

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-526060
(P2024-526060A)

(43)公表日 令和6年7月17日(2024.7.17)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N Z N A	2 G 0 4 5
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		4 C 0 8 5
G 0 1 N	33/50 (2006.01)	G 0 1 N	33/50	P	4 H 0 4 5
G 0 1 N	33/68 (2006.01)	G 0 1 N	33/68		
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	G 0 1 N	33/53	N	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全229頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-575534(P2023-575534)		(71)出願人	517041235	
(86)(22)出願日	令和4年6月8日(2022.6.8)			アレクトル エルエルシー	
(85)翻訳文提出日	令和6年2月1日(2024.2.1)			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/072827			8 0, サウス サンフランシスコ, オ	
(87)国際公開番号	WO2022/261648			イスター ポイント ブールヴァード 1	
(87)国際公開日	令和4年12月15日(2022.12.15)			3 1, スイート 6 0 0	
(31)優先権主張番号	63/208,238		(74)代理人	110002572	
(32)優先日	令和3年6月8日(2021.6.8)			弁理士法人平木国際特許事務所	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(72)発明者	ポール, ロバート	
(31)優先権主張番号	63/209,360			アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォル	
(32)優先日	令和3年6月10日(2021.6.10)			ニア州, サウス サンフランシスコ, ス	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			イート 6 0 0, オイスター ポイント	
(31)優先権主張番号	63/225,916			ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エ	
	最終頁に続く		(72)発明者	ジャクソン, サム	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗ソルチリン抗体の使用方法

(57)【要約】

本開示は一般に、ソルチリンタンパク質、例えば、ヒトソルチリンまたは哺乳動物ソルチリン内の1以上のエピトープと特異的に結合し、それを必要とする個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる上で機能的特徴が改善および／または増強されている抗体、例えば、モノクローナル、キメラ、親和性成熟またはヒト化抗体、抗体フラグメントなどを含む組成物の使用を対象とする。

【選択図】 図 3 A

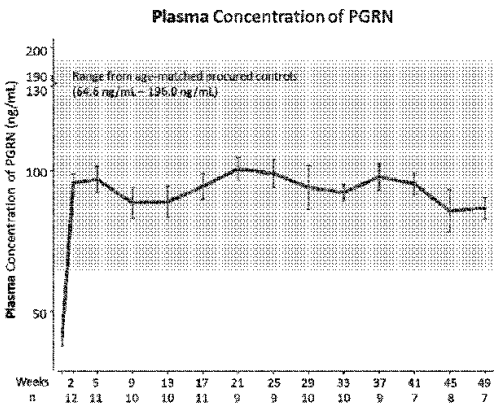


FIG. 3A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含み、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、前記抗体は、

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

10

(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

20

(i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

30

(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

40

(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2 およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、および

50

びアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

（viii）アミノ酸配列YSISSGYYWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む、方法。

10

【請求項2】

症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが少なくとも約13.6 pg/mLまたは少なくとも約19.8 pg/mLであり、さらに前記方法は、前記個体に抗ソルチリン抗体を約60 mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含み、前記抗体は、

（i）アミノ酸配列YSISSGYYWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

20

（ii）アミノ酸配列YSISSGYYWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

30

（iii）アミノ酸配列YSISSGYYWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLES（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

40

（iv）アミノ酸配列YSISSGYYWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v）アミノ酸配列YSISSGYYWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重

50

鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

（v i i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む、方法。

【請求項3】

前記個体において抗ソルチリン抗体の投与前に血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを評価することをさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回静脈投与することを含み、前記抗体は、

（i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（i i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLES（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含

10

20

30

40

50

む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（iv）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

10

（v）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（vi）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

20

（vii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

30

（viii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGGLRSNGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含み；

40

前記個体への抗ソルチリン抗体の投与は、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約40%の前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延をもたらす、方法。

【請求項5】

前頭側頭型認知症の病勢進行がClinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes（CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SB）評価を用いて評価される、請求項4

50

に記載の方法。

【請求項 6】

前記重鎖可変領域がアミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含み；かつ、前記軽鎖可変領域がアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記重鎖可変領域がアミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含み；かつ、前記軽鎖可変領域がアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記抗体が、

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 59 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 55 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 55 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 60 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 79 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 80 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗体が、

(i) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

(ii) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 60 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

前記抗体が、配列番号 90 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 95 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗体が IgG1 アイソタイプを有し、かつ前記 Fc 領域が L234A、L235A、および P331S 位のアミノ酸置換を含み、前記残基の位置のナンバリングは EU ナンバリングに従う、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記個体がプログラニューリン遺伝子 (GRN) の突然変異に関して異型接合性である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 GRN 変異が機能欠失型変異である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 GRN 変異が前頭側頭型認知症の原因である、請求項 12 または請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記個体が抗ソルチリン抗体の投与前に前頭側頭型認知症の症状を示さない、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記個体は抗ソルチリン抗体の投与前に症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクがある、請求項 4～15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記個体は抗ソルチリン抗体の投与前に血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇している、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記血清ニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇が少なくとも約 13.6 pg/mL の血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを含む、請求項 1、6～15 および 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

血清ニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇が少なくとも約 19.8 pg/mL の血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを含む、請求項 1、6～15 および 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記個体は抗ソルチリン抗体の投与前に Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes (CDR plus NACC FTLD-SB) スコアが 0.5 以下である、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記個体は抗ソルチリン抗体の投与前に症候性前頭側頭型認知症を有する、請求項 4～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に 0.5 より大きい CDR plus NACC FTLD-SB スコアを有する、請求項 4～14 および 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記個体はヘキサヌクレオチド反復拡大 C9orf72 変異に関して異型接合性である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

10

20

30

40

50

前記ヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異がFTDの原因である、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記個体が抗ソルチリン抗体の投与前に症候性前頭側頭型認知症を有する、請求項23または請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記個体が抗ソルチリン抗体の投与前に行動障害型前頭側頭型認知症(bvFTD)の可能性の診断に必要とされる1以上の症状を有する、請求項4～14および21～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記1以上の症状が脱抑制、無関心または無気力、思いやりまたは共感の欠如、保続的または強迫的行動、口唇傾向、および遂行機能障害の神経心理学的特性からなる群から選択される、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記個体が抗ソルチリン抗体の投与前に原発性進行性失語(PPA)の診断を有する、請求項4～14および21～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

前記個体は抗ソルチリン抗体の投与前にClinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains(CDR plus NA C C F T L D)スコアが0～2である、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記個体はCDR plus NA C C F T L Dスコアが0.5、1、または2である、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記個体は96週間の治療期間で治療される、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記抗ソルチリン抗体の投与が前記治療期間の初日とその後4週間毎に行われる、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

合計25用量の前記抗ソルチリン抗体が前記治療期間中に前記個体に投与される、請求項31または請求項32に記載の方法。

【請求項34】

96週間の治療期間の終了後に4週に1回、前記個体に前記抗ソルチリン抗体の投与を継続することをさらに含む、請求項31～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記個体への前記抗ソルチリン抗体の投与が96週間まで4週に1回継続する、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記個体への前記抗ソルチリン抗体の投与が25用量まで4週に1回継続する、請求項34または請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記個体が成人である、請求項1～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

抗ソルチリン抗体の投与前に前記個体の1以上のGRN変異の存在を評価することをさらに含む、請求項1～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

10

20

30

40

50

抗ソルチリン抗体の投与前に前記個体のヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異の存在を評価することをさらに含む、請求項1～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記個体への抗ソルチリン抗体の投与前に、前記個体のニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇の存在を評価することをさらに含み、前記ニューロフィラメント軽鎖レベルは、前記個体から得られた血清サンプルで評価される、請求項1～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体に1以上の臨床転帰評価を実施することをさらに含み、前記1以上の臨床転帰評価がCDR plus NACC FTLD、CDR plus NACC FTLD-SB、Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)、Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)、European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)、Zarit Burden Interview (ZBI)、Resource Utilization in Dementia-Lite Version (RUD-Lite)、前頭側頭型認知症評定尺度 (FRS)、およびWinterlight Labs Speech Assessment (WLA) からなる群から選択される、請求項1～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項42】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた血漿のサンプルにおいてプログランリタンパク質 (PGRN) のレベルを測定することをさらに含む、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項43】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた血清または血漿のサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することをさらに含む、請求項1～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた脳脊髄液のサンプルにおいてプログランリタンパク質 (PGRN) のレベルを測定することをさらに含む、請求項1～43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項45】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた脳脊髄液のサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することをさらに含む、請求項1～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいて1以上の神経変性バイオマーカのレベルを測定することをさらに含む、請求項1～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項47】

神経変性の前記1以上のバイオマーカータウおよびリン酸化タウを含む、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてリソソーム機能の1以上のバイオマーカのレベルを測定することをさらに含む、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 49】

リソソーム機能の前記 1 以上のバイオマーカーが 1 以上のカテプシンを含む、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてグリア活性の 1 以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む、請求項 1～49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

グリア活性の前記 1 以上のバイオマーカーが YKL40 および IL-6 を含む、請求項 50 に記載の方法。

10

【請求項 52】

前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体の全脳容積および部位別脳容積を評価することをさらに含む、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体の大脳白質病変の容積を評価することをさらに含む、請求項 1～52 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体の脳灌流を評価することをさらに含む、請求項 1～53 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 55】

前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体の異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数を評価することをさらに含む、請求項 1～54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてアストログリア増殖症の 1 以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む、請求項 1～55 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 57】

アストログリア増殖症の前記 1 以上のバイオマーカーがグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) を含む、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた脳脊髄液のサンプルにおいて神経炎症の 1 以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む、請求項 1～57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

神経炎症の前記 1 以上のバイオマーカーがマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) を含む、請求項 58 に記載の方法。

40

【請求項 60】

前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られた血液または脳脊髄液のサンプルにおいて抗ソルチリン抗体のレベルを測定することをさらに含む、請求項 1～59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

抗ソルチリン抗体が投与される個体の治療をモニタリングする方法であって、前記個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体に 1 以上の臨床転帰評価を実施することを含み、前記 1 以上の臨床転帰評価が CDR plus NACC FTLD、CDR plus NACC FTLD-SB、CGI-S、CGI-

50

I、RBANS、EQ-5D、ZBI、RUD-Lite、FRS、およびWLAからなる群から選択される、方法。

【請求項62】

前記1以上の臨床転帰評価の結果に基づいて、前記個体の前記抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む、請求項61に記載の方法。

【請求項63】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に前記1以上の臨床転帰評価の結果が、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前の対応する結果に比べて向上している場合に、前記抗ソルチリン抗体は前記個体において活性であると判定される、請求項62に記載の方法。

10

【請求項64】

抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られたサンプルにおいてプログラニユリンタンパク質(PGRN)のレベルを測定することを含む、方法。

【請求項65】

前記個体から得られたサンプルにおけるPGRNのレベルに基づいて、前記個体の前記抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に得られたサンプルにおけるPGRNのレベルが、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前に得られたサンプルにおけるPGRNのレベルに比べて増加している場合に、前記抗ソルチリン抗体は前記個体において活性であると判定される、請求項65に記載の方法。

20

【請求項67】

前記サンプルが血漿サンプルまたは脳脊髄液サンプルである、請求項64～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項68】

抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られたサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することを含む、方法。

30

【請求項69】

前記個体から得られたサンプルにおけるニューロフィラメント軽鎖のレベルに基づいて、前記個体の前記抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に得られたサンプルにおけるニューロフィラメント軽鎖のレベルが、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前に得られたサンプルにおけるニューロフィラメント軽鎖のレベルに比べて低下している場合に、前記抗ソルチリン抗体は前記個体において活性であると判定される、請求項69に記載の方法。

40

【請求項71】

前記サンプルが血清サンプルまたは脳脊髄液サンプルである、請求項68～70のいずれか一項に記載の方法。

【請求項72】

抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体から得られたサンプルにおいて神経変性、リソソーム機能、アストログリア増殖症、神経炎症、またはグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む、方法。

【請求項73】

前記個体から得られたサンプルにおける神経変性、リソソーム機能、アストログリア増

50

殖症、神経炎症、またはグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて、前記個体の前記抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

前記サンプルが全血、血漿、または脳脊髄液サンプルである、請求項72または請求項73に記載の方法。

【請求項75】

神経変性の前記1以上のバイオマーカーがタウおよびリン酸化タウを含む、請求項72～74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項76】

リソソーム機能の前記1以上のバイオマーカーが1以上のカテプシンを含む、請求項72～74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項77】

グリア活性の前記1以上のバイオマーカーがYKL40およびIL-6を含む、請求項72～74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項78】

アストログリア増殖症の前記1以上のバイオマーカーがGFAPを含む、請求項72～74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項79】

神経炎症の前記1以上のバイオマーカーがマクロファージ遊走阻止因子(MIF)を含む、請求項72～74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に前記個体の全脳容積および部位別脳容積、大脳白質病変の容積、脳灌流、異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数を評価することを含む、方法。

【請求項81】

全脳容積および部位別脳容積、大脳白質病変の容積、脳灌流、異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数に基づいて、前記個体の前記抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための、約4週に1回の、約60mg/kgの静脈内用量の抗ソルチリン抗体であって、

(i) アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV(配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT(配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(ii) アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV(配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS(配列番号30)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT(配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(iii) アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLES(配列番号3)を含むHVR-H2、およ

