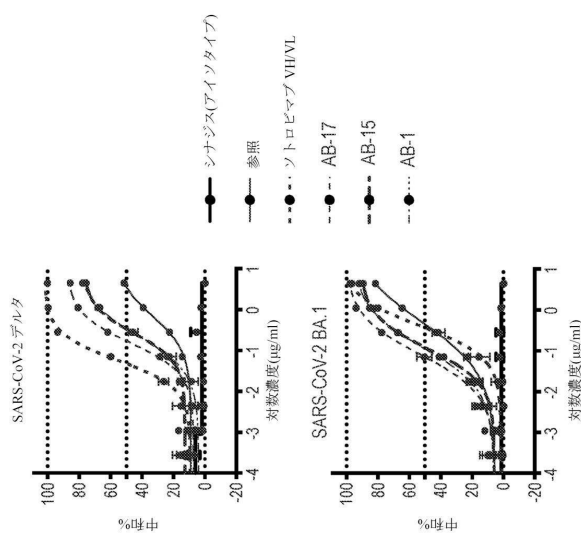
1. Zスコアは、試験されたサンプルセットに対して相対的であり、臨床ベンチマークからのZスコア範囲に基づく相対値である。必要に応じてTSR可能範囲の外部に基づき範囲は、任意であり、少なくとも平均的ZスコアはSDを分けられている

a. 方法の最適化が進行中

エラーバーは、利用可能な場合、少なくとも2つの標準偏差である

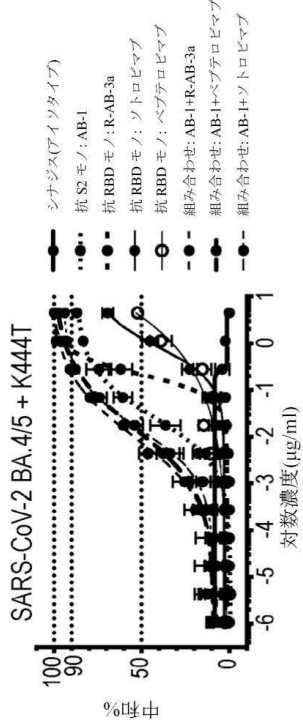
【図 1 1】

【図 1 1】



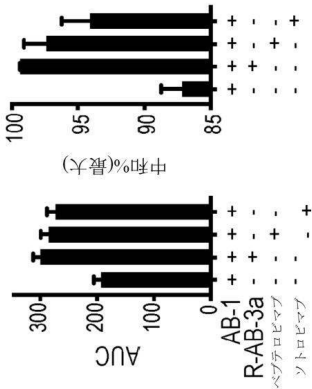
【図 1 3 A】

【図 1 3 A】



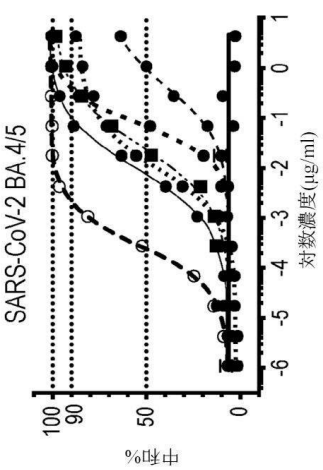
【図 1 3 B】

【図 1 3 B】



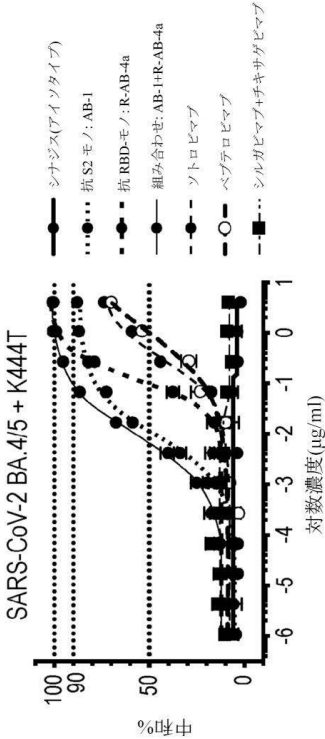
【図 1 4 A】

【図 1 4 A】



【図 1 4 B】

【図 1 4 B】



【図 1 4 C】

【図 1 4 C】

[ng/ml]	EC50				EC90			
	AB-1	R-AB-4a	AB-1 + R-AB-4a	ペプチロピマブ	シトロピマブ	AZD1081 + AZD8895	AB-1	R-AB-4a
BA.4/5	10.1	83.6	9.8	10.3	424.5	27.4	NA	574.4
BA.4/5 + K444T	9.4	132.2	10.1	1223.0	304.4	NA	NA	601.0

