

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和1年12月19日(2019.12.19)

【公表番号】特表2019-507580(P2019-507580A)

【公表日】平成31年3月22日(2019.3.22)

【年通号数】公開・登録公報2019-011

【出願番号】特願2018-522707(P2018-522707)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/06 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/18 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/39 (2006.01)  
 A 6 1 K 51/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7088 (2006.01)  
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)  
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/20 (2006.01)  
 C 0 7 K 5/10 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/64 (2006.01)  
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A  
 C 1 2 N 15/62  
 C 1 2 N 15/63 Z  
 C 1 2 N 15/12  
 C 1 2 N 1/15  
 C 1 2 N 1/19  
 C 1 2 N 1/21  
 C 1 2 N 5/10  
 C 1 2 N 15/06 1 0 0  
 C 0 7 K 14/47  
 C 0 7 K 7/06  
 C 0 7 K 16/18

A 6 1 K	38/12	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	51/10	2 0 0
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	25/28	
G 0 1 N	33/53	D
C 1 2 N	5/20	
C 0 7 K	5/10	
C 0 7 K	7/64	
C 1 2 P	21/08	

## 【手続補正書】

【提出日】令和1年11月7日(2019.11.7)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

HDSと最大8個、7個または6個のAベータの連続する残基とを含むAベータペプチドおよびリンカーを含む、環状化合物であって、

前記リンカーが、前記AベータペプチドのN末端残基および前記AベータのC末端残基と共有結合しており、

好ましくは、前記Aベータペプチドは、任意選択でHDSG(配列番号1)、HDSGY(配列番号4)、HDSGYE(配列番号11)、RHDSGY(配列番号13)、RHDSG(配列番号5)、RHDS(配列番号6)およびDSGY(配列番号4)から選択されてもよい、配列番号1~16のうちのいずれか1つの配列を有するペプチドから選択され、

任意選択で前記化合物は、ペプチドであってもよい、および/または検出可能な標識をさらに含んでもよい、

環状化合物。

【請求項2】

前記リンカーが、アミノ酸GCGもしくはCGCまたはPEG分子を含む、またはこれよりなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の環状化合物を含む、免疫原であって、

好ましくは、前記化合物は、担体タンパク質または免疫原性増強物質と結合しており、任意選択で、前記担体タンパク質は、ウシ血清アルブミン(BSA)であってもよい、または前記免疫原性増強物質は、キーホールキーホールリンペットヘモシアニン(keyhole Limpet Haemocyanin(KLH))であって

もよい、

免疫原。

## 【請求項 4】

任意選択で配列番号 1 ~ 16 のうちのいずれか 1 つで示されてもよい配列 H D S G または関連エピトープ配列を有する A ベータペプチドと特異的に結合する単離された抗体であって、任意選択で、請求項 1 または 2 に記載の化合物または請求項 3 に記載の免疫原を用いて調製されてもよい、抗体。

## 【請求項 5】

環状化合物（任意選択で請求項 1 または 2 に記載の環状化合物、好ましくは配列番号 2、12、28 もしくは 29 で示される配列を有する環状ペプチド）内で提示される H D S G（配列番号 1）または関連エピトープペプチドと特異的または選択的に結合する、立体配座に特異的かつ/または選択的な抗体である、請求項 4 に記載の抗体であって、

任意選択で、前記抗体は、A ベータモノマーおよび/または A ベータ線維よりも A ベータオリゴマーと選択的に結合してもよく、前記抗体は、A ベータモノマーおよび/または A ベータ線維よりも少なくとも 2 倍以上、A ベータオリゴマーに対して選択的である、抗体。

## 【請求項 6】

モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である、あるいはヒト化抗体である、請求項 4 または 5 に記載の抗体。

## 【請求項 7】

F a b、F a b'、F ( a b' )<sub>2</sub>、s c F v、d s F v、d s - s c F v、二量体、ナノボディ、ミニボディ、ダイアボディおよびその多量体から選択される抗体結合フラグメントである、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体。

## 【請求項 8】

任意選択で融合されていてもよい軽鎖可変領域と重鎖可変領域を含む、請求項 4 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体であって、前記重鎖可変領域が、相補性決定領域 C D R - H 1、C D R - H 2 および C D R - H 3 を含み、前記軽鎖可変領域が、相補性決定領域 C D R - L 1、C D R - L 2 および C D R - L 3 を含み、前記 C D R のアミノ酸配列が、配列：

