

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 9 月 19 日 (2019.9.19)

【公表番号】特表 2018-534236 (P2018-534236A)

【公表日】平成 30 年 11 月 22 日 (2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報 2018-045

【出願番号】特願 2018-507018 (P2018-507018)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/532 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 0 7 K 16/46

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 17/02

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/532 A

G 0 1 N 33/566

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 8 月 9 日 (2019.8.9)

【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】

タウの短縮型Asp421エピートープと免疫特異的に結合しうる、抗体を基にした分子であって、該エピートープが、タウ407～421のアミノ酸配列

(SEQ ID NO:7): HLSNVSTGSIDMVD

を含むアスパラギン酸残基含有タウペプチドを含むポリペプチド上に存在し、

(A) SEQ ID NO:7の該アスパラギン酸残基が、該ポリペプチドのC末端タウ残基であり

、

(B) 該免疫特異的な結合と比較して、該抗体を基にした分子が、SEQ ID NO:7の該アスパラギン酸残基に追加のC末端タウ配列残基を含有するポリペプチドと少なくとも100倍低い結合を示し、かつ

(C) 該抗体を基にした分子が、病的タウタンパク質とさらに結合しうる、抗体を基にした分子。

【請求項 2】

前記免疫特異的な結合と比較して、SEQ ID NO:7の前記アスパラギン酸残基に前記追加のC末端タウ配列残基を含有するポリペプチドと少なくとも1000倍低い結合を示す、請求項1に記載の抗体を基にした分子。

【請求項 3】

以下からなる群より選択される抗体と結合について競合する、請求項1～2のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子；

(i) SEQ ID NO:37、38、および39のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3、ならびに(ii) SEQ ID NO:41、42、および43のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3を含む、抗体5G2A3；

(i) SEQ ID NO:17、18、および19のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3、ならびに(ii) SEQ ID NO:21、22、および23のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3を含む、抗体1G11A10；

(i) SEQ ID NO:9、10、および11のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3、ならびに(ii) SEQ ID NO:13、14、および15のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3を含む、抗体1G10D2；

(i) SEQ ID NO:25、26、および27のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3、ならびに(ii) SEQ ID NO:33、34、および35のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3を含む、抗体5B3C11；ならびに

(i) SEQ ID NO:29、30、および31のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3、ならびに(ii) SEQ ID NO:33、34、および35のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3を含む、抗体5B3C11。

【請求項 4】

(a) (1) SEQ ID NO:37、38、および39のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:41、42、および43のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3；

(b) (1) SEQ ID NO:17、18、および19のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:21、22、および23のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3；

(c) (1) SEQ ID NO:9、10、および11のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:13、14、および15のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3；

(d) (1) SEQ ID NO:25、26、および27のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:33、34、および35のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1

、CDR2、CDR3；または

(e) (1) SEQ ID NO:29、30、および31のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:33、34、および35のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3

を含む、請求項1～2のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子。

【請求項5】

(a) SEQ ID NO:97、98、および99のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(b) SEQ ID NO:100、101、および102のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3を含む、請求項1～2のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子。

【請求項6】

レシピエントへ末梢注射されると、タウ凝集物と実質的に共局在する、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子。

【請求項7】

抗体、ダイアボディ、scFvであるか、または抗体、ダイアボディ、もしくはscFvのエピトープ結合性断片を含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子。

【請求項8】

抗体である、請求項7に記載の抗体を基にした分子。

【請求項9】

ヒト化抗体であるか、またはヒト化抗体のエピトープ結合性断片を含む、請求項7に記載の抗体を基にした分子。

【請求項10】

scFvである、請求項7に記載の抗体を基にした分子。

【請求項11】

検出可能に標識されている、請求項1～10のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子

。

【請求項12】

検出可能な標識が、蛍光標識、化学発光標識、常磁性標識、放射性同位体標識、または酵素標識である、請求項11に記載の抗体を基にした分子。

【請求項13】

レシピエント対象の脳、脳脊髄液、血液、血清、または血漿に由来する試料における短縮型タウタンパク質の存在または量を検出または測定するための、請求項11～12のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子の使用であって、該短縮型タウタンパク質がタウの短縮型Asp421エピトープを含む、使用。

【請求項14】

検出または測定が、前記短縮型タウタンパク質と結合した前記抗体を基にした分子の、エクスビボでのイメージングを含む、請求項13に記載の使用。

【請求項15】

請求項11～12のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子を含む、レシピエント対象の脳、脳脊髄液、血液、血清、または血漿における短縮型タウタンパク質の存在または量を検出または測定するためのインビボ医薬であって、該短縮型タウタンパク質がタウの短縮型Asp421エピトープを含む、医薬。

