

【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8月15日(2019.8.15)

【公表番号】特表2018-531580(P2018-531580A)

【公表日】平成30年11月1日(2018.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-042

【出願番号】特願2018-501228(P2018-501228)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/06 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/18

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/06 1 0 0

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 51/10 2 0 0

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/10

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月8日(2019.7.8)

【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】

ヒトタウ（配列番号 33）のリン酸化残基 396 に免疫特異的に結合することが可能であり、かつ、ヒトアルツハイマー病の脳に由来する過リン酸化タウを特異的に認識するモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

【請求項 2】

無傷の抗体からなる、請求項 1 に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 3】

Fv フラグメント； Fab フラグメント、 Fab' フラグメントおよび F(ab)₂ フラグメント；および単一の V_H 可変領域または V_L 可変領域からなる群から選択されるエピトープ結合フラグメントを含むかまたはそれからなる、請求項 1 に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

【請求項 4】

前記抗体が、サブタイプ IgG1、IgG2、IgG3 または IgG4 の抗体からなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

【請求項 5】

ヒトまたはヒト化抗体である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

【請求項 6】

- (a) 配列番号 9 のアミノ酸配列を有する軽鎖 CDR1；
- (b) 配列番号 10 のアミノ酸配列を有する軽鎖 CDR2；
- (c) 配列番号 11 のアミノ酸配列を有する軽鎖 CDR3；
- (d) 配列番号 12 のアミノ酸配列を有する重鎖 CDR1；
- (e) 配列番号 13 のアミノ酸配列を有する重鎖 CDR2；および
- (f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を有する重鎖 CDR3

を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

【請求項 7】

配列番号 16 の重鎖および配列番号 15 の軽鎖を含む、請求項 6 に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 8】

請求項 1～7 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメントおよび薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1～7 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメントをコードするか、またはその構成鎖をコードする核酸。

【請求項 10】

治療に使用するための、請求項 1～7 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、または請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

タウオパチーを治療、診断またはイメージングするのに使用するための、請求項 1～7 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、または請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

アルツハイマー病、嗜銀顆粒性認知症（AGD）、精神病、特に、AD に起因する精神病または AD の患者における精神病、レビー小体型認知症の患者の精神医学的症状、進行性核上まひ（PSP）、前頭側頭認知症（FTD またはその変異型）、TBI（急性または慢性外傷性脳損傷）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、ピック病、原発性加齢性タウオパチー（PART）、神経原線維変化優位型老年性認知症、パンチドランカー、慢性外

傷性脳症、脳卒中、脳卒中の回復、パーキンソン病に関連する神経変性、染色体に関連するパーキンソン病、リテイコ-ボディグ病（グアムパーキンソン認知症複合）、神経節膠腫および神経節細胞腫、髄膜血管腫症、脳炎後パーキンソン病、亜急性硬化性全脳炎、ハンチントン病、鉛脳症、結節性硬化症、ハレルフォルデン・スパッツ病およびリポフスチン症からなる群から選択されるタウオパチーを治療するのに使用するための、請求項1～7のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、または請求項8に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0324

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0324】

C：C10-2で捕捉されるタウを、スルホタグ化ヒトタウを用いて検出した。製造業者の指示にしたがって、MSDからのタウ抗体（1：50）。プレートを、MSD SECTOR（登録商標）S600において分析した。ADP3およびADS1（p）を、同様の設備において試験した（図33/34）。

本発明は以下の態様を含み得る。

[1]

ヒトタウ（配列番号33）のリン酸化残基396に免疫特異的に結合することが可能なモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[2]

無傷の抗体からなる、請求項1に記載のモノクローナル抗体。

[3]

Fvフラグメント（例えば一本鎖Fvおよびジスルフィド結合Fv）；Fabフラグメント、Fab'フラグメントおよびF(ab)，フラグメントなどのFab様フラグメント；および単一のV_H可変領域またはV_L可変領域などのドメイン抗体からなる群から選択されるエピトープ結合フラグメントを含むかまたはそれからなる、請求項1に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[4]

前記抗体が、サブタイプIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4の抗体からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[5]

ヒトまたはヒト化抗体である、請求項1～4のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[6]

前記抗体が、タウ（配列番号33）におけるリン酸化404残基に結合することが実質的にできない、請求項1～5のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[7]

- (a) 配列番号1のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1；
- (b) 配列番号2のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2；
- (c) 配列番号3のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；
- (d) 配列番号4のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1；
- (e) 配列番号5のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2；および
- (f) 配列番号6のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3

を含む、モノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[8]

