

【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】平成26年9月25日(2014.9.25)

【公表番号】特表2013-521233(P2013-521233A)
 【公表日】平成25年6月10日(2013.6.10)
 【年通号数】公開・登録公報2013-029
 【出願番号】特願2012-555201(P2012-555201)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 51/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/02 C
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 C 0 7 K 14/47 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月7日(2014.8.7)

【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】

A β を標的とする免疫療法を受ける患者の治療をモニタリングする方法に用いるための、
小分子ポジトロン放射型断層撮影法リガンド(PETリガンド)を含む組成物であり、
前記方法は、

前記患者に、A β を含むアミロイド沈着に結合する前記PETリガンドを含む組成物を投与し、

脳中の前記PETリガンドを、PETを使用して検出して、前記患者の脳中のA β アミロイド沈着レベルの指標を提供する、方法である、
組成物。

【請求項2】

前記PETリガンドがA β のコンゴレッド結合部位に結合する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記PETリガンドがA β のチオフラビン-T(Th-T)結合部位に結合する、請求項1に記載の組成物。

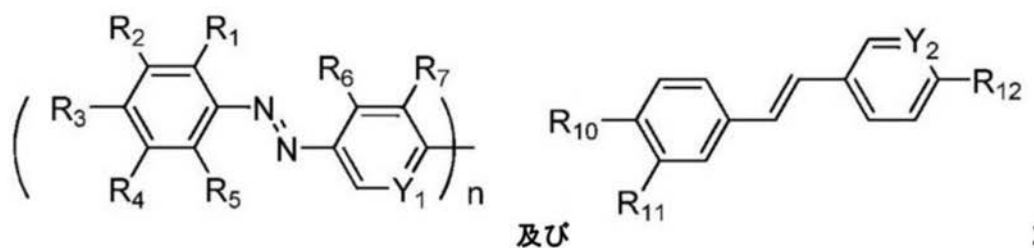
【請求項4】

前記PETリガンドがA β の2-(1-{6-[(2-フルオロエチル-(メチル)アミノ]-2-ナフチル}エチリデン)マロノニトリル(FDDNP)結合部位に結合する、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記PETリガンドが以下の式からなる群より選択されるか、又はその薬理学的に許容出来る塩である、請求項2に記載の組成物：

【化 1】



式中、

各 R^1 は、H、 NH_2 、及びOHからなる群より独立して選択され；

R^2 は、 CO_2H であり；

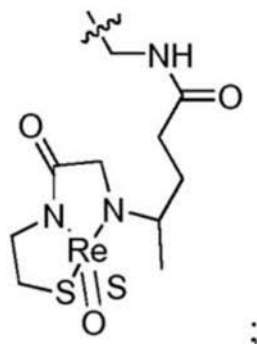
R^3 は、OHであるか；又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と組み合わせられて、 SO_3H 及び NH_2 からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよい融合ベンゼン環を形成し；

各 R^4 及び R^5 は、H及び SO_3H からなる群より独立して選択されるか；又は、 R^4 及び R^5 は、それらが結合する原子と組み合わせられて、融合ベンゼン環を形成し；

各 R^6 及び R^7 は、H又は CH_3 からなる群より独立して選択され；

Y^1 は、 CR^8 、N及びN-Mからなる群より選択され、式中、Mは、Zn、Ni、Cu、及びCdからなる群より選択される金属であり、； R^8 は、Hであるか、又は式：

【化 2】



を有し；

Y^2 は、 CR^9 及びNからなる群より選択され；

R^9 は、H、OMe、Br、及びIからなる群より選択され；

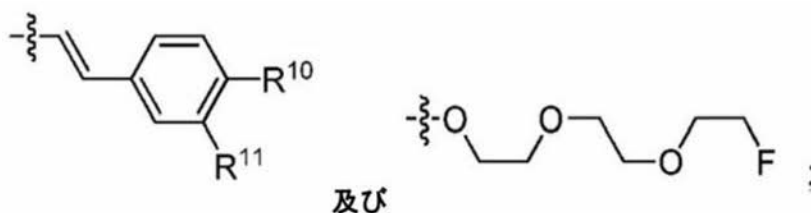
R^{10} は、 $-OR^{10a}$ 及び $-NHCH_3$ からなる群より選択され；