10

20

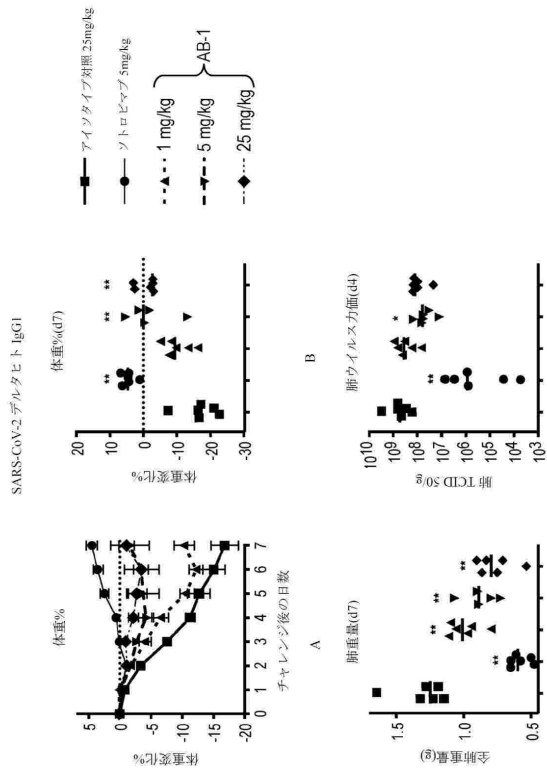
30

40

50

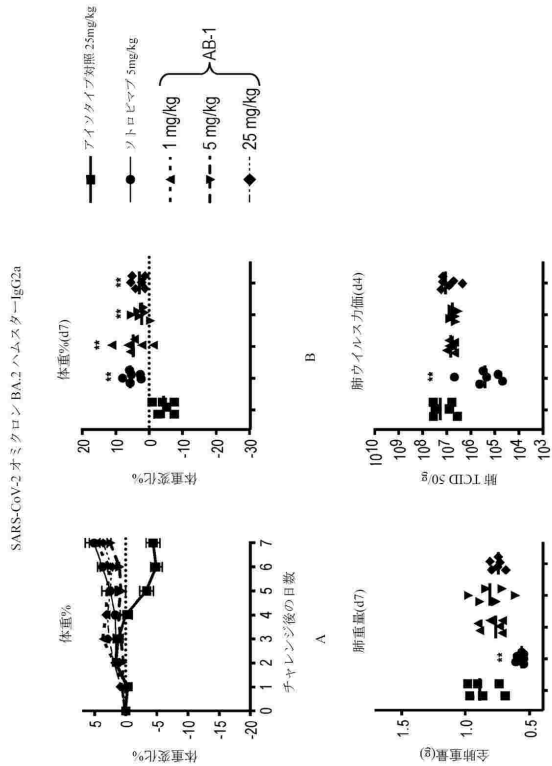
【図 15-1】

【図 15-1】



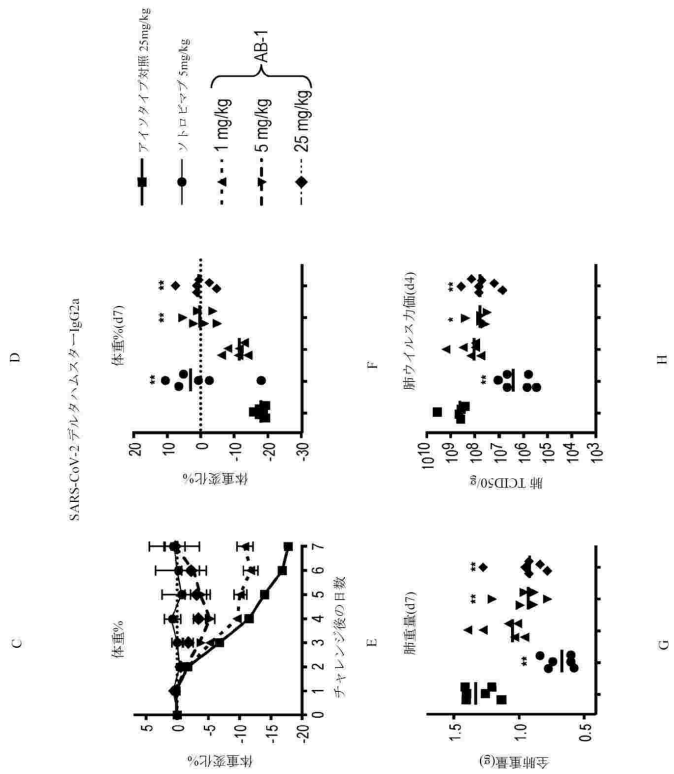
【図 16】

【図 16】



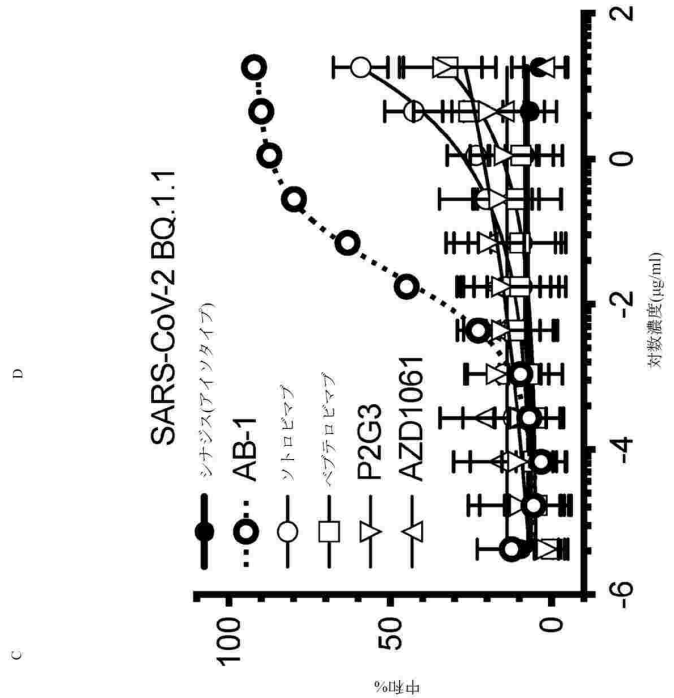
【図 15-2】

【図 15-2】



【図 17 A】

【図 17 A】



10

20

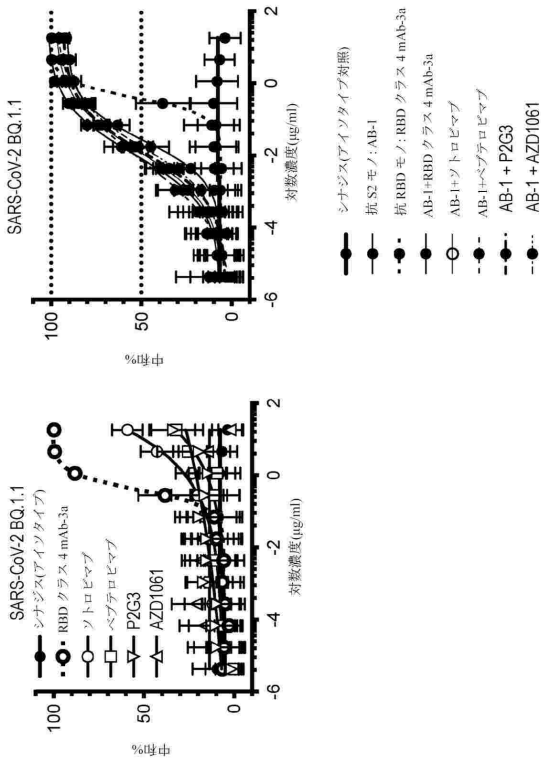
30

40

50

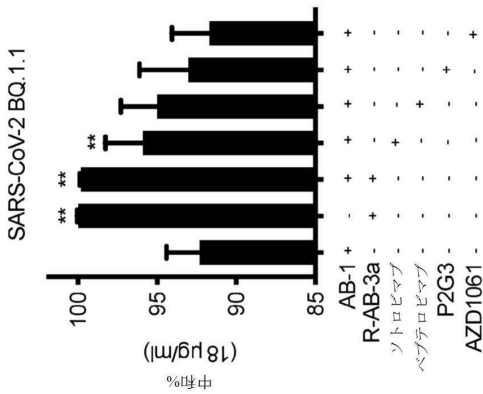
【図 1 7 B】

【図 1 7 B】



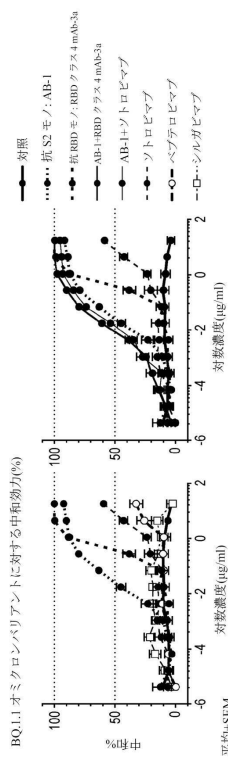
【図 1 7 D】

【図 1 7 D】



【図 1 7 C】

【図 1 7 C】



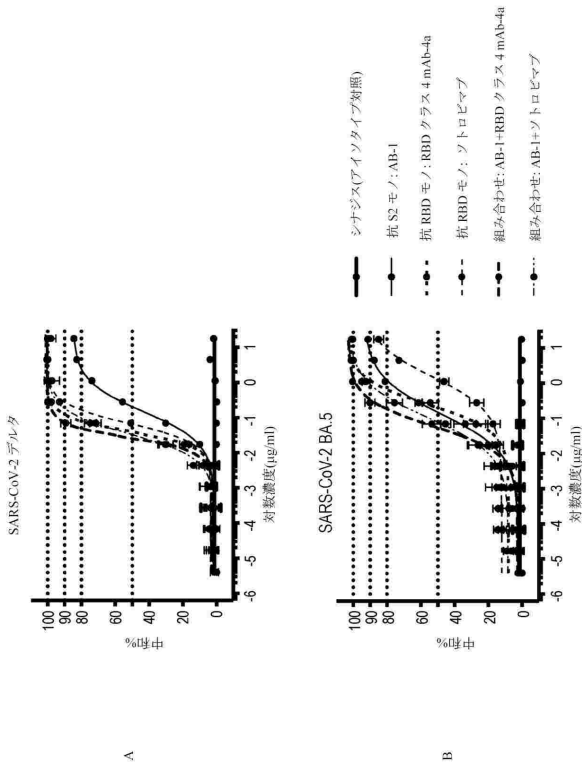
【図 1 7 E】

【図 1 7 E】

EC50 (95% CI)					
[ng/ml]	AB-1	R-AB-3a	AB-1 + R-AB-3a	AB-1+ソトロビマブ	AB-1+ペプテロビマブ
BQ.1.1	25.8 (18.1, 37.6)	400.5 (332.9, 488.7)	11.0 (7.8, 15.5)	13.1 (8.8, 19.5)	6.5 (4.2, 9.8)
18μg/ml(95%CI)での中和%の中央値					
[ng/ml]	AB-1	R-AB-3a	AB-1 + R-AB-3a	AB-1+ソトロビマブ	AB-1+ペプテロビマブ
BQ.1.1	92.6 (88.5, 95.1)	100.0 (99.9, 100.1)	99.9 (99.7, 99.9)	96.4 (92.4, 99.3)	96.0 (90.3, 97.4)

