

【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 9 月 16 日 (2021.9.16)

【公表番号】特表 2020-530465 (P2020-530465A)

【公表日】令和 2 年 10 月 22 日 (2020.10.22)

【年通号数】公開・登録公報 2020-043

【出願番号】特願 2020-507090 (P2020-507090)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

A 6 1 K 47/64

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 21/02

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 47/68

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 8 月 6 日 (2021.8.6)

【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】

約 400 nM ~ 約 2  $\mu$  M の親和性でトランスフェリン受容体 (TfR) に結合するタンパク質を含む、治療標的に結合する作用物質を、哺乳動物の血液脳関門 (BBB) を通過して輸送するための医薬組成物であって、

前記タンパク質が、前記作用物質に連結されており、かつ、連結された前記作用物質を、前記 B B B を通過して輸送する、前記 医薬組成物。

【請求項 2】

前記作用物質への脳曝露時間が延長される、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3】

前記治療標的が神経変性疾患に関与している、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

約 400 nM ~ 約 2  $\mu$ M の親和性で T f R に結合するタンパク質を含む、哺乳動物において神経変性疾患を治療するための 医薬組成物であって、前記タンパク質が、前記神経変性疾患に関与している治療標的に結合する作用物質に連結されており、それにより前記作用物質への前記哺乳動物の脳の曝露時間が延長される、前記 医薬組成物。

【請求項 5】

前記タンパク質が、より強い親和性で前記 T f R に結合する参照タンパク質に連結された作用物質と比較して前記作用物質への脳曝露時間を延長する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 6】

脳曝露が、時間に対する前記作用物質の脳中濃度のプロットの曲線下面積 ( A U C ) を測定することによって判定される、請求項 5 に記載の 医薬組成物。

【請求項 7】

前記タンパク質が、より強い親和性で前記 T f R に結合する参照タンパク質に連結された作用物質と比較して、前記哺乳動物における治療有効濃度での前記作用物質への脳曝露時間を延長する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

前記参照タンパク質が、約 50 nM の親和性またはこれよりも強い親和性で前記 T f R に結合する、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

前記 T f R が霊長類 T f R である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

前記霊長類 T f R がヒト T f R である、請求項 9 に記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

前記タンパク質が前記 T f R アピカルドメインに結合する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

前記タンパク質が、約 420 nM ~ 約 1.5  $\mu$ M の親和性で前記 T f R に結合する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 13】

前記タンパク質が、約 600 nM ~ 約 1.5  $\mu$ M の親和性で前記 T f R に結合する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 14】

前記作用物質の治療有効濃度が、前記哺乳動物における神経変性疾患の 1 つ以上の症状を治療する濃度である、請求項 7 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 15】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病 ( A D )、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S )、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 16】

前記作用物質が抗体可変領域を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記作用物質が抗体フラグメントを含む、請求項 16 に記載の 医薬組成物。

【請求項 18】

前記作用物質が F a b または s c F V を含む、請求項 17 に記載の 医薬組成物。

【請求項 19】

前記タンパク質が、T f R に結合することができる非天然結合部位を含む改変 F c ポリペプチドである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 20】

前記タンパク質が、T f R に特異的に結合する抗体可変領域を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

前記タンパク質が抗体フラグメントを含む、請求項 20 に記載の 医薬組成物。

【請求項 22】

前記タンパク質が F a b または s c F V を含む、請求項 21 に記載の 医薬組成物。

【請求項 23】

前記治療標的が、  
- セクレターゼ 1 ( B A C E 1 ) タンパク質、タウタンパク質、骨髄細胞で発現する誘発受容体 2 ( t r i g g e r i n g r e c e p t o r e x p r e s s e d o n m y e l o i d c e l l s 2 : T R E M 2 ) タンパク質、及び  
- シヌクレインタンパク質からなる群から選択される、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 24】