R^{10a} は、H及びMeからなる群より選択され；

各 R^{11} は、H、OH、OMe、及び CO_2H からなる群より選択され；

各 R^{12} は、式：

【化 3】



を有する群から選択され；

下付添字nは、1又は2の整数であり；nが1の場合、右の括弧から伸びている結合は、Hへの結合を示し；

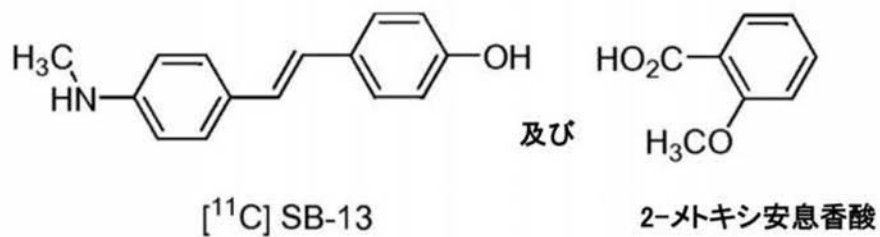
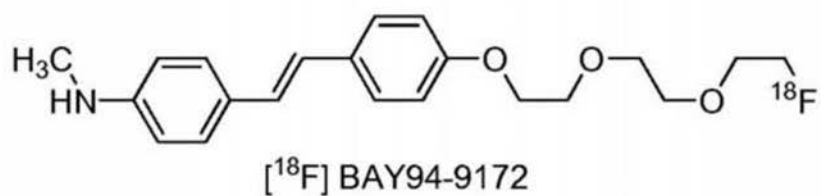
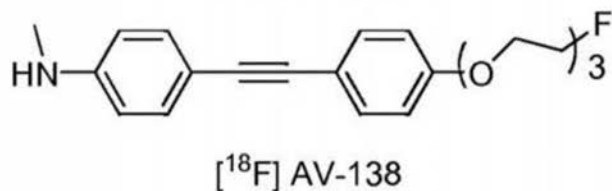
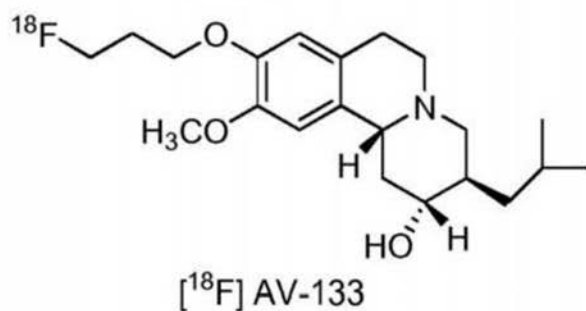
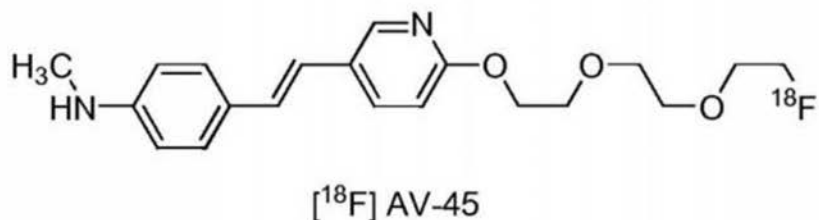
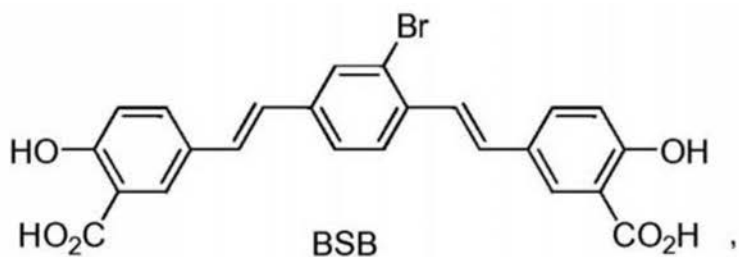
波線は、残りの分子への結合点を示し；且つ