【図 18-1】

【図 18-1】



【図 18-2】

【図 18-2】

EC50 (95% CI)				
[ng/ml]	AB-1	R-AB-4a	ソトロピマブ	AB-1 + R-AB-4a AB-1+ソトロピマブ
デルタ	148.1 (127.9, 172.2)	40.6 (37.7, 43.8)	69.3 (63.4, 75.7)	34.5 (30.8, 38.6)
BA.5	135.5 (107.8, 172.8)	251.8 (195.2, 324.1)	1554 (1023, 3551)	61.0 (51.8, 71.7)

18μg/ml(95%CI)での中和%の中央値

[ng/ml]	AB-1	R-AB-4a	ソトロピマブ	AB-1 + R-AB-4a AB-1+ソトロピマブ
デルタ	84.4 (83.8, 85.8)	100.5 (100.3, 100.6)	100.5 (100.2, 100.7)	99.9 (94.7, 100.4)
BA.5	91.2 (89.9, 93.1)	100.6 (100.1, 100.6)	85.3 (82.2, 87.9)	100.8 (100.3, 101.0)

> 95% < 95%

10

20

【図 19】

【図 19】

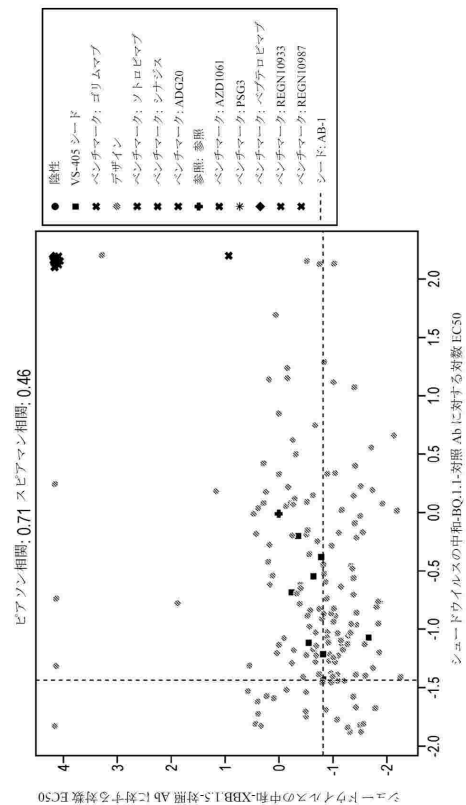
中和IC50(ng/ml)					
	コウモリ WIV1	SARS-CoV2 D614G	BA.1.1	BA.4/5	BQ.1.1
ソトロピマブ(RBD バインダー)	39.9	29.6	160.5	697.5	500+
ペプチロピマブ(RBD バインダー)	500+	2.59	0.3	0.5	500+
参照(S2 バインダー)	18.0	156.5	94.9	109.1	-
AB-1	7.9	36.6	14.7	19.8	25.8

時間とともに生じる Cov-2 変異

弱い中和 (500+ ng/ml)
中程度の中和 (200~500ng/ml)
中和 (50~200ng/ml)
強力な中和 (< 50 ng/ml)