10

20

30

40

50

びアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（iv）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（vi）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（vii）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

（viii）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む、抗体。

【請求項83】

症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において、前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための、約4週に1回の、約60mg/kgの静脈内用量の抗ソルチリン抗体であって、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、かつ、前記抗体は、

（i）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を

10

20

30

40

50

含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IQQGY YGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（i i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLES（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IQQGY YGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（i v）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IQQGY YGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

（v i i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLR SNGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR

10

20

30

40

50

ー L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域を含む、抗体。

【請求項 8 4】

個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させるための薬剤の製造における、約 4 週に 1 回の、約 6 0 m g ／ k g の静脈内用量の抗ソルチリン抗体の使用であって、前記抗体は、

（ i ）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V（配列番号 5）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号 8）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域；

10

（ i i ）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V（配列番号 5）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号 8）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S（配列番号 3 0）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T（配列番号 3 3）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域；

20

（ i i i ）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S（配列番号 3）を含む H V R－H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V（配列番号 5）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号 8）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域；

（ i v ）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号 8）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域；

30

（ v ）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D（配列番号 9）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域；

40

（ v i ）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号 8）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T（配列番号 3 3）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域；

（ v i i ）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、ア

50

ミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または

(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域

を含む、使用。

【請求項 85】

症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させるための薬剤の製造における、約 4 週に 1 回の、約 60 mg / kg の静脈内用量の抗ソルチリン抗体の使用であって、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、かつ、前記抗体は、

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重

鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

10

（v i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

（v i i i）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む、使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本願は2021年6月8日に提出された米国仮出願第63/208,238号、2021年6月10日に提出された米国仮出願第63/209,360号、2021年7月26日に提出された米国仮出願第63/225,916号、2021年11月8日に提出された米国仮出願第63/277,069号、2022年1月28日に提出された米国仮出願第63/304,522号、および2022年2月17日に提出された米国仮出願第63/311,379号の優先権の利益を主張するものであり、これらはそれぞれ参照によりその全体が本明細書の一部とされる。

【0002】

ASCIIテキストファイルでの配列表の提出

ASCIIテキストファイルでの以下の提出の内容は、参照によりその全体が本明細書の一部とされる：コンピューター可読形式（CRF）の配列表（ファイル名：735022003740SEQLIST.TXT、記録日：2022年5月27日、サイズ：137,728バイト）。

40

【0003】

分野

本開示は、抗ソルチリン抗体の治療的使用に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

ソルチリン（SORT1）は、いくつかのリガンドの受容体として働くと同時に、選択

50

されたカーゴを分解のためにトランスゴルジ網 (TGN) から後期エンドソームおよびリソソームへと選別するI型膜貫通タンパク質である。ソルチリンは分泌タンパク質であるプログラニュリン (PGRN) と結合し、それをリソソームでの分解に標的化し、よって、PGRNの細胞外レベルに負の調節を行う(Hu, F et al. (2010) *Neuron* 68, 654-667)。これに伴い、ソルチリンの欠損は、*in vivo*のマウスモデルおよび*in vitro*のヒト細胞の両方で、血漿PGRNレベルを有意に増加させる(Carrasquillo, M.M et al., (2010) *Am J Hum Genet* 87, 890-897; Lee, W.C et al., (2014) *Hum Mol Genet* 23, 1467-1478)。さらに、ソルチリンの多型がヒトのPGRN血清レベルと強く関連していることが示された(Carrasquillo MM et al., (2010), *Am J Hum Genet.* 10; 87(6):890-7)。

10

【0005】

プログラニュリン (PGRN) は、分泌型、成長因子様、栄養型、および抗炎症性のタンパク質であり、食事性肥満およびインスリン抵抗性に関与するアディポカインとしての役割も果たしている ((Nguyen DA et al., (2013). *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24, 597- 606)。プログラニュリン欠乏症は、早期発症の神経変性疾患である遺伝型の前頭側頭型認知症 (FTD) の約25%を占める。PGRNの異型接合性機能欠失型変異を有する患者は、このタンパク質の細胞外レベルが約50%低下しており、必ずFTDを発症することから、PGRNはこの疾患の原因遺伝子とされている (Baker, M et al., (2006) *Nature* 442, 916-919; Carecchio M et al., (2011) *J Alzheimers Dis* 27, 781-790; Cruts, M et al., (2008) *Trends Genet* 24, 186-194; Galimberti, D et al., (2010) *J Alzheimers Dis* 19, 171-177)。さらに、アルツハイマー病患者においてPGRN変異対立遺伝子が同定されている (Seelaar, H et al., (2011). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82, 476-486)。重要なことに、PGRNはいくつかの疾患モデルにおいて保護的に作用し、PGRNレベルの増加は虚血からの行動回復を促進し (Tao, J et al., (2012) *Brain Res* 1436, 130-136; Egashira, Y. et al., (2013) *J Neuroinflammation* 10, 105)、TDP-43病態のマウスモデルにおいてTDP-43凝集を軽減し、生存期間を延長し (Beel et al. (2018) *Molecular Neurodegeneration* 13(1):55)、パーキンソン病モデルにおいて運動障害を抑制し (Van Kampen, J.M et al. (2014). *PLoS One* 9, e97032)、筋萎縮性側索硬化症 (Laird, A.S et al., (2010). *PLoS One* 5, e13368) および関節炎 (Tang, W et al., (2011). *Science* 332, 478-484) のモデルにおいて病態を減弱し、アルツハイマー病モデルにおいて記憶障害を予防する (Minami, S.S et al., (2014). *Nat Med* 20, 1157-1164)。

20

30

【0006】

プログラニュリンなどのタンパク質との様々な相互作用を通じて、ソルチリンとその複数のリガンドは、前頭側頭型認知症 (FTD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、筋萎縮性側索硬化症-前頭側頭型認知症表現型、アルツハイマー病、パーキンソン病、鬱病、神経精神障害、血管性認知症、発作、網膜ジストロフィー、加齢黄斑変性、緑内障、外傷性脳損傷、加齢、発作、創傷治癒、脳卒中、関節炎、およびアテローム性動脈硬化性血管疾患などの様々な疾患、障害、および病態に関与することが示されている。

40

【0007】

ソルチリンを標的とする新規治療用抗体は、ソルチリン活性に関連する疾患を治療するための1つの解決策である。全身投与されたモノクローナル抗体は、通常、二相性の薬物動態プロファイルを示し、最初に比較的迅速に分布し、その後よりゆっくりと排除される (Ovacik, M and Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552)。全身投与された抗体の循環は、通常、血管系と間質空間に限定される (Ovacik, M and Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552)。これは、その大きさ、極性、リサイクルおよびクリアランス動態、ならびに一般に比較的長い半減期のためである (Ovacik, M and Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552)。

【0008】

50

モノクローナル抗体の投与は、治療的使用のための課題を呈する。モノクローナル抗体は経口バイオアベイラビリティが限られているため、一般には静脈内、皮下、または筋肉内に投与される(Ovacik, M and Lin, L, (2018) Clin Transl Sci 11, 540-552)。これらの選択肢のうち、皮下投与は自宅で、多くの場合患者自身によって行えるため最も便利であるが、静脈内投与はより高い全身曝露をもたらす。脳脊髄液(CSF)への送達では、高い全身用量が必要となる。従って、治療がCSFへの影響を必要とする場合、皮下投与では十分に高い用量を投与できないため、通常は静脈内投与が必要となる。

【0009】

しかしながら、FTDなどの神経変性疾患の患者にとって、静脈内投与は特に困難である。このような疾患は患者に長期間影響を及ぼすため、何年にもわたって定期的な治療が必要となる。静脈内投与は自宅では行えないため、患者は定期的に点滴センターまで搬送されなければならない、患者と介護者の双方に負担がかかる。最後に、これらの疾患の記憶喪失、気分変動、攻撃性、および他の行動症状は、患者のコンプライアンスを困難にする。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

従って、ソルチリン活性に関連する1以上の疾患、障害および病態を治療するために、ソルチリントタンパク質と特異的に結合し、ソルチリンとそのリガンド、例えばプログラヌリンとの結合を遮断するか、または他の方法でリガンドの有効濃度を調節する治療用抗体が必要とされている。さらに、投与様式および投与量に関する制限のために、適正な用量の抗体で患者を治療する方法、および患者のコンプライアンスを容易にする方法でその用量を投与する方法を同定するためのさらなる必要性が存在する。

20

【0011】

特許、特許出願および刊行物を含む、本明細書で引用される総ての参考文献は、参照によりその全体が本明細書の一部とされる。

【課題を解決するための手段】

【0012】

概要

本開示は一般に、ヒトソルチリンと特異的に結合する抗体、例えば、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、抗体フラグメントを含む組成物を使用する方法を対象とする。

30

【0013】

いくつかの側面において、本明細書では、個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含み、抗体は、(i)アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列L G S N R A S (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列M Q Q Q E A P L T (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(ii)アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列L G S N R V S (配列番号30)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列M Q Q Q E T P L T (配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(iii)アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号3)を含むHVR-H2、および

40

50

アミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含む方法が提供される。

10

20

30

40

50

【0014】

他の側面において、本明細書では、症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含み、個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、かつ、抗体は、(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R -

H 3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（i i i）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLES（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IQQGY YGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（i v）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（v）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（v i）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（v i i）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IQQGY YGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または（v i i i）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む方法が提供される。

10

20

30

40

50

【0015】

他の側面において、本明細書では、症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが少なくとも約13.6 pg/mLまたは少なくとも約19.8 pg/mLであり、さらに前記方法は、個体に抗ソルチリン抗体を約60 mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含み、抗体は、（i）アミノ酸配列YSISSGY YWG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IQQGY YGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変

領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（ii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（iii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLES（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（iv）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（v）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（vi）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（vii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または（viii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、これらの方法は、抗ソルチリン抗体の投与前に個体において血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを評価することをさらに含む。

【0016】

10

20

30

40

50

別の側面において、本明細書では、症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクがあると分類された個体の前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体が提供され、その方法は、個体の血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを測定すること；個体の血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが少なくとも約13.6 pg/mLまたは少なくとも約19.8 pg/mLである場合に個体に症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクがあると判定すること；個体に抗ソルチリン抗体を約60 mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含み、抗ソルチリン抗体は、(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(ii) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号30)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(iii) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号3)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(iv) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号9)を含むHVR-L1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(vi) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(vii) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号26)を含むHVR-L1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

50

配列番号 5) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLHSNGYNYLD (配列番号 26) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 33) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；または (vii) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGST YYNPSLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGMDV (配列番号 6) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQGL LRSNGYNYLD (配列番号 27) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 32) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域を含み；かつ、記個体への抗ソルチリン抗体の投与は、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約 40% の前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延をもたらす方法が提供される。別の側面において、本明細書では、個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体が提供され、抗ソルチリン抗体は、個体に約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与され、抗ソルチリン抗体は、(i) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGST YYNPSLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGMDV (配列番号 5) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSNGYNYLD (配列番号 8) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 32) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(ii) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGST YYNPSLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGMDV (配列番号 5) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSNGYNYLD (配列番号 8) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRVS (配列番号 30) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 33) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(iii) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGST YYNPSLES (配列番号 3) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGMDV (配列番号 5) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSNGYNYLD (配列番号 8) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 32) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(iv) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGST YYNPSLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGMDV (配列番号 6) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSNGYNYLD (配列番号 8) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 32) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(v) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGST YYNPSLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGMDV (配列番号 6) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSTGYNYLD (配列番号 9) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 32) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(vi) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGST YYNPSLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGMDV (配列番号 6) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSN

10

20

30

40

50

GYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；（vii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または（viii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSTGYYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含み；かつ、個体への抗ソルチリン抗体の投与は、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約40%の前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延をもたらす。いくつかの実施形態では、前頭側頭型認知症の病勢進行は、Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes（CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SB）を用いて評価される。

10

20

30

40

50

【0018】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含み；軽鎖可変領域は、アミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む。本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含み；軽鎖可変領域は、アミノ酸配列RSSQSLLRSTGYYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む。

【0019】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号57のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号59のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号55のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号57のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号55のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号56のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号57のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号56のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号60のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号56のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域

、および配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 79 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 80 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0020】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、(i) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または (ii) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 60 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0021】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、配列番号 90 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 95 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0022】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は IgG1 アイソタイプを有し、Fc 領域は L234A、L235A、および P331S 位のアミノ酸置換を含み、残基の位置のナンバリングは EU ナンバリングに従う。

【0023】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、疾患または損傷は、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、アルツハイマー病、血管性認知症、発作、網膜ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脊髄損傷、認知症、脳卒中、パーキンソン病、急性散在性脳脊髄炎、網膜変性、加齢黄斑変性、緑内障、多発性硬化症、敗血性ショック、細菌感染、関節炎、または変形性関節症から選択される。

20

【0024】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、疾患または損傷は、前頭側頭型認知症である。いくつかの実施形態では、個体は、プログラニューリン遺伝子 (GRN) の変異に関して異型接合性である。いくつかの実施形態では、GRN 変異は、機能欠失型変異である。いくつかの実施形態では、GRN 変異は、前頭側頭型認知症の原因である。

30

【0025】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に前頭側頭型認知症の症状を示さない。本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、個体には、抗ソルチリン抗体の投与前に症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇している。いくつかの実施形態では、血清ニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇は、少なくとも約 13.6 pg/mL の血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを含む。いくつかの実施形態では、血清ニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇は、少なくとも約 19.8 pg/mL の血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを含む。いくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes (CDR plus NACC FTLD-SB) スコアが 0.5 以下である。

40

【0026】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に症候性前頭側頭型認知症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に CDR plus NACC FTLD-SB スコアが 0.

