

【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3年8月12日(2021.8.12)

【公表番号】特表2020-529473(P2020-529473A)
 【公表日】令和2年10月8日(2020.10.8)
 【年通号数】公開・登録公報2020-041
 【出願番号】特願2020-528498(P2020-528498)
 【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/18 Z N A
 C 1 2 N 15/13
 C 0 7 K 16/46
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 47/68
 G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月30日(2021.6.30)

【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】

活性型 - シヌクレインオリゴマー、タウ線維またはそれらの組合せに結合する抗原結合ドメインを含むモノクローナル抗体であって、該抗原結合ドメインが、A T C C P T A - 1 2 4 1 7 4として寄託されたハイブリドーマにより産生されるモノクローナル抗体 2 F 1 1の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含むことを特徴とする、モノクローナル抗体。

【請求項2】

A T C C P T A - 1 2 4 1 7 4として寄託されたハイブリドーマにより産生されるモ

ノクローナル抗体 2 F 1 1 である、請求項 1 に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載のモノクローナル抗体に結合させた 1 または 2 以上の担体分子を含む多重特異性抗体であって、血液脳関門を通過することを特徴とする、多重特異性抗体。

【請求項 4】

多重特異性抗体が二重特異性抗体であって、該二重特異性抗体が、一価または二価の二重特異性抗体である、請求項 3 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 5】

二重特異性抗体の 1 以上の担体分子が、トランスフェリン受容体 (T f R) 結合抗体またはインシュリン様増殖因子 1 受容体 (I G F 1 R) 結合抗体に由来する、請求項 4 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗体を、薬学的に許容される担体、アジュバント、ピークルまたは賦形剤と共に含む、組成物。

【請求項 7】

ワクチンである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

それを必要とする対象において、活性型 β -シヌクレインまたはタウ線維の形成を減少させるために用いられることを特徴とする、請求項 6 または 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

対象に経口、鼻腔内、筋肉内、腹腔内、静脈内または皮下投与されることを特徴とする、請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

シヌクレイノパチー、レビー小体を特徴とする疾患、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、アルツハイマー病、孤発性アルツハイマー病、家族性アルツハイマー病、タウオパチー、神経原線維変化によって特徴付けられる疾患、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨性認知症、嗜銀顆粒性認知症、原発性加齢関連タウオパチー、神経原線維変化型認知症、またはグリア細胞球状封入体タウオパチーを有すると診断された対象において免疫応答を誘導するために用いられることを特徴とする、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

対象においてシヌクレイノパチー、レビー小体を特徴とする疾患、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、アルツハイマー病、孤発性アルツハイマー病、家族性アルツハイマー病、タウオパチー、神経原線維変化によって特徴付けられる疾患、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨性認知症、嗜銀顆粒性認知症、原発性加齢関連タウオパチー、神経原線維変化型認知症、またはグリア細胞球状封入体タウオパチーを処置するために用いられることを特徴とする、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

請求項 8 から 11 のいずれか一項に記載の組成物の対象への投与の前に該対象より取得されたサンプルにおける活性型 β -シヌクレインまたはタウ線維のレベルを決定し、該組成物の対象への投与後の一定期間後に、該対象より取得されたサンプルにおける活性型 β -シヌクレインまたはタウ線維の第二のレベルを決定し、両者を比較することを含む、該対象における該組成物による治療の変更、中止要否判断の補助方法。

【請求項 13】

サンプルを請求項 1 または 2 に記載のモノクローナル抗体に暴露し、該モノクローナル抗体がサンプル中のタンパク質に結合するかどうかを決定することを含む、該サンプル中の活性型 β -シヌクレインオリゴマーまたはタウ線維の存在を決定する方法であって、ここで、結合が活性型 β -シヌクレインオリゴマーまたはタウ線維の存在を示す、方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 または 2 に記載のモノクローナル抗体を用いて調製された表面にサンプルを適用することを含む、該モノクローナル抗体にサンプルを暴露する工程と、該モノクローナル抗体に結合する活性型 - シヌクレイン凝集またはタウ凝集の発生、量または発生および量の両方を決定する工程を含む、または
サンプルを、暴露工程の前に非変性電気泳動を用いて分離させ、該分離したタンパク質を、ウェスタン分析によりモノクローナル抗体を用いてプローブ化し、ここで、1 以上の高分子量タンパク質の結合が、サンプル中の活性型 - シヌクレインオリゴマーまたはタウ線維の存在を示す工程、または
サンプルのドットプロットをモノクローナル抗体を用いてプローブ化し、サンプルへの該モノクローナル抗体の結合が、活性型 - シヌクレインオリゴマーまたはタウ線維の存在を示す工程、
を含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

サンプル中の活性型 - シヌクレインオリゴマーの存在を決定するための、
i) サンプルの一部を対照抗体と予め混合し、次いで組換え活性型 - シヌクレインモノマーを添加して、対照処置群を作製し、
i i) サンプルの第 2 の部分をモノクローナル抗体と予め混合し、次いで組換え活性型 - シヌクレインモノマーを添加して、薬物処置群を作製し、
i i i) チオフラビンアッセイを用いて対照処置群および薬物処置群の両方においてシート構造形成の量が決定され、ここで、対照処置群と比較した薬物処置群におけるチオフラビン蛍光の減少が、サンプル中の活性型 - シヌクレインオリゴマーの存在を示す、
請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