【図 20】

【図 20】



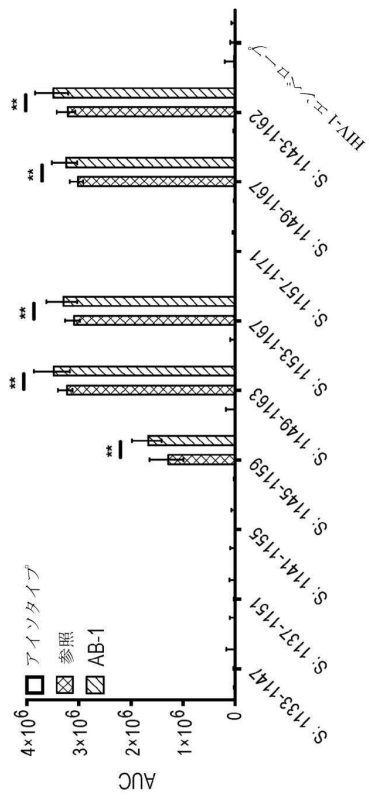
30

40

50

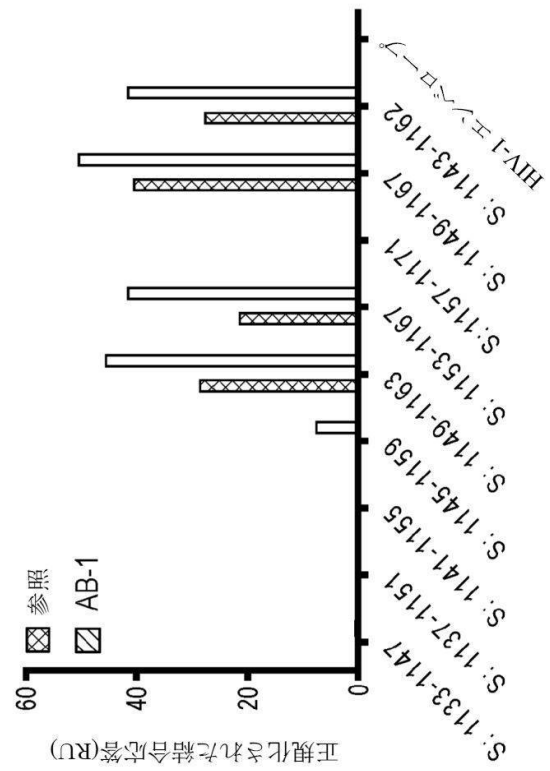
【図 2 1】

【図 2 1】



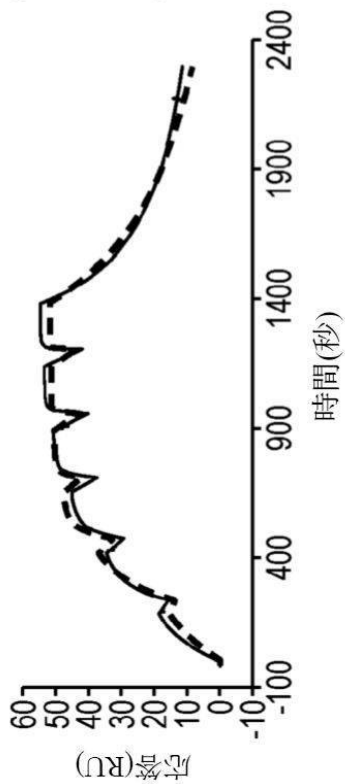
【図 2 2】

【図 2 2】



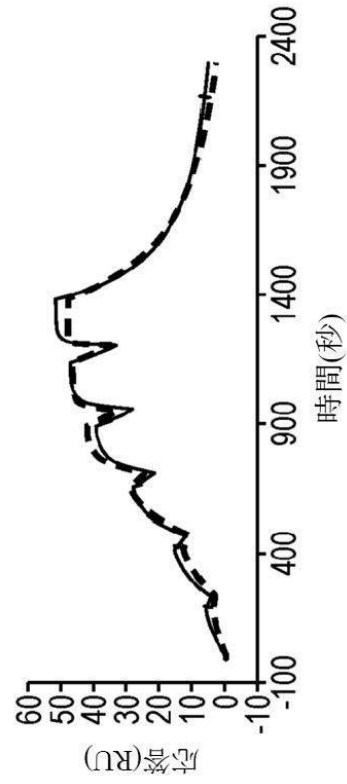
【図 2 3 A】

【図 2 3 A】



【図 2 3 B】

【図 2 3 B】



10

20

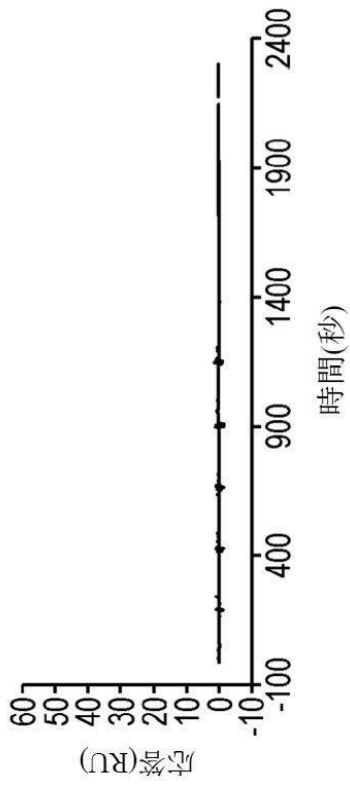
30

40

50

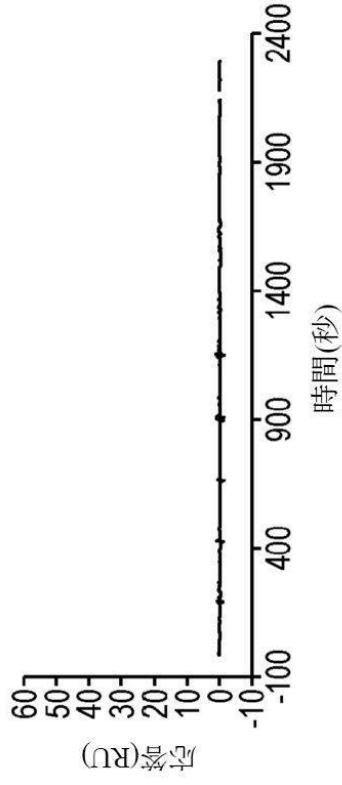
【図 2 3 C】

【図 2 3 C】



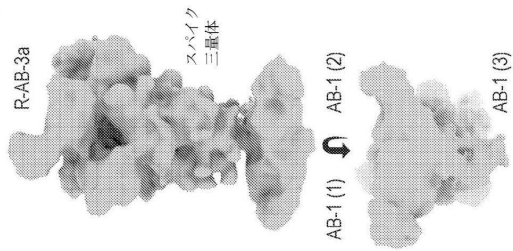
【図 2 3 D】

【図 2 3 D】



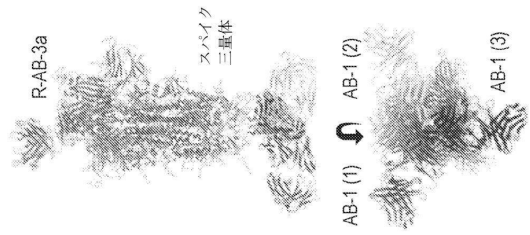
【図 2 4 A】

【図 2 4 A】



【図 2 4 B】

【図 2 4 B】



10

20

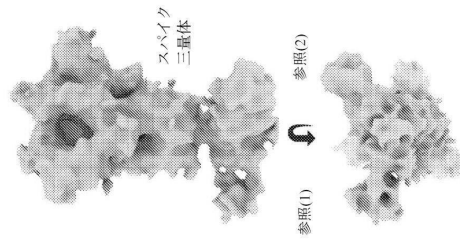
30

