

【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】平成22年11月18日 (2010.11.18)

【公表番号】特表2010-505415(P2010-505415A)

【公表日】平成22年2月25日 (2010.2.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-008

【出願番号】特願2009-531414(P2009-531414)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (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 15/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/473 (2006.01)

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 A

C 1 2 N 15/00 C

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/473

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 31/13

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16
G 0 1 N 33/53 D
G 0 1 N 33/543 5 8 1 A
C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月1日(2010.10.1)

【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】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片を含む、薬学的組成物であって、

該抗体が、 α -アミロイドタンパク質上の少なくとも1つの別個の結合部位を認識しかつ該結合部位に結合し、

該別個の結合部位が、抗体の結合に主に関与し以下からなる群より選択される少なくとも1つまたは少なくとも2つの連続するアミノ酸残基を含む、薬学的組成物：

(i) 配列番号：10内の-Lys-Leu-；

(ii) 配列番号：9内の-Phe-Phe-；

(iii) - His - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₄ - Phe - Phe - Xaa₅ - Xaa₆ - Asp - の配列内のHis：

式中、

Xaa₂が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

Xaa₆が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；ならびに

(iv) - His - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₄ - Phe - Phe - Xaa₅ - Xaa₆ - Asp - の配列内のAsp：

式中、

Xaa₂が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

Xaa₆が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基である。

【請求項 2】

前記の抗体または抗体断片が、(i)、(ii)、(iii) および (iv) からなる群より選択される α -アミロイドタンパク質上の少なくとも3つの結合部位を認識しかつ該結合部位に結合する、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域 (HCVR) のCDR2を表す配列番号：2、CDR3を表す配列番号：3、ならびに軽鎖可変領域 (LCVR) のCDR1を表す配列番号：4からなる配列の群より選択される少なくとも1つのCDR

を有する可変領域を含むヒト化抗体またはその断片を含む、薬学的組成物。

【請求項 4】

ヒト化抗体またはその断片が、
ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに
重鎖可変領域（HCVR）のCDR1を表す配列番号：1、CDR2を表す配列番号：2、CDR3を表す配列番号：3、軽鎖可変領域（LCVR）のCDR1を表す配列番号：4、CDR2を表す配列番号：5、およびCDR3を表す配列番号：6からなる群より選択される少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つまたは少なくとも5つのCDR
を有する可変領域を含み、
同じCDRが該抗体中に二度は存在し得ない、
請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

ヒト化抗体またはその断片が、
ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに
重鎖可変領域（HCVR）のCDR1を表す配列番号：1、CDR2を表す配列番号：2、およびCDR3を表す配列番号：3、ならびに軽鎖可変領域（LCVR）のCDR1を表す配列番号：4、CDR2を表す配列番号：5、およびCDR3を表す配列番号：6のアミノ酸配列を持つCDR
を有する可変領域を含む、請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片を含む薬学的組成物であって、
該抗体またはその断片のCDRが配列番号：1～6によって表され、かつ該抗体またはその断片がその完全な機能性を維持するように、CDRのうちの1つの少なくとも1つのアミノ酸を保存的置換によって変化させる、薬学的組成物。

【請求項 7】

配列番号：5に示す軽鎖可変領域（LCVR）のCDR2のアミノ酸配列内で、Kabat位置50のLysをArg、Gln、もしくはGluによって置き換え、かつ/またはKabat位置53のAsnをAla、Val、Leu、Ser、もしくはIleによって置き換える、請求項6記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

フレームワーク配列が、KABATサブグループV_KIIのヒト生殖系列V_K配列である、請求項3～7のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

フレームワーク配列が、KABATサブグループV_HIIIのヒト生殖系列V_H配列である、請求項3～7のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

ヒト化抗体がヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域を含む、薬学的組成物であって、

ヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置47のTrpを、Leu、ノルロイシン、Ile、Val、Met、Ala、およびPheからなる群より選択されるアミノ酸によって置き換え、かつ/または

配列番号：15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置94のArgを、SerおよびThrからなる群より選択されるアミノ酸によって置き換え、かつ/または

配列番号：12に示すヒト由来または霊長類由来の軽鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置87のTyrを、Phe、Leu、Val、Ile、およびAlaからなる群より選択されるアミノ酸によって置き換える、

請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

配列番号：15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置47のTrpを、LeuおよびIleからなる群より選択されるアミノ酸、とりわけLeuによって置き換え、かつ

配列番号：15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置94のArgを、Serによって置き換え、かつ

配列番号：12に示すヒト由来または霊長類由来の軽鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置87のTyrを、Pheによって置き換える、
請求項10記載の薬学的組成物。

【請求項12】

重鎖可変領域（HCVR）が、配列番号：15または配列番号：16のアミノ酸配列と90%、特に95%、または特に98%同一であるアミノ酸配列を有する、キメラ抗体もしくはその断片
を含む、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項13】

軽鎖可変領域（LCVR）が、配列番号：12または配列番号：13のアミノ酸配列と90%、特に95%、または特に98%同一であるアミノ酸配列を有する、キメラ抗体もしくはその断片
を含む、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項14】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片が、配列番号：13のヒト化軽鎖を含む、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項15】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片が、配列番号：14の軽鎖定常領域を含む、請求項14記載の薬学的組成物。

【請求項16】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片が、配列番号：15に示す配列と99%同一である重鎖可変領域を含む、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項17】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片が、配列番号：16の重鎖可変領域を含む、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項18】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片が、配列番号：17の重鎖定常領域をさらに含む、請求項17記載の薬学的組成物。

【請求項19】

重鎖定常領域のN末端のLysが除去されている、請求項15または18記載の薬学的組成物。

【請求項20】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片が、IgG1、IgG2、IgG3、または突然変異したIgG4を含むIgG4アイソタイプである、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項21】

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片が、配列番号：12に示す配列と99%同一である軽鎖可変領域を含む、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項22】

ヒト化抗体またはその断片が、請求項16記載の重鎖可変領域および請求項21記載の軽鎖可変領域を含む、請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項23】

アルツハイマー病（AD）、および例えば軽度の認知的機能障害（MCI）などの認知的記憶能力の喪失を特徴とする疾患または状態、レビー小体型認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血（オランダ型）；グアム・パーキンソン-認知症複合などの神経学的障害；ならびに進行性核上麻痺、多発性硬化症；クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、封入体筋炎（IBM）、成人発症型糖尿病；老人心アミロイドーシス；内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含むその他のものなどのアミロイド様タンパク質に基づくかまたはアミロイド様タンパク質と関連す

るその他の疾患を含むが、これらに限定されない疾患のような続発性アミロイドーシスおよび加齢に関係のあるアミロイドーシスを含む、アミロイド斑形成と関連する一群の疾患および障害であるアミロイドーシスの影響を処置または緩和するための医薬の調製用の、請求項1～22のいずれか一項記載の薬学的組成物の、使用。

【請求項24】

アルツハイマー病（AD）、および例えば軽度の認知的機能障害（MCI）などの認知的記憶能力の喪失を特徴とする疾患または状態、レビー小体型認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血（オランダ型）；グアム・パーキンソン-認知症複合などの神経学的障害；ならびに進行性核上麻痺、多発性硬化症；クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、封入体筋炎（IBM）、成人発症型糖尿病；老人心アミロイドーシス；内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含むその他のものなどのアミロイド様タンパク質に基づくかまたはアミロイド様タンパク質と関連するその他の疾患を含むが、これらに限定されない疾患のような続発性アミロイドーシスおよび加齢に関係のあるアミロイドーシスを含む、アミロイド斑形成と関連する一群の疾患および障害であるアミロイドーシスの影響の処置または緩和における使用のための、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項25】

