【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7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-522475(P2020-522475A)
【公表日】令和2年7月30日(2020.7.30)
【年通号数】公開・登録公報2020-030
【出願番号】特願2019-565224(P2019-565224)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　14/47　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　51/10　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/53　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/62　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　14/47　ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ　16/18
Ａ６１Ｋ　51/10　２００
Ｇ０１Ｎ　33/53　Ｄ
Ｃ１２Ｎ　15/62　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和3年5月31日(2021.5.31)
【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】
１）ＴＴＥ、２）ＴＴＥＱ（配列番号１）、３）ＴＥＱ、またはそれらの一部、および最大６つのＴＤＰ－４３の連続する残基を含むＴＤＰ－４３ペプチドと、リンカーとを含む、環状化合物であって、前記リンカーが、前記ＴＤＰ－４３ペプチドのＮ末端残基および前記ペプチドのＣ末端残基に共有結合され、前記ＴＤＰ－４３ペプチド中の少なくとも１つのアミノ酸が、対応する直鎖状および／または天然型ＴＤＰ－４３中のＴ、Ｅ、および／またはＱよりも交互立体配座であり、任意選択的に前記ＴＤＰ－４３ペプチドが、ＴＴＥＱ（配列番号１）、ＴＴＥ、ＴＥＱ、ＫＴＴＥ（配列番号１０）、ＫＴＴＥＱ（配列番号１２）、ＴＥＱＤ（配列番号８）、またはＴＴＥＱＤ（配列番号９）から選択され、前記リンカーが、１～８つのアミノ酸であって任意選択的にＡおよびＧ残基から選択されるアミノ酸、および１つ以上の官能性部分、および／または１つ以上のＰＥＧ分子を含むか、またはこれらからなり、任意選択的に前記リンカーが、ＧＧＣＧＧ（配列番号４０）、ＧＣＧＧ（配列番号４１）、もしくはＧＣＧを含むか、またはこれらからなり、任意選択的に前記環状化合物の配列が、配列番号２、３、１３、２２～３９、および４２～４４から選択される配列であり、より任意選択的には前記環状化合物の配列が、配列番号２、３、２２、２３、および４２から選択される配列である、環状化合物。
【請求項２】
請求項１に記載の環状化合物を含む、免疫原であって、任意選択的に前記環状化合物が、担体タンパク質もしくは免疫原性向上成分に結合され、かつ／またはアジュバントと共に製剤化され、任意選択的に、前記担体タンパク質が、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）であるか、または前記免疫原性向上成分が、キーホールリンペットヘモシアニン（ＫＬＨ）

であり、任意選択的に前記アジュバントが、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウムミョウバン、モノホスホリルリピドＡおよびＱＳ２１から選択される、免疫原。

【請求項３】

対応する直鎖状化合物および／または天然型ＴＤＰ－４３ポリペプチドと比較して、請求項１に記載の環状化合物中の前記ＴＤＰ－４３ペプチド中のエピトープに選択的に結合する抗体であって、任意選択的に前記エピトープが、主に前記抗体との結合に関わる、１）ＴＴＥ、２）ＴＥＱ、３）ＴＴＥＱ（配列番号１）、４）ＫＴＴＥ（配列番号１０）、５）ＫＴＴＥＱ（配列番号１２）、６）ＴＥＱＤ（配列番号８）、もしくは７）ＴＴＥＱＤ（配列番号９）の少なくとも２つの連続するアミノ酸残基を含むか、またはこれらからなり、前記少なくとも２つの連続するアミノ酸が、任意選択的に、ＴＴＥ、任意選択的にＴＴＥＱ（配列番号１）内に埋め込まれたＴＴであり、任意選択的に前記抗体が、対応する直鎖状化合物および／または天然型ＴＤＰ－４３ポリペプチドと比較して、前記環状化合物について少なくとも２倍、３倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、または少なくとも２０倍、より選択的であり、任意選択的に前記抗体が、天然型ＴＤＰ－４３ポリペプチドと比較して、任意選択的に少なくとも２倍、３倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、または少なくとも２０倍、より選択的に、ミスフォールドＴＤＰ－４３ポリペプチドに選択的に結合し、任意選択的に前記抗体が、請求項１に記載の環状化合物、請求項２に記載の免疫原を使用して産生またはスクリーニングされ、任意選択的に前記抗体が、モノクローナル抗体および／またはヒト化抗体および／または単鎖抗体であり、任意選択的に前記抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ´、Ｆ（ａｂ´）２、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、ｄｓ－ｓｃＦｖ、二量体、ナノボディ、低分子化抗体、二特異性抗体、およびそれらの多量体から選択される結合断片である、抗体。

