

【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30年12月27日 (2018.12.27)

【公表番号】特表2018-502558(P2018-502558A)

【公表日】平成30年2月1日 (2018.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-004

【出願番号】特願2017-526550(P2017-526550)

【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 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	15/02	(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 Q	1/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/566	(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 P	21/08	
C 1 2 N	15/00	C
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 Q	1/04	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	C
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/566	

## 【手続補正書】

【提出日】平成30年11月16日(2018.11.16)

## 【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】

それぞれ配列番号 1、2、および 3 の C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3 と、ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2 (配列番号 7 1) 由来のフレームワークとを含む重鎖可変領域；

それぞれ配列番号 4、5、および 6 の C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3 と、ヒト免疫グロブリン X 7 2 4 4 9 (配列番号 6 5) 由来のフレームワークとを含む軽鎖可変領域；ならびに

それぞれがヒト免疫グロブリンに由来する重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含み、

前記重鎖のフレームワークが、9、21、27、28、30、38、48、67、68、70、および 95 から選択される位置の 1 つまたは複数における置換を有し、

前記軽鎖のフレームワークが、5 位における置換を有するかまたは有さず、

前記位置は K a b a t に従ったものである、

ヒト化抗タウ抗体またはそのタウ結合性断片。

【請求項 2】

重鎖の 9 位が P によって占有されており、21 位が P によって占有されており、27 位が Y によって占有されており、28 位が I によって占有されており、30 位が T によって占有されており、38 位が K によって占有されており、48 位が I によって占有されており、67 位が K によって占有されており、68 位が A によって占有されており、70 位が L によって占有されており、および / または 95 位が F によって占有されている、請求項 1 に記載の抗体または結合性断片。

【請求項 3】

軽鎖の 5 位が S によって占有されている、請求項 1 および 2 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

【請求項 4】

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 13 ~ 25 (R H A から R H M まで) から選択され、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 26 (R K A) である、請求項 1 に記載の抗体または結合性断片。

【請求項 5】

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 13 ~ 25 (R H A から R H M まで) から選択され、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 27 (R K B) である、請求項 1 に記載の抗体または結合性断片。

【請求項 6】

(a) 配列番号 13 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(b) 配列番号 14 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(c) 配列番号 15 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(d) 配列番号 16 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(e) 配列番号 17 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(f) 配列番号 18 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(g) 配列番号 19 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(h) 配列番号 20 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(i) 配列番号 21 を含む重鎖可変領域および配列番号 26 を含む軽鎖可変領域；

(j) 配列番号 2 2 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 6 を含む軽鎖可変領域；  
 (k) 配列番号 2 3 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 6 を含む軽鎖可変領域；  
 (l) 配列番号 2 4 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 6 を含む軽鎖可変領域；  
 (m) 配列番号 2 5 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 6 を含む軽鎖可変領域；  
 (n) 配列番号 1 3 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (o) 配列番号 1 4 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (p) 配列番号 1 5 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (q) 配列番号 1 6 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (r) 配列番号 1 7 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (s) 配列番号 1 8 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (t) 配列番号 1 9 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (u) 配列番号 2 0 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (v) 配列番号 2 1 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (w) 配列番号 2 2 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (x) 配列番号 2 3 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；  
 (y) 配列番号 2 4 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域；また  
 は

(z) 配列番号 2 5 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 7 を含む軽鎖可変領域  
 のいずれか 1 つを含む、請求項 1 に記載の抗体または結合性断片。

【請求項 7】

前記抗体が、I g G 1 アイソタイプまたは I g G 4 アイソタイプを含む、請求項 1 から  
 6 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

【請求項 8】

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 6 を含み、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2  
 6 を含み、前記抗体が、I g G 1 アイソタイプまたは I g G 4 アイソタイプを含む、請求  
 項 1 に記載の抗体または結合性断片。

【請求項 9】

a . それぞれ配列番号 1、2、および 3 の C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R  
 - H 3 と、ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2 (配列番号 7 1) 由来のフレームワークとを  
 含む重鎖可変領域；ならびに

b . それぞれ配列番号 4、5、および 6 の C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R  
 - L 3 と、ヒト免疫グロブリン X 7 2 4 4 9 (配列番号 6 5) 由来のフレームワークとを  
 含む軽鎖可変領域；ならびに

c . ヒト免疫グロブリンに由来する重鎖定常領域および軽鎖定常領域  
 を含む、ヒト化抗タウ抗体またはそのタウ結合性断片。

【請求項 10】

a . 配列番号 2 8 ~ 4 0 および 4 3 ~ 5 5 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を有す  
 る重鎖；ならびに

b . 配列番号 5 7 および 5 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する軽鎖  
 を含む、抗タウ抗体またはそのタウ結合性断片。

【請求項 11】

H Q P G G G (配列番号 1 4 8)、H V P G G G (配列番号 1 4 9)、および H K P G  
 G G (配列番号 1 5 0) から選択される 1 つまたは複数のエピトープに結合する、請求項  
 1 から 10 のいずれか一項に記載の抗体またはそのタウ結合性断片。

【請求項 12】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片と、薬学的に許容され  
 る担体、希釈剤、賦形剤、または安定剤とを含む医薬組成物。

【請求項 13】

第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記第2の治療剤と前記抗体または結合性断片が、化学的にコンジュゲートしている、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記第2の治療剤が、ADの予防および/または治療に有用なものである、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記第2の治療剤が、タウペプチド、ベータ-アミロイドペプチド、N末端アミロイドベータペプチド、突然変異ジフテリア毒素；他の抗タウ抗体、ベータ-アミロイドに対する抗体、パピネオズマブ、ソラネズマブ、ガンテルマブ、クレネズマブ、IVIg免疫グロブリン、Aベータオリゴマーを標的とする他の免疫療法薬、タウの過剰リン酸化を防止する化合物、タウ凝集体を標的とする能動免疫療法薬および受動免疫療法薬；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩のうちの1つまたは複数から選択される、請求項13から15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記第2の治療剤が、アミロイド-ベータ凝集阻害剤、トラミプロセート、ガンマ-セクレターゼ阻害剤、セマガセスタット、ガンマ-セクレターゼモジュレーター、タレンフルルビル、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ドネベジル、リバスチグミン、ガラントミン、タクリン、栄養補給剤、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体アンタゴニスト、メマンチン、DNA修復の阻害剤、ピレンゼピンまたはその代謝産物、遷移金属キレート化剤、増殖因子、ホルモン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、抗酸化剤、脂質低下剤、選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤、タウ凝集の阻害剤、プロテインキナーゼの阻害剤、抗ミトコンドリア機能不全薬の阻害剤、ニューロトロフィン、熱ショックタンパク質の阻害剤、リポタンパク質関連ホスホリパーゼA<sub>2</sub>の阻害剤、抗アポトーシス化合物、金属キレート化剤、DNA修復の阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)、1,3-プロパンジスルホン酸(1,3PDS)、セクレターゼ活性化因子、ベータ-セクレターゼ阻害剤、ガンマ-セクレターゼ阻害剤、ベータ-アミロイドペプチド、抗ベータ-アミロイド抗体、神経伝達物質、ベータ-シート破壊剤、抗炎症分子、BACE阻害剤、ムスカリン性アンタゴニスト、コリンエステラーゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼモジュレーター、HMG-CoA還元酵素阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、抗アミロイド抗体、ビタミンE、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、CB1受容体インバースアゴニスト、CB1受容体アンタゴニスト、抗生物質、成長ホルモン分泌促進物質、ヒスタミンH3アンタゴニスト、AMPAアゴニスト、PDE4阻害剤、GABA<sub>A</sub>インバースアゴニスト、アミロイド凝集の阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼベータ阻害剤、アルファセクレターゼ活性のプロモーター、PDE-10阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項13から15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