前記PETリガンドの少なくとも1つの原子が、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、や ^{123}I からなる群より選択される放射標識で置き換え又は置換される。

【請求項6】

前記PETリガンドが以下の式からなる群より選択される、請求項2に記載の組成物：

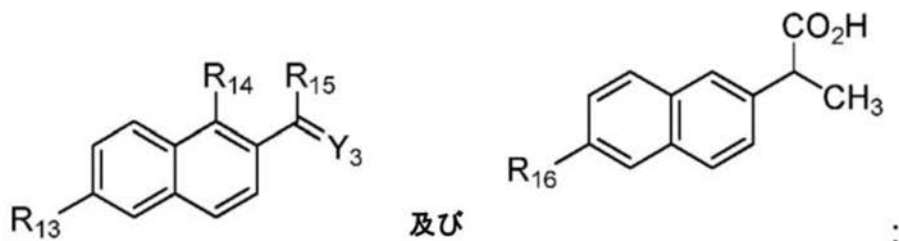
【化4】



【請求項7】

前記PETリガンドが以下の式からなる群より選択される式を有するか、又はその薬理学的に許容出来る塩である、請求項4に記載の組成物：

【化5】



式中、

R^{13} は、 $-N(CH_3)_2$ 及び $-N(CH_3)CH_2CH_2F$ からなる群より選択され；

R^{14} は、 $-H$ であり；

R^{15} は、 $-CH_3$ 及び $-C(CH_3)_3$ からなる群より選択され；又は R^{14} 及び R^{15} は、それらが結合する原子と組み合わされて、融合シクロヘキシル環を形成し；

Y^3 は O や $C(CN)_2$ からなる群より選択され；

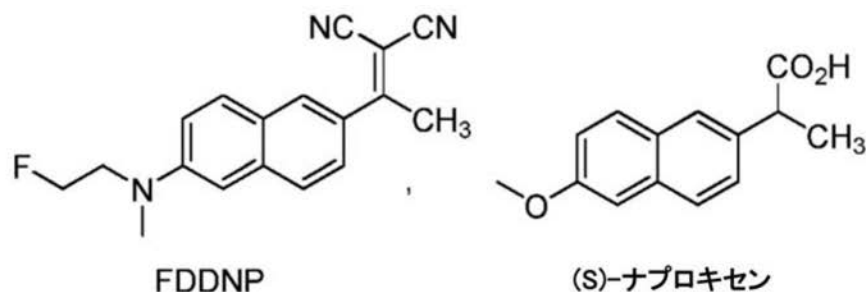
R^{16} は、 $-OCH_3$ 及び $-CH_2CH(CH_3)_2$ からなる群より選択され；且つ

前記PETリガンドの少なくとも1原子が、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F や ^{123}I からなる群より選択される放射標識で置き換え又は置換される。