サンプル中のタウ凝集体の存在を決定するための、
i) サンプルの一部を対照抗体と予め混合し、次いでタウモノマーを添加して、対照処置群を作製すること、
i i) サンプルの第 2 の部分をモノクローナル抗体と予め混合し、次いでタウモノマーを添加して、薬物処置群を作製すること、および
i i i) 対照処置群および薬物処置群の両方におけるシート構造形成の量を決定することを含み、ここで、対照処置群と比較して、薬物処置群におけるシート構造形成の量の減少は、サンプル中のタウ凝集体の存在を示す、
請求項 1 3 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 2】

サンプル中のタウ凝集体の存在を決定する方法もまた記載されている。該方法は、サンプルをモノクローナル抗体 2 F 1 1 (A T C C # P T A - 1 2 4 1 7 4、2 0 1 7 年 5 月 1 1 日寄託) に暴露すること、およびモノクローナル抗体 2 F 1 1 がサンプル中のタンパク質に結合するかどうかを決定することを含み、ここで、結合は、タウ凝集体の存在を示す。サンプルは、暴露工程の前に非変性電気泳動を用いて分離されてよく、分離されたタンパク質は、ウェスタン分析によりモノクローナル抗体 2 F 1 1 を用いてプローブ化され、ここで、1 以上の高分子量タンパク質の結合は、サンプル中の活性型 - シヌクレインオリゴマーの存在を示している。あるいは、非変性サンプルのドットプロットを、モノクローナル抗体 2 F 1 1 を用いてプローブ化することができ、モノクローナル抗体 2 F 1 1 のサンプルへの結合は、タウ凝集体の存在を示している。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0095】

本明細書では、シヌクレイノパチー、レビー小体により特徴付けられる病的状態、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、アルツハイマー病、孤発性アルツハイマー病または家族性アルツハイマー病、タウオパチー、神経原線維変化によって特徴付けられる疾患、アルツハイマー病、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨性認知症、嗜銀顆粒性認知症、原発性加齢関連タウオパチー、神経原線維変化型認知症、およびグリア細胞球状封入体タウオパチーと診断された対象において免疫応答を誘導する方法であって、該対象に、モノクローナル抗体2F11、2F11を含む多重特異性抗体、三重特異性抗体または二重特異性抗体、モノクローナル抗体2F11を含む医薬組成物、2F11を含む多重特異性抗体、三重特異性抗体または二重特異性抗体を含む医薬組成物、モノクローナル2F11を含むワクチン、あるいは2F11を含む多重特異性抗体、三重特異性抗体または二重特異性抗体を含むワクチンを投与することを含む方法もまた提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

シヌクレイノパチー、レビー小体により特徴付けられる病的状態、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、孤発性アルツハイマー病、家族性アルツハイマー病、タウオパチー、神経原線維変化、アルツハイマー病、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨性認知症、嗜銀顆粒性認知症、原発性加齢関連タウオパチー、神経原線維変化型認知症およびグリア細胞球状封入体タウオパチーを有すると診断された対象における免疫応答を誘導するための、モノクローナル抗体2F11、2F11を含む多重特異性抗体、三重特異性抗体または二重特異性抗体、2F11を含む医薬組成物、あるいは2F11を含む多重特異性抗体、三重特異性抗体または二重特異性抗体を含む医薬組成物の使用もまた記載されている。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

抗体はモノクローナル抗体であり得る。抗体は、非ヒト抗体、霊長動物化抗体、ヒト化抗体または完全ヒト抗体であり得る。非ヒト抗体をヒト化または霊長動物化する方法は、当技術分野で周知であり、例えば、げっ歯動物の相補性決定領域(CDR)もしくは他のアミノ酸配列またはヒト抗体のそれらの配列を置換することによる(例えば、Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988) and Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992), Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984); Morrison and Oi, Adv. Immunol., 44:65-92 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988); Padlan, Molec. Immun., 28:489-498 (1991); Padlan, Molec. Immun., 31(3):169-217 (1994); 各文献は引用によりその内容全体を本明細書中に包含させる)。本明細書で用いる用語“抗原結合ドメイン”は、抗原結合活性を有する任意の抗体誘導体または断片を意味する。いくつかの例では、抗原結合ドメインは、抗体軽鎖可変ド

メインおよび重鎖可変ドメイン（すなわち、V LおよびV Hドメイン）を含む。抗体断片および誘導体の限定されない例としては、F a b、F a b'、F (a b') 2、s c F v（すなわち、単鎖F v）、s c F v - F c、ミニボディ、ナノボディ、ダイアボディ、トリ（ア）ボディ、多重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体などが挙げられる。他の多くの抗体断片および誘導体が知られており、その多くの限定されない例が、Deyev and Lebedenko (2008, BioEssays 30:904-918、引用によりその内容全体を本明細書中に包含させる) に記載されている。方法または使用のいくつかの態様において、抗原結合ドメインは、F a b、F a b'、F (a b') 2、s c F v、s c F v - F c、ミニボディ、ナノボディ、ダイアボディまたはトリ（ア）ボディである。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0147

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0147】

オリゴマー結合2F11は容易に検出され、主に細胞表面に局在することが分かった。しかしながら、2F11は、-シヌクレインモノマーと免疫複合体を形成しなかった（データは示さず）。