

【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2018-535921(P2018-535921A)
 【公表日】平成30年12月6日(2018.12.6)
 【年通号数】公開・登録公報2018-047
 【出願番号】特願2018-507002(P2018-507002)
 【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)
 A 6 1 K 51/08 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/18 Z N A
 A 6 1 K 51/08 2 0 0
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/00 1 0 1
 G 0 1 N 33/53 D
 C 1 2 N 15/09 Z

【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^{P}Ser404エピトープと免疫特異的に結合しうるエピトープ結合ドメインを含む、抗体を基にした分子であって、
 該エピトープ結合ドメインが、以下：

(a) SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1；
(b) SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2；
(c) SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；
(d) SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1；
(e) SEQ ID NO:15のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2；および
(f) SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3
 を含み、

該エピトープが、タウ386~408(^{P}Ser396/^{P}Ser404)の配列

(SEQ ID NO:8): TDHGAEIVYK^(P)SPVVSGDT^(P)SPRHL

(配列中、その位置11および19の残基がホスホセリンである)を有するペプチド上に存在し、

該エピトープ結合ドメインがさらに、非リン酸化タウに対してよりも高い親和性でリン酸化タウと結合しうる、

抗体を基にした分子。

【請求項2】

可溶性PHFと結合する、請求項1に記載の抗体を基にした分子。

【請求項3】

抗体であるか、または抗体のエピトープ結合性断片を含む、請求項1に記載の抗体を基にした分子。

【請求項4】

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1に記載の抗体を基にした分子。

【請求項5】

抗体の^(P)Ser404エピトープ結合性断片を含み、かつ、単離されたCDR、単ドメイン抗体断片、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、scFv、またはダイアボディである、請求項3に記載の抗体を基にした分子。

【請求項6】

抗体またはそのエピトープ結合性断片であり、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】

エピトープ結合性断片が、SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有する可変軽鎖ドメインおよび/またはSEQ ID NO:13のアミノ酸配列を有する可変重鎖ドメインを含む、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】

SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むscFvである、請求項7に記載の抗体を基にした分子。

。

【請求項9】

抗体4E6G7である、請求項7に記載の抗体を基にした分子。

【請求項10】

検出可能に標識されている、請求項1~9のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子。

【請求項11】

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10に記載の抗体を基にした分子。

【請求項12】

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前記リン酸化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10~11のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子の使用。

【請求項13】

検出または測定が、前記リン酸化タウタンパク質と結合した前記抗体を基にした分子の、エキスビポでのイメージング

を含む、請求項12に記載の使用。

【請求項14】

請求項10~11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前記リン酸化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。

【請求項15】

(i) 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；および/または

(ii) 検出もしくは測定が、前記リン酸化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、

請求項14に記載の医薬。

【請求項16】

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他のタウ異常症を治療するのに有効な量の請求項1~11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/または安定化剤とを含む、医薬。

【請求項17】

対象がヒトである、請求項12~13のいずれか一項に記載の使用。

【請求項18】

対象がヒトである、請求項14~16のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項19】

対象の脳における前記リン酸化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1~11のいずれか一項に記載の抗体を基にした分子を含む、キット。

【請求項20】

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、ハラールフォルデン・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イアン（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12~13もしくは17のいずれか一項に記載の使用、または請求項14~16もしくは18のいずれか一項に記載の医薬、または請求項19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、ハラールフォルデン・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イアン（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、上記の使用、医薬、またはキットのいずれかに関する。

[本発明1001]

タウの^[P]Ser404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386～408 (^(P)Ser396/ ^(P)Ser404) の配列

(SEQ ID NO:8): TDHGAEIVYK^(P)SPVVS^(P)GDT^(P)SPRHL

(配列中、その位置11および19の残基がホスホセリンである)を有するペプチド上に存在し、

該抗体を基にした分子がさらに、非リン酸化タウに対してよりも高い選択性でリン酸化タウと結合しうる、

抗体を基にした分子。

[本発明1002]

可溶化PHFと結合する、本発明1001の抗体を基にした分子。

[本発明1003]

抗体であるか、または抗体のエピトープ結合性断片を含む、本発明1001の抗体を基にした分子。

[本発明1004]