【請求項16】

(i) 検出もしくは測定が、前記短縮型タウタンパク質と結合した前記抗体を基にした分子の、インビボイメージングを含む；かつ/または

(ii) 検出もしくは測定が、対象のアルツハイマー病もしくは別のタウ異常症を診断するためである、

請求項15に記載の医薬。

【請求項17】

対象のアルツハイマー病または別のタウ異常症の診断または治療のためのインビボ医薬であって、請求項1～10のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子と、1つまたは複数の担体、希釈剤、および/または安定化剤を含む、インビボ医薬。

【請求項18】

対象がヒトである、請求項13～14のいずれか一項に記載の使用。

【請求項19】

対象がヒトである、請求項15～17のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項20】

対象の脳における前記短縮型タウタンパク質の存在もしくは量を検出もしくは測定するための、または対象におけるアルツハイマー病もしくは別のタウ異常症を診断するためのキットであって、請求項10に記載の抗体を基にした分子、および検出可能な標識を含み、かつ前記抗体を基にした分子と結合しうる第2の試薬を含む、キット。

【請求項21】

タウ異常症が、前頭側頭型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソニズム（FTDP-17）、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、神経原線維変化型認知症（tangle only dementia）、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、嗜銀顆粒性認知症、筋萎縮性側索硬化症パーキンソニズム・認知症複合、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、ハラーフォルデン・シュパッツ病、封入体筋炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、プリオンタンパク質脳アミロイド血管障害、亜急性硬化性全脳炎、筋強直性ジストロフィー、神経原線維変化を伴う非グアナムアン（non-guanamian）運動ニューロン疾患、脳炎後パーキンソニズム、急性外傷性脳損傷、および慢性外傷性脳症を含む群から選択される、請求項13～14、もしくは18のいずれか一項に記載の使用、または請求項15～17、もしくは19に記載のインビボ医薬、または請求項20に記載のキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本発明は特に、タウ異常症が、前頭側頭型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソニズム（FTDP-17）、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、神経原線維変化型認知症（tangle only dementia）、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、嗜銀顆粒性認知症、筋萎縮性側索硬化症パーキンソニズム・認知症複合、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、ハラーフォルデン・シュパッツ病、封入体筋炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、プリオンタンパク質脳アミロイド血管障害、亜急性硬化性全脳炎、筋強直性ジストロフィー、神経原線維変化を伴う非グアナムアン（non-guanamian）運動ニューロン疾患、脳炎後パーキンソニズム、急性外傷性脳損傷、および慢性外傷性脳症を含む群から選択される、そのような使用、医薬、またはキットのいずれかの態様に関する。

[本発明1001]

タウの短縮型Asp421エピトープと免疫特異的に結合しうる、抗体を基にした分子であって、該エピトープが、タウ407～421の配列

(SEQ ID NO:7): HLSNVSTGSIDMVD

を有するペプチド上に存在する、抗体を基にした分子。

[本発明1002]

抗体1G10D2、抗体1G11A10、抗体5B3C11、および抗体5G2A3からなる群より選択される抗

体と結合について競合する、本発明1001の抗体を基にした分子。

[本発明1003]

(a) (1) SEQ ID NO:9、10、および11のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:13、14、および15のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3；

(b) (1) SEQ ID NO:17、18、および19のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:21、22、および23のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3；

(c) (1) SEQ ID NO:25、26、および27のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:33、34、および35のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3；

(d) (1) SEQ ID NO:29、30、および31のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:33、34、および35のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3；

または

(e) (1) SEQ ID NO:37、38、および39のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(2) SEQ ID NO:41、42、および43のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3

を含む、本発明1001の抗体を基にした分子。

[本発明1004]

(a) SEQ ID NO:97、98、および99のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変軽鎖CDR1、CDR2、CDR3；ならびに

(b) SEQ ID NO:100、101、および102のアミノ酸配列をそれぞれ有する可変重鎖CDR1、CDR2、CDR3

を含む、本発明1001の抗体を基にした分子。

[本発明1005]

レシピエントへ末梢注射されると、タウ凝集物と実質的に共局在する、本発明1001～1004のいずれかの抗体を基にした分子。

[本発明1006]

抗体、ダイアボディ、scFvであるか、または抗体、ダイアボディ、もしくはscFvのエピトープ結合性断片を含む、本発明1001～1005のいずれかの抗体を基にした分子。

[本発明1007]

抗体である、本発明1006の抗体を基にした分子。

[本発明1008]