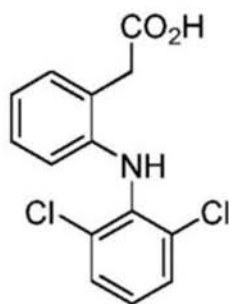
【請求項8】

前記PETリガンドが以下の式からなる群より選択される式を有する、請求項4に記載の組成物：

【化6】



及び



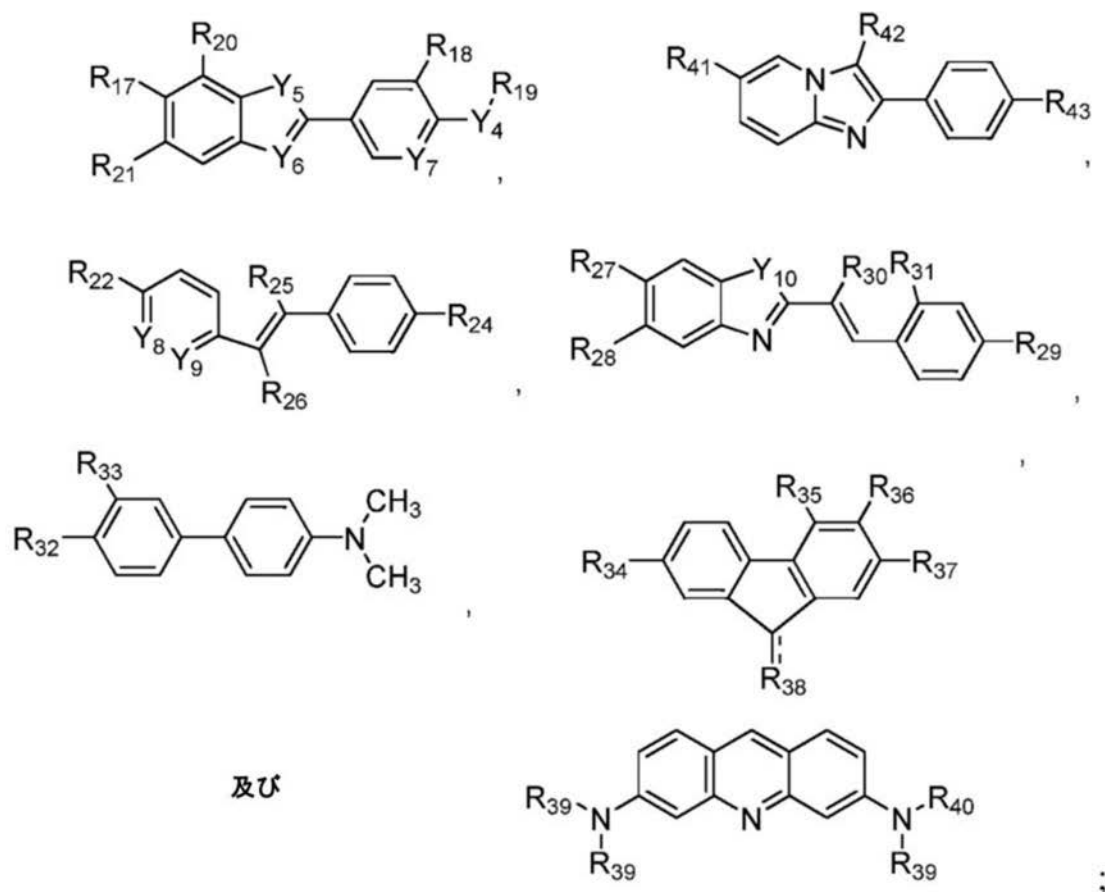
2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)酢酸

。

【請求項9】

前記PETリガンドが以下の式からなる群より選択される式を有するか、又はその薬理学的に許容出来る塩である、請求項3に記載の組成物：

【化 7】



式中、

R^{17} は、H、 CH_3 、OH、 OCH_3 、 $O(CH_2)_2F$ 、 OCH_2OCH_3 、 CO_2CH_3 、CN、 NH_2 、Br、I、及び NO_2 からなる群より選択され；

Y^4 は、O又は NR^{4a} であり；式中、 R^{4a} はH及び CH_3 からなる群より選択され；

Y^5 は、S及びOからなる群より選択され；

Y^6 は、CH、N及び NCH_3 からなる群より選択され；

Y^7 は、N、CH及びCFからなる群より選択され；

R^{18} は、H、F及びIからなる群より選択され；

R^{19} は、H、 CH_3 、 $(CH_2)_mF$ 及び $CH_2(C_6H_4)F$ からなる群より選択され；又は、 Y^4 が NR^{4a} の場合、 R^{4a} 及び R^{19} はそれらが結合する窒素と組み合わせられてモルホリニル若しくは4-メチルピペリジニル環を形成し；