50

5より大きい。

【0027】

いくつかの実施形態では、個体は、ヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異に関して異型接合性である。いくつかの実施形態では、ヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異は、FTDの原因である。いくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に症候性前頭側頭型認知症を有する。

【0028】

いくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に行動障害型前頭側頭型認知症(bvFTD)の可能性の診断に必要とされる1以上の症状を有する。いくつかの実施形態では、1以上の症状は、脱抑制、無関心または無気力、思いやりまたは共感の欠如、保続的または強迫的行動、口唇傾向、または遂行機能障害の神経心理学的特性から選択される。いくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前に原発性進行性失語(PPA)の診断を有する。

10

【0029】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前にClinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains(CDR plus NACC FTLD)スコアが0~2である。いくつかの実施形態では、個体は、CDR plus NACC FTLDスコアが0.5、1、または2である。

20

【0030】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、個体は、96週間の治療期間で治療される。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、治療期間の初日とその後4週間毎に行われる。いくつかの実施形態では、合計25用量の抗ソルチリン抗体が治療期間中に個体に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、96週間の治療期間の終了後に4週に1回、個体に抗ソルチリン抗体の投与を継続することをさらに含む。いくつかの実施形態では、個体への抗ソルチリン抗体の投与は、96週間まで4週に1回継続する。いくつかの実施形態では、個体への抗ソルチリン抗体の投与は、25用量まで4週に1回継続する。

30

【0031】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、個体は、成人である。

【0032】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、抗ソルチリン抗体の投与前に個体の1以上のGRN変異の存在を評価することをさらに含む。本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、抗ソルチリン抗体の投与前に個体のヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異の存在を評価することをさらに含む。

40

【0033】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体への抗ソルチリン抗体の投与前に、個体のニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇の存在を評価することをさらに含み、ニューロフィラメント軽鎖レベルは、個体から得られた血清サンプルで評価される。

【0034】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体に1以上の臨床転帰評価を実施することをさらに含み、1以上の臨床転帰評価は、CDR plus NACC FTLD、CDR plus NACC FTLD-SB、Clinical

50

Global Impression-Severity (CGI-S)、Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)、European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)、Zarit Burden Interview (ZBI)、Resource Utilization in Dementia-Lite Version (RUD Lite)、前頭側頭型認知症評定尺度 (FRS)、またはWinterlight Labs Speech Assessment (WLA) から選択される。

【0035】

10

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた血漿のサンプルにおいてプログラニューリンタンパク質 (PGRN) のレベルを測定することをさらに含む。

【0036】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた血清のサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することをさらに含む。

【0037】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた脳脊髄液のサンプルにおいてプログラニューリンタンパク質 (PGRN) のレベルを測定することをさらに含む。

20

【0038】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた脳脊髄液のサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することをさらに含む。

【0039】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいて神経変性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、神経変性の1以上のバイオマーカーは、タウおよびリン酸化タウを含む。

30

【0040】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてリソソーム機能の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、リソソーム機能の1以上のバイオマーカーは、1以上のカテプシンを含む。

40

【0041】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、グリア活性の1以上のバイオマーカーは、YKL40およびIL-6を含む。

【0042】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の全脳容積および部位別脳容積を評価することをさらに含む。

50

【0043】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の大脳白質病変（white matter hypertensities）の容積を評価することをさらに含む。

【0044】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の脳灌流を評価することをさらに含む。

【0045】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数を評価することをさらに含む。

10

【0046】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてアストログリア増殖症の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、アストログリア増殖症の1以上のバイオマーカーは、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）を含む。

【0047】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた脳脊髄液のサンプルにおいて神経炎症の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、神経炎症の1以上のバイオマーカーは、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）を含む。

20

【0048】

本明細書に提供される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた血液または脳脊髄液のサンプルにおいて抗ソルチリン抗体のレベルを測定することをさらに含む。

30

【0049】

他の側面において、本明細書では、抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の1以上の臨床転帰評価を実施することを含み、1以上の臨床転帰評価は、CDR plus NACC FTLD、CDR plus NACC FTLD-SB、CGI-S、CGI-I、RBANS、EQ 5D、ZBI、RUD Lite、FRS、またはWLAから選択される方法が提供される。いくつかの実施形態では、これらの方法は、1以上の臨床転帰評価の結果に基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む。いくつかの実施形態では、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に1以上の臨床転帰評価の結果が、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前の対応する結果に比べて向上している場合に、抗ソルチリン抗体は個体において活性であると判定される。

40

【0050】

他の側面において、本明細書では、抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られたサンプルにおいてプログラニューリンタンパク質（PGRN）のレベルを測定することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体から得られたサンプルにおけるPGRNのレベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む。いくつかの実施形態では、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に得られたサンプルのPGRNレベルが、個体が1用量

50

以上の抗ソルチリン抗体を受容する前に得られたサンプルにおける P G R N のレベルに比べて増加している場合に、抗ソルチリン抗体は個体において活性であると判定される。いくつかの実施形態では、サンプルは、血漿サンプルまたは脳脊髄液サンプルである。

【 0 0 5 1 】

他の側面において、本明細書では、抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られたサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、これらの方法は個体から得られたサンプルにおけるニューロフィラメント軽鎖のレベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む。いくつかの実施形態では、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に得られたサンプルにおけるニューロフィラメント軽鎖のレベルが、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前に得られたサンプルにおけるニューロフィラメント軽鎖のレベルに比べて低下している場合に、抗ソルチリン抗体は個体において活性であると判定される。いくつかの実施形態では、サンプルは、血清サンプルまたは脳脊髄液サンプルである。

【 0 0 5 2 】

他の側面において、本明細書では、抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られたサンプルにおいて神経変性、リソソーム機能、アストログリア増殖症、神経炎症、またはグリア活性の 1 以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体から得られたサンプルにおける神経変性、リソソーム機能、アストログリア増殖症、神経炎症、またはグリア活性の 1 以上のバイオマーカーのレベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む。いくつかの実施形態では、サンプルは、全血、血漿、または脳脊髄液サンプルである。いくつかの実施形態では、神経変性の 1 以上のバイオマーカーは、タウおよびリン酸化タウを含む。いくつかの実施形態では、リソソーム機能の 1 以上のバイオマーカーは、1 以上のカテプシンを含む。いくつかの実施形態では、グリア活性の 1 以上のバイオマーカーは、Y K L 4 0 および I L - 6 を含む。いくつかの実施形態では、アストログリア増殖症の 1 以上のバイオマーカーは、G F A P を含む。いくつかの実施形態では、神経炎症の 1 以上のバイオマーカーは、マクロファージ遊走阻止因子 (M I F) を含む。

【 0 0 5 3 】

他の側面において、本明細書では、抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の全脳容積および部位別脳容積、大脳白質病変の容積、脳灌流、異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数を評価することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、これらの方法は、全脳容積および部位別脳容積、大脳白質病変の容積、脳灌流、異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数に基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価することをさらに含む。

【 0 0 5 4 】

別の側面において、本明細書では、個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための、約 4 週に 1 回の、約 6 0 m g / k g の静脈内用量の抗ソルチリン抗体が提供され、抗体は、(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1 、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2 、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1 、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 2 9) を含む H V R - L 2 、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 3 2) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(i i) アミノ酸

配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または (v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含む。

【0055】

別の側面において、本明細書では、症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための、約 4 週に 1 回の、約 60 mg / kg の静脈内用量の抗ソルチリン抗体が提供され、個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、かつ、抗体は、(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、および

アミノ酸配列 ARQGS IQQGY YGM DV (配列番号 5) を含む HVR-H3 を含む
 重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSNGY NYLD (配列番号 8)
 を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2
 、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 32) を含む HVR-L3 を含む軽
 鎖可変領域；(ii) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H
 1、アミノ酸配列 TIYHSGSTY YNP SLKS (配列番号 2) を含む HVR-H
 2、およびアミノ酸配列 ARQGS IQQGY YGM DV (配列番号 5) を含む HVR-H
 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSNGY NYLD (配
 列番号 8) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRVS (配列番号 30) を含む H
 VR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQETPLT (配列番号 33) を含む HVR-L
 3 を含む軽鎖可変領域；(iii) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を
 含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGSTY YNP SLES (配列番号 3) を含
 む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IQQGY YGM DV (配列番号 5) を
 含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LLRSNGY
 NYLD (配列番号 8) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 2
 9) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 32) を含
 む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(iv) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列
 番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGSTY YNP SLKS (配列番
 号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGM DV (配列
 番号 6) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQS LL
 RSNGY NYLD (配列番号 8) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配
 列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号
 32) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(v) アミノ酸配列 YSISSGY YW
 G (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGSTY YNP SLKS
 (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGM D
 V (配列番号 6) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSS
 QS LLRSTGY NYLD (配列番号 9) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSN
 RAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配
 列番号 32) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(vi) アミノ酸配列 YSIS
 SGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGSTY YN
 P SLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGS IKQG
 Y YGM DV (配列番号 6) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸
 配列 RSSQS LLRSNGY NYLD (配列番号 8) を含む HVR-L1、アミノ酸配
 列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQE
 TPLT (配列番号 33) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；(vii) アミノ酸
 配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHS
 GSTY YNP SLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQ
 GS IQQGY YGM DV (配列番号 5) を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域；なら
 びにアミノ酸配列 RSSQS LLHSNGY NYLD (配列番号 26) を含む HVR-L
 1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR-L2、およびアミノ酸
 配列 MQQQETPLT (配列番号 33) を含む HVR-L3 を含む軽鎖可変領域；また
 は(viii) アミノ酸配列 YSISSGY YWG (配列番号 1) を含む HVR-H1、
 アミノ酸配列 TIYHSGSTY YNP SLKS (配列番号 2) を含む HVR-H2、お
 よびアミノ酸配列 ARQGS IKQGY YGM DV (配列番号 6) を含む HVR-H3 を
 含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 RSSQGLLRSGY NYLD (配列番号
 27) を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS (配列番号 29) を含む HVR
 -L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT (配列番号 32) を含む HVR-L3 を
 含む軽鎖可変領域を含む。

【0056】

別の側面において、本明細書では、個体において疾患または損傷を治療する、および／

10

20

30

40

50

またはその進行を遅延させるための薬剤の製造における、約4週に1回の、約60mg/kgの静脈内用量の抗ソルチリン抗体の使用が提供され、抗体は、(i)アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV(配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT(配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(ii)アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV(配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT(配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(iii)アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLES(配列番号3)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV(配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT(配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(iv)アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV(配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT(配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(v)アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV(配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD(配列番号9)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT(配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(vi)アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV(配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT(配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；(vii)アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV(配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD(配列番号26)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT(配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または(viii)アミノ酸配列YSSSGYYWG(配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS(配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV(配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD(配列番号27)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS(配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配

10

20

30

40

50

列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含む。
【 0 0 5 7 】

別の側面において、本明細書では、症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させるための薬剤の製造における、約 4 週に 1 回の、約 60 mg / kg の静脈内用量の抗ソルチリン抗体の使用が提供され、個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、かつ、抗体は、(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H

10

20

30

40

50

1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R-H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R-H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D（配列番号 27）を含む H V R-L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 29）を含む H V R-L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 32）を含む H V R-L 3 を含む軽鎖可変領域を含む。

【図面の簡単な説明】

【0058】

【図 1】図 1 は、実施例 1 に記載の試験の概要を示す。b v F T D、行動障害型前頭側頭型認知症；CDR（登録商標）plus N A C C F T L D-S B、Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes；COA、臨床転帰評価；CSF、脳脊髄液；GRN、プログラニユリン遺伝子；IV、静脈内；MRI、磁気共鳴画像法；NfL、ニューロフィラメント軽鎖；PD、薬力学；PK、薬物動態；PPA、原発性進行性失語；q 4 w、4 週間毎；EOS、試験終了；OLE、非盲検延長。

10

【図 2】図 2 は、実施例 2 に記載の試験の概要を示す。COA、臨床転帰評価；CSF、脳脊髄液；GRN、プログラニユリン遺伝子；IV、静脈内；MRI、磁気共鳴画像法；q 4 w、4 週間毎；EOS、試験終了；OLE、非盲検延長。

20

【図 3 A】図 3 A～3 B は、実施例 2 に記載の試験における、FTD の原因である機能欠失型グラニユリン変異の症候性保有者（FTD-GRN 参加者；N=12）の血漿および脳脊髄液（CSF）中の PGRN のレベルを示す。血漿中の PGRN（図 3 A）および CSF（図 3 B）のレベルを、x 軸に示した試験中の時点（週間）における平均（ng/mL；平均±平均の標準誤差 [SEM]）として示す。図 3 A～3 B の x 軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。グラフの影付きの領域は、年齢適合対照の血漿 PGRN レベル（図 3 A）または CSF PGRN レベル（図 3 B）の正常範囲を示す。