請求項1から11のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片と、担体、希釈剤、賦形剤、または安定剤とを含む診断用試薬。

【請求項19】

式(A)-(L)-(C)を有する免疫コンジュゲートであって、(A)が請求項1から11のいずれか一項に記載の抗体またはその結合性断片であり、(L)がリンカーであり、(C)が作用剤であり、前記リンカー(L)により(A)と(C)が連結している、免疫コンジュゲート。

【請求項20】

請求項1から11のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片のいずれかをコードする核酸分子。

【請求項21】

請求項20に記載の核酸を含むベクター。

**【請求項 2 2】**

請求項 2 1 に記載のベクターを含む宿主細胞。

**【請求項 2 3】**

ヒトタウに結合する抗体またはそのタウ結合性断片を産生する方法であって、請求項 2 2 に記載の宿主細胞を、前記核酸が発現されて、前記抗体、そのタウ結合性断片、その重鎖、またはその軽鎖が産生されるように培養することを含む、方法。

**【請求項 2 4】**

アルツハイマー病または別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、またはそれを有しやすい対象において、アルツハイマー病または別のタウオパチーを処置するための、請求項 1 2 から 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 5】**

脳からのタウ凝集体のクリアランスを促進する、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 6】**

A D または別のタウオパチーの進行を遅らせる、請求項 2 4 または 2 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 7】**

前記対象における A D または別のタウオパチーの症状を好転させる、請求項 2 4 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 8】**

前記対象における認知減退を防止するか、または逆転させる、請求項 2 4 から 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 9】**

前記対象において、A D または別のタウオパチーのリスクを低下させるまたはその発症を遅延させる、請求項 2 4 から 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 0】**

前記医薬組成物が、有効量の少なくとも 1 つの追加的な治療剤と同時にまたは逐次的に、前記対象に投与されることをさらに特徴とする、請求項 2 4 から 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 1】**

前記追加的な治療剤が、タウペプチド、ベータ - アミロイドペプチド、N 末端アミロイドベータペプチド、突然変異ジフテリア毒素、抗タウ抗体、ベータ - アミロイドに対する抗体、パピネオズマブ、ソラネズマブ、ガンテルマブ、クレネズマブ、I V I G 免疫グロブリン、A ベータオリゴマーを標的とする免疫療法薬、タウの過剰リン酸化を防止する化合物、タウ凝集体を標的とする能動免疫療法薬および受動免疫療法薬；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩のうちの 1 つまたは複数から選択される、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 2】**

前記追加的な治療剤が、アミロイド - ベータ凝集阻害剤、トラミプロセート、ガンマ - セクレターゼ阻害剤、セマガセスタット、ガンマ - セクレターゼモジュレーター、タレンフルビル、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ドネベジル、リバスチグミン、ガランタミン、タクリン、栄養補給剤、N - メチル - D - アスパラギン酸 ( N M D A ) 受容体アンタゴニスト、メマンチン、D N A 修復の阻害剤、ピレンゼピンまたはその代謝産物、遷移金属キレート化剤、増殖因子、ホルモン、非ステロイド性抗炎症薬 ( N S A I D )、抗酸化剤、脂質低下剤、選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤、タウ凝集の阻害剤、プロテインキナーゼの阻害剤、抗ミトコンドリア機能不全薬の阻害剤、ニューロトロフィン、熱ショックタンパク質の阻害剤、リポタンパク質関連ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の阻害剤、抗アポトーシス化合物、金属キレート化剤、D N A 修復の阻害剤、3 - アミノ - 1 - プロパンスルホン酸 ( 3 A P S )、1, 3 - プロパンジスルホン酸 ( 1, 3 P D S )、セクレターゼ活性化因子、ベータ - セクレターゼ阻害剤、ガンマ - セクレターゼ阻害剤、ベータ - アミロイドペプチド、抗ベータ - アミロイド抗体、神経伝達物質、ベータ - シート破壊剤、抗炎

症分子、BACE阻害剤、ムスカリン性アンタゴニスト、コリンエステラーゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼモジュレーター、HMG-CoA還元酵素阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、抗アミロイド抗体、ビタミンE、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、CB1受容体インバースアゴニスト、CB1受容体アンタゴニスト、抗生物質、成長ホルモン分泌促進物質、ヒスタミンH3アンタゴニスト、AMPAアゴニスト、PDE4阻害剤、GABA<sub>A</sub>インバースアゴニスト、アミロイド凝集の阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼベータ阻害剤、アルファセクレターゼ活性のプロモーター、PDE-10阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項30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】0435

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0435】

前の段落に記載されている治療方法のいずれも、抗体またはタウ結合性断片を用いて実施することができ、抗体および結合性断片はまた、重鎖可変領域の配列が配列番号17、RHMであり、軽鎖可変領域の配列が配列番号27、RKBであるようなものであることも意図される。場合により、抗体および結合性断片のアイソタイプはIgG1またはIgG4である。

本発明の実施形態の一部の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

それぞれ配列番号1、2、および3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3と、ヒト免疫グロブリンM65092(配列番号71)由来のフレームワークとを含む重鎖可変領域；

それぞれ配列番号4、5、および6のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3と、ヒト免疫グロブリンX72449(配列番号65)由来のフレームワークとを含む軽鎖可変領域；ならびに

それぞれがヒト免疫グロブリンに由来する重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含み、

前記重鎖のフレームワークが、9、21、27、28、30、38、48、67、68、70、および95から選択される位置の1つまたは複数における置換を有し、

前記軽鎖のフレームワークが、5位における置換を有するかまたは有さず、

前記位置はKabattに従ったものである、

ヒト化抗タウ抗体またはそのタウ結合性断片。

(項目2)

重鎖の9位がPによって占有されており、21位がPによって占有されており、27位がYによって占有されており、28位がIによって占有されており、30位がTによって占有されており、38位がKによって占有されており、48位がIによって占有されており、67位がKによって占有されており、68位がAによって占有されており、70位がLによって占有されており、および/または95位がFによって占有されている、項目1に記載の抗体または結合性断片。

(項目3)

軽鎖の5位がSによって占有されている、項目1および2のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

(項目4)