アミロイド関連の疾患または状態がアルツハイマー病である、請求項23または24記載の薬学的組成物。

【請求項26】

アミロイド関連の疾患または状態が、軽度の認知的機能障害（MCI）および/または封入体筋炎（IBM）および/または血液脳関門の透過性の増加と関連する神経変性疾患である、請求項23または24記載の薬学的組成物。

【請求項27】

アミロイド関連の状態が、動物、哺乳動物またはヒトにおける認知的記憶能力の喪失を特徴とする、請求項23または24記載の薬学的組成物。

【請求項28】

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、哺乳動物またはヒトの処置が、

（a）認知的記憶能力の増加、または

（b）認知的記憶能力の完全な回復

をもたらす、請求項23または24記載の薬学的組成物。

【請求項29】

A オリゴマーへの曝露によるニューロンの変性を防止するための、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項30】

アルツハイマー病（AD）、および例えば軽度の認知的機能障害（MCI）などの認知的記憶能力の喪失を特徴とする疾患または状態、レビー小体型認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血（オランダ型）；グアム・パーキンソン-認知症複合などの神経学的障害；ならびに進行性核上麻痺、多発性硬化症；クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、封入体筋炎（IBM）、成人発症型糖尿病；老人心アミロイドーシス；内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含むその他のものなどのアミロイド様タンパク質に基づくかまたはアミロイド様タンパク質と関連するその他の疾患を含むが、これらに限定されない疾患のような続発性アミロイドーシスおよび加齢に関係のあるアミロイドーシスを含む、アミロイド斑形成と関連する一群の疾患および障害であるアミロイドーシスの影響の処置または緩和における使用のための、BBBを横断して抗体を輸送するための物理的方法、脂質に基づく方法、ならびに受容体およびチャネルに基づく方法と組み合わせた、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項31】

前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物による処置後に患者における最小限の残

存疾患をモニタリングするための方法であって、

- (a) アミロイドタンパク質のエピトープに結合する、本発明による、本明細書で記載した通りの抗体と、アミロイド抗原を含むことが疑われる試料を接触させる工程；
- (b) 該抗体をアミロイド抗原と結合させて免疫学的複合体を形成させる工程；
- (c) 該免疫学的複合体の形成を検出する工程；
- (d) 該免疫学的複合体の有無と試料におけるアミロイド抗原の有無を相関付ける工程、および

(e) 該免疫学的複合体の量を正常対照値と比較する工程を含み、正常対照値と比較した凝集体の量の増加によって、患者が依然として最小限の残存疾患に苦しんでいるということが示される、方法。

【請求項 3 2】

前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物によって処置されている患者の応答性を予測するための方法であって、

- (a) アミロイドタンパク質のエピトープに結合する、本発明による、本明細書で記載した通りの抗体と、アミロイド抗原を含むことが疑われる試料を接触させる工程；
- (b) 該抗体をアミロイド抗原と結合させて免疫学的複合体を形成させる工程；
- (c) 該免疫学的複合体の形成を検出する工程；
- (d) 該免疫学的複合体の有無と試料におけるアミロイド抗原の有無を相関付ける工程、および

(e) 処置の開始前後の該免疫学的複合体の量を比較する工程を含み、凝集体の量の減少によって、患者が処置に対して応答性であるという高い可能性を有するということが示される、方法。

【請求項 3 3】

以下のコア領域：

Val-	His-	His-	Gln-	Lys-	Leu-	Val-	Phe-	Phe-	Ala-	Glu-	Asp-	Val-	Gly-
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25

からなるA タンパク質のペプチド断片。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 0】

本発明の上記および他の目的、特徴および利点は、以下に開示する態様および添付する特許請求の範囲の詳細な記述を吟味することによって明らかになると考えられる。

[請求項1001]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも1つのエピトープに特異的に結合する、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片であって、

該エピトープが、抗体への結合に主に関与する少なくとも2つの連続するアミノ酸残基を含み、該少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が、以下のコア配列(配列番号:10):

Xaa₁ - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₃

の中に埋め込まれた-Lys-Leu-であり、

式中、

Xaa₁が、His、Asn、Gln、Lys、およびArgからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₂が、AsnおよびGlnからなる群より選択されるアミノ酸であり；かつ

Xaa₃が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleからなる群より選択されるアミノ酸である、

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1002]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも1つのエピトープに特異的に結合する、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片であって、

該エピトープが、抗体への結合に主に関与する少なくとも2つの連続するアミノ酸残基を含み、該少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が、以下のコア配列(配列番号:9):

Xaa₃ - Phe - Phe - Xaa₄ - Xaa₅ - Xaa₆

の中に埋め込まれた-Phe-Phe-であり、

式中、

Xaa₃が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleからなる群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleからなる群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、GluおよびAspからなる群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

Xaa₆が、GluおよびAspからなる群より選択されるアミノ酸残基である、

キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1003]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも2つのエピトープに特異的に結合する、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片であって、

該少なくとも2つのエピトープが各々、抗体の結合に主に関与する少なくとも2つの連続するアミノ酸残基を含み、該少なくとも2つの連続するアミノ酸が、抗体結合に関与しないかまたは該連続するアミノ酸残基よりも顕著に小さい程度に関与する少なくとも1つのアミノ酸残基によって隔てられており、該連続するアミノ酸残基がそれぞれ以下のコア配列：

Xaa₁ - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₃ - Phe - Phe - Xaa₄ - Xaa₅ - Xaa₆

の中に埋め込まれた-Phe-Phe-および-Lys-Leu-であり、

式中、

Xaa₁が、His、Asn、Gln、Lys、およびArgからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₂が、AsnおよびGlnからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₃が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₅が、GluおよびAspからなる群より選択されるアミノ酸であり；かつ

Xaa₆が、GluおよびAspからなる群より選択されるアミノ酸である、

請求項1001または1002記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1004]

Xaa₁が、HisおよびArgからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₂が、AsnおよびGlnからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₃が、ValおよびLeuからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₄が、AlaおよびValからなる群より選択されるアミノ酸であり；

Xaa₅が、GluおよびAspからなる群より選択されるアミノ酸であり；かつ

Xaa₆が、GluおよびAspからなる群より選択されるアミノ酸である、

請求項1001～1003のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1005]

Xaa₁がHisであり；

Xaa₂がGlnであり；

Xaa₃がValであり；

Xaa₄がAlaであり；

Xaa₅がGluであり；かつ

Xaa₆がAspである、

請求項1004記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1006]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも2つのエピトープに特異的に結合する、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片であって、

前記少なくとも2つのエピトープが、それぞれ、- Phe -Phe - および - Lys - Leu - である抗体の結合に主に関与する少なくとも2つの連続するアミノ酸残基を各々含み、かつ
少なくとも2つの別個の結合部位がそれぞれ、配列番号:7に示すアミノ酸配列-Val - Phe - Phe - Ala - Glu - Asp -および配列番号:8に示すアミノ酸配列His - Gln - Lys - Leu - Val -を示す、

請求項1001～1005のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1007]

可変領域中に非ヒト起源の少なくとも1つのCDRおよび1つまたは複数のヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに任意で、ヒトまたは霊長類が源の抗体に由来する定常領域を含む、ヒト化抗体またはその断片であって、