ヒト化抗体であるか、またはヒト化抗体のエピトープ結合性断片を含む、本発明1006の抗体を基にした分子。

[本発明1009]

scFvである、本発明1006の抗体を基にした分子。

[本発明1010]

検出可能に標識されている、本発明1001～1009のいずれかの抗体を基にした分子。

[本発明1011]

検出可能な標識が、蛍光標識、化学発光標識、常磁性標識、放射性同位体標識、または酵素標識である、本発明1010の抗体を基にした分子。

[本発明1012]

レシピエント対象の脳、脳脊髄液、血液、血清、または血漿における前記短縮型タウタ

ンパク質の存在または量を検出または測定するための、本発明1010～1011のいずれかの抗体を基にした分子の使用。

[本発明1013]

検出または測定が、
前記短縮型タウタンパク質と結合した前記抗体を基にした分子の、インビボまたはエクスビボでのイメージング
を含む、本発明1012の使用。

[本発明1014]

検出または測定が、対象のアルツハイマー病または別のタウ異常症を診断するためである、本発明1012～1013のいずれかの使用。

[本発明1015]

対象のアルツハイマー病または別のタウ異常症の治療のためのインビボ医薬であって、
該アルツハイマー病または別のタウ異常症を治療するのに有効な量の本発明1001～1009の
いずれかの抗体を基にした分子と、1つまたは複数の担体、希釈剤、および/または安定
化剤とを含む、インビボ医薬。

[本発明1016]

対象のアルツハイマー病または別のタウ異常症の治療のための、本発明1013のビボ医薬
の使用。

[本発明1017]

対象がヒトである、本発明1012～1016のいずれかの使用。

[本発明1018]

対象の脳における前記短縮型タウタンパク質の存在もしくは量を検出もしくは測定する
ための、または対象におけるアルツハイマー病もしくは別のタウ異常症を診断するための
キットであって、本発明1014の抗体を基にした分子を含む、キット。

[本発明1019]

タウ異常症が、前頭側頭型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソニズム（FTDP-17）
）、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、
神経原線維変化型認知症（tangle only dementia）、石灰化を伴うびまん性神経原線維変
化、嗜銀顆粒性認知症、筋萎縮性側索硬化症パーキンソニズム・認知症複合、ボクサー認
知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、ハラーフォル
デン・シュパッツ病、封入体筋炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、多系統萎縮症、ニーマ
ン・ピック病C型、プリオンタンパク質脳アミロイド血管障害、亜急性硬化性全脳炎、筋
強直性ジストロフィー、神経原線維変化を伴う非グアナミアン（non-guanamian）運動ニ
ューロン疾患、脳炎後パーキンソニズム、急性外傷性脳損傷、および慢性外傷性脳症を含
む群から選択される、本発明1014、1016、もしくは1017のいずれかの使用、または本発明
1015の医薬、または本発明1018のキット。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018534236A5	公开(公告)日	2019-09-19
申请号	JP2018507018	申请日	2016-08-11
[标]申请(专利权)人(译)	纽约大学		
申请(专利权)人(译)	纽约大学		
发明人	シグルドソン エイナー		
IPC分类号	C07K16/18 C07K16/46 A61P25/28 A61P25/16 A61P25/00 A61P9/00 A61P29/00 A61P21/04 A61P25/02 A61P17/02 A61K39/395 G01N33/53 G01N33/532 G01N33/566 C12N15/13		
CPC分类号	A61P17/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/16 A61P25/28 A61P29/00 C07K16/18 C07K2317/622 C07K2317/92 A61K38/00 G01N33/532 G01N2800/2821		
FI分类号	C07K16/18.ZNA C07K16/46 A61P25/28 A61P25/16 A61P25/00 A61P9/00 A61P29/00 A61P21/04 A61P25/02 A61P17/02 A61K39/395.D A61K39/395.N G01N33/53.D G01N33/532.A G01N33/566 C12N15/13		
F-TERM分类号	4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	62/204699 2015-08-13 US 62/211123 2015-08-28 US		
其他公开文献	JP2018534236A		

摘要(译)

本发明提供了基于抗体的分子，该分子能够与tau截短的Asp421表位（单域抗体片段，scFv分子，抗体，抗体片段，双抗体及其表位结合）免疫特异性结合并选择性结合。（包括域）。当存在于生物样品中时，这种基于抗体的分子特别地检测阿尔茨海默氏病或其他tau异常以及病理性tau蛋白构象异构体的诊断和/或治疗。，因此是阿尔茨海默氏病和其他tau病理的诊断剂。本发明的基于抗体的分子具有特别的用途，作为阿尔茨海默氏病和相关tau疾病的诊断标记，以及用于治疗此类病理的药物组合物。