前記重鎖可変領域の配列が配列番号13~25(RHAからRHMまで)から選択され、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号26(RKA)である、項目1に記載の抗体または

結合性断片。

( 項目 5 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 3 ~ 2 5 ( R H A から R H M まで ) から選択され、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 ( R K B ) である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 6 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 3 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 7 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 4 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 8 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 5 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 9 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 6 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 0 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 7 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 1 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 8 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 2 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 9 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 3 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 0 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 4 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 1 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 5 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 2 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 6 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 3 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 7 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 4 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 8 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 5 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 1 9 )

前記抗体のアイソタイプが I g G 1 である、項目 6 から 1 8 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 0 )

前記抗体のアイソタイプが I g G 4 である、項目 6 から 1 8 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 1 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 3 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 2 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 4 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 3 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 5 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 4 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 6 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 5 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 7 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 6 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 8 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 7 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 9 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 8 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 0 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 2 9 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 1 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 0 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 2 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 1 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 3 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 2 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 4 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 3 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 5 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 4 )

前記抗体のアイソタイプが I g G 1 である、項目 2 1 から 3 3 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 5 )

前記抗体のアイソタイプが I g G 4 である、項目 2 1 から 3 3 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 6 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 4 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 であり、前記抗体のアイソタイプが I g G 1 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 7 )



前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 6 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 であり、前記抗体のアイソタイプが I g G 1 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 8 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 7 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 であり、前記抗体のアイソタイプが I g G 1 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 3 9 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 2 5 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 6 であり、前記抗体のアイソタイプが I g G 1 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 4 0 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 6 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 であり、前記抗体のアイソタイプが I g G 1 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 4 1 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 7 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 であり、前記抗体のアイソタイプが I g G 1 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 4 2 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 6 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 であり、前記抗体のアイソタイプが I g G 4 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 4 3 )

前記重鎖可変領域の配列が配列番号 1 7 であり、前記軽鎖可変領域の配列が配列番号 2 7 であり、前記抗体のアイソタイプが I g G 4 である、項目 1 に記載の抗体または結合性断片。

( 項目 4 4 )

a . それぞれ配列番号 1、2、および 3 の C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3 と、ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2 ( 配列番号 7 1 ) 由来のフレームワークとを含む重鎖可変領域；ならびに

b . それぞれ配列番号 4、5、および 6 の C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3 と、ヒト免疫グロブリン X 7 2 4 4 9 ( 配列番号 6 5 ) 由来のフレームワークとを含む軽鎖可変領域；ならびに

c . ヒト免疫グロブリンに由来する重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含む、ヒト化抗タウ抗体またはそのタウ結合性断片。

( 項目 4 5 )

a . 配列番号 2 8 ~ 4 0 および 4 3 ~ 5 5 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する重鎖；ならびに

b . 配列番号 5 7 および 5 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、抗タウ抗体またはそのタウ結合性断片。

( 項目 4 6 )

H Q P G G G ( 配列番号 1 4 8 )、H V P G G G ( 配列番号 1 4 9 )、および H K P G G G ( 配列番号 1 5 0 ) から選択される少なくとも 1 つのエピトープ、好ましくは 2 つのエピトープ、より好ましくは 3 つのエピトープ全てに結合する、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の抗体またはそのタウ結合性断片。

( 項目 4 7 )

a . 配列番号 1、2、3 の C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3 を含み、配列番号 1 3、配列番号 1 4、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3 R H K、

配列番号 24、配列番号 25 のいずれか 1 つと少なくとも 90 %、好ましくは少なくとも 95 %、より好ましくは少なくとも 98 % 同一である、重鎖可変領域；ならびに

b. それぞれ配列番号 4、5、6 の CDR - L1、CDR - L2、および CDR - L3 を含み、配列番号 26 と少なくとも 90 %、好ましくは少なくとも 95 %、より好ましくは少なくとも 98 % 同一である軽鎖可変領域

を含み、

抗体が、HQPGGG (配列番号 148)、HVPGGG (配列番号 149)、および HKPGGG (配列番号 150) から選択される 1 つのエピトープ、好ましくは 2 つのエピトープ、より好ましくは 3 つのエピトープ全てに結合する、

抗体またはそのタウ結合性断片。

(項目 48)

a. 配列番号 1、2、および 3 の CDR - H1、CDR - H2、および CDR - H3 を含み、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23 RHK、配列番号 24、配列番号 25 のいずれか 1 つと少なくとも 90 %、好ましくは少なくとも 95 %、より好ましくは少なくとも 98 % 同一である重鎖可変領域；ならびに

b. それぞれ配列番号 4、5、および 6 の CDR - L1、CDR - L2、および CDR - L3 を含み、配列番号 27 と少なくとも 90 %、好ましくは少なくとも 95 %、より好ましくは少なくとも 98 % 同一である成熟軽鎖可変領域

を含み、

抗体が、HQPGGG (配列番号 148)、HVPGGG (配列番号 149)、および HKPGGG (配列番号 150) から選択される 1 つのエピトープ、好ましくは 2 つのエピトープ、より好ましくは 3 つのエピトープ全てに結合する、

抗体またはそのタウ結合性断片。

(項目 49)

前記結合性断片が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、scFv、(scFv)<sub>2</sub>、または scFv - Fc である、項目 1 から 48 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

(項目 50)

アイソタイプが IgG1、IgG2、IgG3、または IgG4 である、項目 1 から 49 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

(項目 51)

アイソタイプが IgG1 である、項目 1 から 49 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

(項目 52)

アイソタイプが IgG4 である、項目 1 から 49 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

(項目 53)

グリコシル化されている、項目 1 から 52 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

(項目 54)

タウ 151 - 391 / 4R に少なくとも  $5 \times 10^{-7}$  の親和性 ( $K_D$ ) で結合する、項目 1 から 53 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

(項目 55)

American Type Culture Collection に寄託されたハイブリドーマ PTA - 11994 から分泌される DC8E8 抗体と比較して、少なくとも 80 % の親和性、好ましくは、実質的に同じ結合親和性、またはより好ましくは、より良好な親和性でタウに結合する、項目 1 から 54 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

(項目 56)

American Type Culture Collectionに寄託されたハイブリドーマPTA-11994から分泌されるDC8E8抗体と、HQPGGG（配列番号148）、HVPGGG（配列番号149）、およびHKPGGG（配列番号150）から選択される1つのエピトープ、好ましくは2つのエピトープ、より好ましくは3つのエピトープ全てにおけるタウへの結合について競合する、項目1から55のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

（項目57）

組換えにより産生される、項目1から56のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

（項目58）

前記抗体が、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株において組換えにより産生される、項目57に記載の抗体または結合性断片。

（項目59）

エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化が変更されるように改変されたFc領域を含有する、項目1から58のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

（項目60）

抗体依存性細胞傷害、補体依存性細胞傷害、血清中半減期、体内分布、および／またはFc受容体への結合からなる群から選択される1つまたは複数の機能特性が調節されるように改変されている、項目1から59のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片。