下付添字mは、2、3、又は4の整数であり；

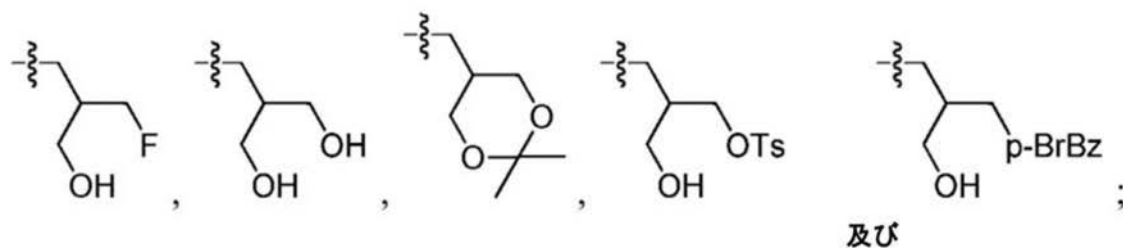
R^{20} は、H及びIからなる群より選択され；

R^{21} は、Br及びIからなる群より選択され；

R^{22} は、H、F、Br、I、 CO_2CH_3 及び $-OR^{22a}$ からなる群より選択され；

R^{22a} は、H、 CH_3 、

【化 8】



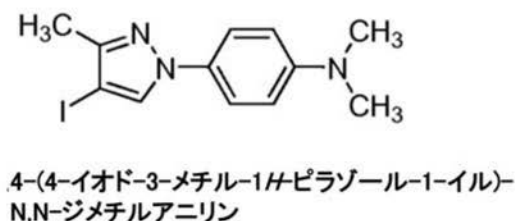
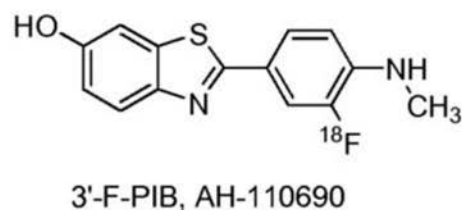
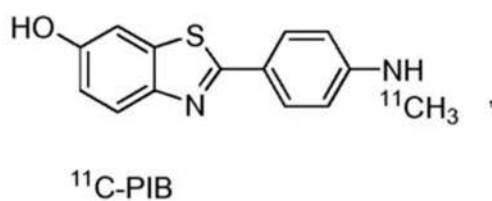
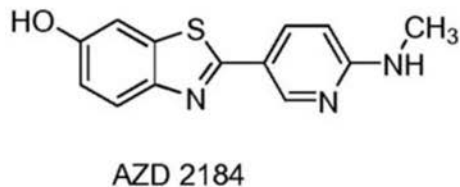
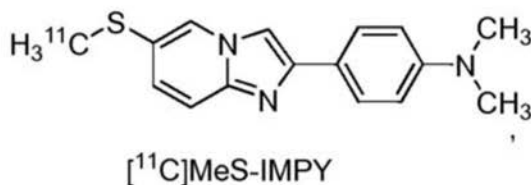
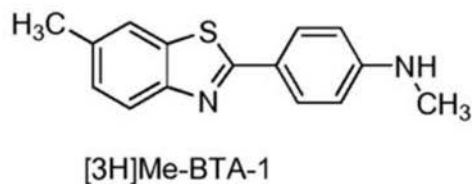
からなる群より選択され；