40

50

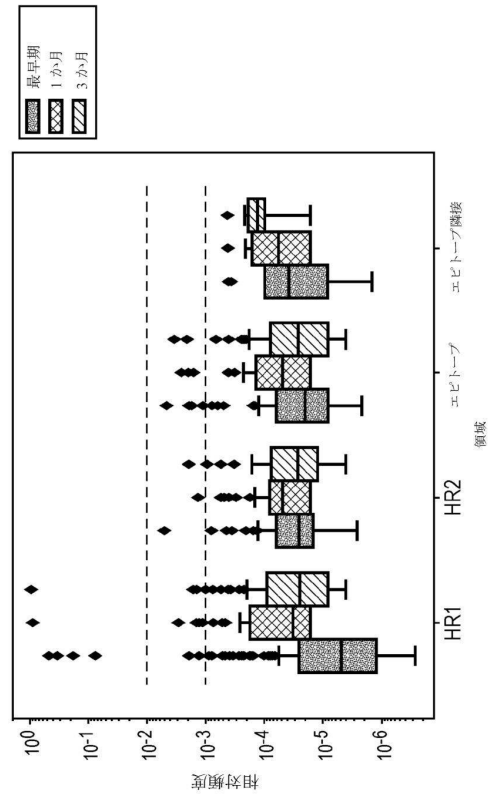
【図 2 4 C】

【図 2 4 C】



【図 2 5】

【図 2 5】

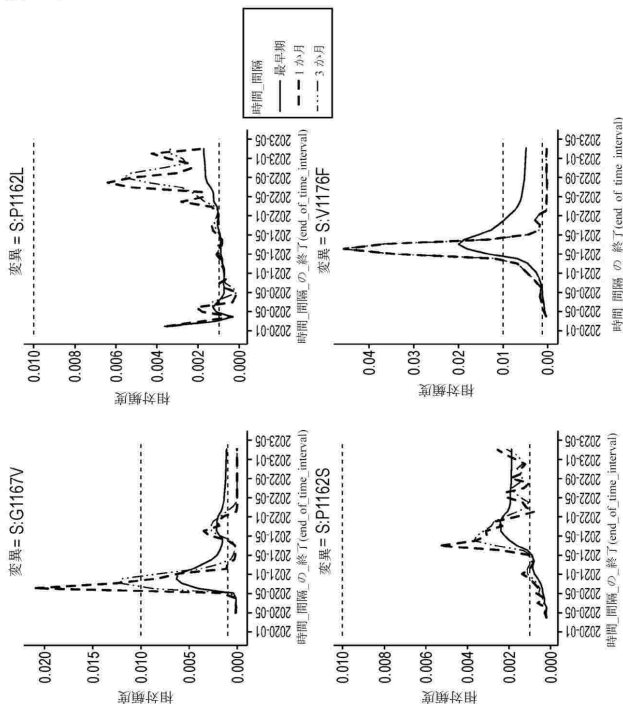


10

20

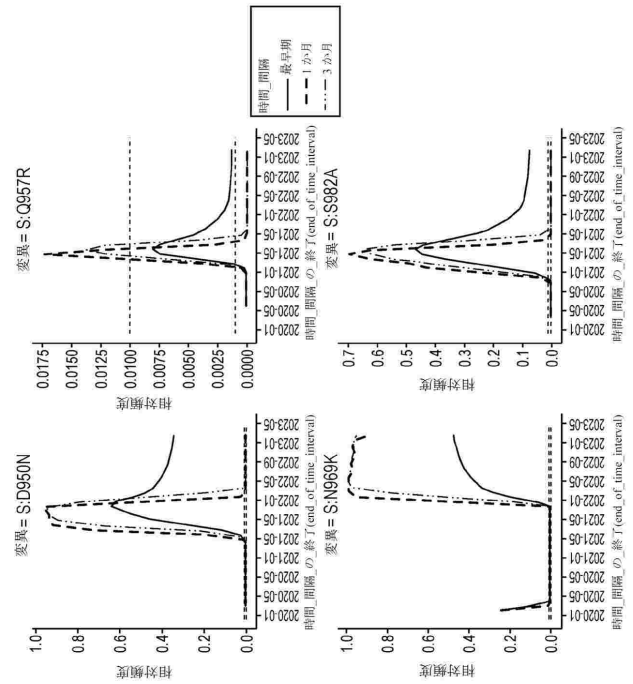
【図 2 6】

【図 2 6】



【図 2 7 A】

【図 2 7 A】



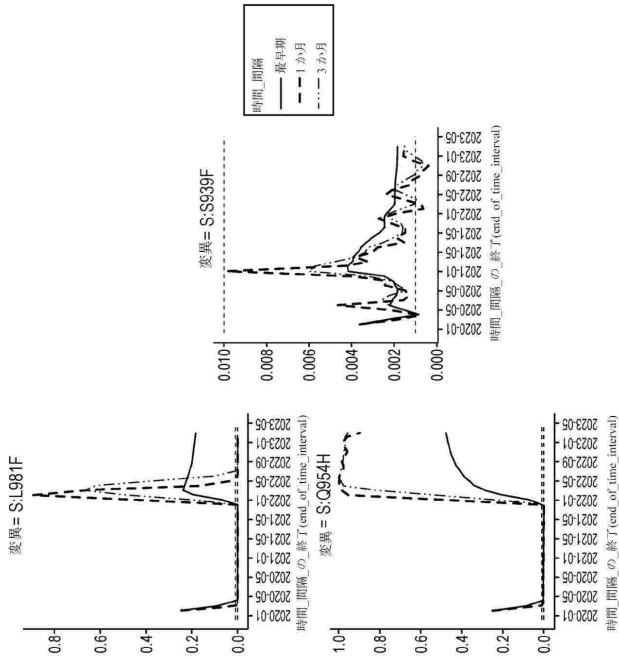
30

40

50

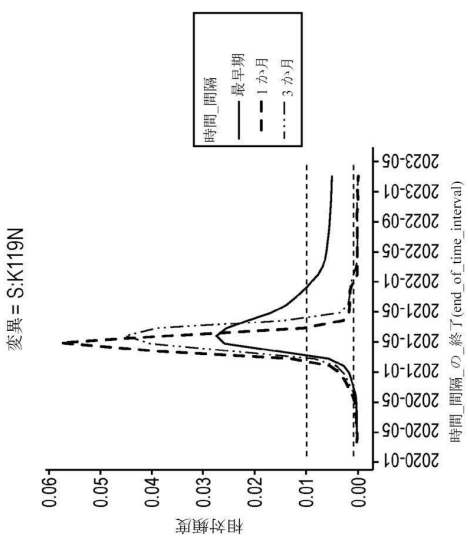
【図 27 B】

【図 27 B】



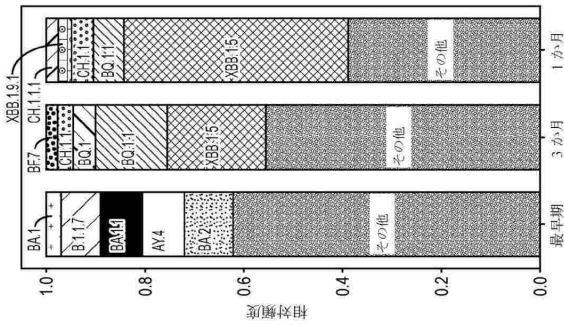
【図 28】

【図 28】



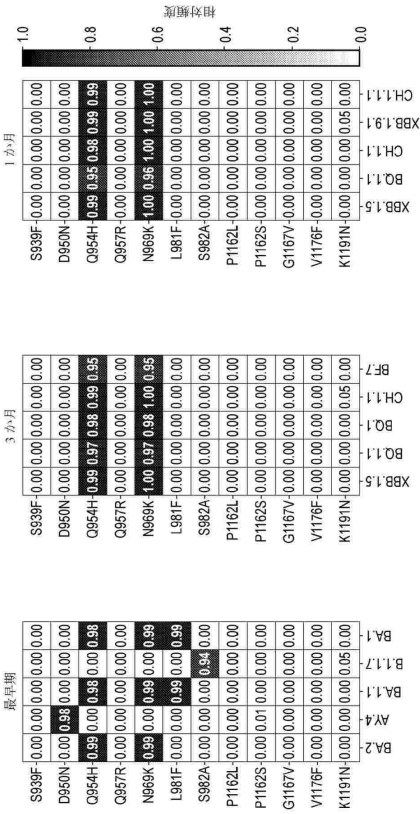
【図 29】

【図 29】



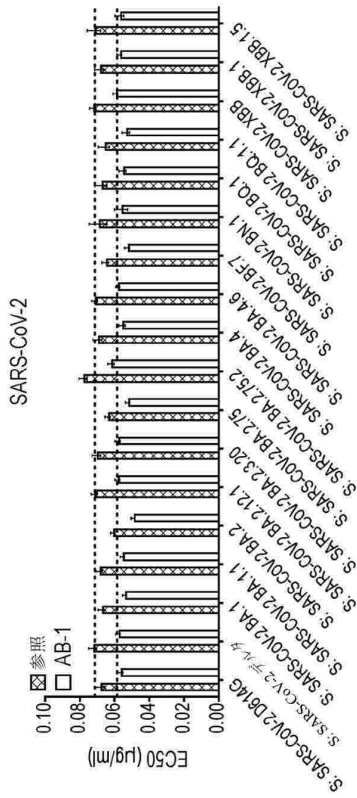
【図 30】

【図 30】



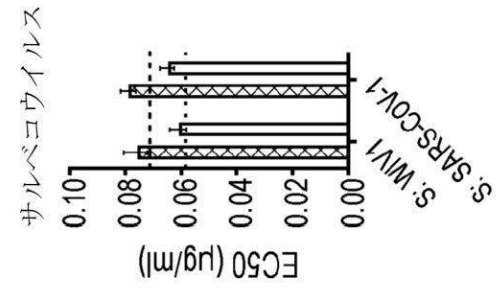
【図 3 1 A】

【図 3 1 A】



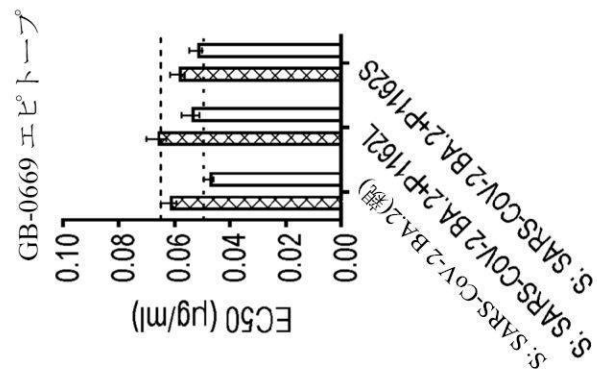