（項目61）

熱安定性温度が、69と等しいかまたはそれを超える、項目1から60のいずれか一項に記載の抗体。

（項目62）

項目1から61のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片と、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、または安定剤とを含む医薬組成物。

（項目63）

前記抗体または結合性断片の凍結乾燥粉末を含む、項目62に記載の組成物。

（項目64）

注入または皮下投与用に製剤化されている、項目62および63のいずれか一項に記載の組成物。

（項目65）

第2の治療剤をさらに含む、項目62から64のいずれか一項に記載の組成物。

（項目66）

前記第2の治療剤と前記抗体または結合性断片が、化学的にコンジュゲートしている、項目65に記載の組成物。

（項目67）

前記第2の治療剤が、ADの予防および／または治療に有用なものである、項目65に記載の組成物。

（項目68）

前記第2の治療剤が、タウペプチド、突然変異ジフテリア毒素などの他の化合物とコンジュゲートしていてもしていなくてもよいベータ-アミロイドペプチド（例えば、N末端アミロイドベータペプチド）；他の抗タウ抗体、ベータ-アミロイドに対する抗体、例えば、バピネオズマブ、ソラネズマブ、ガンテルマブ、クレネズマブ、およびIVIg免疫グロブリンなど、Aベータオリゴマーを標的とする他の免疫療法薬、タウの過剰リン酸化を防止する化合物、ならびにタウ凝集体を標的とする他の能動免疫療法薬および受動免疫療法薬；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目65から67のいずれか一項に記載の組成物。

（項目69）

前記第2の治療剤が、アミロイド-ベータ凝集阻害剤（例えば、トラミプロセート）、

ガンマ - セクレターゼ阻害剤（例えば、セマガセスタット）、およびガンマ - セクレターゼモジュレーター（タレンフルルビル）；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 6 5 から 6 7 に記載の組成物。

（項目 7 0）

前記第 2 の治療剤が、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ドネベジル、リバスチグミン、ガラントミン、タクリン、栄養補給剤）、N - メチル - D - アスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン）、DNA 修復の阻害剤（例えば、ピレンゼピンまたはその代謝産物）、遷移金属キレート化剤、増殖因子、ホルモン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、抗酸化剤、脂質低下剤、選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤、タウ凝集の阻害剤、プロテインキナーゼの阻害剤、抗ミトコンドリア機能不全薬の阻害剤、ニューロトロフィン、熱ショックタンパク質の阻害剤、リボタンパク質関連ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の阻害剤、メマンチン、抗アポトーシス化合物、金属キレート化剤、DNA 修復の阻害剤、3 - アミノ - 1 - プロパンスルホン酸（3APS）、1, 3 - プロパンジスルホン酸（1, 3PDS）、セクレターゼ活性化因子、ベータ - セクレターゼ阻害剤、ガンマ - セクレターゼ阻害剤、ベータ - アミロイドペプチド、ベータ - アミロイド抗体、神経伝達物質、ベータ - シート破壊剤、抗炎症分子；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 6 5 から 6 7 に記載の組成物。

（項目 7 1）

前記第 2 の治療剤が、WO 2 0 0 4 / 0 5 8 2 5 8（特に 1 6 頁および 1 7 頁参照）に記載されている、治療薬標的（3 6 ~ 3 9 頁）、アルカンスルホン酸およびアルカノール硫酸（3 9 ~ 5 1 頁）、コリンエステラーゼ阻害剤（5 1 ~ 5 6 頁）、NMDA 受容体アンタゴニスト（5 6 ~ 5 8 頁）、エストロゲン（5 8 ~ 5 9 頁）、非ステロイド性抗炎症薬（6 0 ~ 6 1 頁）、抗酸化剤（6 1 ~ 6 2 頁）、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）アゴニスト（6 3 ~ 6 7 頁）、コレステロール低下剤（6 8 ~ 7 5 頁）；アミロイド阻害剤（7 5 ~ 7 7 頁）、アミロイド形成阻害剤（7 7 ~ 7 8 頁）、金属キレート化剤（7 8 ~ 7 9 頁）、抗精神病薬および抗うつ薬（8 0 ~ 8 2 頁）、栄養補給剤（8 3 ~ 8 9 頁）および脳における生物学的に活性な物質の利用可能性を増大させる化合物（8 9 ~ 9 3 頁参照）およびプロドラッグ（9 3 頁および 9 4 頁）；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩を含めた化合物から選択される、項目 6 5 から 6 7 に記載の組成物。

（項目 7 2）

項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片と、担体、希釈剤、賦形剤、または安定剤とを含む診断用試薬。

（項目 7 3）

式（A） - （L） - （C）を有する免疫コンジュゲートであって、（A）が項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはその結合性断片であり、（L）がリンカーであり、（C）が作用剤であり、前記リンカー（L）により（A）と（C）が連結している、免疫コンジュゲート。

（項目 7 4）

（C）が治療剤、イメージング剤、検出可能な作用剤、または診断剤である、項目 7 3 に記載の免疫コンジュゲート。

（項目 7 5）

（C）が治療剤である、項目 7 4 に記載の免疫コンジュゲート。

（項目 7 6）

項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片のいずれかをコードする核酸分子。

（項目 7 7）

抗タウ抗体の重鎖可変領域（HCVR）またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、前記 HCVR またはその断片が、（i）ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2（配列番号 7 1）に由来するフレームワーク、（ii）配列番号 1 のアミノ酸配列を含む HCVR CDR 1、（iii）配列番号 2 のアミノ酸配列を含む

H C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 3 を含み、前記 H C V R またはその断片が、配列番号 1 3 から配列番号 2 5 までのうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % 同一なアミノ酸配列を含む、核酸分子。

( 項目 7 8 )

抗タウ抗体の重鎖可変領域 ( H C V R ) またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、前記 H C V R またはその断片が、( i ) ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2 ( 配列番号 7 1 ) に由来するフレームワーク、( i i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 1、( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 3 を含み、前記 H C V R またはその断片が、配列番号 1 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % 同一なアミノ酸配列を含む、核酸分子。

( 項目 7 9 )

抗タウ抗体の重鎖可変領域 ( H C V R ) またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、前記 H C V R またはその断片が、( i ) ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2 ( 配列番号 7 1 ) に由来するフレームワーク、( i i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 1、( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 3 を含み、前記 H C V R またはその断片が、配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % 同一なアミノ酸配列を含む、核酸分子。

( 項目 8 0 )

抗タウ抗体の重鎖可変領域 ( H C V R ) またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、前記 H C V R またはその断片が、( i ) ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2 ( 配列番号 7 1 ) に由来するフレームワーク、( i i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 1、( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 3 を含み、前記 H C V R またはその断片が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % 同一なアミノ酸配列を含む、核酸分子。

( 項目 8 1 )