配列番号 8 の重鎖または配列番号 7 の軽鎖を含む、請求項 7 に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[9]

配列番号 8 の重鎖および配列番号 3 4 の軽鎖を含む、請求項 7 に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[10]

(a) 配列番号 9 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1 ;

(b) 配列番号 10 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2 ;

(c) 配列番号 11 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3 ;

(d) 配列番号 12 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 1 ;

(e) 配列番号 13 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2 ; および

(f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[11]

配列番号 16 の重鎖および / または配列番号 15 の軽鎖を含む、請求項 10 に記載のモノクローナル抗体。

[12]

(a) 配列番号 17 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1 ;

(b) 配列番号 18 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2 ;

(c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3 ;

(d) 配列番号 20 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 1 ;

(e) 配列番号 21 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2 ; および

(f) 配列番号 22 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[13]

配列番号 24 の重鎖および / または配列番号 23 の軽鎖を含む、請求項 12 に記載のモノクローナル抗体。

[14]

(a) 配列番号 25 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1 ;

(b) 配列番号 26 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2 ;

(c) 配列番号 27 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3 ;

(d) 配列番号 28 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 1 ;

(e) 配列番号 29 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2 ; および

(f) 配列番号 30 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[15]

配列番号 32 の重鎖および / または配列番号 31 の軽鎖を含む、請求項 14 に記載のモノクローナル抗体。

[16]

前記重鎖が、配列番号 8、配列番号 16、配列番号 24、配列番号 32、および配列番号 35 からなる群から選択され、前記軽鎖が、配列番号 7、配列番号 15、配列番号 23、および配列番号 36 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[17]

(a) 配列番号 4、配列番号 12、配列番号 20、および配列番号 28 からなる群から

選択されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ;

(b) 配列番号 5、配列番号 1 3、配列番号 2 1、および配列番号 2 9 からなる群から
選択されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 ; および

(c) 配列番号 6、配列番号 1 4、配列番号 2 2、および配列番号 3 0 からなる群から
選択されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 ; および

(d) 配列番号 3、配列番号 1 1、配列番号 1 9、および配列番号 2 7 からなる群から
選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピト
ープ結合フラグメント。

[1 8]

(a) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ;

(b) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 ;

(c) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 ; および

(d) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピト
ープ結合フラグメント。

[1 9]

2 つの残基がチロシン残基から除去されたリン酸化セリンを含む過リン酸化タウのアミ
ノ酸モチーフに対して選択的なモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメ
ント。

[2 0]

前記アミノ酸モチーフが、配列：

- Y - X - S (リン酸化) - P -

を有し、ここで、Y がチロシンであり、X が天然アミノ酸であり、P がプロリンであり、
S (リン酸化) が、リン酸化ヒドロキシル側鎖を有するセリンである、請求項 1 9 に記載
のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[2 1]

F c 領域を含む、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそ
のエピトープ結合フラグメント。

[2 2]

物質の生体内半減期を増加させるための部分をさらに含む、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか
一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[2 3]

i) 抗体は、非リン酸化タウに実質的に結合しない ; i i) 抗体は、3 9 6 がリン酸化
されないとき、4 0 4 においてリン酸化されるタウに実質的に結合しない ; i i i) 抗体
は、3 9 6 においてリン酸化されるタウに結合する ; および i v) 抗体は、3 9 6 および
4 0 4 が両方ともリン酸化されるとき、タウに結合するという試験基準にしたがって、リ
ン酸化残基 3 9 6 を含むヒトタウへの免疫特異的結合を示す、請求項 1 に記載のモノク
ローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[2 4]

2 N 4 R タウの残基 3 8 6 ~ 4 1 0 をカバーする T D H G A E I V Y K { P } S P V V
S G D T { P } S P R H L (配列番号 3 7) 内の少なくとも 1 8 連続アミノ酸残基、例え
ば少なくとも 2 0 連続アミノ酸残基を含む二リン酸化ペプチドに対して誘導される、請求
項 1 に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[2 5]

2 N 4 R タウの残基 3 8 6 ~ 4 1 0 をカバーする T D H G A E I V Y K { P } S P V V
S G D T { P } S P R H L (配列番号 3 7) を含む 1 8 ~ 4 0、例えば 1 8 ~ 3 0、例え
ば 2 0 ~ 3 0 連続アミノ酸残基を含む二リン酸化ペプチドに対して誘導される、請求項 2
4 に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[2 6]