C D R - H 1	G Y T F T S Y W ( 配列番号 1 7 )
C D R - H 2	I D P S D S Q T ( 配列番号 1 8 )
C D R - H 3	S R G G Y ( 配列番号 1 9 )
C D R - L 1	Q D I N N Y ( 配列番号 2 0 )
C D R - L 2	Y T S ( 配列番号 2 1 )
C D R - L 3	L Q Y D N L W T ( 配列番号 2 2 )

を含み、

任意選択で、前記抗体は、a) i) 配列番号 24 で示されるアミノ酸配列；i i) 配列番号 24 と少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80% もしくは少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、その C D R の配列が配列番号 17、18 および 19 で示される、アミノ酸配列；または i i i) 保存的に置換されたアミノ酸配列 a) i) を含む重鎖可変領域を含んでもよく、および/または前記抗体は、b) i) 配列番号 26 で示されるアミノ酸配列；i i) 配列番号 26 と少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80% もしくは少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、その C D R の配列が配列番号 20、21 および 22 で示される、アミノ酸配列；または i i i) 保存的に置換されたアミノ酸配列 b) i) を含む軽鎖可変領域を含んでもよく、

任意選択で、前記重鎖可変領域は、配列番号 24 で示されるアミノ酸配列を含む、もしくはこれよりなり、および/または前記軽鎖可変領域は、配列番号 26 で示されるアミノ酸配列を含む、もしくはこれよりなる、抗体。

## 【請求項 9】

ヒト A ベータとの結合に関して、表 10 に記載される C D R 配列を含む抗体と競合する、請求項 4 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体。

## 【請求項 10】

請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体と、検出可能な標識または細胞毒性物質と、を含むイムノコンジュゲートであって、  
任意選択で、前記検出可能な標識は、陽電子放出放射性核種を含んでもよい、  
イムノコンジュゲート。

## 【請求項 11】

請求項 1 または 2 に記載の化合物または請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体または請求項 10 に記載のタンパク質性イムノコンジュゲートをコードする、核酸分子であって、任意選択でベクターに含まれていてもよい、核酸分子。

## 【請求項 12】

請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体を発現する、細胞であって、任意選択でハイブリドーマまたは CHO 細胞であっててもよい、細胞。

## 【請求項 13】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、請求項 3 に記載の免疫原（任意選択でアジュバントをさらに含んでもよく、好ましくは、前記アジュバントはリン酸アルミニウムまたは水酸化アルミニウムである）、請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体、請求項 10 に記載のイムノコンジュゲート、請求項 11 に記載の核酸または請求項 12 に記載の細胞を含む、組成物。

## 【請求項 14】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、請求項 3 に記載の免疫原、請求項 13 に記載の組成物、請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体、または請求項 10 に記載のイムノコンジュゲート、請求項 11 に記載の核酸分子、前記核酸分子を含むベクターまたは請求項 12 に記載の細胞を含む、キット。

## 【請求項 15】

請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体を作製する方法であって、請求項 3 に記載の免疫原または前記免疫原を含む組成物を対象に投与することと、投与する前記化合物もしくは免疫原および / または A ベータオリゴマーに対して特異的または選択的であり、任意選択で、前記 A ベータペプチドを含む直鎖状ペプチドと結合しない、もしくはほとんど結合せず、かつ / または斑と結合しない、もしくはほとんど結合しない、抗体および / または抗体を発現する細胞を単離することと、を含む方法。

## 【請求項 16】

生体試料が A ベータを含むかどうかを判定する方法であって、

I .

a . 前記生体試料を、請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体または請求項 10 に記載のイムノコンジュゲートと接触させること、および

b . 抗体複合体の存在を検出すること ; または

ii .