【図 3 B】図 3 A～3 B は、実施例 2 に記載の試験における、FTD の原因である機能欠失型グラニユリン変異の症候性保有者（FTD-GRN 参加者；N=12）の血漿および脳脊髄液（CSF）中の PGRN のレベルを示す。血漿中の PGRN（図 3 A）および CSF（図 3 B）のレベルを、x 軸に示した試験中の時点（週間）における平均（ng/mL；平均±平均の標準誤差 [SEM]）として示す。図 3 A～3 B の x 軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。グラフの影付きの領域は、年齢適合対照の血漿 PGRN レベル（図 3 A）または CSF PGRN レベル（図 3 B）の正常範囲を示す。

30

【図 4 A】図 4 A～4 C は、示された時点での実施例 2 に記載の試験における FTD-GRN 参加者の CSF 中のリソソームおよび補体バイオマーカーのレベルを示す。図 4 A はカテプシン D のレベルを示し；図 4 B は LAMP1 のレベルを示し；図 4 C は C1QB のレベルを示す。図 4 A～4 C の各バイオマーカーのレベルは、平均（fmol/μL）±SEM として示す。ベースラインデータおよび治療後データが得られる FTD-GRN 参加者だけを結果に含めた。「調達対照」は、年齢適合対照個体を指し；「FTD ベースライン」は、ベースライン時（抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS の投与前）の FTD-GRN 参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指し；「FTD+6 か月」は、抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS による治療の開始後 6 か月の FTD-GRN 参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指し；「FTD+12 か月」は、抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS による治療の開始後 12 か月の FTD-GRN 参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指す。¹ n=44；² n=9；³ n=8；および

40

50

⁴ n = 8。

【図4B】図4A～4Cは、示された時点での実施例2に記載の試験におけるFTD-GRN参加者のCSF中のリソソームおよび補体バイオマーカーのレベルを示す。図4AはカテプシンDのレベルを示し；図4BはLAMP1のレベルを示し；図4CはC1QBのレベルを示す。図4A～4Cの各バイオマーカーのレベルは、平均（fmol/μL）±SEMとして示す。ベースラインデータおよび治療後データが得られるFTD-GRN参加者だけを結果に含めた。「調達対照」は、年齢適合対照個体を指し；「FTDベースライン」は、ベースライン時（抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの投与前）のFTD-GRN参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指し；「FTD+6か月」は、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療の開始後6か月のFTD-GRN参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指し；「FTD+12か月」は、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療の開始後12か月のFTD-GRN参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指す。¹ n = 44；² n = 9；³ n = 8；および⁴ n = 8。

10

【図4C】図4A～4Cは、示された時点での実施例2に記載の試験におけるFTD-GRN参加者のCSF中のリソソームおよび補体バイオマーカーのレベルを示す。図4AはカテプシンDのレベルを示し；図4BはLAMP1のレベルを示し；図4CはC1QBのレベルを示す。図4A～4Cの各バイオマーカーのレベルは、平均（fmol/μL）±SEMとして示す。ベースラインデータおよび治療後データが得られるFTD-GRN参加者だけを結果に含めた。「調達対照」は、年齢適合対照個体を指し；「FTDベースライン」は、ベースライン時（抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの投与前）のFTD-GRN参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指し；「FTD+6か月」は、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療の開始後6か月のFTD-GRN参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指し；「FTD+12か月」は、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療の開始後12か月のFTD-GRN参加者における示されたバイオマーカーの平均レベルを指す。¹ n = 44；² n = 9；³ n = 8；および⁴ n = 8。

20

【図5A】図5A～5Bは、実施例2に記載の試験におけるFTD-GRN参加者の血漿およびCSF中のニューロフィラメント軽鎖（NfL）のレベルを示す。血漿（図5A）およびCSF（図5B）中のNfLのレベルを、x軸に示される試験中の時点（週間）における平均（pg/mL）±SEMとして示す。図5A～5Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。

30

【図5B】図5A～5Bは、実施例2に記載の試験におけるFTD-GRN参加者の血漿およびCSF中のニューロフィラメント軽鎖（NfL）のレベルを示す。血漿（図5A）およびCSF（図5B）中のNfLのレベルを、x軸に示される試験中の時点（週間）における平均（pg/mL）±SEMとして示す。図5A～5Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。

【図6】図6は、実施例2に記載の試験におけるFTD-GRN参加者、および実施例2に記載されるように作成した合成適合対照群の脳萎縮の分析を示す。脳室、全脳、および前頭側頭皮質を1年間にわたって体積磁気共鳴画像法（vMRI）により分析した。*合成対照のみ、全脳で* n = 8、およびテンソル単位形態計測（TBM）評価ではn = 7（合成適合対照では1名の被験者からTBMを得ることができなかった）で；合成適合対照の1名の被験者は、皮質の体積増加（前頭側頭皮質で年間2.58%の体積増加）を示し、画像アーチファクトの可能性を示したため、解析から除外した。

40

【図7】図7は、実施例2に記載の試験におけるFTD-GRN参加者および実施例2に記載されるように作成した合成適合対照において、CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SB評価を用いて評価した臨床病勢進行の分析を示す。CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SB評価は、Clinical Dementia

50

Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxesである。y軸は、ベースライン（抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療前）から抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療の開始後12か月までの、x軸に示される時点におけるCDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアのベースラインからの変化を示す。

【図8A】図8A～8Bは、実施例2に記載の試験におけるFTD-GRN参加者の血漿およびCSF中のGFAPのレベルを示す。血漿（図8A）およびCSF（図8B）中のGFAPのレベルを、x軸に示される試験中の時点（週間）における平均（pg/mLまたはng/mL）±SEMとして示す。図8A～8Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。¹範囲は、本試験に登録された無症状のFTD-GRN患者のベースラインGFAPレベルである。

10

【図8B】図8A～8Bは、実施例2に記載の試験におけるFTD-GRN参加者の血漿およびCSF中のGFAPのレベルを示す。血漿（図8A）およびCSF（図8B）中のGFAPのレベルを、x軸に示される試験中の時点（週間）における平均（pg/mLまたはng/mL）±SEMとして示す。図8A～8Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。¹範囲は、本試験に登録された無症状のFTD-GRN患者のベースラインGFAPレベルである。

20

【図9】図9は、ヒト脳脊髄液（CSF）中のマクロファージ遊走阻止因子（MIF）レベルの定量的決定のための比色定量サンドイッチ酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を示す。本明細書の実施例2に記載されるように、ELISA法において、抗MIFモノクローナル抗体（#1、「α-MIF mAb」）を96ウェルマイクロタイタープレート（例えば、96ウェルNUNC High Binding ELISAプレート）にコーティングする。標準およびMIFタンパク質（#2）を含有するサンプルをウェルに加えてコーティング抗体に結合させる。洗浄後、ビオチン化（「B」）抗MIFポリクローナル抗体（#3、「ビオチン化α-MIF pAb」）の添加によりMIFを検出する。洗浄して余分なビオチン化抗体を除去した後、セイヨウワサビペルオキシダーゼ（「HRP」）標識ストレプトアビジン（「SA」）を加える（#4、「ストレプトアビジン-HRP」）。最終洗浄を行い、3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン基質溶液をウェルに加えて発色させる（#5、「TMB」）。発色を停止溶液（#6、「停止溶液」）で停止させ、発色の強度をプレートリーダー（#7、例えば、SpectraMax M5プレートリーダー）を用いて測定する。

30

【図10】図10は、本明細書の実施例2に記載されるような抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの第1相および第2相試験のFTD-GRN参加者のCSF中のMIFタンパク質のレベルを示す。CSF中のMIFのレベルを、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療の開始後の示された時点（D0=0日目；D57=57日目；6mos=6か月；および12mos=12か月）におけるpg/mL（平均±SEM）として示す。「HV」は、本明細書の実施例2に記載されるような抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの第1相試験の健常ボランティアを指す。「Sym-FTD」および「Sym FTD」は、FTD-GRN参加者を指す。「調達HV」は、本明細書の実施例2に記載されるような抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの第2相試験からのデータと比較するために使用した年齢適合調達集団を指す。

40

【図11】図11は、本明細書の実施例2の第2相試験からの、FTDの原因であるC9orf72ヘキサヌクレオチド反復拡大突然変異（FTD-C9orf72）の症候性保有者のCSF中のMIFタンパク質のレベルを示す。CSF中のMIFのレベルを、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療の開始後の示された時点におけるpg/mL（平均±SEM）として示す。「Ph 1 HV」は、本明細

50

書の実施例2に示されるような抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPS第1相試験の健常ボランティアを指す。「調達対照」は、本明細書の実施例2に示されるような抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの第2相試験からのデータと比較するために使用した年齢適合調達集団を指す。

【図12A】図12A~12Bは、実施例2に記載の試験におけるFTDの原因であるヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異の症候性保有者（FTD-C9orf72参加者）の血漿およびCSF中のPGRNのレベルを示す。血漿（図12A）およびCSF（図12B）中のPGRNのレベルを、x軸に示される試験中の時点（週間）における平均（ng/mL）±平均の標準誤差（SEM）として示す。図12A~12Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。

10

【図12B】図12A~12Bは、実施例2に記載の試験におけるFTDの原因であるヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異の症候性保有者（FTD-C9orf72参加者）の血漿およびCSF中のPGRNのレベルを示す。血漿（図12A）およびCSF（図12B）中のPGRNのレベルを、x軸に示される試験中の時点（週間）における平均（ng/mL）±平均の標準誤差（SEM）として示す。図12A~12Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。

【図13A】図13A~13Bは、実施例2に記載の試験におけるFTD-C9orf72参加者の血漿およびCSF中のニューロフィラメント軽鎖（NfL）のレベルを示す。血漿（図13A）およびCSF（図13B）中のNfLのレベルを、x軸に示される試験中の時点（週間）における平均（pg/mL）±SEMとして示す。図13A~13Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。

20

【図13B】図13A~13Bは、実施例2に記載の試験におけるFTD-C9orf72参加者の血漿およびCSF中のニューロフィラメント軽鎖（NfL）のレベルを示す。血漿（図13A）およびCSF（図13B）中のNfLのレベルを、x軸に示される試験中の時点（週間）における平均（pg/mL）±SEMとして示す。図13A~13Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。

【図14A】図14A~14Bは、実施例2に記載の試験におけるFTD-C9orf72参加者の血漿およびCSF中のGFAPのレベルを示す。血漿（図14A）およびCSF（図14B）中のGFAPのレベルを、x軸に示された試験中の時点（週間）における平均（pg/mLまたはng/mL）±SEMとして示す。図14A~14Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。

30

【図14B】図14A~14Bは、実施例2に記載の試験におけるFTD-C9orf72参加者の血漿およびCSF中のGFAPのレベルを示す。血漿（図14A）およびCSF（図14B）中のGFAPのレベルを、x軸に示された試験中の時点（週間）における平均（pg/mLまたはng/mL）±SEMとして示す。図14A~14Bのx軸はまた、各時点の分析に含まれる参加者の数（「n」）も示す。

【図15】図15は、実施例2に記載の試験におけるFTD-C9orf72参加者、および実施例2に記載されるように作成した歴史的対照コホートの臨床病勢進行の分析を示す。臨床病勢進行は、CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SB評価を用いて評価した。y軸は、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSによる治療の開始後12か月までのx軸に示された時点における、CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアのベースラインからの変化を示す。「対照」は、歴史的対照コホートを指し、「FTD-C9orf72」は、試験のFTD-C9orf72参加者を指す。

40

【発明を実施するための形態】

【0059】

詳細な説明

定義

本明細書で使用する場合、「予防する」という用語は、個体において特定の疾患、障害、または病態の発症または再発に関する予防を提供することを含む。個体は、特定の疾患

50

、障害、もしくは病態の素因があり得るか、感受性があり得るかまたはそのような疾患、障害、もしくは病態を発症するリスクがあり得るが、その疾患、障害、または病態の診断はまだついていない。

【0060】

本明細書で使用する場合、特定の疾患、障害、または病態を発症する「リスクのある」個体は、検出可能な疾患または疾患の症状を有していても有していなくてもよく、本明細書に記載の治療方法の前に検出可能な疾患または疾患の症状を呈していても呈していなくてもよい。「リスクがある」とは、当技術分野で公知のように、個体が特定の疾患、障害、または病態の発症に相関する測定可能なパラメーターである1以上のリスク因子を有することを表す。これらのリスク因子の1以上を有する個体は、これらのリスク因子の1以上を有さない個体よりも特定の疾患、障害、または病態を発症する確率が高い。

10

【0061】

本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、臨床病理の経過中に治療される個体の自然経過を変えるように設計された臨床介入を指す。治療の望ましい効果には、特定の疾患、障害または病態の進行速度の低下、病的状態の改善または緩和、および寛解または予後の改善が含まれる。例えば、特定の疾患、障害、または病態に関連する1以上の症状が軽減または消失した場合、その個体は「治療」が成功している。