Y^8 は、N及び CR^{23} からなる群より選択され；
 R^{23} は、H及びIからなる群より選択され；
 R^{24} は、H、OH、 OCH_3 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 及び-N(R^{24a})(R^{24b})からなる群より選択され；
 R^{24a} 及び R^{24b} の各々は、H及び CH_3 からなる群より独立して選択され；
 Y^9 は、CH又はNであり；
 R^{25} 及び R^{26} の各々は、H及び CH_3 からなる群より独立して選択され；
 R^{27} は、H、 CH_3 、OH、 $O(CH_2)_2F$ 及びFからなる群より選択され；
 R^{28} は、H、F及びIからなる群より選択され；
 Y^{10} は、S又はOであり；
 R^{29} は、F、Cl及び-N(R^{29a})(R^{29b})からなる群より選択され；
 R^{29a} 及び R^{29b} の各々は、H、 CH_3 及び CH_2CH_3 からなる群より独立して選択され；
各 R^{30} 及び R^{31} は、Hであるか又はそれらが結合する原子と組み合わせられて融合ベンゼン環を形成し；
 R^{32} は、 CH_3 、Br、I、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及び $N(CH_3)_2$ からなる群より選択され；
 R^{33} は、H及びIからなる群より選択され；
 R^{34} は、H、Br、I、 NH_2 及び $N(CH_3)_2$ からなる群より選択され；
各 R^{35} 、 R^{36} 及び R^{37} は、H及びN(R^{37a})(R^{37b})からなる群より独立して選択され；
 R^{37a} 及び R^{37b} の各々は、H及び CH_3 からなる群より独立して選択され；
 R^{38} は、OH及びOからなる群より選択され；式中破線の結合は、 R^{38} がOHの場合単結合の存在を示し、 R^{38} がOの場合二重結合を示す；
 R^{39} は、 CH_3 及び CH_2CH_3 からなる群より選択され；
 R^{40} は $-CH_2CH_2F$ であり；
 R^{41} は、I、Br、 CH_3 及びHからなる群より選択され；
 R^{42} は、H及びIからなる群より選択され；
 R^{43} は、 $-OR^{43a}$ 、 $-NR^{43a}R^{43b}$ 及び-Brからなる群より選択され；
 R^{43a} は、H、 CH_3 、 CH_2CH_2F からなる群より選択されるか、又は R^{43} が $-NR^{43a}R^{43b}$ の場合、各々が結合する窒素と組み合わせられてホルニル基を形成し；且つ
前記PETリガンドの少なくとも1原子が、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F や ^{123}I からなる群より選択される放射標識で置き換え又は置換される。

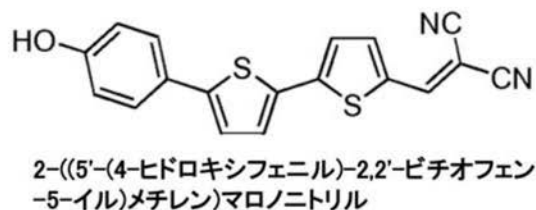
【請求項 10】

前記PETリガンドが以下の式からなる群より選択される、請求項3に記載の組成物：

【化 9】



及び



【請求項 1 1】

前記PETリガンドが、[¹⁸F]AV-14、[¹⁸F]AV-144、[¹¹C]AZD2995、[¹⁸F]-AZD4694及び[¹⁸F]-SMIBR-W372からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記指標が前記患者の前記脳中の前記Aβアミロイド沈着レベルの多次元画像である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記PETリガンドが可溶性Aβに比べてアミロイド沈着に優先的に結合する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記PETリガンドが線維状のアミロイドに結合する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記PETリガンドがC¹¹-PiBである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 16】

前記PETリガンドを含む組成物が末梢血管から投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 17】

前記PETリガンドを含む組成物が静脈投与される、請求項6に記載の組成物。

【請求項 18】

前記PETリガンドを含む組成物が12～18mCiの用量で投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 19】

前記方法において、前記投与工程および前記検出工程がA β を標的とする前記免疫療法の開始の前と後にあり、前記A β アミロイド沈着レベルが前記療法の開始後に減少する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 20】

前記方法において、前記A β アミロイド沈着レベルの減少が検出された場合、FFDG、BBSI、VBSI、CSF A β 42、CSFタウ及びCSF p-タウからなる群より選択されるバイオマーカーの有意な変化が検出できない、請求項19に記載の組成物。

【請求項 21】

前記方法において、前記A β アミロイド沈着レベルの減少が検出された場合、認知機能の基準の有意な向上が検出できない、請求項19に記載の組成物。

【請求項 22】

前記方法において、前記投与工程および前記検出工程がA β を標的とする前記免疫療法の開始後四半期に1回から2年に1回の頻度で実施される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 23】

前記方法において、前記投与工程および前記検出工程が少なくとも第1及び第2の時期で実施され、前記第1時期はA β を標的とする前記免疫療法の開始前であり、前記第2時期はその後9～18ヶ月の間であり、前記A β アミロイド沈着レベルが前記第1時期と前記第2時期との間で減少する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 24】

前記方法において、前記投与工程および前記検出工程がA β を標的とする前記免疫療法の開始前とその78週間後に実施される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 25】