【図 3 1 B】

【図 3 1 B】



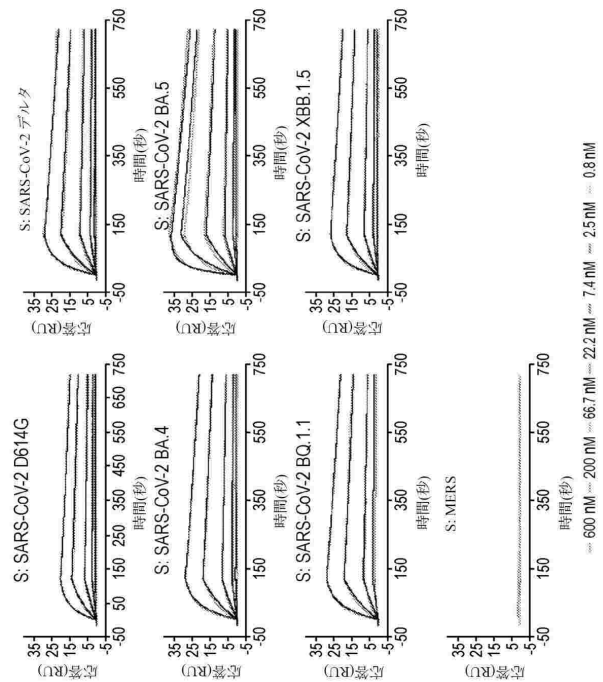
【図 3 1 C】

【図 3 1 C】



【図 3 2 A】

【図 3 2 A】



10

20

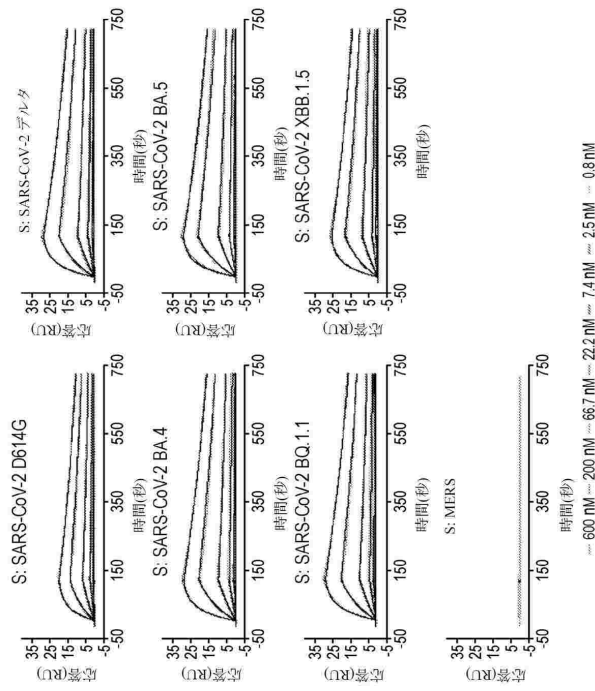
30

40

50

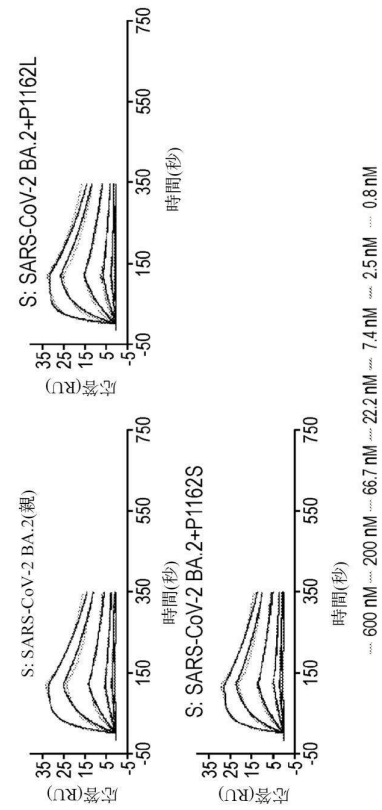
【図 3 2 B】

【図 3 2 B】



【図 3 2 C】

【図 3 2 C】

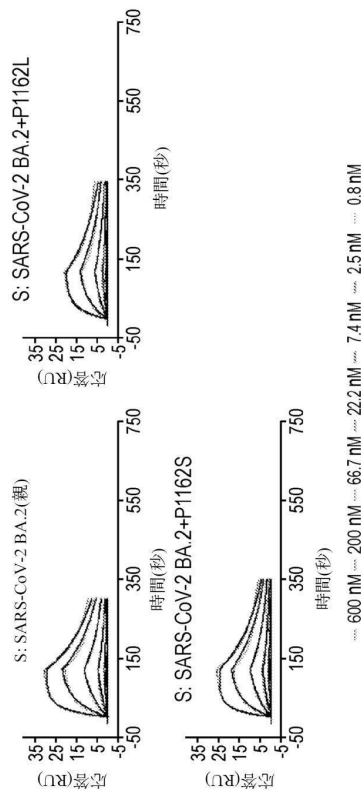


10

20

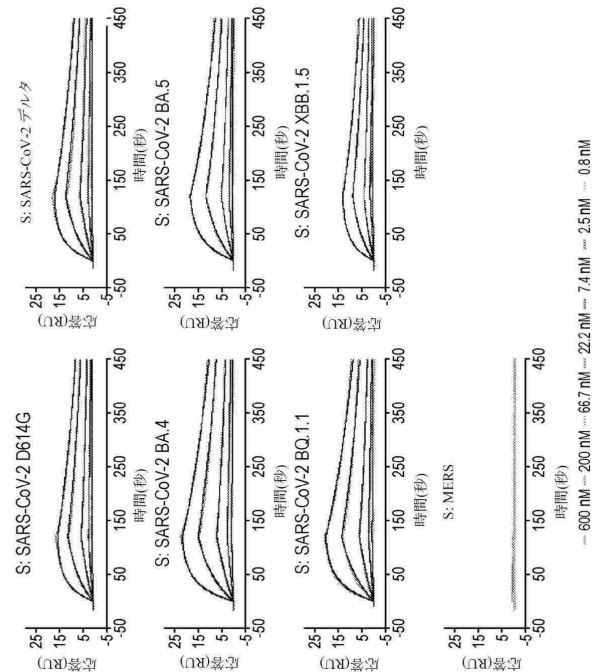
【図 3 2 D】

【図 3 2 D】



【図 3 3 A】

【図 3 3 A】



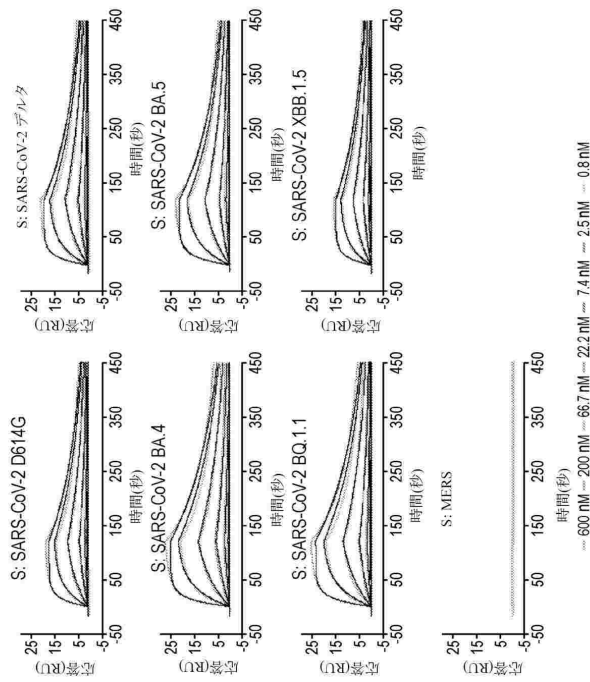
30

40

50

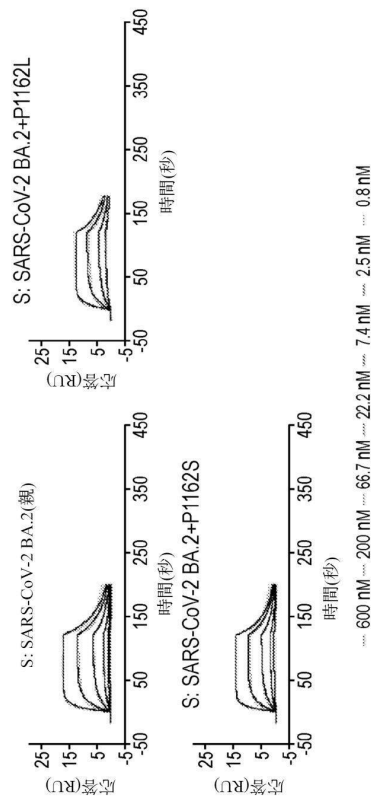
【図 3 3 B】

【図 3 3 B】



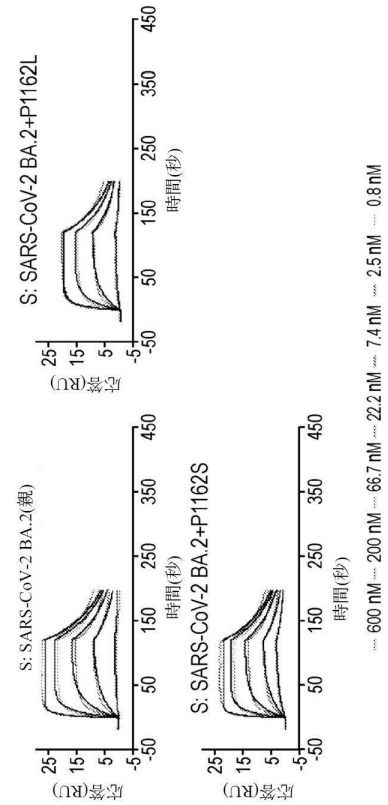
【図 3 3 D】

【図 3 3 D】



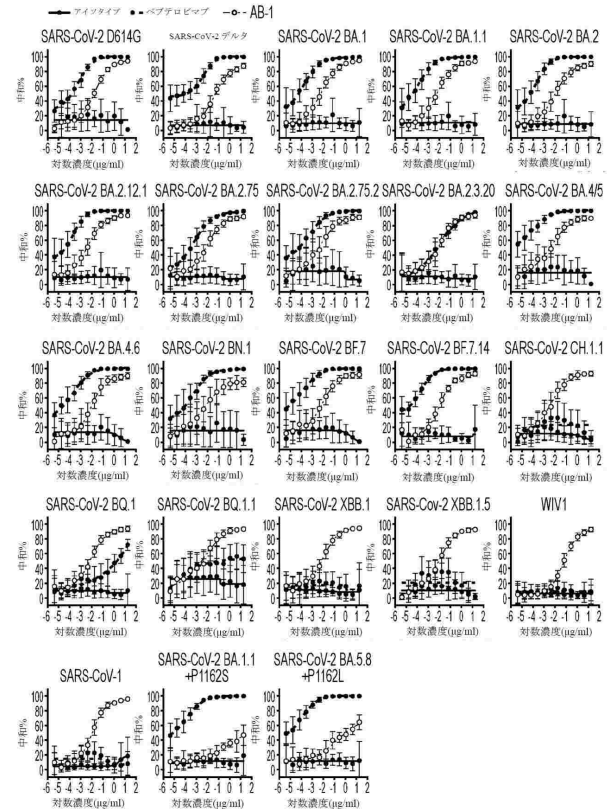