-アミロイドタンパク質、 -アミロイド単量体ペプチド、複数の -アミロイド単量体単位を含む重合体可溶性アミロイドペプチド、 -アミロイドの繊維、フィブリル、またはフィラメント、および孤立しているかまたは -アミロイド斑の一部としての -アミロイド重合体ペプチドに、以下のアミノ酸配列(配列番号:11):

Xaa₁ - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₃ - Phe - Phe- Xaa₄ - Xaa₅ - Xaa₆

を含むエピトープにおいて特異的に結合することができ、

式中、

Xaa₁が、His、Asn、Glnからなる群より選択されるアミノ酸残基、特にHisであり；

Xaa₂が、AsnおよびGlnからなる群より選択されるアミノ酸残基、特にGlnであり；かつ

Xaa₃が、Val、Leu、およびIleからなる群より選択されるアミノ酸残基、特にValであり；

Xaa₄が、AlaおよびValからなる群より選択されるアミノ酸残基、特にAlaであり；

Xaa₅が、GluおよびAspからなる群より選択されるアミノ酸残基、特にGluであり；かつ

Xaa₆が、GluおよびAspからなる群より選択されるアミノ酸残基、特にAspである、

ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1008]

非ヒト起源のCDRが、エピトープを含まない抗原断片に対して作製されたドナー抗体から得られる、請求項1001～1007のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1009]

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR2を表す配列番号:2およびCDR3を表す配列番号:3、ならびに軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ、少なくとも1つのCDR

を有する可変領域を含む、ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1010]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来の重鎖フレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR2を表す配列番号:2およびCDR3を表す配列番号:3からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ、少なくとも1つのCDR

を有する重鎖可変領域を含む、請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1011]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来の軽鎖フレームワーク領域、および

軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4のアミノ酸配列を持つ1つのCDR

を有する軽鎖可変領域を含む、請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1012]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表す配列番号:3、ならびに軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ、少なくとも2つのCDR

を有する可変領域を含む、請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1013]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来の重鎖フレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表す配列番号:3からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ、少なくとも2つのCDRを有する重鎖可変領域を含み、

同じCDRが該抗体中に二度は存在し得ない、

請求項1012記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1014]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来の軽鎖フレームワーク領域、ならびに

軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ、少なくとも2つのCDRを有する軽鎖可変領域を含むヒト化抗体であって、同じCDRが該抗体中に二度は存在し得ない、

請求項1012記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1015]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来の重鎖フレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表す配列番号:3のアミノ酸配列を特に示した順序で持つCDR

を有する重鎖可変領域を含む、請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1016]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来の軽鎖フレームワーク領域、ならびに

軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6のアミノ酸配列を特に示した順序で持つCDR

を有する軽鎖可変領域を含む、請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1017]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表す配列番号:3、ならびに軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ、少なくとも3つのCDR

を有する可変領域を含み、

同じCDRが該抗体中に二度は存在し得ない、

請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1018]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表

す配列番号:3、ならびに軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ、少なくとも4つのCDRを有する可変領域を含み、

同じCDRが該抗体中に二度は存在し得ない、請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1019]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表す配列番号:3、ならびに軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ、少なくとも5つのCDR

を有する可変領域を含むヒト化抗体であって、同じCDRが該抗体中に二度は存在し得ない、請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1020]

ヒト化抗体が、

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、ならびに

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表す配列番号:3、ならびに軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6のアミノ酸配列を持つCDR

を有する可変領域を含む、請求項1009記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1021]

少なくとも1つのCDRが、重鎖可変領域(HCVR)のCDR2を表す配列番号:2のアミノ酸配列を持つCDRである、請求項1010記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1022]

少なくとも1つのCDRが、重鎖可変領域(HCVR)のCDR3を表す配列番号:3のアミノ酸配列を持つCDRである、請求項1010記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1023]

少なくとも2つのCDRが、重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1およびCDR2を表す配列番号:2のアミノ酸配列を持つCDRである、請求項1013記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1024]

少なくとも2つのCDRが、重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1およびCDR3を表す配列番号:3のアミノ酸配列を持つCDRである、請求項1013記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1025]

少なくとも2つのCDRが、重鎖可変領域(HCVR)のCDR2を表す配列番号:2およびCDR3を表す配列番号:3のアミノ酸配列を持つCDRである、請求項1013記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1026]

少なくとも2つのCDRが、軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4およびCDR2を表す配列番号:5のアミノ酸配列を持つCDRである、請求項1014記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1027]

少なくとも2つのCDRが、軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4およびCDR3を表す配列番号:6のアミノ酸配列を持つCDRである、請求項1014記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1028]

少なくとも2つのCDRが、請求項1023～1027のいずれか一項記載のCDRの群より選択される

、請求項1012記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1029]

ヒト起源または霊長類起源の軽鎖および/または重鎖の定常領域を含む、請求項1009～1028のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1030]

抗体がその完全な機能性を維持するように、配列番号:1～6に示す軽鎖および重鎖のCDR領域のアミノ酸のうちの少なくとも1つを、保存的置換によって変化させる、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1031]

配列番号:5に示す軽鎖可変領域(LCVR)のCDR2のアミノ酸配列内で、Kabat位置50のLysをArg、Gln、もしくはGluによって、特にArgによって置き換え、かつ/またはKabat位置53のAsnをAla、Val、Leu、Ser、およびIle;とりわけSerによって置き換える、請求項1030記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1032]

フレームワーク配列が、KABATサブグループV_KIIのヒト生殖系列V_K配列である、請求項1009～1031のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1033]

フレームワーク配列が、KABATサブグループV_HIIIのヒト生殖系列V_H配列である、請求項1009～1031のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1034]

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域のアミノ酸のうちの少なくとも1つを、マウスのヒト化抗体ACI-01-Ab7C2の対応する領域由来のアミノ酸に対する置換またはそれに対する保存的置換によって変化させる、請求項1001～1033のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1035]

ヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置47のTrpを、Leu、ノルロイシン、Ile、Val、Met、Ala、およびPheからなる群より選択されるアミノ酸によって置き換える、請求項1034記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1036]

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置94のArgを、SerおよびThrからなる群より選択されるアミノ酸、とりわけSerによって置き換える、請求項1034記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1037]

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置47のTrpを、Leu、ノルロイシン、Ile、Val、Met、Ala、およびPheからなる群より選択されるアミノ酸、特にLeuおよびIle、とりわけLeuによって置き換え、かつ

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置94のArgを、SerおよびThrからなる群より選択されるアミノ酸、とりわけSerによって置き換える、請求項1034記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1038]

配列番号:12に示すヒト由来または霊長類由来の軽鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置87のTyrを、Phe、Leu、Val、Ile、およびAlaからなる群より選択されるアミノ酸によって、特にLeuおよびPheによって、とりわけPheによって置き換える、請求項1034記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1039]

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置47のTrpを、Leu、ノルロイシン、Ile、Val、Met、Ala、およびPheからなる群より選択されるアミノ酸、特にLeuおよびIle、とりわけLeuによって置き換え、かつ

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置94のArgを、SerおよびThrからなる群より選択されるアミノ酸、とりわけSerに

よって置き換え、かつ

配列番号:12に示すヒト由来または霊長類由来の軽鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置87のTyrを、Phe、Leu、Val、Ile、およびAlaからなる群より選択されるアミノ酸によって、特にLeuおよびPheによって、とりわけPheによって置き換える、請求項1034記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1040]

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置47のTrpを、Leu、ノルロイシン、Ile、Val、Met、Ala、およびPheからなる群より選択されるアミノ酸、特にLeuおよびIle、とりわけLeuによって置き換える、請求項1035記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1041]

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置94のArgを、SerおよびThrからなる群より選択されるアミノ酸によって、とりわけSerによって置き換える、請求項1036記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1042]