【0062】

「有効量」とは、所望の治療結果または予防結果を得るために必要な投与量および期間において少なくとも有効な量を指す。有効量は、1回以上の投与で提供することができる。本明細書における有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重などの因子、ならびに個体において所望の応答を惹起する治療の能力に応じて変化し得る。有効量とはまた、治療の毒性または有害作用に治療上有益な作用が上回る量である。予防的使用の場合、有益なまたは所望の結果には、疾患の生化学的、組織学的および／または行動学的症状、その合併症、ならびに疾患の発症中に呈される中間病理学的表現型を含む、疾患のリスクを排除もしくは軽減する、重症度を軽減する、または発症を遅延させるなどの結果が含まれる。治療的使用の場合、有益なまたは所望の結果には、疾患に起因する1以上の症状を軽減する、疾患に罹患している人の生活の質を向上させる、疾患の治療に必要な他の薬物の用量を低減する、標的化を介するなど別の薬物の効果を増強する、疾患の進行を遅延させる、および／または生存を延長するなどの臨床的結果が含まれる。有効量の薬物、化合物、または医薬組成物は、予防的または治療的処置を直接的または間接的に達成するのに十分な量である。臨床的な文脈で理解されるように、有効量の薬物、化合物、または医薬組成物は、別の薬物、化合物、または医薬組成物を併用して達成される場合もあるし、達成されない場合もある。従って、「有効量」は、1以上の治療薬の投与という文脈で考えられ、1以上の他の薬剤と併用して望ましい結果が達成され得るか、または達成される場合には、単剤が有効量で投与されると考えられる。

20

30

【0063】

本明細書で使用する場合、別の化合物または組成物との「併用」投与には、同時投与および／または異なる時間での投与が含まれる。併用投与はまた、異なる投与頻度または間隔、および同じ投与経路または異なる投与経路の使用を含む、共製剤としての投与または別個の組成物としての投与を包含する。

40

【0064】

治療、予防、またはリスクの軽減を目的とする「個体」は、ヒト、家庭内および農業用動物、ならびに動物園の動物、競技動物、またはペット、例えば、イヌ、ウマ、ウサギ、ウシ、ブタ、ハムスター、アレチネズミ、マウス、フェレット、ラット、ネコなどを含む哺乳動物として分類されている任意の動物を指す。好ましくは、個体はヒトである。

【0065】

「ソルチリン」または「ソルチリンポリペプチド」という用語は本明細書では、特に断りのない限り、霊長類（例えば、ヒトおよびサル）および齧歯類（例えば、マウスおよびラット）を含む任意の哺乳動物起源のいずれの天然ソルチリンも指して互換的に使用され

50

る。いくつかの実施形態では、この用語は、野生型配列および天然変異体配列、例えば、スプライス変異体または対立遺伝子変異体の両方を包含する。いくつかの実施形態では、この用語は、「全長」のプロセッシングを受けていないソルチリンならびに細胞内でプロセッシングから生じた任意の形態のソルチリンを包含する。いくつかの実施形態では、ソルチリンはヒトソルチリンである。いくつかの実施形態では、例示的ヒトソルチリンのアミノ酸配列は配列番号 81 である。

【0066】

「抗ソルチリン抗体」、「ソルチリンに結合する抗体」、および「ソルチリンと特異的に結合する抗体」という用語は、抗体がソルチリンの標的化における診断薬および／または治療薬として有用となるように十分な親和性でソルチリンと結合し得る抗体を指す。1つの実施形態では、抗ソルチリン抗体と無関連の非ソルチリンポリペプチドとの結合程度は、例えばラジオイムノアッセイ (RIA) により測定した場合にその抗体とソルチリンとの結合の約 10% 未満である。特定の実施形態では、ソルチリンに結合する抗体の解離定数 (KD) は、 $<1 \mu\text{M}$ 、 $<100 \text{ nM}$ 、 $<10 \text{ nM}$ 、 $<1 \text{ nM}$ 、 $<0.1 \text{ nM}$ 、 $<0.01 \text{ nM}$ 、または $<0.001 \text{ nM}$ (例えば 10^{-8} M 以下、例えば $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$) である。特定の実施形態では、抗ソルチリン抗体は、異種由来のソルチリン間で保存されているソルチリンのエピトープと結合する。

【0067】

「免疫グロブリン」(Ig) という用語は、本明細書では、「抗体」と互換的に使用される。本明細書において「抗体」という用語は最も広義で使用され、具体的には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体) を包含し、少なくとも 2 つの完全抗体から形成されるもの、および所望の生物活性を示す限り抗体フラグメントを含む。

【0068】

「天然抗体」は通常、2 本の同一の軽 (「L」) 鎖と 2 本の同一の重 (「H」) 鎖から構成される約 150,000 ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は、1 つの共有結合性のジスルフィド結合により重鎖に連結され、そのジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖では異なっている。各重鎖および軽鎖はまた、定間隔の鎖内ジスルフィド架橋を有する。各重鎖は一方の末端に、可変ドメイン (V_H) とその後いくつかの定常ドメインを有する。各軽鎖は一方の末端に、可変ドメイン (V_L) と他方の末端に定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは重鎖の最初の定常ドメインと整列しており、軽鎖可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列している。特定のアミノ酸残基が、軽鎖可変ドメインと重鎖の可変ドメインの間の界面を形成していると考えられている。

【0069】

種々のクラスの抗体の構造および特性については、例えば、Basic and Clinical Immunology, 第 8 版, Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (編), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6 を参照のこと。

【0070】

いずれの脊椎動物の軽鎖も、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カップ (「κ」) とラムダ (「λ」) と呼ばれる 2 つの異なるタイプの一方に分類することができる。重鎖 (CH) の定常ドメインのアミノ酸配列によって、免疫グロブリンは異なるクラスまたはアイソタイプに分類することができる。免疫グロブリンには、IgA、IgD、IgE、IgG、および IgM の 5 クラスがあり、それぞれアルファ (「α」)、デルタ (「δ」)、イプシロン (「ε」)、ガンマ (「γ」)、ミュー (「μ」) と呼ばれる重鎖を有する。γ と α のクラスは、CH 配列と機能における比較的小さな差異に基づいて、さらにサブクラス (アイソタイプ) に分けられ、例えば、ヒトは、以下のサブクラス: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、および IgA2 を発現する。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造および三次元構成は周知であり、例えば一般に

、Abbas et al., Cellular and Molecular Immunology, 第4版. (W.B. Saunders Co., 2000)に記載されている。

【0071】

本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖および軽鎖の可変ドメインはそれぞれ、「V_H」および「V_L」と呼ばれることがある。これらのドメインは一般に、抗体の可変性の最も大きい部分であり（同じクラスの他の抗体と比較）、抗原結合部位を含む。

【0072】

「可変」という用語は、可変ドメインの特定のセグメントが、本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体間で配列が広範囲に異なることを指す。可変ドメインは抗原結合を媒介し、特定の抗原に対する特定の抗体の特異性を規定する。しかしながら、可変性は可変ドメインの全領域に均一に分布しているわけではない。そうではなく、可変性は、軽鎖および重鎖可変ドメインの両方で、超可変領域（HVR）と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのより保存性の高い部分はフレームワーク領域（FR）と呼ばれる。天然の重鎖および軽鎖の可変ドメインはそれぞれ4つのFR領域を含み、大部分はβシート構造をとり、3つのHVRが連結してループ接続を形成し、場合によってはβシート構造の一部を形成する。各鎖のHVRはFR領域によって近接して保持され、もう一方の鎖のHVRとともに抗体の抗原結合部位の形成に寄与している（Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)を参照のこと）。定常ドメインは、抗体と抗原の結合には直接関与しないが、抗体依存性細胞傷害への抗体の関与など、様々なエフェクター機能を示す。

【0073】

本開示の抗ソルチリン抗体などの「単離された」抗体は、同定され、分離され、および／またはその産生環境（例えば、天然または組換え）の成分から回収されたものである。好ましくは、単離された抗体は、その産生環境からの他の総ての夾雑成分と会合していない。組換えトランスフェクト細胞から生じるものなど、その産生環境からの夾雑成分は、一般的には抗体の研究、診断または治療用途を妨害する物質であり、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。好ましい実施形態では、抗体は（1）例えばローリー法によって決定した場合に抗体が95重量%を超えるまで、いくつの実施形態では99重量%を超えるまで、（2）スピニングカップシーケネーターの使用により少なくとも15残基のN末端もしくは内部アミノ酸配列を得るのに十分な程度まで、または（3）クマシーブルーもしくは好ましくは銀染色を用いて非還元もしくは還元条件下でのSDS-PAGEによって均質化まで精製される。単離された抗体には、抗体の天然環境の少なくとも1つの成分が存在しないことから、組換えT細胞内のinsitu抗体も含まれる。しかしながら通常は、単離されたポリペプチドまたは抗体は、少なくとも1つの精製工程により調製される。

【0074】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体、例えば本開示のモノクローナル抗ソルチリン抗体などを指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、天然に存在する可能性のある変異および／または微量に存在する可能性のある翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化など）を除いて同一である。モノクローナル抗体は極めて特異的であり、単一の抗原部位に向けられている。一般的に異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を含むポリクローナル抗体製剤とは対照的に、各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に対するものである。モノクローナル抗体は、その特異性に加えて、他の免疫グロブリンが夾雑しないハイブリドーマ培養によって合成され得るという点で有利である。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均質な抗体集団から得られるという抗体の特徴を示すものであり、いずれかの特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、以下の方法：限定するものではないが、

ラット、マウス、ウサギ、モルモット、ハムスターおよび／またはニワトリを含む動物の、DNA、ウイルス様粒子、ポリペチド、および／または細胞のうち1以上による免疫化法、ハイブリドーマ法、B細胞クローニング法、組換えDNA法、ならびにヒト免疫グロブリン遺伝子座またはヒト免疫グロブリン配列をコードする遺伝子の一部または全部を有する動物においてヒト抗体またはヒト様抗体を産生する技術のうち1以上を含む様々な技術によって作製することができる。

【0075】

「全長抗体」、「完全抗体」または「完全抗体」という用語は、抗体フラグメントとは対照的に、本開示の抗ソルチリン抗体などの、実質的に完全形態の抗体を指して互換的に使用される。具体的には、完全抗体は、Fc領域を含む重鎖および軽鎖を有するものを含む。定常ドメインは、天然配列定常ドメイン（例えば、ヒト天然配列定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列変異体であり得る。場合によっては、完全抗体は1以上のエフェクター機能を有し得る。

10

【0076】

「抗体フラグメント」は、完全抗体の一部、好ましくは、完全抗体の抗原結合領域および／または可変領域を含む。抗体フラグメントの例としては、Fab、Fab'、(Fab')₂およびFvフラグメント；ダイアボディ；直鎖抗体（米国特許第5,641,870号、実施例2；Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)を参照のこと）；一本鎖抗体分子および抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体が挙げられる。

20

【0077】

本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体をパイン消化すると、「Fab」フラグメントと呼ばれる2つの同一の抗原結合フラグメントと、容易に結晶化する能力を反映した呼称である残余の「Fc」フラグメントが生じる。Fab断片は、L鎖全体と、H鎖の可変領域ドメイン（V_H）、および重鎖の第一定常ドメイン（C_{H1}）から構成される。各Fabフラグメントは抗原結合に関して一価であり、すなわち、単一の抗原結合部位を有する。抗体をペプシン処理すると、抗原結合活性の異なる2つのジスルフィド結合したFabフラグメントにほぼ相当する、単一の大きな(Fab')₂フラグメントが得られ、やはり抗原を架橋することができる。Fab'フラグメントは、C_{H1}ドメインのカルボキシ末端に、抗体ヒンジ領域からの1以上のシステインを含む数個の追加残基を有することでFabフラグメントとは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するFab'に対する本明細書における呼称である。(Fab')₂抗体フラグメントはもともと、ヒンジシステインを間に有するFab'フラグメントの対として産生されたものである。抗体フラグメントの他の化学結合も知られている。

30

【0078】

Fcフラグメントは、ジスルフィドによりともに保持されている両H鎖のカルボキシ末端部分を含む。抗体のエフェクター機能は、ある種の細胞上に見られるFc受容体（FcR）によっても認識される領域であるFc領域の配列によって決定される。

【0079】

「Fv」とは、完全な抗原認識部位と抗原結合部位を含む最小の抗体フラグメントである。このフラグメントは、1つの重鎖可変領域ドメインおよび1つの軽鎖可変領域ドメインが強固に非共有結合した二量体からなる。これら2つのドメインの折りたたみから6つの超可変ループ（H鎖とL鎖からそれぞれ3ループ）が生じ、そのアミノ酸残基が抗原結合に寄与し、抗体に抗原結合特異性を与える。しかしながら、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な3つのHVRのみからなるFvの半分）であっても、結合部位全体よりは低い親和性ではあるものの抗原を認識して結合する能力を有する。

40

【0080】

「sFv」または「scFv」とも略される「一本鎖Fv」は、V_H抗体ドメインとV_L抗体ドメインが一本のポリペプチド鎖に連結された抗体フラグメントである。好ましくは、sFvポリペプチドはV_HドメインとV_Lドメインの間にポリペプチドリンカーをさ

50

らに含み、これにより s F v は抗原結合のために所望の構造を形成することができる。s F v の総説としては、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, p. 269-315 (1994)を参照のこと。

【0081】

本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体の「機能的フラグメント」は、完全抗体の一部を含み、一般には、完全抗体の抗原結合領域もしくは可変領域、または F c R 結合能を保持または改変した抗体の F c 領域を含む。抗体フラグメントの例としては、直鎖抗体、一本鎖抗体分子、および抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【0082】