【図 3 3 C】

【図 3 3 C】



【図 3 4】

【図 3 4】



10

20

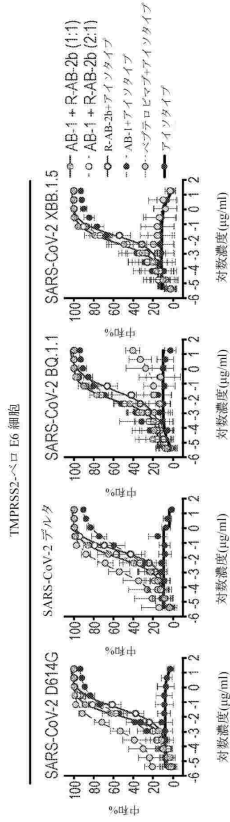
30

40

50

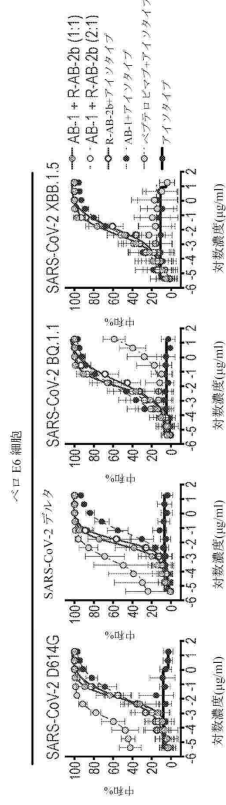
【図 3 5 A】

【図 3 5 A】



【図 3 5 B】

【図 3 5 B】

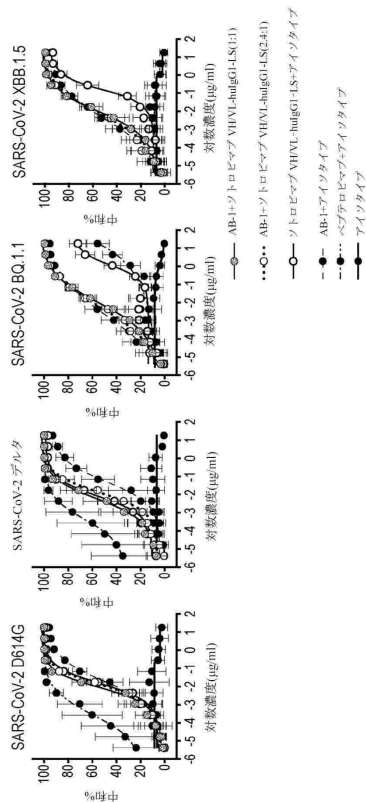


10

20

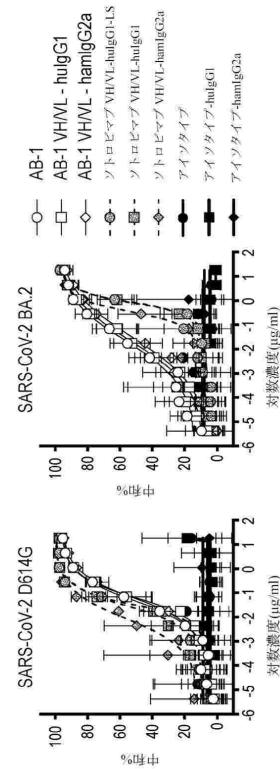
【図 3 6】

【図 3 6】



【図 3 7】

【図 3 7】



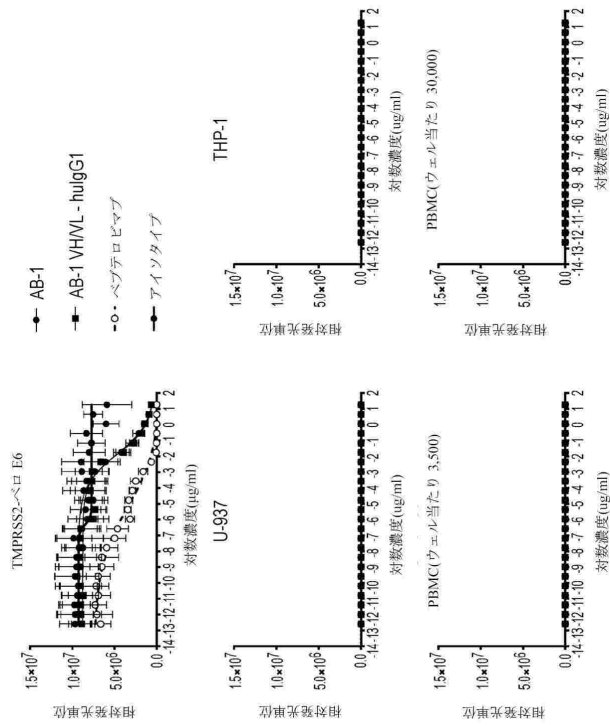
30

40

50

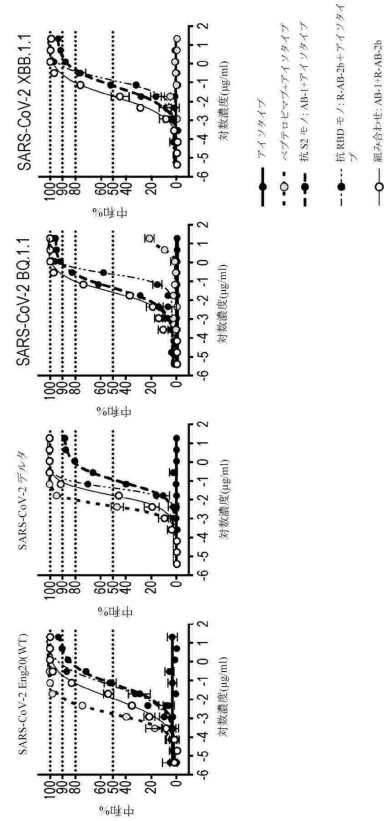
【図 3 8】

【図 3 8】



【図 3 9】

【図 3 9】



【配列表】

2025515237000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/10 A61K39/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