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置47のTrpを、LeuおよびIleからなる群より選択されるアミノ酸、とりわけLeuによって置き換える、請求項1037記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1043]

配列番号:12に示すヒト由来または霊長類由来の軽鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置87のTyrを、Pheによって置き換える、請求項1038記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1044]

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置47のTrpを、LeuおよびIleからなる群より選択されるアミノ酸、とりわけLeuによって置き換え、かつ

配列番号:15に示すヒト由来または霊長類由来の重鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置94のArgをSerによって置き換え、かつ

配列番号:12に示すヒト由来または霊長類由来の軽鎖可変領域のフレームワーク領域中のKabat位置87のTyrをPheによって置き換える、請求項1039記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1045]

重鎖可変領域(HCVR)が、それぞれ配列番号:15および16に示す配列と90%、特に95%、より特には98%同一であるアミノ酸配列を有する、請求項1001~1044のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその抗体の断片。

[請求項1046]

軽鎖可変領域(LCVR)が、それぞれ配列番号:12および13に示す配列と90%、特に95%、より特には98%同一であるアミノ酸配列を有する、請求項1001~1044のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1047]

重鎖可変領域(HCVR)のCDR領域のうちの少なくとも2つ、とりわけ3つが、配列番号:1~3に示す対応するCDR領域と90%、特に95%、より特には98%同一であるアミノ酸配列を有する、請求項1001~1044のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1048]

軽鎖可変領域(LCVR)のCDR領域のうちの少なくとも2つ、とりわけ3つが、配列番号:4~6に示す対応するCDR領域と90%、特に95%、より特には98%同一であるアミノ酸配列を有する、請求項1001~1044のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1049]

配列番号:13の軽鎖可変領域を含む、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1050]

配列番号:14の軽鎖定常領域をさらに含む、請求項1049記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1051]

配列番号:13の軽鎖可変領域および配列番号:14の軽鎖定常領域を含む、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1052]

配列番号:16の重鎖可変領域を含む、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1053]

配列番号:17の重鎖定常領域をさらに含む、請求項1052記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1054]

配列番号:16の重鎖可変領域および配列番号:17の重鎖定常領域を含む、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1055]

重鎖定常領域のN末端のLysが除去されている、請求項1050、1051、1053、および1054のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1056]

抗体が、IgG1、IgG2、IgG3、または突然変異したIgG4を含むIgG4アイソタイプ、特にIgG₄アイソタイプである、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1057]

高度の立体構造感受性(conformational sensitivity)と特に組み合わせさせた、凝集阻害特性と脱凝集特性の両方を示すという点で、抗体が二重に効果的(bi-effective)である、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1058]

アミロイド単量体および/または重合体の可溶性アミロイドペプチドと、特に例えば、A₁₋₃₉単量体ペプチド1-39;1-40、1-41、もしくは1-42などのA₁₋₄₂-アミロイド単量体ペプチド、および/または複数の該A₁₋₄₂単量体単位を含む重合体可溶性A₁₋₄₂-アミロイドペプチドと、とりわけA₁₋₄₂単量体および/または複数の該A₁₋₄₂単量体単位を含むA₁₋₄₂重合体の可溶性アミロイドペプチドとコインキュベーションすると、抗体が、A₁₋₄₂単量体の高分子重合体のフィブリルまたはフィラメントへの凝集を阻害し、かつ

A₁₋₄₂単量体ペプチド、特に例えば、A₁₋₃₉単量体ペプチド1-39;1-40、1-41、または1-42などのA₁₋₄₂-アミロイド単量体ペプチド、とりわけA₁₋₄₂単量体ペプチドの凝集によって形成された前形成された高分子重合体アミロイドのフィブリルまたはフィラメントとコインキュベーションすると、抗体が、前形成された重合体のフィブリルまたはフィラメントをさらに脱凝集させることができる、

前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1059]

抗体が哺乳動物脳、特にヒト脳中に凝集したA₁₋₄₂に実質的に結合する、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1060]

抗体が哺乳動物脳、特にヒト脳中のA₁₋₄₂斑負荷を低下させる、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1061]

請求項1001~1060のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

[請求項1062]

重鎖可変領域(HCVR)の相補性決定領域(CDR)2および3を表す配列番号:2および3を含む抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

[請求項1063]

軽鎖可変領域(LCVR)の相補性決定領域(CDR)1を表す配列番号:4を含む抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

[請求項1064]

配列番号:18および配列番号:19に示すヌクレオチド配列を含む、請求項1062記載の核酸分子。

[請求項1065]

配列番号:20に示すヌクレオチド配列を含む、請求項1063記載の核酸分子。

[請求項1066]

配列番号:22の軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子。

[請求項1067]

配列番号:22の軽鎖可変領域および配列番号:23の軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

[請求項1068]

配列番号:25の重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子。

[請求項1069]

配列番号:25の重鎖可変領域および配列番号:26の重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

[請求項1070]

請求項1060～1069のいずれか一項記載のヌクレオチド配列を含む発現ベクター。

[請求項1071]

請求項1060～1068のいずれか一項記載のヌクレオチド配列を含む発現ベクターまたは請求項1070記載の発現ベクターを含む、細胞。

[請求項1072]

治療的有効量の任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含む請求項1001～1060のいずれか一項記載の抗体を含む、組成物。

[請求項1073]

薬学的に許容される担体を任意でさらに含む薬学的組成物である、請求項1072記載の組成物。

[請求項1074]

治療的有効量の抗体を含む、請求項1072～1073のいずれか一項記載の組成物。

[請求項1075]

治療的有効量の任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含む請求項1001～1060のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片、ならびに任意で、さらなる生物活性物質および/または薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または賦形剤を含む、混合物。

[請求項1076]

さらなる生物活性物質が、アルツハイマー病に關与するA β タンパク質などのアミロイドまたはアミロイド様タンパク質と関連する一群の疾患および障害であるアミロイドーシスの処置で用いられる化合物である、請求項1075記載の混合物。

[請求項1077]

本発明による抗体ならびに、任意で薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または賦形剤と共に、酸化ストレスに対する化合物、抗アポトーシス性化合物、金属キレート剤、ピレンゼピンおよび代謝物などのDNA修復の阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)、1,3-プロパンジルスルホネート(1,3PDS)、 α -セクレターゼ活性化剤、 α -および β -セクレターゼ阻害剤、タウタンパク質、神経伝達物質、 β -シート破壊剤(breaker)、アミロイド β を除去する/枯渇させる細胞成分の誘引剤、ピログルタミン酸化したアミ

ロイド 3-42を含むN末端切断型アミロイド の阻害剤、抗炎症分子、またはタクリン、リバスチグミン、ドネペジル、および/もしくはガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)、M1アゴニスト、ならびに任意のアミロイドもしくはタウの修飾薬物を含むその他の薬物、ならびに栄養補給剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む、請求項1076記載の混合物。

[請求項1078]

化合物がコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)である、請求項1077記載の混合物。

[請求項1079]

化合物が、タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミン、ナイアシン、およびメマンチンからなる群より選択される化合物である、請求項1075～1077のいずれか一項記載の混合物。

[請求項1080]

治療的有効量の抗体および/または生物活性物質を含む、請求項1075～1079のいずれか一項記載の混合物。

[請求項1081]