抗タウ抗体の重鎖可変領域 ( H C V R ) またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、前記 H C V R またはその断片が、( i ) ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2 ( 配列番号 7 1 ) に由来するフレームワーク、( i i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 1、( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 3 を含み、前記 H C V R またはその断片が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % 同一なアミノ酸配列を含む、核酸分子。

( 項目 8 2 )

前記抗体またはその断片が、I g G 1 定常領域をさらに含む重鎖を含む、項目 7 7 から 8 1 のいずれか一項に記載の核酸分子。

( 項目 8 3 )

前記抗体またはその断片が、I g G 1 定常領域をさらに含む重鎖を含む、項目 7 8 に記載の核酸分子。

( 項目 8 4 )

前記抗体またはその断片が、I g G 1 定常領域をさらに含む重鎖を含む、項目 7 9 に記載の核酸分子。

( 項目 8 5 )

前記抗体またはその断片が、I g G 1 定常領域をさらに含む重鎖を含む、項目 8 0 に記載の核酸分子。

( 項目 8 6 )

前記抗体またはその断片が、I g G 1 定常領域をさらに含む重鎖を含む、項目 8 1 に記載の核酸分子。

( 項目 8 7 )

前記抗体またはその断片が、I g G 4 定常領域をさらに含む重鎖を含む、項目 7 9 に記載の核酸分子。

( 項目 8 8 )

前記抗体またはその断片が、I g G 4 定常領域をさらに含む重鎖を含む、項目 8 0 に記載の核酸分子。

( 項目 8 9 )

抗タウ抗体の軽鎖可変領域 ( L C V R ) またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、前記 L C V R またはその断片が、( i ) ヒト免疫グロブリン X 7 2 4 4 9 ( 配列番号 6 5 ) に由来するフレームワーク、( i i ) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 1、( i i i ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 3 を含み、前記 L C V R またはその断片が、配列番号 2 6、R K A のアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % 同一なアミノ酸配列を含む、核酸分子。

( 項目 9 0 )

抗タウ抗体の軽鎖可変領域 ( L C V R ) またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、前記 L C V R またはその断片が、( i ) ヒト免疫グロブリン X 7 2 4 4 9 ( 配列番号 6 5 ) に由来するフレームワーク、( i i ) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 1、( i i i ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 3 を含み、前記 L C V R またはその断片が、配列番号 2 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % 同一なアミノ酸配列を含む、核酸分子。

( 項目 9 1 )

前記抗体またはその断片が、ヒトカッパ定常領域をさらに含む軽鎖を含む、項目 8 9 に記載の核酸分子。

( 項目 9 2 )

前記抗体またはその断片が、ヒトカッパ定常領域をさらに含む軽鎖を含む、項目 9 0 に記載の核酸分子。

( 項目 9 3 )

前記核酸配列が、配列番号 1 3 から 2 5 までのうちのいずれか 1 つの H C V R をコードする、項目 7 7 に記載の核酸分子。

( 項目 9 4 )

前記核酸配列が、配列番号 1 4 の H C V R をコードする、項目 7 7 に記載の核酸分子。

( 項目 9 5 )

前記核酸配列が、配列番号 1 6 の H C V R をコードする、項目 7 7 に記載の核酸分子。

( 項目 9 6 )

前記核酸配列が、配列番号 1 7 の H C V R をコードする、項目 7 7 に記載の核酸分子。

( 項目 9 7 )

前記核酸配列が、配列番号 2 5 の H C V R をコードする、項目 7 7 に記載の核酸分子。

( 項目 9 8 )

前記核酸配列が、配列番号 2 6 および 2 7 のいずれか 1 つの L C V R をコードする、項目 8 9 および 9 0 のいずれか一項に記載の核酸分子。

( 項目 9 9 )

配列番号 9 6 ~ 1 0 8、1 1 1 ~ 1 2 3、および 1 2 7 ~ 1 3 9 のいずれか 1 つの相補鎖と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含み、前記ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が、6 5 において、5 × S S P E、1 % S D S、1 × デンハルト溶液中でのハイブリダイゼーション、および、6 5 において、2 × S S C、1 % S D S での洗浄、その後、0 . 2 × S S C での洗浄を含む、項目 7 7 に記載の核酸分子。

( 項目 1 0 0 )

配列番号 97、112 または 128 の相補鎖と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含み、前記ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が、65 において、5 × S S P E、1 % S D S、1 × デンハルト溶液中でのハイブリダイゼーション、および、65 において、2 × S S C、1 % S D S での洗浄、その後、0 . 2 × S S C での洗浄を含む、項目 77 に記載の核酸分子。

(項目 101)

配列番号 99、114 または 130 の相補鎖と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含み、前記ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が、65 において、5 × S S P E、1 % S D S、1 × デンハルト溶液中でのハイブリダイゼーション、および、65 において、2 × S S C、1 % S D S での洗浄、その後、0 . 2 × S S C での洗浄を含む、項目 77 に記載の核酸分子。

(項目 102)

配列番号 100、115 または 131 の相補鎖と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含み、前記ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が、65 において、5 × S S P E、1 % S D S、1 × デンハルト溶液中でのハイブリダイゼーション、および、65 において、2 × S S C、1 % S D S での洗浄、その後、0 . 2 × S S C での洗浄を含む、項目 77 に記載の核酸分子。

(項目 103)

配列番号 108、123 または 139 の相補鎖と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含み、前記ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が、65 において、5 × S S P E、1 % S D S、1 × デンハルト溶液中でのハイブリダイゼーション、および、65 において、2 × S S C、1 % S D S での洗浄、その後、0 . 2 × S S C での洗浄を含む、項目 77 に記載の核酸分子。

(項目 104)

配列番号 109 の相補鎖と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含み、前記ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が、65 において、5 × S S P E、1 % S D S、1 × デンハルト溶液中でのハイブリダイゼーション、および、65 において、2 × S S C、1 % S D S での洗浄、その後、0 . 2 × S S C での洗浄を含む、項目 89 に記載の核酸分子。

(項目 105)

配列番号 110 の相補鎖と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含み、前記ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が、65 において、5 × S S P E、1 % S D S、1 × デンハルト溶液中でのハイブリダイゼーション、および、65 において、2 × S S C、1 % S D S での洗浄、その後、0 . 2 × S S C での洗浄を含む、項目 76 に記載の核酸分子。

(項目 106)

第 1 の核酸分子と第 2 の核酸分子とを含む核酸分子の集団であって、前記第 1 の核酸分子が、項目 77 に記載の核酸分子であり、前記第 2 の核酸分子が、抗タウ抗体の L C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含み、前記 L C V R またはその断片が、( i ) ヒト免疫グロブリン X 7 2 4 4 9 (配列番号 65) に由来するフレームワーク、( i i ) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 1、( i i i ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む L C V R C D R 3 を含む、核酸分子の集団。

(項目 107)