前記方法が、MRI又はCATスキャンを実施して、前記患者の脳のMRI又はCAT画像上にA β アミロイド沈着の画像を重ねることをさらに含む、請求項1の組成物。

【請求項 26】

A β を標的とする前記免疫療法の治療計画が前記モニタリングに対応して調整される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 27】

もしあれば、FFDG、BBSI、VBSI、CSF A β 42、CSFタウ及びCSF p-タウからなる群より選択されるバイオマーカーの測定値並びに、もしあれば、認知機能の測定値に関係なく、前記免疫療法が調整される、請求項26に記載の組成物。

【請求項 28】

前記治療計画が調整される場合、A β を標的とする前記免疫療法の、FFDG、BBSI、VBSI、CSF A β 42、CSFタウ及びCSF p-タウからなる群より選択されるバイオマーカーへの有意な効果が検出できない、請求項26に記載の組成物。

【請求項 29】

前記治療計画が調整される場合、A β を標的とする前記免疫療法の、認知機能の基準への有意な効果が検出できない、請求項26の組成物。

【請求項 30】

A β を標的とする前記免疫療法の前記治療計画が、A β アミロイド沈着の検出レベルを減少させる導入的治療計画から、前記モニタリングに対応するA β アミロイド沈着レベルの減少を維持する維持的治療計画へと調整される、請求項26に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記方法において、パピネオズマブの用量が1mg/kgから0.5mg/kgへと減少される、請求項30に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記モニタリングによって前記脳中の前記A β アミロイド沈着レベルがA β を標的とする前記免疫療法の開始後少なくとも18ヶ月の期間に渡って増加したことの指標が得られると、前記モニタリングに対応してA β を標的とする前記免疫療法を終了する、請求項26に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記モニタリングによって、A β を標的とする前記免疫療法が、前記療法開始後18ヶ月の期間中に、前記A β アミロイド沈着レベルを減少させるか、さらなる増加を阻害するというポジティブな（ただし最適ではない）応答を生じたという指標が得られると、投与用量または投与頻度を前記モニタリングに対応して増加させる、請求項26に記載の組成物。

【請求項 3 4】

A β を標的とする前記免疫療法がパピネオズマブの投与により行われ、前記パピネオズマブの用量が0.1～0.5mg/kgから1mg/kgへとモニタリングに対応して増加される、請求項33に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記パピネオズマブの投与頻度が前記モニタリングに対応して増加される、請求項33に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記脳中のA β アミロイド沈着の検出レベルが、前記療法開始後増加するか又は変化せず、前記患者がパピネオズマブの増加した用量又は頻度でその後投与される、請求項26に記載の組成物。

【請求項 3 7】

A β を標的とする前記免疫療法がパピネオズマブ投与により行われ、前記脳中の前記A β アミロイド沈着レベルが前記療法開始後ベースラインに比べて少なくとも10%減少されるのが検出される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3 8】

A β を標的とする前記免疫療法が、A β のN末端エピトープに結合する抗体の投与により行われる、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3 9】

A β を標的とする前記免疫療法が、前記患者へのパピネオズマブの投与により行われる、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4 0】

A β を標的とする前記免疫療法が、前記患者へのAAB-003の投与により行われる、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4 1】

A β を標的とする前記免疫療法が、前記患者へ結合体として非相同の担体へ連結されたA β 断片の投与により行われる、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記A β 断片がA β 1～7である、請求項41に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記担体がCRM197である、請求項42に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記A β 断片がA β 16～23である、請求項41に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記担体がCRM197である、請求項44に記載の組成物。

【請求項 4 6】

A β を標的とする前記免疫療法が、触媒抗体ABP 102(Abzyme、Abiogen Pharma社製);ACI

-01 Ab7 C2(AC Immune Genentech社);AZD-3102(Astra Zeneca社/Dyax社);IVIg(Gammagard S/D免疫グロブリン静脈注射用(ヒト)、Baxter Bioscience社製);BAN2401(BioArctic Neuroscience AB社/エーザイ社);R1450(Hoffman-LaRoche社/MorphoSys社);LY2062430(Eli Lilly社);h3D6(Eli Lilly社);ACU-5A5(Merck社/Acumen社製 α ADDL mAb); α -アミロイドスフェロイド(ASPD)抗体(三菱ウェルファーマ(株));AN1792患者のPBMC由来の抗体(Neurimmune Therapeutics AG社);BC05(武田薬品工業(株));CEN701-CEN706抗体(Centocor社/Johnson & Johnson社);及びPF-04360365(RN-1219(h2286)とも称されるもの;Pfizer社/Rinat Neurosciences社製)からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項47】