アルツハイマー病(AD)、レビー小体型認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型);グアム・パーキンソン-認知症複合などの神経学的障害;ならびに進行性核上麻痺、多発性硬化症;クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、成人発症型糖尿病;老人心アミロイドーシス;内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含むその他のものなどのアミロイド様タンパク質に基づくかまたはアミロイド様タンパク質と関連するその他の疾患を含むが、これらに限定されない疾患のような続発性アミロイドーシスおよび加齢に係のあるアミロイドーシスを含む、アミロイド斑形成と関連する一群の疾患および障害であるアミロイドーシスの影響を処置または緩和するための医薬の調製用の、キメラ抗体もしくはその断片、またはヒト化抗体もしくはその断片、および/または請求項1001～1060のいずれか一項記載のその機能性部分、および/または請求項1072～1074のいずれか一項記載の薬学的組成物、または請求項1075～1080のいずれか一項記載の混合物の、使用。

[請求項1082]

アミロイド関連の疾患または状態がアルツハイマー病である、請求項1081記載の使用。

[請求項1083]

アミロイド関連の状態が、動物、特に哺乳動物またはヒトにおける認知的記憶能力の喪失を特徴とする、請求項1081記載の使用。

[請求項1084]

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、特に哺乳動物またはヒトの処置が、認知的記憶能力の増加をもたらす、請求項1081記載の使用。

[請求項1085]

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、特に哺乳動物またはヒトの処置が、認知的記憶能力の完全な回復をもたらす、請求項1081記載の使用。

[請求項1086]

アルツハイマー病(AD)、レビー小体型認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型);グアム・パーキンソン-認知症複合などの神経学的障害;ならびに、進行性核上麻痺、多発性硬化症;クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、成人発症型糖尿病;老人心アミロイドーシス;内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含むその他のものなどのアミロイド様タンパク質に基づくかまたはアミロイド様タンパク質と関連するその他の疾患も含むが、これらに限定されない疾患のような続発性アミロイドーシスおよび加齢に係のあるアミロイドーシスを含む、アミロイド斑形成と関連する一群の疾患および障害である、アミロイドーシスの影響を防止するか、処置するか、または緩和する方法で使用するための、請求項1072～1074のい

いずれか一項記載の薬学的組成物または請求項1075～1080のいずれか一項記載の混合物の調製のための方法であって、

本発明の抗体を薬学的に許容される形態で製剤化する工程を含む、方法。

[請求項1087]

抗体が組成物中に治療的有効量で含まれる、請求項1086記載の方法。

[請求項1088]

アミロイド関連の疾患または状態がアルツハイマー病である、請求項1086記載の方法。

[請求項1089]

アミロイド関連の状態が、動物、特に哺乳動物またはヒトにおける認知的記憶能力の喪失を特徴とする、請求項1086記載の方法。

[請求項1090]

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、特に哺乳動物またはヒトの処置が、認知的記憶能力の増加をもたらす、請求項1086記載の方法。

[請求項1091]

アミロイド関連の状態が、動物、特に哺乳動物またはヒトにおける認知的記憶能力を損なうことを特徴とする、請求項1086記載の方法。

[請求項1092]

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、特に哺乳動物またはヒトの処置が、認知的記憶能力の逆転および、特に、認知的記憶能力の完全な回復をもたらす、請求項1086記載の方法。

[請求項1093]

アルツハイマー病(AD)、レビー小体型認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型);グアム・パーキンソン-認知症複合などの神経学的障害;ならびに、進行性核上麻痺、多発性硬化症;クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、成人発症型糖尿病;老人心アミロイドーシス;内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含むその他のものなどのアミロイド様タンパク質に基づくかまたはアミロイド様タンパク質と関連するその他の疾患も含むが、これらに限定されない疾患のような続発性アミロイドーシスおよび加齢に係のあるアミロイドーシスを含む、アミロイド斑形成と関連する一群の疾患および障害である、アミロイドーシスの影響を、請求項1001～1060のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片、および/あるいはその機能性部分、ならびに/あるいは請求項1072～1074のいずれか一項記載の薬学的組成物、あるいは請求項1075～1080のいずれか一項記載の混合物をそのような障害によって冒された動物またはヒトに投与することによって、防止するか、処置するか、または緩和する方法であって、

前記抗体を治療的有効量で投与する工程を含む、方法。

[請求項1094]

アミロイド関連の疾患または状態がアルツハイマー病である、請求項1093記載の方法。

[請求項1095]

アミロイド関連の状態が、動物、特に哺乳動物またはヒトにおける認知的記憶能力の喪失を特徴とする、請求項1093記載の方法。

[請求項1096]

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、特に哺乳動物またはヒトの処置が、認知的記憶能力の保持の増加をもたらす、請求項1093記載の方法。

[請求項1097]

アミロイド関連の状態が、動物、特に哺乳動物またはヒトにおける認知的記憶能力を損なうことを特徴とする、請求項1093記載の方法。

[請求項1098]

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、特に

哺乳動物またはヒトの処置が、認知的記憶能力の完全な回復をもたらす、請求項1093記載の方法。

[請求項1099]

患者におけるアミロイド関連の疾患または状態の診断の方法であって、

(a) アミロイドタンパク質を含むことが疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、請求項1001～1060のいずれか一項記載の抗体と接触させる工程；

(b) 該抗体をアミロイドタンパク質に結合させる工程；

(c) 該タンパク質に結合した抗体を検出する工程；および

(d) 抗体結合の有無と、試料または特定の身体部分もしくは部位におけるアミロイドタンパク質の有無とを相関付ける工程

を含む、方法。

[請求項1100]

組織および/または体液中のアミロイド形成的な斑負荷の程度を決定する方法であって、

(a) 調査中の組織および/または体液を代表する試料を得る工程；

(b) 請求項1001～1060のいずれか一項記載の抗体を用いて、アミロイドタンパク質の存在について該試料を検査する工程；

(c) 該タンパク質に結合した抗体の量を決定する工程；ならびに

(d) 該組織および/または体液中の斑負荷を計算する工程

を含む、方法。

[請求項1101]

請求項1001～1060のいずれか一項記載の抗体を含む、アミロイドに関連する疾患および状態の検出および診断のための検査キット。

[請求項1102]

本発明による1つまたは複数の抗体を入れた容器、および

免疫学的複合体の有無がアミロイドタンパク質の有無と相関するように、アミロイドタンパク質に結合させて免疫学的複合体を形成させかつ該免疫学的複合体の形成を検出する目的のために抗体を用いるための、取扱説明書

を含む、請求項1101記載の検査キット。

[請求項1103]

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、および

軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4のアミノ酸配列を持つ少なくとも1つのCDRを含む、軽鎖可変領域(LCVR)。

[請求項1104]

ヒト由来または霊長類由来のフレームワーク領域、および

重鎖可変領域(HCVR)のCDR2を表す配列番号:2およびCDR3を表す配列番号:3からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ少なくとも1つのCDRを含む、重鎖可変領域(HCVR)。

[請求項1105]

ヒト由来または霊長類由来の重鎖フレームワーク領域、および

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表す配列番号:3からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ少なくとも2つのCDRを含む、重鎖可変領域(HCVR)。

[請求項1106]

ヒト由来または霊長類由来の軽鎖フレームワーク領域、および

軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6からなる配列の群より選択されるアミノ酸配列を持つ少なくとも2つのCDRを含む、軽鎖可変領域(LCVR)。

[請求項1107]

ヒト由来または霊長類由来の重鎖フレームワーク領域、および

重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号:1、CDR2を表す配列番号:2、およびCDR3を表

す配列番号:3のアミノ酸配列を特に上記で示した順序で持つCDRを含む、重鎖可変領域(HCVR)。

[請求項1108]