【請求項４】

前記ＴＤＰ－４３ペプチドおよび／またはエピトープが、ＴＴＥＱ（配列番号１）、ＫＴＴＥＱＤ（配列番号７）、ＫＴＴＥ（配列番号１０）、もしくはＴＥＱＤ（配列番号８）を含むか、またはこれからなり、あるいは、対応する直鎖状化合物および／または天然型ＴＤＰ－４３ポリペプチドと比較して、１）ＴＴＥ、２）ＴＥＱ、３）ＴＴＥＱ（配列番号１）、４）ＫＴＴＥ（配列番号１０）、５）ＫＴＴＥＱ（配列番号１２）、６）ＴＥＱＤ（配列番号８）、または７）ＴＴＥＱＤ（配列番号９）を含む環状化合物に選択的に結合する、請求項３に記載の抗体。

【請求項５】

前記抗体が、任意選択的に融合された、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、相補性決定領域ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、およびＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記軽鎖可変領域が、相補性決定領域ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、およびＣＤＲ－Ｌ３を含み、前記ＣＤＲのアミノ酸配列が、配列：

ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＹＴＦＴＤＹＳ、　配列番号６７

ＣＤＲ－Ｈ２：ＩＮＴＥＴＧＥＰ、　配列番号６８

ＣＤＲ－Ｈ３：ＡＳＲＲＷＹＰＹＹＦＤＹ、　配列番号６９

ＣＤＲ－Ｌ１：ＴＧＡＶＴＴＳＮＹ、　配列番号７０

ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＰＮ、および　配列番号７１

ＣＤＲ－Ｌ３、ＡＬＷＹＳＮＨＷＶ、　配列番号７２

または

ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＦＴＦＳＤＹＹ、 配列番号７３
ＣＤＲ－Ｈ２：ＩＳＮＧＧＧＳＴ、 配列番号７４
ＣＤＲ－Ｈ３：ＡＲＥＧＧＴＡＷＦＡＹ、 配列番号７５
ＣＤＲ－Ｌ１：ＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹ、 配列番号７６
ＣＤＲ－Ｌ２：ＫＶＳ、および 配列番号７７
ＣＤＲ－Ｌ３、ＦＱＧＳＨＶＰＹＴ、 配列番号７８

または

ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＦＴＦＳＤＹＹ、 配列番号７３
ＣＤＲ－Ｈ２：ＩＳＤＧＧＳＹＴ、 配列番号７９
ＣＤＲ－Ｈ３：ＡＲＤＹＹＧＳＳＳＹＴＳ 配列番号８０
ＧＦＡＹ、
ＣＤＲ－Ｌ１：ＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹ、 配列番号７６
ＣＤＲ－Ｌ２：ＫＶＳ、および 配列番号７７
ＣＤＲ－Ｌ３、ＦＱＧＳＨＶＰＧＴ 配列番号８１