月齢をマッチさせた健常対照よりAD罹患患者に由来するリン酸化タウ（pタウ）に対する特異性を有するモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメントであって、前記モノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメントが、リン酸化 - および多量体特異的 Setup 1 ELISAを用いて、ADおよび健常対照被験体に由来する脳ホモジネート中のリン酸化タウ（pタウ）（配列番号33）を検出するためのELISAベースのアッセイにおいて健常対照材料と比較したAD疾患材料に対する特異性の50倍超、例えば100倍超の増加の、月齢をマッチさせた健常対照に由来するタウよりAD罹患患者に由来するリン酸化タウ（pタウ）に対する特異性の差を有するようになっている、請求項1に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[27]

AD罹患タウに対する特異性を有するモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメントであって、前記モノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメントが、リン酸化 - および多量体特異的 Setup 1 ELISAを用いて、ADおよび健常対照被験体に由来する脳ホモジネート中のリン酸化タウ（pタウ）（配列番号33）を検出するためのELISAベースのアッセイにおいて健常対照材料と比較したAD疾患材料に対する特異性の50倍超、例えば100倍超の増加の、月齢をマッチさせた健常対照よりADに対する特異性の差を有するようになっている、請求項1に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[28]

ヒトタウ（配列番号33）のリン酸化残基396に免疫特異的に結合することが可能な、2N4Rタウの残基386～410をカバーする二リン酸化ペプチド：TDHGA E I V Y K { P } S P V V S G D T { P } S P R H L（配列番号37）に対して誘導される、請求項1に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[29]

ヒト細胞株、非ヒト哺乳動物細胞株、昆虫、酵母または細菌細胞株などの細胞株において生産または製造された、請求項1～28のいずれか一項に記載の抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[30]

CHO細胞株、HEK細胞株、BHK-21細胞株、マウス細胞株（骨髄腫細胞株など）、線維肉腫細胞株、PER.C6細胞株、HKB-11細胞株、CAP細胞株およびHuH-7ヒト細胞株において生産される、請求項29に記載の抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント。

[31]

前記モノクローナル抗体が、i)リン酸化エピトープS396に対して免疫特異的であり、かつii)ヒトアルツハイマー病の脳に由来する過リン酸化タウを特異的に認識するクローンを単離するために、ヒト病理学的および非病理学的タウでハイブリドーマをスクリーニングすることによって単離されたハイブリドーマによって発現され、前記抗体またはそのエピトープ結合フラグメントが、病理学的および非病理学的ヒトタウタンパク質を区別することができる、請求項1に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[32]

前記抗体またはそのエピトープ結合フラグメントが、検出可能な部分をさらに含む、請求項1～31のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[33]

前記検出可能な部分が、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32に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント。

[34]

請求項1～33のいずれか一項に記載の抗体またはそのエピトープ結合フラグメントを

含む調製物であって、前記調製物が、タウに結合することが可能でないかまたは前記調製物の抗タウ機能性を実質的に変更しない自然発生する抗体を実質的に含まず、前記機能性が、

(i) 非リン酸化タウに結合することが実質的にできないこと；

(i i) S 4 0 4 においてリン酸化され、S 3 9 6 においてリン酸化されないタウに結合することが実質的にできないこと；

(i i i) S 3 9 6 においてリン酸化されるタウに結合する能力；

(i v) S 3 9 6 および S 4 0 4 の両方においてリン酸化されるタウに結合する能力；

(v) それがリン酸化 4 0 4 残基に結合することが実質的にできないようにまたはそれが S 3 9 6 に優先的に結合するように、リン酸化タウ残基 S 3 9 6 および S 4 0 4 を選択的に区別する能力；

(v i) ヒトアルツハイマー病の脳に由来する過リン酸化タウに結合する能力；

(v i i) 病理学的および非病理学的ヒトタウタンパク質を区別する能力；および / または

(v i i i) 実施例に記載されるように、トランスジェニックマウスに由来する免疫枯渇された r T g 4 5 1 0 抽出物とともに使用されるとき、過リン酸化タウ 6 4 k D a および 7 0 k D a バンドを少なくとも 9 0 % だけ特異的に減少させる一方、5 5 k D a タウバンドを 1 0 % 超減少させない能力

からなる群から選択される調製物。

[3 5]

請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の抗体またはそのエピトープ結合フラグメントを含む調製物であって、前記抗体または前記そのエピトープ結合フラグメントが、天然抗タウ抗体の構造と比べて、そのアミノ酸配列の構造変化を有し、前記構造変化により、前記抗体または前記フラグメントが、前記天然抗タウ抗体によって示される機能性と比べて変化した機能性を示し、前記機能性が、