第 1 の核酸分子と第 2 の核酸分子とを含む核酸分子の集団であって、前記第 1 の核酸分子が、項目 89 に記載の核酸分子であり、前記第 2 の核酸分子が、抗タウ抗体の H C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含み、前記 H C V R またはその断片が、( i ) ヒト免疫グロブリン M 6 5 0 9 2 (配列番号 71) に由来するフレームワーク、( i i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 1、( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H C V R C D R 2、および ( i v ) 配列番号 3 のアミノ酸

配列を含む H C V R C D R 3 を含む、核酸分子の集団。

( 項目 1 0 8 )

前記第 1 の核酸分子が、配列番号 1 4 の抗タウ抗体の H C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含み、前記第 2 の核酸分子が、配列番号 2 6 の L C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む、項目 1 0 6 に記載の、第 1 の核酸分子と第 2 の核酸分子とを含む核酸分子の集団。

( 項目 1 0 9 )

前記第 1 の核酸分子が、配列番号 1 6 の抗タウ抗体の H C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含み、前記第 2 の核酸分子が、配列番号 2 6 の L C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む、項目 1 0 6 に記載の、第 1 の核酸分子と第 2 の核酸分子とを含む核酸分子の集団。

( 項目 1 1 0 )

前記第 1 の核酸分子が、配列番号 1 7 の抗タウ抗体の H C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含み、前記第 2 の核酸分子が、配列番号 2 6 の L C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む、項目 1 0 6 に記載の、第 1 の核酸分子と第 2 の核酸分子とを含む核酸分子の集団。

( 項目 1 1 1 )

前記第 1 の核酸分子が、配列番号 1 7 の抗タウ抗体の H C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含み、前記第 2 の核酸分子が、配列番号 2 7 の L C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む、項目 1 0 6 に記載の、第 1 の核酸分子と第 2 の核酸分子とを含む核酸分子の集団。

( 項目 1 1 2 )

前記第 1 の核酸分子が、配列番号 2 5 の抗タウ抗体の H C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含み、前記第 2 の核酸分子が、配列番号 2 6 の L C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む、項目 1 0 6 に記載の、第 1 の核酸分子と第 2 の核酸分子とを含む核酸分子の集団。

( 項目 1 1 3 )

前記第 1 の核酸分子が、配列番号 1 6 の抗タウ抗体の H C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含み、前記第 2 の核酸分子が、配列番号 2 7 の L C V R またはそのタウ結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む、項目 1 0 6 に記載の、第 1 の核酸分子と第 2 の核酸分子とを含む核酸分子の集団。

( 項目 1 1 4 )

項目 7 7 から 1 0 5 のいずれか一項に記載の核酸を含むベクター。

( 項目 1 1 5 )

項目 1 0 6 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の核酸の集団を含むベクター。

( 項目 1 1 6 )

項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片の重鎖をコードする核酸を含むベクター。

( 項目 1 1 7 )

項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片の軽鎖をコードする核酸を含むベクター。

( 項目 1 1 8 )

項目 1 1 4 から 1 1 7 のいずれか一項に記載のベクターを含む宿主細胞。

( 項目 1 1 9 )

原核細胞である、項目 1 1 8 に記載の宿主細胞。

( 項目 1 2 0 )

真核細胞である、項目 1 1 8 に記載の宿主細胞。

( 項目 1 2 1 )

項目 1 0 6 から 1 1 3 のいずれか一項に記載の核酸分子の集団を含む宿主細胞。

( 項目 1 2 2 )



ヒトタウに結合する抗体またはそのタウ結合性断片を産生する方法であって、項目 1 1 6 から 1 1 9 のいずれか一項に記載の宿主細胞を、前記核酸が発現されて、前記抗体、そのタウ結合性断片、重鎖、または軽鎖が産生されるように培養することを含む、方法。

(項目 1 2 3)

アルツハイマー病または別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、またはそれを有しやすい対象において、アルツハイマー病または別のタウオパチーを処置する方法であって、前記対象に、(1)項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはタウ結合性断片を含む組成物、または(2)項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物を、治療有効量で投与することを含む、方法。

(項目 1 2 4)

アルツハイマー病または別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、またはそれを有しやすい対象の脳からのタウ凝集体のクリアランスを促進する方法であって、前記対象に、(1)項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはタウ結合性断片を含む組成物、または(2)項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物を、治療有効量で投与することを含む、方法。

(項目 1 2 5)

アルツハイマー病または別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、またはそれを有しやすい対象において、AD または別のタウオパチーの進行を遅らせる方法であって、前記対象に、(1)項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはタウ結合性断片を含む組成物、または(2)項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物を、治療有効量で投与することを含む、方法。

(項目 1 2 6)

アルツハイマー病または別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、またはそれを有しやすい対象において、AD またはその関連の症状を好転させる方法であって、前記対象に、(1)項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはタウ結合性断片を含む組成物、または(2)項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物を、治療有効量で投与することを含む、方法。

(項目 1 2 7)

アルツハイマー病または別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、またはそれを有しやすい対象において、認知を処置する、防止する、または逆転させる方法であって、前記対象に、(1)項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはタウ結合性断片を含む組成物、または(2)項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物を、治療有効量で投与することを含む、方法。

(項目 1 2 8)

アルツハイマー病または別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、またはそれを有しやすい対象において、AD または別のタウオパチーのリスクを低下させるまたはその発症を遅延させる方法であって、前記対象に、(1)項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはタウ結合性断片を含む組成物、または(2)項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物を、治療有効量で投与することを含む、方法。

(項目 1 2 9)

前記組成物が、注射によって投与される、項目 1 2 3 から 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記組成物が、前記対象に、体重 1 k g 当たり 0 . 1 m g ~ 体重 1 k g 当たり 1 0 m g の抗体または結合性断片の用量で、週に 1 回から月に 1 回の間、好ましくは 2 週間に 1 回の頻度で投与され、それにより、前記対象が処置される、項目 1 2 3 から 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記対象を、処置の進行について、ミニメンタルステート検査 ( M M S E )、アルツハイマー病評価尺度 - 認知 ( A D A S - C O G )、臨床医の面接に基づく印象 ( C I B I )

、神経学的検査バッテリー（NTB）、認知症機能障害尺度（DAD）、臨床的認知症尺度 - 合計点（CDR-SOB）、神経精神症状評価（NPI）、陽電子放出断層撮影法（PET画像法）スキャン、および磁気共鳴画像法（MRI）スキャンからなる群から選択される少なくとも1つの評価の型によってモニタリングすることをさらに含む、項目123から130のいずれか一項に記載の方法。

（項目132）

前記評価の型が、神経学的検査バッテリー（NTB）である、項目131に記載の方法。

（項目133）

前記評価の型が、ミニメンタルステート検査（MMSE）である、項目131に記載の方法。

（項目134）

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号14の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域を含む、項目128から133のいずれか一項に記載の方法。

（項目135）

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号16の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域を含む、項目128から133のいずれかに記載の方法。

（項目136）

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号17の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域を含む、項目128から133のいずれか一項に記載の方法。

（項目137）

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号25の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域を含む、項目128から133のいずれか一項に記載の方法。