「ダイアボディ」という用語は、可変ドメインの鎖内対ではなく鎖間対が達成されるように V_Hドメインと V_Lドメインの間に短いリンカー（約 5 ～ 10 残基）を用いて s F v フラグメント（上記参照）を構築することにより調製される小さな抗体フラグメントを指し、それによって二価フラグメント、すなわち、2つの抗原結合部位を有するフラグメントが得られる。二重特異性ダイアボディは、2つの抗体の V_Hドメインと V_Lドメインが異なるポリペプチド鎖に存在する2つの「クロスオーバー」 s F v フラグメントのヘテロ二量体である。

【0083】

本明細書で使用する場合、「キメラ抗体」とは、重鎖および／または軽鎖の一部が特定の種に由来する抗体または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一または相同であり、鎖の残りの部分は、所望の生物学的活性を示す限り、別の種に由来する抗体、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体、ならびにそのような抗体のフラグメントの対応する配列と同一または相同である、本開示のキメラ抗ソルチリン抗体などの抗体（免疫グロブリン）を指す。本明細書で注目されるキメラ抗体には、抗体の抗原結合領域が、例えばマカクザルを目的の抗原で免疫することによって産生された抗体に由来する P R I M A T I Z E D（登録商標）抗体が含まれる。本明細書で使用する場合、「ヒト化抗体」とは、「キメラ抗体」のサブセットとして使用される。

【0084】

「ヒト化」型の非ヒト（例えば、マウス）抗体、例えば、ヒト化型の本開示の抗ソルチリン抗体は、非ヒト H V R 由来のアミノ酸残基およびヒト F R 由来のアミノ酸残基を含むキメラ抗体である。特定の実施形態では、ヒト化抗体は、H V R の全部または実質的に全部（例えば C D R）が非ヒト抗体のものに相当し、F R の全部または実質的に全部がヒト抗体のそれに相当する少なくとも1つ、一般には2つの可変ドメインの実質的に全部を含む。ヒト化抗体は場合により、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含み得る。「ヒト化」型の抗体、例えば、非ヒト抗体は、ヒト化を受けた抗体を指す。

【0085】

「ヒト抗体」とは、本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体のアミノ酸配列に相当するアミノ酸配列を有し、ヒトによって産生され、および／または本明細書に開示されるようなもしくは当該技術分野で公知のヒト抗体を作製するための技術のいずれかを用いて作製された抗体である。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特に除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーおよび酵母に基づくプラットフォーム技術を含む、当該技術分野で公知の様々な技術を用いて生産することができる。ヒト抗体は、抗原投与に応答してそのような抗体を産生するように改変されているが、その内因性遺伝子座は無効化されているトランスジェニック動物、例えば免疫化ゼノマウスに抗原を投与することによって調製できるとともに、ヒト B 細胞ハイブリドーマ技術によって作製することができる。

【0086】

「超可変領域」、「H V R」、または「H V」という用語は、本明細書で使用する場合、配列が超可変で、かつ／または構造的に定義されたループを形成する、本開示の抗ソルチリン抗体のものなどの抗体可変ドメインの領域を指す。一般に、抗体は、V_Hに3つ（

10

20

30

40

50

H1、H2、H3)、およびVLに3つ(L1、L2、L3)の6つのHVRを含む。天然抗体では、H3およびL3が6つのHVRで最も高い可変性を示し、H3は特に、抗体の明確な特異性の付与に独自の役割を果たしていると考えられている。重鎖のみからなる天然ラクダ科動物抗体は、軽鎖が存在しなくても機能的かつ安定である。

【0087】

多数のHVR描写が使用されており、本明細書に包含される。いくつかの実施形態では、HVRは、配列可変性に基づくKabat相補性決定領域(CDR)であり得、最も一般的に使用される(Kabat et al., 前掲)。いくつかの実施形態では、HVRはChothia CDRであってもよい。Chothiaとは、代わりに構造ループの位置を表す(Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。いくつかの実施形態では、HVRはAbM HVRであり得る。AbM HVRは、Kabat CDRとChothia構造ループの間の妥協点を表し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用される。いくつかの実施形態では、HVRは「contact」HVRであり得る。「contact」HVRは、利用可能な複合結晶構造の解析に基づいている。これらのHVRのそれぞれの残基を以下に示す。

【0088】

ループ	Kabat	AbM	Chothia	Contact
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat ナンバリング)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia ナンバリング)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0089】

HVRは、次のような「拡張HVR」を含み得る：VLの24～36または24～34(L1)、46～56または50～56(L2)、および89～97または89～96(L3)、ならびにVHの26～35(H1)、50～65または49～65(好ましい実施形態)(H2)、および93～102、94～102、または95～102(H3)。これらの拡張HVRの定義のそれぞれについて、可変ドメイン残基は、Kabat et al., 前掲に従ってナンバリングされる。

【0090】

「フレームワーク」または「FR」残基は、本明細書で定義されるHVR残基以外の可変ドメイン残基である。

【0091】

「アクセプターヒトフレームワーク」は、本明細書で使用する場合、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに由来するVLまたはVHフレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに「由来する」アクセプターヒトフレームワークは、その同じアミノ酸配列を含んでなくてもよく、または既存のアミノ酸配列の変化を含んでなくてもよい。いくつかの実施形態では、既存のアミノ酸変化の数は、10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下、または2以下である。既存のアミノ酸変化がVHに存在する場合、好ましくは、それらの変化は71H、73Hおよび78Hの位置のうち3つ、2つ、または1つだけに生じ；例えば、それらの位置のアミノ酸残基は71A、73Tおよび／または78Aであり得る。1つの実施形態では、V

Lアクセプターヒトフレームワークは、V_Lヒト免疫グロブリンフレームワーク配列またはヒトコンセンサスフレームワーク配列と配列が同一である。

【0092】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」とは、ヒト免疫グロブリンV_LまたはV_Hフレームワーク配列の選択において最も一般的に存在するアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンV_LまたはV_H配列の選択は、可変ドメイン配列のサブグループからのものである。一般に、配列のサブグループは、Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)にあるようなサブグループである。例えば、V_Lについて、サブグループは、Kabat et al., 前掲のように、サブグループκ I、κ II、κ IIIまたはκ IVであり得る。さらに、V_Hについては、サブグループは、Kabat et al., 前掲のように、サブグループI、サブグループII、またはサブグループIIIであり得る。

10

【0093】

特定の位置、例えば本開示の抗ソルチリン抗体の「アミノ酸改変」とは、特定の残基の置換もしくは欠失、または特定の残基に隣接する少なくとも1つのアミノ酸残基の挿入を指す。特定残基に「隣接する」挿入とは、その1～2残基以内の挿入を意味する。挿入は、指定残基のN末端またはC末端であってもよい。本明細書において好ましいアミノ酸改変は置換である。

【0094】

本開示の抗ソルチリン抗体などの「親和性成熟」抗体とは、抗原に対する抗体の親和性が、それらの改変を持たない親抗体に比べて向上する、1以上のHVRにおける1以上の改変を有する抗体である。1つの実施形態では、親和性成熟抗体は標的抗原に対してナノモルまたはさらにはピコモルの親和性を有する。親和性成熟抗体は、当技術分野で公知の手順によって調製される。例えば、Marks et al., *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)は、VHドメインとVLドメインのシャッフリングによる親和性成熟を記載している。HVRおよび／またはフレームワーク残基のランダム突然変異誘発は、例えば、Barbas et al. *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier et al. *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton et al. *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); and Hawkins et al., *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)以下により記載されている。

20

30

【0095】

本明細書で使用する場合、「特異的に認識する」または「特異的に結合する」という用語は、標的および本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体間の引力または結合などの測定可能かつ再現可能な相互作用を指し、生体分子を含む分子の不均一な集団の存在下で標的の存在を決定付ける。例えば、標的またはエピトープに特異的または優先的に結合する、本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体は、この標的またはエピトープに、他の標的または標的の他のエピトープに結合するよりも高い親和性、アビディティ、より容易に、および／またはより高い持続時間で結合する抗体である。また、この定義を読めば、例えば、第1の標的に特異的または優先的に結合する抗体（または部分）は、第2の標的に特異的または優先的に結合する場合もあるし、結合しない場合もあることが理解される。従って、「特異的結合」または「優先的結合」は、必ずしも排他的結合を必要としない（排他的結合も含み得る）。標的に特異的に結合する抗体は、少なくとも約 10^3 M^{-1} または 10^4 M^{-1} 、場合によっては約 10^5 M^{-1} または 10^6 M^{-1} 、他の場合では約 10^6 M^{-1} または 10^7 M^{-1} 、約 $10^8 \text{ M}^{-1} \sim 10^9 \text{ M}^{-1}$ 、または約 $10^{10} \text{ M}^{-1} \sim 10^{11} \text{ M}^{-1}$ またはそれを超える結合定数を有し得る。特定のタンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために、様々なイムノアッセイ形式を使用することができる。例えば、固相ELISA免疫アッセイは、タンパク質と特異的に免疫反応するモノクローナル抗体を選択するために常用されている。特異的な免疫反応性を決定するために使用できるイムノアッセイ形式および条件の説明については、例えば、Harlow and Lane (1988) *Anti*

40

50

bodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New Yorkを参照のこと。

【0096】

本明細書で使用する場合、ソルチリントタンパク質と第2のタンパク質との間の「相互作用」は、限定するものではないが、タンパク質-タンパク質相互作用、物理的相互作用、化学的相互作用、結合、共有結合、およびイオン結合を包含する。本明細書で使用する場合、抗体が2つのタンパク質間の相互作用を破壊する、低下させる、または完全に消失させる場合、その抗体は2つのタンパク質間の「相互作用を阻害する」。本開示の抗体またはそのフラグメントは、抗体またはそのフラグメントが2つのタンパク質の一方に結合する場合、2つのタンパク質間の「相互作用を阻害する」。

10

【0097】

「アゴニスト」抗体または「活性化」抗体は、本開示のアゴニスト抗ソルチリン抗体などの抗体が抗原と結合した後に抗原の1以上の活性または機能を誘導する（例えば、増加させる）抗体である。

【0098】

「遮断」抗体、「アンタゴニスト」抗体、または「阻害」抗体は、抗体が抗原に結合した後に1以上のリガンドへの抗原結合を阻害するもしくは減少（例えば、低下）させ、および／または抗体が抗原に結合した後に抗原の1以上の活性もしくは機能を阻害するもしくは減少（例えば、低下）させる本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体である。いくつかの実施形態では、遮断抗体、アンタゴニスト抗体、または阻害抗体は、1以上のリガンドへの抗原の結合、および／または抗原の1以上の活性もしくは機能を実質的または完全に阻害する。

20

【0099】

抗体の「エフェクター機能」とは、抗体のFc領域（天然配列Fc領域またはアミノ酸配列変異Fc領域）に起因する生物学的活性を指し、抗体のアイソタイプによって異なる。

【0100】

本明細書において「Fc領域」という用語は、天然配列Fc領域および変異Fc領域を含む、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界は異なる場合があるが、ヒトIgG重鎖のFc領域は通常、Cys226、またはPro230位のアミノ酸残基からそのカルボキシル末端までにわたるように定義される。Fc領域のC末端リジン（EUNanバリングシステムによる残基447）は、例えば、抗体の生産もしくは精製中に、または抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作によって除去することができる。従って、完全抗体の組成物は、総てのK447残基が除去された抗体集団、K447残基が除去されていない抗体集団、およびK447残基を有する抗体と有さない抗体の混合物を有する抗体集団を含み得る。本開示の抗体で使用するのに適した天然配列Fc領域には、ヒトIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4が含まれる。

30

【0101】

「天然配列Fc領域」とは、自然界に見られるFc領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。天然配列ヒトFc領域には、天然配列ヒトIgG1 Fc領域（非AおよびAアロタイプ）；天然配列ヒトIgG2 Fc領域；天然配列ヒトIgG3 Fc領域；および天然配列ヒトIgG4 Fc領域、ならびに天然に存在するそれらの変異体が含まれる。

40

【0102】

「変異体Fc領域」は、少なくとも1つのアミノ酸改変、好ましくは1以上のアミノ酸置換のために天然配列Fc領域とは異なるアミノ酸配列を含む。好ましくは、変異Fc領域は、天然配列Fc領域または親ポリペプチドのFc領域に比べて少なくとも1つのアミノ酸置換、例えば、天然配列Fc領域または親ポリペプチドのFc領域に約1～約10のアミノ酸置換、好ましくは約1～約5のアミノ酸置換を有する。本明細書において変異F

50

c 領域は、好ましくは天然配列 F c 領域および／または親ポリペプチドの F c 領域と少なくとも約 80 % の同一性、最も好ましくは少なくとも約 90 % の同一性、より好ましくは少なくとも約 95 % の同一性を有する。

【0103】

「F c 受容体」または「F c R」は、抗体の F c 領域に結合する受容体を表す。好ましい F c R は、天然配列ヒト F c R である。さらに、好ましい F c R は、I g G 抗体と結合するものであり（ γ 受容体）、F c γ R I、F c γ R I I、および F c γ R I I I サブクラスの受容体を含み、これらの受容体の対立遺伝子変異体および選択的スプライシング形態も含む。F c γ R I I 受容体には、F c γ R I I A（「活性化受容体」）および F c γ R I I B（「阻害受容体」）が含まれ、これらは主としてその細胞質ドメインが異なる類似のアミノ酸配列を有する。活性化受容体 F c γ R I I A は、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシンに基づく活性化モチーフ (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)（「ITAM」）を含む。阻害受容体 F c γ R I I B は、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシンに基づく活性化モチーフを含む。本明細書では、今後同定されるものを含めて他の F c R も用語「F c R」に包含される。F c R はまた、抗体の血清半減期を延長することもできる。