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1001の抗体を基にした分子。

[本発明1005]

抗体の^(P)Ser404エピトープ結合性断片を含み、かつ、単離されたCDR、単ドメイン抗体断片、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、scFv、またはダイアボディである、本発明1003の抗体を基にした分子。

[本発明1006]

抗体またはそのエピトープ結合性断片であり、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同在する、本発明1001～1005のいずれかの抗体を基にした分子。

[本発明1007]

エピトープ結合性断片が、以下：

(a) SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1；

(b) SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2；

(c) SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；

(d) SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1；

(e) SEQ ID NO:15のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2；および/または

(f) SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3

のいずれか1つ、いずれか2つ、いずれか3つ、いずれか4つ、いずれか5つ、または6つすべてを含む、本発明1001～1006のいずれかの抗体を基にした分子。

[本発明1008]

エピトープ結合性断片が、SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有する可変軽鎖ドメインおよび/またはSEQ ID NO:13のアミノ酸配列を有する可変重鎖ドメインを含む、本発明1001～1007のいずれかの抗体を基にした分子。

[本発明1009]

SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むscFvである、本発明1008の抗体を基にした分子。

[本発明1010]

抗体4E6G7である、本発明1008の抗体を基にした分子。

[本発明1011]

検出可能に標識されている、本発明1001～1010のいずれかの抗体を基にした分子。

[本発明1012]

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1011の抗体を基にした分子。

[本発明1013]

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リン酸化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1011～1012のいずれかの抗体を基にした分子の使用。

[本発明1014]

検出または測定が、前記リン酸化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ピボでのイメージングを含む、本発明1013の使用。

[本発明1015]

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1013～1014のいずれかの使用。

[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インビボ医薬であって、該アルツハイマー病または他のタウ異常症を治療するのに有効な量の本発明1001～1012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、医薬。

[本発明1017]

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1016のピボ医薬の使用。

[本発明1018]

対象がヒトである、本発明1013～1015および1017のいずれかの使用。

[本発明1019]

対象の脳における前記リン酸化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1001～1012のいずれかの抗体を基にした分子を含む、キット。

[本発明1020]

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、ハラールフォルデン・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1013～1015もしくは1017～1018のいずれかの使用、または本発明1016の医薬、または本発明1019のキット。

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | <无法获取翻译> | | |
| 公开(公告)号 | JP2018535921A5 | 公开(公告)日 | 2019-09-19 |
| 申请号 | JP2018507002 | 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 A61K51/08 A61K39/395 A61P25/28 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/00 G01N33/53 C12N15/09 | | |
| CPC分类号 | C07K16/44 A61K9/0019 A61K49/0058 A61K2039/505 A61P25/28 C07K16/18 C07K2317/24 C07K2317/32 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/622 C07K2317/70 C07K2317/76 G01N33/58 G01N33/6896 G01N2333/4709 G01N2800/2821 | | |
| FI分类号 | C07K16/18.ZNA A61K51/08.200 A61K39/395.D A61K39/395.N A61P25/28 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/00.101 G01N33/53.D C12N15/09.Z | | |
| F-TERM分类号 | 4C085/AA13 4C085/BB11 4C085/EE01 4C085/HH03 4C085/HH07 4C085/HH11 4C085/HH20 4C085/KA03 4C085/LL13 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA72 | | |
| 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 | 62/204711 2015-08-13 US | | |
| 其他公开文献 | JP2018535921A | | |

摘要(译)

本发明涉及基于抗体的分子(单结构域抗体片段, scFv分子, 抗体, 抗体片段, 双抗体及其表位, 其能够免疫特异性地和选择性地结合tau的 {p} Ser 404表位。包括绑定域。这种基于抗体的分子特别可用于诊断和/或治疗阿尔茨海默病或其他tau病症, 以及检测生物样品中存在的病理性tau蛋白构象异构体。因此成为阿尔茨海默病和其他tau病理的诊断剂。基于本发明抗体的分子特别可用作阿尔茨海默病和相关tau病症的诊断标志物以及用于治疗这些病症的药物组合物。