A β を標的とする前記免疫療法が、前記患者への凝集A β に結合する抗体の投与により行われる、請求項1に記載の組成物。

【請求項48】

A β を標的とする前記免疫療法が、前記患者への可溶性A β に結合する抗体の投与により行われる、請求項1に記載の組成物。

【請求項49】

前記PETリガンドが、前記脳の前帯状回、後帯状回、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、及び/又は後頭葉にて検出される、請求項1に記載の組成物。

【請求項50】

画像が前記A β アミロイド沈着レベルをカラースケールで表す、請求項2に記載の組成物。

【請求項51】

前記患者がApoE4保因者である、請求項1に掲載の組成物。

【請求項52】

前記患者がApoE4非保因者である、請求項1に記載の組成物。

【請求項53】

前記方法は、2-[フッ素-18]フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース(FDG)を前記患者に投与し、前記脳中の前記FDGを検出してグルコースの脳代謝画像を提供することをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項54】

臨床試験を実施する方法に用いるための、小分子PETリガンドを含む組成物であり、
前記方法は、

脳中にA β を含むアミロイド沈着を特徴とする疾患を有するか又はそのリスクが高い多くとも50人の患者の集団を、治療群及びプラセボ群に割り当て;

A β を標的とする療法を前記治療群に、プラセボを前記プラセボ群に投与し;

前記療法又は前記プラセボの投与の前と後での前記治療群および前記プラセボ群におけるアミロイド沈着を、A β を含むアミロイド沈着に結合する前記小分子PETリガンドのPETスキャンにより比較し;

前記治療群における前記アミロイド沈着が、前記プラセボ群における前記アミロイド沈着に比べて有意に減少される、方法である、

組成物。

【請求項55】

前記集団が10~30人の患者からなる、請求項37の組成物。

【請求項56】

アルツハイマー病に対する予防方法に用いるための、小分子PETリガンドを含む組成物であり、

前記方法は、

認知機能障害が見られないか又は軽度の認知機能障害を有するがアルツハイマー病と診断されたことが無い患者の脳中のアミロイド沈着レベルを、A β を含むアミロイド沈着に結合する前記小分子PETリガンドのPETスキャンにより測定し;

並びに、前記患者の脳中のアミロイド沈着レベルが正常レベルを超えたとの測定に対

応して、 $A\beta$ を標的とする免疫療法を前記患者に投与する方法である、組成物。

【請求項 57】

前記方法において、前記患者の脳中の前記アミロイド沈着レベルが正常レベルを超えると測定される以前に、測定が複数回実施される、請求項56に記載の組成物。

【請求項 58】

前記測定が6ヶ月から5年の間隔で実施される、請求項57に記載の組成物。

【請求項 59】

前記測定が1年に1回実施される、請求項58に記載の組成物。

【請求項 60】

前記正常レベルが、アルツハイマー病における沈着の発達と関連しない脳領域で測定される前記患者の脳中レベルである、請求項56に記載の組成物。

【請求項 61】

前記正常レベルが、アルツハイマー病を有しないか又はそのリスクの低い患者の集団でのレベルである、請求項56に記載の組成物。

【請求項 62】

前記測定が45～75歳の間で初めて実施される、請求項56に記載の組成物。

【請求項 63】

前記測定が50歳で初めて実施される、請求項56に記載の組成物。

【請求項 64】

前記患者における前記アミロイド沈着レベルが、 $A\beta$ を標的とする前記免疫療法の投与に対応して減少される、請求項56に記載の組成物。

【請求項 65】

$A\beta$ を標的とする前記免疫療法を投与後少なくとも10年間、前記患者はアルツハイマー病が無いままである、請求項56に記載の組成物。