10

【0104】

本明細書で使用する場合、ペプチド、ポリペプチドまたは抗体配列に関して「アミノ酸配列同一性パーセント (%)」および「同一性」は、配列をアラインし、配列同一性の一部として保存的置換を考慮せずに、最大配列同一性パーセントを得るために必要に応じてギャップを導入した後に特定のペプチドまたはポリペプチド配列のアミノ酸残基と同一の、候補配列におけるアミノ酸残基のパーセンテージを指す。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的でのアラインメントは、当技術分野の技術の範囲内にある様々な方法で、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN または MEGALIGN（商標）（DNASTAR）ソフトウェアなどの公開コンピューターソフトウェアを用いて達成することができる。当業者は、比較する配列の全長にわたって最大アラインメントを得るために必要な当技術分野で公知のアルゴリズムを含め、アラインメントを測定するための適当なパラメーターを決定することができる。

20

【0105】

「単離された」細胞とは、それが産生された環境において通常伴っている少なくとも 1 つの夾雑細胞から識別および分離された細胞である。いくつかの実施形態では、単離された細胞は、産生環境に関連する総ての成分を伴っていない。単離された細胞は、それが自然界に見られる形態または状況以外の形態にある。単離された細胞は、組織、器官、または個体中に天然に存在する細胞とは区別される。いくつかの実施形態では、単離された細胞は本開示の宿主細胞である。

30

【0106】

本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体をコードする「単離された」核酸分子は、それが産生された環境において通常伴っている少なくとも 1 つの夾雑核酸分子から識別および分離された核酸分子である。好ましくは、単離された核酸は、産生環境に関連する総ての成分を伴っていない。本明細書においてポリペプチドおよび抗体をコードする単離された核酸分子は、それが自然界に見られる形態または状況以外の形態にある。従って、単離された核酸分子は、細胞中に天然に存在する本明細書のポリペプチドおよび抗体をコードする核酸とは区別される。

40

【0107】

「ベクター」という用語は、本明細書で使用する場合、それが連結された別の核酸を輸送することができる核酸分子を指すことを意図する。ベクターの 1 つのタイプは「プラスミド」であり、このプラスミドは、付加的 DNA セグメントがライゲーションされ得る環状二本鎖 DNA を指す。別のタイプのベクターとしてファージベクターがある。また別のタイプのベクターとしてウイルスベクターがあり、ウイルスゲノム中に付加的 DNA セグメントがライゲーションされる。特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞におい

50

て自律複製が可能である（例えば、細菌複製起点を有する細菌ベクターおよびエピソード哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソード哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ、それによって宿主ゲノムとともに複製され得る。さらに、ある種のベクターは、それらが作動可能に連結されている遺伝子の発現を指示することができる。このようなベクターは、本明細書では、「組換え発現ベクター」、または単に「発現ベクター」と呼ばれる。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターはプラスミドの形態であることが多い。本明細書において、「プラスミド」と「ベクター」は、プラスミドが最も一般的に使用されるベクターの形態であるため、互換的に使用されることがある。

【0108】

本明細書で互換的に使用される「ポリヌクレオチド」または「核酸」は、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、DNAおよびRNAを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、改変ヌクレオチドもしくは塩基、および／またはそれらの類似体、あるいはDNAもしくはRNAポリメラーゼにより、または合成反応によりポリマーに組み込まれ得る基質であり得る。

【0109】

「宿主細胞」は、ポリヌクレオチドインサートの組み込みのためのベクターのレシピエントとなり得るまたはなつた個体細胞または細胞培養を含む。宿主細胞には、単一の宿主細胞の後代が含まれ、後代は、自然の、偶発的、または意図的な突然変異のために元の親細胞とは必ずしも（形態またはゲノムDNA相補物が）完全に同一でなくてもよい。宿主細胞には、*in vivo*において本開示のポリヌクレオチドでトランスフェクトされた細胞が含まれる。

【0110】

「担体」には、本明細書で使用する場合、使用する用量および濃度で曝露された細胞または哺乳動物に無毒な薬学上許容可能な担体、賦形剤、または安定剤が含まれる。

【0111】

「約」という用語は、本明細書で使用する場合、この技術分野の当業者に容易に知られるそれぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における値またはパラメーターに「約」という場合には、その値またはパラメーター自体を対象とする実施形態を含む（および説明する）。

【0112】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈が別段のことを示さない限り、複数の指示対象を含む。例えば、1つの「抗体」という場合には、モル量などの1～多数の抗体を指し、当業者に公知のその等価物を含むなどである。

【0113】

本明細書に記載の本開示の側面および実施形態には、複数の側面および実施形態「を含む」、「からなる」、および「から本質的になる」が含まれると理解される。

【0114】

概要

本開示は、個体に抗ソルチリン抗体を投与することにより、個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法に関する。治療または遅延され得る疾患または損傷の限定されない例としては、前頭側頭型認知症（FTD）、進行性核上麻痺、アルツハイマー病、血管性認知症、発作、網膜ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脊髄損傷、認知症、脳卒中、パーキンソン病、大脳辺縁系優位型加齢性TDP43脳症（LATE）、急性散在性脳脊髄炎、網膜変性、加齢黄斑変性、緑内障、多発性硬化症、敗血性ショック、細菌感染、関節炎、および変形性関節症が挙げられる。いくつかの実施形態では、治療または遅延される疾患または損傷は、FTDなどの神経変性疾患である。

【0115】

F T Dなどの神経変性疾患の患者は、長期間にわたってその疾患の影響を受けるため、何年にもわたって定期的な治療を必要とする。静脈内投与は自宅では行えないため、患者は点滴センターまで搬送されなければならない、患者と介護者の双方に負担がかかる。さらに、これらの疾患の記憶喪失、気分変動、攻撃性、および他の行動症状は、患者のコンプライアンスを困難にする。

【0116】

有利には、本開示は、個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回静脈内投与することにより、個体においてF T Dを治療する、および／またはその進行を遅延させる方法を提供する（例えば、実施例1および2を参照のこと）。本明細書に記載の方法による抗ソルチリン抗体の比較的低頻度の（すなわち、約4週に1回）の投与は、患者のコンプライアンスを容易にする方法で適正な用量の抗ソルチリン抗体で患者を治療する方法を特定するための当技術分野の必要を満たす。さらに、有利には、本明細書に記載の個体においてF T Dを治療する、および／またはその進行を遅延させる方法は、対照と比較した場合の、血漿および脳脊髄液中のP G R Nの正常レベルへの回復；対照と比較した場合の、脳脊髄液中のF T D疾患のバイオマーカー、例えば、リソソームバイオマーカーおよび炎症性バイオマーカーの時間依存性的および永続的低下；血漿および脳脊髄液中のニューロフィラメント軽鎖レベルの安定化；対照と比較した場合の脳室肥大の軽減；および対照と比較した場合のF T D病勢進行の遅延をもたらす。例えば、実施例2を参照のこと。

10

【0117】

特許、特許出願および刊行物を含む、本明細書で引用される全ての参考文献は、参照によりその全体が本明細書の一部とされる。

20

【0118】

治療的使用

本開示は、個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、個体に抗ソルチリン抗体を投与することを含み、抗体は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号1のアミノ酸配列を含むH V R-H 1；配列番号2～3からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むH V R-H 2；および配列番号5～6からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むH V R-H 3を含み、軽鎖可変領域は、配列番号8～27からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むH V R-L 1；配列番号29～30からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むH V R-L 2；および配列番号32または33のアミノ酸配列を含むH V R-L 3を含む方法を提供する。

30

【0119】

本明細書で開示されるように、本開示の抗ソルチリン抗体は、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、アルツハイマー病、血管性認知症、発作、網膜ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、外傷性脳損傷、脊髄損傷、認知症、脳卒中、パーキンソン病、大脳辺縁系優位型加齢性T D P 4 3脳症（L A T E）、急性散在性脳脊髄炎、網膜変性、加齢黄斑変性、緑内障、多発性硬化症、敗血性ショック、細菌感染、関節炎、または変形性関節症の治療および／またはその進行の遅延のために使用され得る。いくつかの実施形態では、疾患または損傷は、前頭側頭型認知症（F T D）である。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、限定されるものではないが、認知症に関連するT D P 4 3病態、C 9 o r f 7 2関連疾患、F T D、アルツハイマー病、A L S、L A T E、およびパーキンソン病を含む、T D P 4 3病態を治療または緩和するために使用可能である。

40

【0120】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、2以上の抗ソルチリン抗体を含む抗ソルチリン抗体を含む。

【0121】

認知症

認知症は、これまで障害がなかった人に、通常の老化から予想され得るものを越えた、

50

全体的な認知能力の重大な低下として現れる非特異的な症候群（すなわち、一連の兆候および症状）である。認知症は、特有の全体的な脳損傷の結果として静的なものであり得る。あるいは、認知症は進行性であり、身体の損傷または疾患によって長期的な衰退をもたらし得る。認知症は高齢者に遙かに多いが、65歳未満で発症することもある。認知症により影響を受ける認知領域には、限定するものではないが、記憶、注意持続時間、言語、および問題解決が含まれる。一般に、ある個体が認知症と診断されるまでには、症状が少なくとも6か月間存在する必要がある。

【0122】

認知症の例示的形態としては、限定するものではないが、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、意味論的認知症、およびレビー小体型認知症が挙げられる。

10

【0123】

特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させることができると考えられる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体において1以上のソルチリン活性を調節し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体において1以上のプログラニューリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体においてソルチリンの細胞レベルを低減し得る。いくつかの実施形態では抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体においてプログラニューリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体においてプログラニューリンとソルチリンの相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体においてソルチリンとニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sortropo）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LPL）、アポリポタンパク質AⅤ（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上との間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、認知症を有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

20

30

【0124】

前頭側頭型認知症

前頭側頭葉変性（FTLD）または前頭側頭型認知症（FTD）は、前頭葉および側頭葉の萎縮を伴う、行動、言語、実行能力、および運動機能の進行性の低下を特徴とする、病理学的および臨床的に不均一な神経変性症候群である（Rabinovici and Miller, CNS Drugs (2010) 24(5):375-98）。FTDの他の臨床的特徴としては、記憶障害および人格変容が挙げられる（Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., Trends Genet. 24:186-194 (2008); Neary, D., et al., Neurology 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., Neurology 58:1615-1621 (2002)）。有病率ではアルツハイマー病（AD）に次いで、FTDは初老期認知症例の約20%を占める。FTDは急速に進行し、症状発現後の生存期間は3～14年である（Onyike and Diehl-Schmid, Int Rev Psychiatry (2013) 25(2):130-7）。

40

【0125】

FTDの分類は、遺伝子型、脳の病理、および表現型に基づく。FTD患者は、性格、言語、または実行機能の顕著な変化を含む様々な臨床症状を示し得る。行動変異型FTD（bvFTD）は、性格および行動の変容を特徴とし、無関心、脱抑制、および洞察力の欠如の混在を示す。原発性進行性失語症（PPA）は、言語能力の段階的かつ進行性の障害を特徴とする。進行性非流暢性失語症と意味論的認知症という2つの主な言語変異は、

50

それぞれ音声生成の障害、または文法理解の障害（文法失語症）および意味記憶の障害を伴う。これらの進行性の変化は、家族および友人との関係の破壊、意思決定能力および将来計画の喪失、記憶障害、および独立性の喪失を招き得る(Tatton N. FTD Research and Drug Development Landscape. The Association for Frontotemporal Degeneneration, 2014. 以下より利用可能: www.theaftd.org/wp-content/uploads/2014/05/FTD-Research-and-Drug-Development-Landscape.pdf)。

【0126】

FTDのかかなりの部分は常染色体優性様式で遺伝するが、1つの家系であっても、症状は行動障害を伴うFTDからPPA、皮質基底神経節変性症までの範囲に及び得る。FTDは、病変した脳に特異的なタンパク質凝集体の病的な存在を特徴とし得る。歴史的に、FTDに関する最初の記述では、神経原線維のもつれまたはピック小体における高リン酸化タウタンパク質の神経細胞内蓄積の存在が認識された。微小管に関連するタウタンパク質の原因的役割は、いくつかの家系でタウタンパク質をコードする遺伝子の変異の同定により裏付けられた(Hutton, M., et al., Nature 393:702-705 (1998))。しかしながら、FTDの脳の大部分では、高リン酸化タウの蓄積は見られないが、ユビキチン(Ub)およびTAR DNA結合タンパク質(TDP43)に対する免疫反応性を示す(Neumann, M., et al., Arch. Neurol. 64:1388-1394 (2007))。Ub封入体を伴うFTD症例(FTD-U)の大部分は、プログラニュリン遺伝子(GRN)に変異を有することが示された。