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

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

EPO-Internal, Sequence Search, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/207152 A1 (UNIV VANDERBILT [US]; UNIV TEXAS [US] ET AL.) 14 October 2021 (2021-10-14) Example 2, page 50; Example 5, pages 52 to 54; claims 1-35; sequences 7979, 9338 -----	1-59, 66-102
Y	Pinto Dora ET AL: "CORONAVIRUS Broad betacoronavirus neutralization by a stem helix-specific human antibody", , 3 September 2021 (2021-09-03), XP055896554, Retrieved from the Internet: URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/343448 23/ [retrieved on 2022-03-01] page 1 - page 6; figures 1-5 ----- -/-	1-59, 66-102

☒ 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

20 July 2023

Date of mailing of the international search report

18/09/2023

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

Authorized officer

Klee, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066714

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2022/015573 A2 (HARVARD COLLEGE [US]) 20 January 2022 (2022-01-20) page 43, line 20 - page 44, line 25; claims 1-106 -----	1-59, 66-102
Y	LADNER JASON T. ET AL: "Epitope-resolved profiling of the SARS-CoV-2 antibody response identifies cross-reactivity with endemic human coronaviruses", CELL REPORTS MEDICINE, vol. 2, no. 1, 1 January 2021 (2021-01-01) , page 100189, XP055847640, ISSN: 2666-3791, DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100189 Retrieved from the Internet: URL:https://www.cell.com/cell-reports-medi- cine/pdfExtended/S2666-3791(20)30244-5> page 2 - page 10; figures 1-4 -----	1-59, 66-102
Y	SAUER MAXIMILIAN M ET AL: "Structural basis for broad coronavirus neutralization", NATURE STRUCTURAL & MOLECULAR BIOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 28, no. 6, 12 May 2021 (2021-05-12), pages 478-486, XP037479244, ISSN: 1545-9993, DOI: 10.1038/S41594-021-00596-4 [retrieved on 2021-05-12] page 478 - page 464; figures 1-4; tables 1,2 -----	1-59, 66-102
Y	WRAPP DANIEL ET AL: "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation", SCIENCE, vol. 367, no. 6483, 13 March 2020 (2020-03-13), pages 1260-1263, XP093045004, US ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.abb2507 figures 1-4 -----	1-59, 66-102
Y,P	WO 2022/140845 A1 (VAL CHUM LP [CA]; FRED HUTCHINSON CANCER CENTER [US]) 7 July 2022 (2022-07-07) claim 4; sequences 35,36 ----- ----- -/--	1-59, 66-102

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066714

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LI WENWEI ET AL: "Structural basis and mode of action for two broadly neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 emerging variants of concern", CELL REPORTS, vol. 38, no. 2, 1 January 2022 (2022-01-01), page 110210, XP093039741, US ISSN: 2211-1247, DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110210 Retrieved from the Internet: URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124721017149/pdf?md5=6f566a0b46d18b5286e233371aeedeb2&pid=1-s2.0-S2211124721017149-main.pdf [retrieved on 2023-07-19] page 2 - page 5 -----	1-59, 66-102
Y	ZHOU PANPAN ET AL: "A human antibody reveals a conserved site on beta-coronavirus spike proteins and confers protection against SARS-CoV-2 infection", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 14, no. 637, 23 March 2022 (2022-03-23), XP093039808, ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.abi9215 page 2 - page 8 -----	1-59, 66-102
A	RUDIKOFF S ET AL: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 79, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983, XP007901436, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.79.6.1979 the whole document -----	1-59, 66-102

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/066714

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066714

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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: **60-65 (completely); 1-59, 66-102 (partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-59, 66-102 (all partially)

30

40

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2023/066714

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-59, 66-102(all partially)

anti-SARS-CoV-2 Spike protein antibody, AB-1; (SEQ ID NOs: 4 and 51)

2-14. claims: 1-59, 66-102(all partially)

anti-SARS-CoV-2 Spike protein antibody AB-2 to Ab14

15. claims: 1-59, 66-102(all partially)

anti-SARS-CoV-2 Spike protein antibody, AB-15, (SEQ ID NOs:17 and 61)

16. claims: 1-59, 66-102(all partially)

anti-SARS-CoV-2 Spike protein antibody AB-16

17. claims: 1-59, 66-102(all partially)

anti-SARS-CoV-2 Spike protein antibody, AB-17, (SEQ ID NOs: 6 and 63)

18-51. claims: 1-59, 66-102(all partially)

anti-SARS-CoV-2 Spike protein antibody AB-18 to Ab51

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2023/066714

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

The present application contains 102 claims, of which 5 (claims 1, 60, 62, 99,100) are independent. There is no clear distinction between the independent claims because of overlapping scope. There are so many claims, and they are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.25).

The search was based on the subject-matter that, as far as can be understood, could reasonably be expected to be claimed later in the procedure, and the corresponding claims, namely claim 1 and claims directly or indirectly dependent thereon.

Present claims 1 and 60-65 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds see Ab-1, AB-15, AB-17 (see the Examples).

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 1 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search of claim 1 was restricted to those claimed compounds which appear to be supported.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 60-65(completely); 1-59, 66-102(partially)

The present application contains 102 claims, of which 5 (claims 1, 60, 62, 99,100) are independent. There is no clear distinction between the independent claims because of overlapping scope. There are so many claims, and they are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.25).

The search was based on the subject-matter that, as far as can be understood, could reasonably be expected to be claimed later in the procedure, and the corresponding claims, namely claim 1 and claims directly or indirectly dependent thereon.

Present claims 1 and 60-65 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds see Ab-1, AB-15, AB-17 (see the Examples).

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2023/066714

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 1 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search of claim 1 was restricted to those claimed compounds which appear to be supported.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/066714

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021207152 A1	14-10-2021	NONE	
WO 2022015573 A2	20-01-2022	NONE	
WO 2022140845 A1	07-07-2022	CA 3202566 A1 KR 20230127305 A WO 2022140845 A1	07-07-2022 31-08-2023 07-07-2022

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 1 2 N		C 1 2 N	1/15	4 H 0 4 5
C 1 2 N		C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N		C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N		C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K		A 6 1 K	39/395	S
A 6 1 P		A 6 1 P	31/14	
A 6 1 K		A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K		A 6 1 K	47/60	
A 6 1 K		A 6 1 K	47/59	
A 6 1 K		A 6 1 K	47/62	
A 6 1 K		A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K		A 6 1 K	49/00	
A 6 1 P		A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K		A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K		A 6 1 K	39/215	
A 6 1 K		A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K		A 6 1 K	31/4706	
A 6 1 K		A 6 1 K	31/7052	

(32)優先日 令和5年1月5日(2023.1.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/385,957

(32)優先日 令和4年12月2日(2022.12.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/383,695

(32)優先日 令和4年11月14日(2022.11.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/424,945

(32)優先日 令和4年11月13日(2022.11.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/381,132

(32)優先日 令和4年10月26日(2022.10.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/381,131

(32)優先日 令和4年10月26日(2022.10.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/364,328

(32)優先日 令和4年5月6日(2022.5.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/364,331

(32)優先日 令和4年5月6日(2022.5.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R

U,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,ME, 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,N E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU, CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY ,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,S Y,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ポリエッロ, フランチェスコ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02143, サマービル, サウス ストリート 101, ス
イト 900

(72)発明者 ラモス, アレクシス ハイラム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02143, サマービル, サウス ストリート 101, ス
イト 900

(72)発明者 フラビエ, ヴィンセント

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02143, サマービル, サウス ストリート 101, ス
イト 900

(72)発明者 リー, ホンルー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02143, サマービル, サウス ストリート 101, ス
イト 900

F ターム (参考) 4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44
4C076 AA95 BB11 CC35 EE23 EE24 EE41 EE59 FF31 FF63
4C084 AA17 AA19 MA02 NA05 NA13 ZB331 ZB332 ZC412 ZC75
4C085 AA03 AA14 AA21 BA71 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 BB41
BB43 CC01 DD62 EE01 EE03 KA03
4C086 AA01 BC28 EA12 EA16 MA02 MA04 NA05 ZB33 ZC41 ZC75
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 EA29 EA31
FA72 FA74 GA26