組み込まれたヒト由来または霊長類由来の軽鎖フレームワーク領域、および軽鎖可変領域(LCVR)の、CDR1を表す配列番号:4、CDR2を表す配列番号:5、およびCDR3を表す配列番号:6のアミノ酸配列を特に上記で示した順序で持つCDRを含む、軽鎖可変領域(LCVR)。

[請求項1109]

配列番号:12の軽鎖可変領域(LCVR)。

[請求項1110]

配列番号:12の軽鎖可変領域(LCVR)を含む、ヒト化抗体またはその断片を提供する。

[請求項1111]

配列番号:13に示すシグナル配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)。

[請求項1112]

配列番号:13に示すシグナル配列を含む完全な軽鎖可変領域(LCVR)を含む、ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1113]

配列番号:12の軽鎖可変領域(LCVR)および配列番号:14の軽鎖定常領域を含む、ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1114]

配列番号:13の完全な軽鎖可変領域(LCVR)および配列番号:14の軽鎖定常領域を含む、ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1115]

配列番号:15の重鎖可変領域(HCVR)。

[請求項1116]

配列番号:15の重鎖可変領域(HCVR)を含む、ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1117]

配列番号:16に示すシグナル配列を含む重鎖可変領域(HCVR)。

[請求項1118]

配列番号:16に示すシグナル配列を含む完全な重鎖可変領域(HCVR)を含む、ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1119]

配列番号:15の重鎖可変領域(HCVR)および配列番号:17の重鎖定常領域を含む、ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1120]

配列番号:16の重鎖可変領域(HCVR)および配列番号:17の重鎖定常領域を含む、ヒト化抗体またはその断片。

[請求項1121]

抗体が、A 単量体に実質的に結合するが、好ましくは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)との顕著な交差反応性を少しも示さない、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1122]

少なくとも約 1×10^{-7} M~少なくとも約 1×10^{-12} Mの、特に少なくとも約 1×10^{-8} M~少なくとも約 1×10^{-11} Mの、より特には少なくとも約 1×10^{-8} M~少なくとも約 1×10^{-10} Mの、さらにより特には少なくとも約 1×10^{-8} M~少なくとも約 5×10^{-8} Mの範囲の K_D によって表される結合親和性でA 単量体に結合するが、好ましくは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)との顕著な交差反応性を少しも示さない、請求項1122記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1123]

抗体が、A の繊維、フィブリル、またはフィラメントに実質的に結合するが、好ましく

は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)との顕著な交差反応性を少しも示さない、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1124]

少なくとも約 1×10^{-7} M～少なくとも約 1×10^{-12} Mの、特に少なくとも約 1×10^{-8} M～少なくとも約 1×10^{-11} Mの、より特には少なくとも約 1×10^{-9} M～少なくとも約 1×10^{-10} Mの、さらにより特には少なくとも約 2×10^{-9} M～少なくとも約 8×10^{-9} Mの範囲内の K_D によって表される結合親和性でA 繊維、フィブリル、またはフィラメントに結合するが、好ましくは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)との顕著な交差反応性を少しも示さない、請求項1123記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1125]

抗体が、可溶性重合体アミロイド に実質的に結合するが、好ましくは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)との顕著な交差反応性を少しも示さない、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1126]

抗体が、A 単量体、および/もしくはA の繊維、フィブリル、もしくはフィラメント、および/または可溶性重合体アミロイド に実質的に結合するが、好ましくは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)との顕著な交差反応性を少しも示さない、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1127]

結合親和性が昇順に増加する、請求項1126記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1128]

A 繊維、フィブリル、またはフィラメントに対して、A 単量体に対する結合親和性よりも少なくとも10倍、特に少なくとも15倍、より特には少なくとも20倍、とりわけ少なくとも25倍高い結合親和性を示す、請求項1127記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1129]

抗体が、哺乳動物の、特にヒトの脳内のA 斑を含む凝集したA に実質的に結合するが、好ましくはアミロイド前駆体タンパク質(APP)との顕著な交差反応性を少しも示さない、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1130]

抗体が、哺乳動物の、特にヒトの脳内のA 単量体を含む可溶性の繊維に実質的に結合するが、好ましくはアミロイド前駆体タンパク質(APP)との顕著な交差反応性を少しも示さない、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1131]

立体構造の変換を誘導することで繊維を可溶性の重合体形態および単量体形態まで脱凝集させ、かつ組織および/または体液中、特に脳内の、脱凝集および可溶化したA 形態に結合しかつ該A 形態を安定化することによって、その可溶性の状態のA と凝集した状態のA との間の平衡をその可溶性の形態へと移動させることができる、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1132]

-ヘリックスおよび/またはランダムコイル立体構造、特にランダムコイル立体構造、さらにより特には分子中の所与の場所における、とりわけA タンパク質のTyr 10およびVal 12の環境におけるランダムコイル立体構造への -シート立体構造の転移を誘導することができる抗体またはその断片であって、

-シート立体構造を代償にしたランダムコイル立体構造の増加、および前形成された高分子重合体アミロイドのフィブリルまたはフィラメントの向上した可溶化をもたらす、請

請求項1131記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1133]

-シート立体構造の減少が、緩衝剤中でインキュベートしたそれぞれの前形成されたアミロイド重合体のフィブリルまたはフィラメント(対照)と比較して、少なくとも30%、特に少なくとも35%、およびより特には少なくとも40%、およびそれより多くにまで達する、請求項1132記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1134]

単量体形態を含む、重合体でかつあまり凝集していない可溶性のA タンパク質種に実質的に結合し、したがってこれらのA タンパク質種の末梢での除去および異化を改変しかつそれらの毒性作用を低下させる、請求項1131記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1135]

マウスドナー抗体から、特にマウス抗体ACI-01-Ab7C2から得られる少なくとも1つ、特に2つ、およびより特には3つのCDR領域を組み入れた少なくとも1つの軽鎖もしくはその断片または少なくとも1つの重鎖もしくはその断片を含むヒト化抗体またはその断片であって

A 抗原に対して、マウスドナー抗体の親和性よりも少なくとも5倍、特に少なくとも8倍、より特には少なくとも10倍、とりわけ少なくとも15倍高い親和性を有する、前記請求項のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1136]

ヒト化抗体またはその断片が、脳内の凝集したアミロイド と必ずしも結合するわけではない、請求項1083～1085のいずれか一項記載の使用。

[請求項1137]

ヒト化抗体またはその断片が、脳内の凝集したアミロイド と必ずしも結合するわけではない、請求項1089～1091のいずれか一項記載の方法。

[請求項1138]

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、特に哺乳動物またはヒトの処置が、認知的記憶能力の保持をもたらす、請求項1081記載の使用。

[請求項1139]

認知的記憶能力の喪失を特徴とするアミロイド関連の状態に苦しんでいる、動物、特に哺乳動物またはヒトの処置が、認知的記憶能力の保持をもたらす、請求項1086記載の方法。

[請求項1140]

可溶性の状態のA と凝集した状態のA との間の平衡をその可溶性の形態へと移動させることができる、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1141]

繊維を可溶性の重合体形態および単量体形態まで脱凝集させることによって、可溶性の状態のA と凝集した状態のA との間の平衡をその可溶性の形態へと移動させることができる、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1142]

ヒト組織および/または体液中、特に脳内のA には実質的に結合しないが、立体構造の変換を誘導することで繊維を可溶性の重合体形態および単量体形態まで脱凝集させ、かつ組織および/または体液中、特に脳内の、脱凝集および可溶化したA 形態に結合しかつ該A 形態を安定化することによって、その可溶性の状態のA と凝集した状態のA との間の平衡をその可溶性の形態へと移動させることができる、前記請求項のいずれか一項記載のキメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片。