(i) 非リン酸化タウに結合することが実質的にできないこと；

(i i) S 4 0 4 においてリン酸化され、S 3 9 6 においてリン酸化されないタウに結合することが実質的にできないこと；

(i i i) S 3 9 6 においてリン酸化されるタウに結合する能力；

(i v) S 3 9 6 および S 4 0 4 の両方においてリン酸化されるタウに結合する能力；

(v) それがリン酸化 4 0 4 残基に結合することが実質的にできないようにまたはそれが S 3 9 6 に優先的に結合するように、リン酸化タウ残基 S 3 9 6 および S 4 0 4 を選択的に区別する能力；

(v i) ヒトアルツハイマー病の脳に由来する過リン酸化タウに結合する能力；

(v i i) 病理学的および非病理学的ヒトタウタンパク質を区別する能力；および / または

(v i i i) 本明細書に記載されるように、トランスジェニックマウスに由来する免疫枯渇された r T g 4 5 1 0 抽出物とともに使用されるとき、過リン酸化タウ 6 4 k D a および 7 0 k D a バンドを少なくとも 9 0 % だけ特異的に減少させる一方、5 5 k D a タウバンドを 1 0 % 超減少させない能力

からなる群から選択される調製物。

[3 6]

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメント、または請求項 3 4 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の調製物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

[3 7]

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのエピトープ結合フラグメントをコードするか、またはその構成鎖をコードする核酸。

[3 8]

治療に使用するための、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、

またはそのエピトープ結合フラグメント、請求項 3 4 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の調製物、または請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

[3 9]

タウオパチーを治療、診断またはイメージングするのに使用するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、請求項 3 4 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の調製物、または請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

[4 0]

アルツハイマー病、嗜銀顆粒性認知症 (A G D)、精神病、特に、A D に起因する精神病または A D の患者における精神病、レビー小体型認知症の患者の精神医学的症状、進行性核上まひ (P S P)、前頭側頭認知症 (F T D またはその変異型)、T B I (急性または慢性外傷性脳損傷)、大脳皮質基底核変性症 (C B D)、ピック病、原発性加齢性タウオパチー (P A R T)、神経原線維変化優位型老年性認知症、パンチドランカー、慢性外傷性脳症、脳卒中、脳卒中の回復、パーキンソン病に関連する神経変性、染色体に関連するパーキンソン病、リテニコ - ボディグ病 (グラムパーキンソン認知症複合)、神経節膠腫および神経節細胞腫、髄膜血管腫症、脳炎後パーキンソン病、亜急性硬化性全脳炎、ハンチントン病、鉛脳症、結節性硬化症、ハレルフォルデン・スバッツ病およびリボフスチン症からなる群から選択されるタウオパチーを治療するのに使用するための、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、または請求項 3 4 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の調製物または医薬組成物、または請求項 3 6 に記載の組成物。

[4 1]

タウオパチーを治療、診断またはイメージングするための薬剤の製造に使用するのための、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、または請求項 3 4 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の調製物、または請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

[4 2]

前記薬剤が、アルツハイマー病、嗜銀顆粒性認知症 (A G D)、進行性核上まひ (P S P)、大脳皮質基底核変性症 (C B D)、A D に起因する精神病または A D の患者における精神病、およびレビー小体型認知症の患者の精神医学的症状を治療するためのものである、請求項 4 1 に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、または調製物または医薬組成物、または組成物。

[4 3]

被験体におけるアルツハイマー病または他のタウオパチーを治療、診断またはイメージングする方法であって、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、請求項 3 4 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の調製物、または請求項 3 6 に記載の医薬組成物を、有効量で前記被験体に投与する工程を含む方法。

[4 4]

前記治療が、長期である、請求項 4 3 に記載の方法。

[4 5]

前記長期治療が、少なくとも 2 週間、例えば少なくとも 1 ヶ月間、6 ヶ月間、1 年間またはそれ以上にわたる、請求項 4 4 に記載の方法。

[4 6]

前記被験体がヒトである、請求項 4 3 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

[4 7]

治療に使用するための、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の抗体、またはそのフラグメント、請求項 3 4 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の調製物、または請求項 3 6 に記載の医薬組成物を含むキット。

[4 8]

被験体の脳における前記タウの存在または量を検出または測定するのに使用するための、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、または前記抗体またはフラグメントを含む調製物または医薬組成物。

[4 9]

前記検出または測定が、前記タウに結合された前記抗タウ抗体のインビボイメージングを含む、請求項 4 8 に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、調製物または医薬組成物。

[5 0]

前記検出または測定が、前記タウに結合された、前記抗タウ抗体または前記そのフラグメントのエキスピボイメージングを含む、請求項 4 8 または 4 9 に記載のモノクローナル抗体、またはそのエピトープ結合フラグメント、調製物または医薬組成物。