a . A D を有するリスクもしくは疑いがあるか A D を有する対象に、請求項 10 に記載の抗体を含むイムノコンジュゲートであって、前記抗体が検出可能な標識とコンジュゲートされている、イムノコンジュゲートを投与すること、および

b . 前記標識を検出すること、任意選択で前記標識を定量的に検出すること（任意選択で、前記標識は、陽電子放出放射性核種であっててもよい） ;  
を含む方法。

## 【請求項 17】

A ベータオリゴマーの伝播の阻害に使用するための、あるいは A D および / または他の A ベータアミロイド関連疾患を有する対象の治療に使用するための、1 ) 請求項 4 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体またはイムノコンジュゲート、あるいは前記抗体またはイムノコンジュゲートを含む医薬組成物 ; 2 ) 請求項 3 に記載の免疫原、または前記免疫原を含む医薬組成物 ; あるいは 3 ) 1 ) の抗体または 2 ) の免疫原をコードする核酸または前記核酸を含むベクター ; の有効量。

## 【請求項 18】

治療される対象由来の生体試料が、請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体を用いて A ベータの有無またはレベルに関して評価されている、請求項 17 に記載の有効量。

## 【請求項 19】

前記抗体、前記イムノコンジュゲート、前記免疫原、前記組成物または前記核酸もしくは前記ベクターが脳または CNS の他の部分に直接投与される、請求項 17 または 18 に記載の有効量。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019507580A5</a>	公开(公告)日	2019-12-19
申请号	JP2018522707	申请日	2016-11-09
[标]申请(专利权)人(译)	英属哥伦比亚大学		
申请(专利权)人(译)	不列颠哥伦比亚大学		
[标]发明人	キャッシュマンニールアール プロトキンスティーブンエス		
发明人	キャッシュマン,ニール アール. プロトキン,スティーブン エス.		
IPC分类号	C12N15/13 C12N15/62 C12N15/63 C12N15/12 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/06 C07K14/47 C07K7/06 C07K16/18 A61K38/12 A61K39/00 A61P37/04 A61K47/04 A61K39/39 A61K51 /10 A61K39/395 A61K31/7088 A61K35/76 A61K48/00 A61P25/28 G01N33/53 C12N5/20 C07K5/10 C07K7/64 C12P21/08		
CPC分类号	A61K38/00 A61K39/0007 A61K39/0008 A61K47/643 A61K47/646 A61K2039/6081 A61P25/28 A61P37 /06 A61K39/385 C07K5/1019 C07K5/1021 C07K5/1024 C07K7/06 C07K7/64 C07K14/4711 C07K16/18 C07K2317/34 C07K2317/76 C07K5/10 G01N33/6896 G01N2333/4709 A61K2039/505 A61K47/6803 A61K51/10		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C12N15/62 C12N15/63.Z C12N15/12 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/06.100 C07K14/47 C07K7/06 C07K16/18 A61K38/12 A61K39/00.H A61P37/04 A61K47/04 A61K39/39 A61K51/10.200 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K31/7088 A61K35/76 A61K48/00 A61P25/28 G01N33/53.D C12N5/20 C07K5/10 C07K7/64 C12P21/08		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA91X 4B065 /AA92X 4B065/AB01 4B065/AB05 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/BA08 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C076/AA95 4C076/BB32 4C076/BB40 4C076/CC01 4C076/CC07 4C076/CC41 4C076 /EE41 4C076/EE59 4C076/FF68 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/BA01 4C084/BA17 4C084/BA24 4C084/BA25 4C084/BA31 4C084/BA41 4C084/MA67 4C084/MA70 4C084/NA13 4C084 /NA14 4C084/ZA16 4C084/ZB09 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/EE01 4C085/FF02 4C085/GG10 4C085/HH03 4C085/KA29 4C085/KB82 4C085/LL13 4C086/AA01 4C086 /AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/MA67 4C086/MA70 4C086/NA13 4C086/NA14 4C086/ZA16 4C086/ZB09 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BC83 4C087/CA12 4C087/MA67 4C087 /MA70 4C087/NA13 4C087/NA14 4C087/ZA16 4C087/ZB09 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/BA50 4H045/BA57 4H045/BA71 4H045/BA72 4H045 /CA45 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA21 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	Iwahori明代		
优先权	62/253044 2015-11-09 US 62/331925 2016-05-04 US 62/365634 2016-07-22 US 62/393615 2016-09-12 US		
其他公开文献	JP2019507580A		

摘要(译)

本公开涉及N端表位，包括Aβ-特异性构象表位，其抗体以及制备和使用免疫原和其特异性抗体的方法。[选型图]图1