[請求項1143]

マウス抗体の結合親和性よりも少なくとも5倍、10倍、特に少なくとも15倍、より特には少なくとも20倍、とりわけ少なくとも100倍高い結合親和性を示す、前記請求項のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1144]

抗体またはその断片の親和性、特異性、および安定性がグリコシル化プロファイルの変化によって改変されている、前記請求項のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1145]

配列番号:27に挙げた可変領域を含む抗体、またはその変異体。

[請求項1146]

請求項1145記載の抗体を発現する細胞株。

[請求項1147]

配列番号:29に挙げた可変領域を含む抗体遺伝子、またはその変異体。

[請求項1148]

請求項1147記載の抗体を発現する細胞株。

[請求項1149]

hC2抗体を前形成された -アミロイド繊維と相互作用させる工程を含む、前形成された -アミロイド繊維を脱凝集させるための方法。

[請求項1150]

A 誘導性の分解からニューロンを保護する、前記請求項のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片。

[請求項1151]

前記請求項のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片の有効量で、ニューロンを処置する工程を含む、A 誘導性のニューロン分解を防止する方法。

[請求項1152]

A オリゴマーへの曝露によるニューロンの変性を防止するための医薬の調製用の、前記請求項のいずれか一項記載のヒト化抗体またはその断片の使用。

[請求項1153]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも1つの別個の結合部位、特に少なくとも2つの別個の結合部位を認識しかつ該結合部位に結合する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含むモノクローナル抗体であって、

該少なくとも1つまたは少なくとも2つの別個の結合部位が、抗体の結合に主に関与する、少なくとも1つのアミノ酸残基および少なくとも2つの連続するアミノ酸残基をそれぞれ含み、本発明の具体的な態様において、第一の別個の結合部位を構成する少なくとも1つの残基が、以下のコア配列:

- Xaa₁ - Xaa₂ - Xaa₃ - Leu - Xaa₄ - Phe - Phe - Xaa₅ - Xaa₆ - Xaa₇ -

の中に埋め込まれたLeuであり、第二の別個の結合部位を構成する、少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が、該コア配列中に埋め込まれた-Phe-Phe-であり、

式中、

Xaa₁が、His、Asn、Gln、Lys、およびArgを含む群より選択されるアミノ酸残基であり;

Xaa₂が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり;

Xaa₃が、Lys、His、Asn、Gln、およびArgを含む群より選択されるアミノ酸残基であり;

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり;

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり;

Xaa₆が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり;

Xaa₇が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基である、

モノクローナル抗体。

[請求項1154]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも1つの別個の結合部位、特に少なくとも2つの別

個の結合部位、より特には少なくとも3つの別個の結合部位を認識しかつ該結合部位に結合する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含むモノクローナル抗体であって、

該別個の結合部位が、抗体の結合に主に関与する、少なくとも1つおよび少なくとも2つの連続するアミノ酸残基をそれぞれ含み、抗体結合に関与しないかまたは抗体の結合に主に関与するアミノ酸残基と比較した場合に著しくより少ない程度に関与する少なくとも1つのアミノ酸残基残基によって隔てられている、少なくとも1つおよび少なくとも2つの連続するアミノ酸残基がそれぞれ、以下のコア配列；

- His - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₃ - Xaa₄ - Xaa₅ - Xaa₆ - Xaa₇ - Xaa₈ -

の中に埋め込まれた、-His-および-Lys-Leu-であり、

式中、

Xaa₂が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₃が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₆が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₇が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₈が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

アミノ酸残基Xaa₂、Xaa₃、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈が、抗体結合に関与しないかまたは-His-および-Lys-Leu-結合部位と比較した場合に著しくより少ない程度に関与する、モノクローナル抗体。

[請求項1155]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも1つの別個の結合部位、特に少なくとも2つの別個の結合部位、より特には少なくとも3つの別個の結合部位を認識しかつ該結合部位に結合する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含むモノクローナル抗体であって、

該別個の結合部位が、抗体の結合に主に関与する、少なくとも1つおよび少なくとも2つの連続するアミノ酸残基をそれぞれ含み、第一の結合部位を表す少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が以下のコア配列；

- Xaa₁ - His - Xaa₃ - Xaa₄ - Xaa₅ - Xaa₆ - Phe - Phe - Xaa₇ - Xaa₈ - Xaa₉ -

の中に埋め込まれた-Phe-Phe-であり、かつ少なくとも1つのアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-His-であり、

式中、

Xaa₁が、His、Asn、Gln、Lys、およびArgを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₃が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、His、Asn、Gln、Lys、およびArgを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₆が、Ala、Val、Leu、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₇が、Ala、Val、Leu、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₈が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₉が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

アミノ酸残基Xaa₁、Xaa₃、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、およびXaa₉が、抗体結合に関与しないかまたは-His-および-Phe-Phe-結合部位と比較した場合に著しくより少ない程度に関与する、モノクローナル抗体。

[請求項1156]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも1つの別個の結合部位、特に少なくとも2つの別

個の結合部位、より特には少なくとも3つの別個の結合部位を認識しかつ該結合部位に結合する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含むモノクローナル抗体であって、

該別個の結合部位が、抗体の結合に主に関与する、少なくとも1つおよび少なくとも2つの連続するアミノ酸残基をそれぞれ含み、抗体の結合に主に関与する第一の少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が以下のコア配列：

- Xaa₁ - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₄ - Phe - Phe - Xaa₅ - Xaa₆ - Xaa₇ -

の中に埋め込まれた-Lys-および-Leu-であり、第二の少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-Phe-Phe-であり、
式中、

Xaa₁が、His、Asn、Gln、Lys、およびArgを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₂が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₆が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₇が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

アミノ酸残基Xaa₂、Xaa₃、Xaa₄、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇が、抗体結合に関与しないかまたは-Lys-Leu-および-Phe-Phe-結合部位と比較した場合に著しくより少ない程度に関与する、モノクローナル抗体。

[請求項1157]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも1つの別個の結合部位、特に少なくとも2つの別個の結合部位、より特には少なくとも3つの別個の結合部位を認識しかつ該結合部位に結合する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含むモノクローナル抗体であって、

該別個の結合部位が、抗体の結合に主に関与する、少なくとも1つおよび少なくとも2つの連続するアミノ酸残基をそれぞれ含み、抗体の結合に主に関与する第一の少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が以下のコア配列：

- His - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₄ - Phe - Phe - Xaa₅ - Xaa₆ - Xaa₇ -

の中に埋め込まれた-Lys-Leu-であり、第二の少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-Phe-Phe-であり、第三の少なくとも1つのアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-His-であり、

式中、

Xaa₂が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₆が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₇が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

アミノ酸残基Xaa₂、Xaa₃、Xaa₄、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇が、抗体結合に関与しないかまたは-His-、-Lys-Leu-、および-Phe-Phe-結合部位と比較した場合に著しくより少ない程度に関与する、

モノクローナル抗体。

[請求項1158]

-アミロイドタンパク質上の少なくとも1つの別個の結合部位、特に少なくとも2つの別個の結合部位、より特には少なくとも3つの別個の結合部位を認識しかつ該結合部位に結合する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含むモノクローナル抗体であって、

該別個の結合部位が、抗体の結合に主に関与する、少なくとも1つおよび少なくとも2つの連続するアミノ酸残基をそれぞれ含み、抗体の結合に主に関与する第一の少なくとも2

つの連続するアミノ酸残基が以下のコア配列：

- Xaa₁ - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₄ - Phe - Phe - Xaa₅ - Xaa₆ - Asp -