または

ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＹＴＦＴＤＹＳ、 配列番号６７
ＣＤＲ－Ｈ２：ＩＮＴＥＴＧＥＰ、 配列番号６８
ＣＤＲ－Ｈ３：ＡＲＧＹＧＮＷＦＡＹ、 配列番号８２
ＣＤＲ－Ｌ１：ＳＳＶＳＳＳＹ、 配列番号８３
ＣＤＲ－Ｌ２：ＳＴＳ、および 配列番号８４
ＣＤＲ－Ｌ３、ＨＱＹＨＲＳＰＬＴ、 配列番号８５

または

ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＦＴＦＳＤＦＹ、　配列番号８６
ＣＤＲ－Ｈ２：ＳＲＳＫＡＨＤＹＴＴ、および　配列番号８７
ＣＤＲ－Ｈ３：ＡＲＤＴＷＹＧＳＷＦＡＹ、　配列番号８８
ＣＤＲ－Ｌ１：ＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹ、　配列番号７６
ＣＤＲ－Ｌ２：ＫＶＳ、および　配列番号７７
ＣＤＲ－Ｌ３、ＦＱＧＳＨＶＰＰＴ、　配列番号９２

または

ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＹＡＦＴＮＹＬ、　配列番号８９
ＣＤＲ－Ｈ２：ＩＮＰＧＳＧＧＴ、および　配列番号９０
ＣＤＲ－Ｈ３：ＡＲＷＧＧＮＹＳＧＹＡＭＤＹ、　配列番号９１
ＣＤＲ－Ｌ１：ＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹ、　配列番号７６
ＣＤＲ－Ｌ２：ＫＶＳ、および　配列番号７７
ＣＤＲ－Ｌ３、ＦＱＧＳＨＶＰＰＴ、　配列番号９２

である、請求項３または４に記載の抗体。

【請求項６】

前記抗体が、

ａ．ｉ）配列番号４６に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号４６と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号６７、６８、および６９に記載の通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、かつ／あるいは、ｉ）配列番号４８に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号４８と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号７０、７１、および７２に記載される通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択的に、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号４５に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、かつ／あるいは前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号４７に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮

退もしくは最適化バージョンによってコードされ、任意選択的に、前記重鎖可変領域が、配列番号４６に記載のアミノ酸配列を含み、かつ／または前記軽鎖可変領域が、配列番号４８に記載のアミノ酸配列を含み、

ｂ．ｉ）配列番号５０に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号５０と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号７３、７４、および７５に記載の通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、かつ／あるいはｉ）配列番号５２に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号５２と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号７６、７７、および７８に記載される通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択的に、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号４９に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、かつ／あるいは前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号５１に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、任意選択的に、前記重鎖可変領域が、配列番号５０に記載のアミノ酸配列を含み、かつ／または前記軽鎖可変領域が、配列番号５２に記載のアミノ酸配列を含み、

ｃ．ｉ）配列番号５４に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号５４と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号７３、７９、および８０に記載の通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、かつ／あるいはｉ）配列番号５６に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号５６と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号７６、７７、および８１に記載される通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択的に、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号５３に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、かつ／あるいは前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号５５に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、任意選択的に、前記重鎖可変領域が、配列番号５４に記載のアミノ酸配列を含み、かつ／または前記軽鎖可変領域が、配列番号５６に記載のアミノ酸配列を含み、

ｄ．ｉ）配列番号５８に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号５８と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号６７、６８、および８２に記載の通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、かつ／あるいはｉ）配列番号６０に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号６０と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号８３、８４、および８５に記載される通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択的に、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号５７に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、かつ／もしくは前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号５９に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、任意選択的に、前記重鎖可変領域が、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を含み、かつ／または前記軽鎖可変領域が、配列番号６０に記載のアミノ酸配列を含み、

ｅ．ｉ）配列番号６２に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号６２と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％

の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号８６、８７、および８８に記載の通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、かつ／あるいはｉ）配列番号６４に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号６４と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号７６、７７、および９２に記載される通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択的に、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号６１に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、かつ／または前記抗体が、配列番号６３に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされた軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含み、任意選択的に、前記重鎖可変領域が、配列番号６２に記載のアミノ酸配列を含み、かつ／または前記軽鎖可変領域が、配列番号６４に記載のアミノ酸配列を含み、または、