（項目138）

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号16の重鎖可変領域および配列番号27の軽鎖可変領域を含む、項目128から133のいずれか一項に記載の方法。

（項目139）

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号17の重鎖可変領域および配列番号27の軽鎖可変領域を含む、項目128から133のいずれか一項に記載の方法。

（項目140）

前記対象に、少なくとも1つの追加的な治療剤を有効量で、同時にまたは逐次的に投与することをさらに含む、項目123から139のいずれか一項に記載の方法。

（項目141）

前記追加的な治療剤が、抗アポトーシス化合物、金属キレート化剤、DNA修復の阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸（3APS）、1,3-プロパンジスルホン酸（1,3PDS）、セクレターゼ活性化因子、ベータ-セクレターゼ阻害剤、ガンマ-セクレターゼ阻害剤、ベータ-アミロイドペプチド、タウペプチド、抗ベータ-アミロイド抗体、神経伝達物質、ベータ-シート破壊剤、抗炎症分子、およびコリンエステラーゼ阻害剤；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、項目140に記載の方法。

（項目142）

前記コリンエステラーゼ阻害剤が、タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミン、または栄養補給剤；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩である、項目141に記載の方法。

（項目143）

前記追加的な治療剤が、突然変異ジフテリア毒素などの他の化合物とコンジュゲートしていてもしていなくてもよいベータ-アミロイドペプチド（例えば、N末端アミロイドペプチド）；タウペプチド、他の抗タウ抗体、ベータ-アミロイドに対する抗体、例えば、バピネオズマブ、ソラネズマブ、ガンテルマブ、クレネズマブ、ボネズマブ、およびIVI G免疫グロブリンなど、Aベータオリゴマーを標的とする他の免疫療法薬、タ

ウの過剰リン酸化を防止する化合物、ならびにタウ凝集体を標的とする他の能動免疫療法薬および受動免疫療法薬；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記追加的な治療剤が、アミロイド - ベータ凝集阻害剤（例えば、トラミプロセート）、ガンマ - セクレターゼ阻害剤（例えば、セマガセスタット）、およびガンマ - セクレターゼモジュレーター（タレンフルルビル）；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

前記追加的な治療剤が、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、タクリン、栄養補給剤）、N - メチル - D - アスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン）、DNA 修復の阻害剤（例えば、ピレンゼピンまたはその代謝産物）、遷移金属キレート化剤、増殖因子、ホルモン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、抗酸化剤、脂質低下剤、選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤、タウ凝集の阻害剤、プロテインキナーゼの阻害剤、抗ミトコンドリア機能不全薬の阻害剤、ニューロトロフィン、熱ショックタンパク質の阻害剤、リボタンパク質関連ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の阻害剤、メマンチン、抗アポトーシス化合物、金属キレート化剤、DNA 修復の阻害剤、3 - アミノ - 1 - プロパンスルホン酸（3APS）、1, 3 - プロパンジスルホン酸（1, 3PDS）、セクレターゼ活性化因子、ベータ - セクレターゼ阻害剤、ガンマ - セクレターゼ阻害剤、ベータ - アミロイドペプチド、ベータ - アミロイド抗体、神経伝達物質、ベータ - シート破壊剤、抗炎症分子；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記追加的な治療剤が、BACE 阻害剤；ムスカリン性アンタゴニスト；コリンエステラーゼ阻害剤；ガンマセクレターゼ阻害剤；ガンマセクレターゼモジュレーター；HMG - CoA 還元酵素阻害剤；非ステロイド性抗炎症剤；N - メチル - D - アスパラギン酸受容体アンタゴニスト；抗アミロイド抗体；ビタミン E；ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト；CB1 受容体インバースアゴニストまたは CB1 受容体アンタゴニスト；抗生物質；成長ホルモン分泌促進物質；ヒスタミン H3 アンタゴニスト；AMPA アゴニスト；PDE4 阻害剤；GABA<sub>A</sub> インバースアゴニスト；アミロイド凝集の阻害剤；グリコーゲン合成酵素キナーゼベータ阻害剤；アルファセクレターゼ活性のプロモーター；PDE - 10 阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、および任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記追加的な治療剤が、第 2 の抗体である、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 8)

前記第 2 の抗体が、別のタウ抗体であるバピネオズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ボネズマブ、およびIVIg 免疫グロブリンから選択される、項目 1 4 7 に記載の方法。

(項目 1 4 9)

アルツハイマー病または別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、またはそれを有しやすい対象を評価する方法であって、項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはタウ結合性断片の、前記対象由来の生体試料の構成成分への結合を検出するステップを含み、前記生体試料への結合の検出は、前記対象におけるアルツハイマー病または別のタウオパチーを示す、方法。

(項目 1 5 0)

前記生体試料が、生検材料、CSF、血液、血清、または血漿試料である、項目 1 4 9 に記載の方法。

(項目 1 5 1)

ヒトタウに結合する抗体またはそのタウ結合性断片を産生する方法における、項目 1 1

8 から 1 2 1 のいずれか一項に記載の宿主細胞の使用であって、前記核酸が発現されて、前記抗体またはそのタウ結合性断片が産生されるように培養することを含む、使用。

( 項目 1 5 2 )

アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを処置するための医薬の製造における、または、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを処置する方法における、( 1 ) 項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体もしくは結合性断片を含む組成物または( 2 ) 項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

( 項目 1 5 3 )

アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象の脳からのタウ凝集体のクリアランスを促進するための医薬の製造における、または、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象の脳からのタウ凝集体のクリアランスを促進する方法における、( 1 ) 項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体もしくは結合性断片を含む組成物または( 2 ) 項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

( 項目 1 5 4 )

アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、ADもしくは別のタウオパチーの進行を遅らせるための医薬の製造における、または、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、ADもしくは別のタウオパチーの進行を遅らせる方法であって、前記対象に、( 1 ) 項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体もしくは結合性断片を含む組成物または( 2 ) 項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物を治療有効量で投与することを含む、方法における、( 1 ) 項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体もしくは結合性断片を含む組成物または( 2 ) 項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

( 項目 1 5 5 )

アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、ADもしくは別のタウオパチーの症状を好転させるための医薬の製造における、または、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、ADもしくは別のタウオパチーの症状を好転させる方法における、( 1 ) 項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体もしくは結合性断片を含む組成物または( 2 ) 項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

( 項目 1 5 6 )

アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、認知を処置する、防止する、もしくは逆転させるための医薬の製造における、または、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、認知を処置する、防止する、もしくは逆転させる方法における、( 1 ) 項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体もしくは結合性断片を含む組成物または( 2 ) 項目 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

( 項目 1 5 7 )

アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、ADもしくは別のタウオパチーのリスクを低下させるまたはその発症を遅延させるための医薬の製造における、または、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象において、ADもしくは別のタウオパチーのリスクを低下させるまたはその発症を遅

延させる方法における、(1)項目1から61のいずれか一項に記載の抗体もしくは結合性断片を含む組成物または(2)項目62から71のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目158)