の中に埋め込まれた-Lys-Leu-であり、第二の少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-Phe-Phe-であり、第三の少なくとも1つのアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-Asp-であり、

式中、

Xaa₁が、His、Asn、Gln、Lys、およびArgを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₂が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₆が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

アミノ酸残基Xaa₂、Xaa₃、Xaa₄、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇が、抗体結合に関与しないかまたは-Asp-、-Lys-Leu-、および-Phe-Phe-結合部位と比較した場合に著しくより少ない程度に関与する、

モノクローナル抗体。

[請求項1159]

-アミロイドタンパク質上の4つの別個の結合部位に結合する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含むモノクローナル抗体であって、

該4つの別個の結合部位が、残基が抗体の結合に主に関与する、1つのアミノ酸残基および2つの連続するアミノ酸残基をそれぞれ含み、抗原上で互いにごく近接して位置し、抗体結合に関与しないかまたは4つの別個の結合部位の1つのアミノ酸残基および2つの連続するアミノ酸残基と比較した場合に著しくより少ない程度に関与する少なくとも1つのアミノ酸残基によって隔てられており、それゆえ立体構造的な不連続エピトープを形成する、モノクローナル抗体。

[請求項1160]

任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含むモノクローナル抗体であって、

抗体の結合に主に関与する第一の2つの連続するアミノ酸残基が、以下のコア配列：

- His - Xaa₂ - Lys - Leu - Xaa₄ - Phe - Phe - Xaa₅ - Xaa₆ - Asp -

の中に埋め込まれた-Lys-Leu-であり、第二の少なくとも2つの連続するアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-Phe-Phe-であり、第一の1つのアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-His-であり、第二の1つのアミノ酸残基が該コア配列中に埋め込まれた-Asp-であり、

式中、

Xaa₂が、AsnおよびGlnを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₄が、Ala、Val、Leu、ノルロイシン、Met、Phe、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₅が、Ala、Val、Leu、Ser、およびIleを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；

Xaa₆が、GluおよびAspを含む群より選択されるアミノ酸残基であり；かつ

アミノ酸残基Xaa₂、Xaa₃、Xaa₄、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇が、抗体結合に関与しないかまたは-His-、-Asp-、-Lys-Leu-、および-Phe-Phe-結合部位と比較した場合に著しくより少ない程度に関与する、

請求項1159記載のモノクローナル抗体。

[請求項1161]

-アミロイドタンパク質の結合に主に関与する、連続するアミノ酸残基、特に位置16および17の-Lys-Leu-ならびに位置19および20の-Phe-Phe-が、アミロイド ペプチドの以下のコア領域：

Val	His	His	Gln	Lys	Leu	Val	Phe	Phe	Ala	Glu	Asp
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

の中に埋め込まれている、

任意の機能的に等価な抗体またはその機能性部分を含む、請求項1157～1160のいずれか一項記載のモノクローナル抗体。

[請求項1162]

アミロイドタンパク質のエピトープに対するモノクローナル抗体またはその活性断片の免疫特異的結合を試料中でまたはインサイチューで検出する工程を含む、患者におけるアミロイド関連の疾患または状態になりやすい傾向を診断するための方法であって、

(a)アミロイドタンパク質のエピトープに結合する、本発明による、本明細書で記載した通りの抗体と、アミロイド抗原を含むことが疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を接触させる工程；

(b)該抗体をアミロイド抗原と結合させて免疫学的複合体を形成させる工程；

(c)該免疫学的複合体の形成を検出する工程；および

(d)該免疫学的複合体の有無と試料または特定の身体部分もしくは部位におけるアミロイド抗原の有無を相関付ける工程、

(e)該免疫学的複合体の量を正常対照値と比較する工程

を含み、正常対照値と比較した凝集体の量の増加によって、患者がアミロイド関連の疾患もしくは状態に苦しんでいるかまたは該疾患もしくは状態を発症する危険性があるということが示される、方法。

[請求項1163]

前記請求項のいずれか一項記載の抗体またはワクチン組成物による処置後に患者における最小限の残存疾患をモニタリングするための方法であって、

(a)アミロイドタンパク質のエピトープに結合する、本発明による、本明細書で記載した通りの抗体と、アミロイド抗原を含むことが疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を接触させる工程；

(b)該抗体をアミロイド抗原と結合させて免疫学的複合体を形成させる工程；

(c)該免疫学的複合体の形成を検出する工程；および

(d)該免疫学的複合体の有無と試料または特定の身体部分もしくは部位におけるアミロイド抗原の有無を相関付ける工程、

(e)該免疫学的複合体の量を正常対照値と比較する工程

を含み、正常対照値と比較した凝集体の量の増加によって、患者が依然として最小限の残存疾患に苦しんでいるということが示される、方法。

[請求項1164]

前記請求項のいずれか一項記載の抗体またはワクチン組成物によって処置されている患者の応答性を予測するための方法であって、

(a)アミロイドタンパク質のエピトープに結合する、本発明による、本明細書で記載した通りの抗体と、アミロイド抗原を含むことが疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を接触させる工程；

(b)該抗体をアミロイド抗原と結合させて免疫学的複合体を形成させる工程；

(c)該免疫学的複合体の形成を検出する工程；および

(d)該免疫学的複合体の有無と試料または特定の身体部分もしくは部位におけるアミロイド抗原の有無を相関付ける工程、

(e)処置の開始前後の該免疫学的複合体の量を比較する工程

を含み、凝集体の量の減少によって、患者が処置に対して応答性であるという高い可能性を有するということが示される、方法。

[請求項1165]

脳内の斑負荷の増加をもたらす疾患または状態に苦しんでいる動物、特に哺乳動物であるが、とりわけヒトの脳内の斑負荷を低下させるための方法であって、

そのような処置を必要とする動物、特に哺乳動物、より特にはヒトに、請求項1153～1161のいずれか一項記載の治療的有効量のモノクローナル抗体を投与する工程を含む方法。

[請求項1166]

脳内の斑負荷を、少なくとも20%、特に少なくとも25%、より特には30%低下させ、さらにより特には30%よりも多く減少させる、請求項1165記載の方法。

[請求項1167]

脳内の斑負荷の増加をもたらす疾患または状態に苦しんでいる動物、特に哺乳動物であるが、とりわけヒトの脳内の斑の量を低下させるための方法であって、

そのような処置を必要とする動物、特に哺乳動物、より特にはヒトに、請求項1153～1161のいずれか一項記載の治療的有効量のモノクローナル抗体を投与する工程を含む方法。

[請求項1168]

脳内の斑の量を少なくとも10%、特に少なくとも15%、より特には20%低下させる、請求項1094記載の方法。

[請求項1169]

脳内の可溶性A の濃度の増加をもたらす疾患または状態に苦しんでいる動物、特に哺乳動物であるが、とりわけヒトの脳内の可溶性A の総量を低下させるための方法であって

、

そのような処置を必要とする動物、特に哺乳動物、より特にはヒトに、請求項1153～1161のいずれか一項記載の治療的有効量のモノクローナル抗体を投与する工程を含む方法。

[請求項1170]

アミロイド関連の疾患または状態を示す哺乳動物における認知的記憶能力を保持するかまたは増加させるための方法であって、

そのような処置を必要とする動物、特に哺乳動物、より特にはヒトに、請求項1153～1161のいずれか一項記載の治療的有効量のモノクローナル抗体を投与する工程を含む方法。