ｆ．ｉ）配列番号６６に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号６６と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号８９、９０、および９１に記載の通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、かつ／あるいはｉ）配列番号６４に記載のアミノ酸配列、ｉｉ）配列番号６４と少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列であって、ＣＤＲ配列が、配列番号７６、７７、および９２に記載される通りである、アミノ酸配列、またはｉｉｉ）ｉ）の保存的置換アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択的に、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号６５に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、かつ／あるいは前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、配列番号６３に記載のヌクレオチド配列またはそのコドン縮退もしくは最適化バージョンによってコードされ、任意選択的に、前記重鎖可変領域が、配列番号６６に記載のアミノ酸配列を含み、かつ／または前記軽鎖可変領域が、配列番号６４に記載のアミノ酸配列を含む、請求項３～５のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項７】

前記抗体が、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、または単鎖抗体である、請求項３～６のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項８】

前記抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ´、Ｆ（ａｂ´）２、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、ｄｓ－ｓｃＦｖ、二量体、ナノボディ、低分子化抗体、二特異性抗体、およびそれらの多量体から選択される結合断片である、請求項３～７のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項９】

請求項３～８のいずれか一項に記載の抗体と、検出可能な標識または輸送部分、任意選択的に、血液脳関門にわたる、かつ／または細胞内への輸送を容易にする分子と、を含む、免疫複合体。

【請求項１０】

請求項１に記載の化合物もしくは請求項２に記載の免疫原のアミノ酸残基、請求項３～８のいずれか一項に記載の抗体、または請求項９に記載のタンパク質性免疫複合体をコードする、核酸。

【請求項１１】

請求項３～８のいずれか一項に記載の抗体を発現する細胞であって、任意選択的に、前記細胞がハイブリドーマである、細胞。

【請求項１２】

請求項１に記載の環状化合物、請求項２に記載の免疫原、請求項３～８のいずれか一項に記載の抗体、請求項９に記載の免疫複合体、請求項１０に記載の核酸、または請求項１１に記載の細胞を含み、任意選択的に希釈剤またはアジュバントをさらに含み、より任意

選択的には前記アジュバントがリン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム水酸化アルミニウムミョウバン、モノホスホリルリピドＡ、および／またはＱＳ２１である、組成物。

【請求項１３】

請求項１に記載の化合物、請求項２に記載の免疫原、請求項３～８のいずれか一項に記載の抗体、請求項９に記載の免疫複合体、請求項１０に記載の核酸、請求項１１に記載の細胞、または請求項１２に記載の組成物を含む、キット。

【請求項１４】

請求項３～８のいずれか一項に記載の抗体を作製する方法であって、請求項１に記載の化合物もしくは請求項２に記載の免疫原、または前記化合物もしくは免疫原を含む組成物を対象に投与することと、投与された前記化合物もしくは免疫原について選択的な抗体および／または抗体を発現する細胞を単離することと、を含む、方法。

【請求項１５】

ミスフォールドＴＤＰ－４３ポリペプチドを含む疑いがある試料であって、任意選択的にヒト試料であり、任意選択的にＡＬＳもしくはＦＴＤを有するか、または有する疑いがある対象に由来し、任意選択的に脳組織抽出物、脊髄組織、および／またはＣＳＦを含む、試料が、ミスフォールドＴＤＰ－４３ポリペプチドを含有するかどうかを判定する方法であって、

ａ．抗体：ミスフォールドＴＤＰ－４３ポリペプチド複合体を形成するための許容可能な条件下で、前記試料を請求項３～８のいずれか一項に記載の抗体と接触させることと、

ｂ．任意の複合体の存在を検出することと、を含み、

検出可能な複合体の存在は、前記試料がミスフォールドＴＤＰ－４３ポリペプチドを含有し得ることを示す、方法。