前記組成物が、注射によって投与される、項目152から157のいずれか一項に記載の使用。

(項目159)

前記組成物が、前記対象に体重1kg当たり0.01mg～体重1kg当たり100mgの抗体または結合性断片の用量で、週に1回から月に1回の間の頻度で投与され、それにより、前記対象が処置される、項目150から158のいずれか一項に記載の使用。

(項目160)

前記対象を、処置の進行について、ミニメンタルステート検査(MMSE)、アルツハイマー病評価尺度-認知(ADAS-COG)、臨床医の面接に基づく印象(CIBI)、神経学的検査バッテリー(NTB)、認知症機能障害尺度(DAD)、臨床的認知症尺度-合計点(CDR-SOB)、神経精神症状評価(NPI)、陽電子放出断層撮影法(PET画像法)スキャン、および磁気共鳴画像法(MRI)スキャンからなる群から選択される少なくとも1つの評価の型によってモニタリングすることをさらに含む、項目152から159のいずれか一項に記載の使用。

(項目161)

前記評価の型が、神経学的検査バッテリー(NTB)である、項目160に記載の使用。

(項目162)

前記評価の型が、ミニメンタルステート検査(MMSE)である、項目160に記載の使用。

(項目163)

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号14の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域を含む、項目152から162のいずれか一項に記載の使用。

(項目164)

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号16の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域を含む、項目152から162のいずれかに記載の使用。

(項目165)

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号17の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域を含む、項目152から162のいずれか一項に記載の使用。

(項目166)

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号25の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域を含む、項目152から162のいずれか一項に記載の使用。

(項目167)

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号16の重鎖可変領域および配列番号27の軽鎖可変領域を含む、項目152から162のいずれか一項に記載の使用。

(項目168)

前記抗体またはそのタウ結合性断片が、配列番号17の重鎖可変領域および配列番号27の軽鎖可変領域を含む、項目152から162のいずれか一項に記載の使用。

(項目169)

前記対象に、少なくとも1つの追加的な治療剤を有効量で、同時にまたは逐次的に投与することをさらに含む、項目152から169のいずれか一項に記載の使用。

(項目170)

前記追加的な治療剤が、抗アポトーシス化合物、金属キレート化剤、DNA修復の阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)、1,3-プロパンジスルホン酸(1,3PDS)、セクレターゼ活性化因子、ベータ-セクレターゼ阻害剤、ガンマ-セクレターゼ阻害剤、ベータ-アミロイドペプチド、抗ベータ-アミロイド抗体、神経伝達

物質、ベータ - シート破壊剤、抗炎症分子、およびコリンエステラーゼ阻害剤；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、項目 1 6 9 に記載の使用。

(項目 1 7 1)

前記コリンエステラーゼ阻害剤が、タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミン、または栄養補給剤；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩である、項目 1 7 0 に記載の使用。

(項目 1 7 2)

前記追加的な治療剤が、突然変異ジフテリア毒素などの他の化合物とコンジュゲートしていてもしていなくてもよいベータ - アミロイドペプチド（例えば、N 末端アミロイドペプチド）；ベータ - アミロイドに対する他の抗タウ抗体、例えば、バピネオズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ボネズマブ、および I V I G 免疫グロブリンなど、A ベータオリゴマーを標的とする他の免疫療法薬、タウの過剰リン酸化を防止する化合物、ならびにタウ凝集体を標的とする他の能動免疫療法薬および受動免疫療法薬；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 1 6 9 に記載の使用。

。

(項目 1 7 3)

前記追加的な治療剤が、アミロイド - ベータ凝集阻害剤（例えば、トラミプロセート）、ガンマ - セクレターゼ阻害剤（例えば、セマガセスタット）、およびガンマ - セクレターゼモジュレーター（タレンフルビル）；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 1 6 9 に記載の使用。

(項目 1 7 4)

前記追加的な治療剤が、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、タクリン、栄養補給剤）、N - メチル - D - アスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン）、DNA 修復の阻害剤（例えば、ピレンゼピンまたはその代謝産物）、遷移金属キレート化剤、増殖因子、ホルモン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、抗酸化剤、脂質低下剤、選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤、タウ凝集の阻害剤、プロテインキナーゼの阻害剤、抗ミトコンドリア機能不全薬の阻害剤、ニューロトロフィン、熱ショックタンパク質の阻害剤、リボタンパク質関連ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の阻害剤、メマンチン、抗アポトーシス化合物、金属キレート化剤、DNA 修復の阻害剤、3 - アミノ - 1 - プロパンスルホン酸（3APS）、1, 3 - プロパンジスルホン酸（1, 3PDS）、セクレターゼ活性化因子、ベータ - セクレターゼ阻害剤、ガンマ - セクレターゼ阻害剤、ベータ - アミロイドペプチド、ベータ - アミロイド抗体、神経伝達物質、ベータ - シート破壊剤、抗炎症分子；ならびに任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 1 6 9 に記載の使用。

(項目 1 7 5)

前記追加的な治療剤が、BACE 阻害剤；ムスカリン性アンタゴニスト；コリンエステラーゼ阻害剤；ガンマセクレターゼ阻害剤；ガンマセクレターゼモジュレーター；HMG - CoA 還元酵素阻害剤；非ステロイド性抗炎症剤；N - メチル - D - アスパラギン酸受容体アンタゴニスト；抗アミロイド抗体；ビタミン E；ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト；CB1 受容体インバースアゴニストまたは CB1 受容体アンタゴニスト；抗生物質；成長ホルモン分泌促進物質；ヒスタミン H<sub>3</sub> アンタゴニスト；AMPA アゴニスト；PDE 4 阻害剤；GABA<sub>A</sub> インバースアゴニスト；アミロイド凝集の阻害剤；グリコーゲン合成酵素キナーゼベータ阻害剤；アルファセクレターゼ活性のプロモーター；PDE - 10 阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、および任意の薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 1 6 7 に記載の使用。

(項目 1 7 6)

前記追加的な治療剤が、第 2 の抗体である、項目 1 6 9 に記載の使用。

(項目 1 7 7)

前記第 2 の抗体が、別の抗タウ抗体、バピネオズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ボネズマブ、および I V I G 免疫グロブリンから選択される、項目 1 7

6 に記載の使用。

( 項目 1 7 8 )

アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象を評価するための医薬の製造における、または、アルツハイマー病もしくは別のタウオパチーを有する、それを有する疑いがある、もしくはそれを有しやすい対象を評価する方法における、項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体または結合性断片を含む組成物の使用であって、前記評価が、項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の抗体またはタウ結合性断片の、前記対象由来の生体試料の構成成分への結合を検出するステップを含み、前記生体試料への結合の検出は、前記対象におけるアルツハイマー病または別のタウオパチーを示す、使用。

( 項目 1 7 9 )

前記生体試料が、生検材料、C S F、血液、血清、または血漿試料である、項目 1 7 8 に記載の使用。