前記治療標的が B A C E 1 であり、かつ、前記タンパク質に連結された場合の前記作用物質が、前記参照タンパク質に連結された場合と比較して、前記哺乳動物の脳内に存在するアミロイド タンパク質 ( A ) の量をより長時間にわたって減少させる、請求項 5 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 25】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 4 ~ 24 のいずれか 1 項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】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

[本発明1001]

治療標的に結合する作用物質を、哺乳動物の血液脳関門 ( B B B ) を通過して輸送するための方法であって、

約400 n M ~ 約2 μ M の親和性でトランスフェリン受容体 ( T f R ) に結合するタンパク質に前記 B B B を曝露することを含み、前記タンパク質が、前記作用物質に連結されており、かつ、連結された前記作用物質を、前記 B B B を通過して輸送する、前記方法。

[本発明1002]

前記作用物質への脳曝露時間が延長される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記治療標的が神経変性疾患に関与している、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

約400 n M ~ 約2 μ M の親和性で T f R に結合するタンパク質を哺乳動物に投与することを含み、前記タンパク質が、神経変性疾患に関与している治療標的に結合する作用物質に連結されており、それにより前記作用物質への前記哺乳動物の脳の曝露時間が延長される、前記神経変性疾患を治療するための方法。

[本発明1005]

前記タンパク質が、より強い親和性で前記 T f R に結合する参照タンパク質に連結された作用物質と比較して前記作用物質への脳曝露時間を延長する、本発明1001 ~ 1004 のいずれかの方法。

[本発明1006]

脳曝露が、時間に対する前記作用物質の脑中濃度のプロットの曲線下面積（AUC）を測定することによって判定される、本発明1005の方法。

[本発明1007]

前記タンパク質が、より強い親和性で前記TfRに結合する参照タンパク質に連結された作用物質と比較して、前記哺乳動物における治療有効濃度での前記作用物質への脳曝露時間を延長する、本発明1001～1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

前記参照タンパク質が、約50 nMの親和性またはこれよりも強い親和性で前記TfRに結合する、本発明1005～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

前記TfRが霊長類TfRである、本発明1001～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

前記霊長類TfRがヒトTfRである、本発明1009の方法。

[本発明1011]

前記タンパク質が前記TfRアピカルドメインに結合する、本発明1001～1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

前記タンパク質が、約420 nM～約1.5 μMの親和性で前記TfRに結合する、本発明1001～1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

前記タンパク質が、約600 nM～約1.5 μMの親和性で前記TfRに結合する、本発明1001～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

前記作用物質の治療有効濃度が、前記哺乳動物における神経変性疾患の1つ以上の症状を治療する濃度である、本発明1007～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、本発明1003～1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

前記作用物質が抗体可変領域を含む、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記作用物質が抗体フラグメントを含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

前記作用物質がFabまたはscFvを含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

前記タンパク質が、TfRに結合することができる非天然結合部位を含む改変Fcポリペプチドである、本発明1001～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

前記タンパク質が、TfRに特異的に結合する抗体可変領域を含む、本発明1001～1018のいずれかの方法。

[本発明1021]

前記タンパク質が抗体フラグメントを含む、本発明1020の方法。

[本発明1022]

前記タンパク質がFabまたはscFvを含む、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記治療標的が、 - セクレターゼ1（BACE1）タンパク質、タウタンパク質、骨髄細胞で発現する誘発受容体2（triggering receptor expressed on myeloid cells 2: TREM2）タンパク質、及び - シヌ

クレインタンパク質からなる群から選択される、本発明1001～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

前記治療標的がBACE1であり、かつ、前記タンパク質に連結された場合の前記作用物質が、前記参照タンパク質に連結された場合と比較して、前記哺乳動物の脳内に存在するアミロイドタンパク質(A)の量をより長時間にわたって減少させる、本発明1005～1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

前記作用物質に連結された前記タンパク質が、薬学的に許容される担体の一部として投与される、本発明1004～1024のいずれかの方法。