[5 1]

過リン酸化タウを含むもつれから過リン酸化タウを除去する方法であって、過リン酸化タウを抗体と接触させる工程と含み、前記もつれから 9 0 % の過リン酸化タウが取り除かれるように、前記抗体が、リン酸化残基 3 9 6 を有するタウに対して選択的であり、または請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載されるとおりである方法。

[5 2]

患者におけるアルツハイマー病の進行を遅らせる方法であって、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のリン酸化残基 3 9 6 を有するタウに対して選択的な抗体を投与することによって、前記患者における病理学的タウタンパク質の蓄積を減少させるかまたは軽減する工程を含む方法。

[5 3]

残基リン酸化 S 3 9 6 を含む病原性過リン酸化タウに対して免疫特異的な高特異性、高親和性抗体を生成するための方法によって生成される抗体であって、前記方法が、

(A) 2 N 4 R タウの残基 3 8 6 ~ 4 1 0 をカバーする T D H G A E I V Y K ^{ P } S P V V S G D T ^{ P } S P R H L (配列番号 3 7) を含む、1 8 ~ 4 0、例えば 1 8 ~ 3 0、例えば 2 0 ~ 3 0 連続アミノ酸残基を含む二リン酸化ペプチドを含む免疫原を哺乳動物に注入して、それによって、前記哺乳動物を免疫する工程と；

(B) 前記哺乳動物の前記免疫化を 2 回以上繰り返す工程と；

(C) 残基リン酸化 S 3 9 6 を含む病原性過リン酸化タウに結合することが可能であるが、非病原性タウに結合する能力が実質的に低い高特異性、高親和性抗体の存在について、前記繰り返し免疫された哺乳動物に由来する血清試料をスクリーニングする工程と；

(D) 前記高特異性、高親和性抗体を回収する工程とを含む抗体。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018531580A5	公开(公告)日	2019-08-15
申请号	JP2018501228	申请日	2016-07-12
[标]申请(专利权)人(译)	ハーランドベックアクチエゼルスカベット		
申请(专利权)人(译)	她的灵北活化埃泽尔·斯卡赌注		
[标]发明人	ピーダスンヤントアライフ ピーダスンラスウスタゴー デクセルユストゥスクラウスアルフレッド アブドゥルラシードアスニアヨデジ ローゼンクヴィストニーナ		
发明人	ピーダスン,ヤン,トアライフ ピーダスン,ラス,ウスタゴー デクセル,ユストゥス,クラウス,アルフレッド アブドゥル-ラシード アスニ,アヨデジ ローゼンクヴィスト,ニーナ		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/18 C12P21/08 C12N15/06 C07K16/46 A61K39/395 A61P25/28 A61P25/16 A61P25/14 A61P9/00 A61K51/10 A61K9/08 A61K9/10 G01N33/53 G01N33/50 G01N33/15		
CPC分类号	A61K39/395 A61K2039/505 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/28 C07K16/18 C07K2317/24 C07K2317 /30 C07K2317/33 C07K2317/34 C07K2317/76 C07K2317/92 G01N33/6896 G01N2333/4709 G01N2800 /2821 A61K49/00 C07K2317/565 C07K2317/94		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C07K16/18 C12P21/08 C12N15/06.100 C07K16/46 A61K39/395.N A61P25/28 A61P25/16 A61P25/14 A61P9/00 A61K51/10.200 A61K9/08 A61K9/10 G01N33/53.D G01N33/50.Z G01N33/15.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CB01 2G045/DA36 2G045/FB03 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA20 4B064 /CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4C076/AA11 4C076/AA16 4C076/BB13 4C076/BB16 4C076/CC01 4C076/CC29 4C076/FF11 4C085/AA14 4C085/EE01 4C085/GG02 4C085/GG04 4C085/HH03 4C085 /HH07 4C085/HH11 4C085/JJ01 4C085/KA04 4C085/KA27 4C085/KA28 4C085/KA29 4C085/KA30 4C085/KB01 4C085/KB45 4C085/LL13 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/DA76 4H045 /EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	小林 浩 鈴木康仁		
优先权	2015012211 2015-07-13 GB 2015018375 2015-10-16 GB		
其他公开文献	JP2018531580A		

摘要(译)

本发明提供了新型的单克隆抗体，其特异性结合病理性高磷酸化（PHF）tau中的磷酸化丝氨酸396残基（pS396），以及这些分子及其在治疗阿尔茨海默氏病和tauopathy中的用途。的tau结合片段