【0127】

GRNおよびC9orf72変異

プログラニュリン遺伝子(GRN)変異は、総ての家族性FTD症例の約20%を占め、GRNの一方の対立遺伝子における機能欠失型変異によって引き起こされる(Gass et al., Hum Mol Genet (2006) 15(20):2988-3001; Rademakers et al., Nat Rev Neurol (2012) 8(8):423-34; Rohlfing and Tu, AJNR Am J Neuroradiol (2017) 38(1):10-1; Cruts et al., Hum Mutat (2012) 33(9):1340-4)。異型接合性機能欠失型GRN欠損は、ほぼ必ずFTDの発症につながり、GRNをこの疾患の原因遺伝子とし(Boxer et al., Alzheimers Dement (2013) 9(2):176-88; Boxer et al., Alzheimers Dement (2013) 9(2):189-98)、健常者では、プログラニュリンの発現がFTDの発症から健常者を保護する上で用量依存的で重要な役割を果たしていることを示唆している。

【0128】

既知のGRN変異には、240を超える血縁関係のない家系における77を超える異なる変異が含まれ、分泌型糖タンパク質プログラニュリン(PGRN)をコードする神経変性疾患の原因変異を有する世界中の家系の最大16%を占めている(Ghidoni et al., Brain Res (2012) 1476:172-82; Rademakers et al., Nat Rev Neurol (2012) 8(8):423-34)。GRN変異を有するFTD患者は、PGRNの血漿および脳脊髄液(CSF)レベルの低下の可能性がある(Meeter et al., Dement Geriatr Cogn Dis Extra (2016) 6(2): 330-40)。PGRNは、限定するものではないが、胚形成、炎症、創傷修復、神経変性、およびリソソーム機能を含む多くの細胞プロセスに関連している(Chitramuthu et al., PLoS One (2017) 12(3):e0174784)。脳では、PGRNは神経突起の伸長を促進し(Gass et al., Mol Neurodegener (2012) 7:33)、運動ニューロンおよび皮質ニューロンの生存を増強する(De Muynck et al., Neurobiol Aging (2013) 34(11):2541-7)。GRN変異患者の主な臨床像は、bvFTDまたはPPAである。

【0129】

C9orf72ヘキサヌクレオチド反復拡大もまた、FTD病理に大きく関与している。C9orf72の非コードヘキサヌクレオチド反復の拡大は、FTDの最も一般的な単一原因であり、家族性症例の約25%、散发性FTD症例の6%を占める(Ng et al., Ann N Y Acad Sci (2015) 1338(1):71-93)。C9orf72反復保有者の主な臨床

像（80%超）は、運動ニューロン疾患（FTD-MND）を伴う、または運動ニューロン疾患を伴わないbvFTDである(Ng et al., Ann N Y Acad Sci (2015) 1338(1):71-93)。

【0130】

GRNまたはC9orf72変異を有するFTD患者は、TDP-43タンパク質関連の蓄積を伴う前頭側頭型変性症に共通の病態を示す。GRNとC9orf72タンパク質の間で重複する機能的関連には、TDP-43のプロセッシング、およびFTD患者における異常なグリア活性化が含まれる(Ayala et al., J Cell Sci (2008) 121(22):3778-85; Zhang et al., Proc Natl Acad Sci USA (2009) 106(18):7607-12; Mann and Snowden, Brain Pathol (2017) 27(6):723-36; Valdez et al., Hum Mol Genet (2017) 26(24):4861-72; Busch et al., Hum Mol Genet (2016) 25(13):2681-97; Zhang et al., J Neurosci (2007) 27(39):10530-4; Tanaka et al., Neuroscience (2013) 250:8-19;およびO'Rourke et al., Science (2016) 351(6279):1324-29)。さらに、研究により、TMEM106bがC9orf72およびGRN両方の遺伝子修飾因子であり得ることが示唆され(Gallagher et al., Acta Neuropathol (2014) 127(3):407-18; van Blitterswijk et al., Acta Neuropathol (2014) 127(3):397-406;およびPottier et al., Lancet Neurol (2018) 17(6):548-58)、これらの遺伝子が共通の経路を共有している可能性が示唆される。さらに、PGRNの欠損は、C9orf72変異による引き起こされるFTDの発症後の生存率の低下と関連付けられている(van Blitterswijk et al. Mol Neurodegener (2014) 9:38)。

【0131】

要約すると、ヒト遺伝学データおよび他の結果は、FTDにおけるプログライニリンの保護機能を支持している。従って、例えば、ソルチリンとプログライニリンとの相互作用を阻害することによってプログライニリンのレベルを増加させると、例えば、GRNまたはC9orf72変異を有する患者において、FTDを治療する、および／またはその進行を遅延させることができる。

【0132】

ニューロフィラメント軽鎖レベル

ニューロフィラメント(Nf)は、軸索の極めて特殊な主要構造タンパク質であり、主としてNf-軽鎖(NfL)、Nf-中鎖、Nf-重鎖、および α -インターネキシンからなる。軸索膜が破壊されるとNfが間質液に、やがてCSFおよび血液中に放出されるため、ニューロン変性に続いて、ニューロフィラメントレベルは著しく上昇する。このような関係から、血中Nfレベルは、病勢進行の予測およびモニタリングのため、また、神経保護治療の有効性の測定のための有効な手段となり得る(Gaiottino et al., PLoS One (2013) 8(9): e75091)。

【0133】

FTDでは、NfLレベルの上昇が観察されている(Rohrer et al., Neurology (2016) 87(13):1329-36)。174人の被験者での研究では、血清およびCSFの両方でFTD発症の潜在的バイオマーカーとしてNfLが特定された(Meeter et al., Ann Clin Transl Neurol (2016) 3(8):623-36)。症候性のFTD関連変異保有者におけるCSF NfLレベルは、発症前の保有者のレベルに比べて有意に上昇していた。血清NfLはFTD患者でも同様に上昇し、CSF NfLレベルと高い相関を示した。さらに、bvFTD患者の血清では、NfLは機能的臨床スコアと相関し、前頭葉およびこれら前頭葉の下にある白質を含むいくつかの脳領域の萎縮と相関している(Steinacker et al., Neurology (2018) 91(15):e1390-401)。血清NfLは現在、神経変性のグローバルマーカーと考えられている(Ashton et al., Acta Neuropathol Commun (2019) 7:5; Lewczuk et al., World J Biol Psychiatry (2018) 19(4):244-328)。さらに、血清NfLレベルの上昇は臨床的進行を予測し、FTDの症状を発症するリスクのある個体を特定し得ることが示されている(Rojas JC et al., Plasma Neurofil

ament light chain predicts disease progression in asymptomatic familial frontotemporal lobar degeneration. Poster session presented at: American Academy of Neurology 2019 Annual Meeting; May 04-10; Philadelphia, PA; Rojas et al., Neurology (2021) 96(18):e2296-e2312)。

【0134】

要約すると、ヒトでの研究の結果から得られた結果は、血液（例えば、血清もしくは血漿）および／またはCSF中のNfLレベルは、FTDの症状を発症するリスクのある個体を特定するのに有用であり得ることを示唆する。

【0135】

いくつかの実施形態では、症候性FTDを有する、または症候性FTDを発症するリスクのある個体に本開示の抗ソルチリン抗体を投与することで、FTDを治療する、および／またはその進行を遅延させることができる。よって、本明細書において、いくつかの側面では、FTDを治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体に本開示の抗ソルチリン抗体を投与することを含む方法が提供される。

【0136】

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体において1以上のソルチリン活性を調整し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体において1以上のプログラニュリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体においてソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体においてプログラニュリンレベルを上昇させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体においてプログラニュリンとソルチリンの相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体において、ソルチリンとプロニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sortropo）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上との相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、症候性FTDを有するまたは症候性FTDを発症するリスクのある個体において血液（例えば、血清または血漿）および／またはCSF中のNfLレベルを低下させ得る。

【0137】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFTDを治療する、および／またはその進行を遅延させる方法のいずれかに従って治療される個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、症候性FTDを発症するリスクがあるか、またはFTDを有する（すなわち、症候性FTDを有する）。いくつかの実施形態では、個体は、GRN（グラニュリン遺伝子）の機能欠失型変異に関して異型接合性である。いくつかの実施形態で

10

20

30

40

50

は、GRNの機能欠失型変異は、FTDの原因である。いくつかの実施形態では、個体は、GRNの異型接合性機能欠失型変異のために症候性FTDを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、個体は、GRNの異型接合性機能欠失型変異のために症候性FTDを有する。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に世界的なClinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains (CDR (登録商標) plus NACC FTLD) スコアが0~2、例えば0、0.5、1、または2のいずれかである。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFTDを治療する、および／またはその進行を遅延させる方法のいずれかに従って治療される個体は、C9orf72変異に関して異型接合性である。いくつかの実施形態では、C9orf72変異は、ヘキサヌクレオチド反復拡大である。いくつかの実施形態では、C9orf72変異は、FTDの原因である。いくつかの実施形態では、個体は、症候性FTDを有する。いくつかの実施形態では、個体は無症候性であるが、C9orf72変異を有する。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に世界的なClinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains (CDR (登録商標) plus NACC FTLD) スコアが0~2、例えば0、0.5、1、または2のいずれかである。

20

【0139】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、抗ソルチリン抗体の投与前に個体の1以上のGRN変異の存在を評価することを含む。いくつかの実施形態では、例えば、個体におけるまたは個体由来のサンプルにおけるGRNの変異の存在は、当技術分野で公知のいずれかの方法によって決定される。GRNの変異の存在を決定するために使用可能な方法の限定されない例としては、DNAシーケンシング、DNAハイブリダイゼーション、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、マルチプレックスPCR、ネステッドPCR、リアルタイムPCR、定量的PCR、半定量的PCR、DNAマイクロアレイ、マルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅(multiplex ligation-dependent probe amplification)、一本鎖高次構造多型(一本鎖高次構造多型)分析、変性剤濃度勾配ゲル電気泳動(denaturing gradient gel electrophoresis)、ヘテロ二重鎖分析、サザンブロット法、遺伝的連鎖分析(例えば、ショートタンデムリピートおよび／または可変数タンデムリピートの使用)、蛍光in situハイブリダイゼーション、比較ゲノムハイブリダイゼーション、対立遺伝子特異的増幅、および／または制限酵素消化法(例えば、制限断片長多形分析)(Mahdiah et al., Iran J Pediatr (2013) 23(4):375-388)が挙げられる。いくつかの実施形態では、GRNの変異の存在は、DNAシーケンシング(Chang et al., (2010) Arch Neurol 67(2):161-170)によって決定される。いくつかの実施形態では、GRNの変異の存在は、DNAシーケンシングおよび遺伝子型分析(Chang et al., (2010) Arch Neurol 67(2):161-170)によって決定される。いくつかの実施形態では、低い血液(例えば、血漿または血清)プロテオミクスレベルにより、個体のGRNの変異の存在が予測される(Schofield et al., (2010) J Alzheimers Dis 22(3):981-4)。

30

40

【0140】

いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に症候性FTDを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前にFTDの症状を示さない。いくつかの実施形態では、症

50

候性 F T D を発症するリスクのある個体は、C D R (登録商標) p l u s N A C C F T L D - S B スコアが ≤ 0.5 である。いくつかの実施形態では、症候性 F T D を発症するリスクのある個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に血清 N f L のレベルが上昇している。いくつかの実施形態では、症候性 F T D を発症するリスクのある個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、C D R (登録商標) p l u s N A C C F T L D - S B スコアが ≤ 0.5 であり、血清 N f L のレベルが上昇している。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法による治療の開始前に血清 N f L のレベルが上昇している個体は、例えば個体から得られた血清のサンプルで決定した場合に、血清 N f L レベルが少なくとも約 13.6 pg/mL である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法による治療の開始前に血清 N f L のレベルが上昇している個体は、例えば個体から得られた血清のサンプルで決定した場合に、血清 N f L レベルが少なくとも約 19.8 pg/mL である。例えば、Rojas et al., Neurology (2021) 96(18):e2296-e2312; Rojas JC et al., Plasma Neurofilament light chain predicts disease progression in asymptomatic familial frontotemporal lobar degeneration. Poster session presented at: American Academy of Neurology 2019 Annual Meeting; May 04-10; Philadelphia, PA を参照のこと。

いくつかの実施形態では、個体は、血清 N f L レベルが約 13.6 pg/mL ~ 約 20 pg/mL 、約 20 pg/mL ~ 約 30 pg/mL 、約 30 pg/mL ~ 約 40 pg/mL 、約 40 pg/mL ~ 約 50 pg/mL 、約 50 pg/mL ~ 約 60 pg/mL 、約 60 pg/mL ~ 約 70 pg/mL 、約 70 pg/mL ~ 約 80 pg/mL 、約 80 pg/mL ~ 約 90 pg/mL 、約 90 pg/mL ~ 約 100 pg/mL 、約 100 pg/mL ~ 約 110 pg/mL 、約 110 pg/mL ~ 約 120 pg/mL 、約 120 pg/mL ~ 約 130 pg/mL 、約 130 pg/mL ~ 約 140 pg/mL 、約 140 pg/mL ~ 約 150 pg/mL 、約 150 pg/mL ~ 約 160 pg/mL 、約 160 pg/mL ~ 約 170 pg/mL 、約 170 pg/mL ~ 約 180 pg/mL 、約 180 pg/mL ~ 約 190 pg/mL 、約 190 pg/mL ~ 約 200 pg/mL 、約 200 pg/mL ~ 約 210 pg/mL 、約 210 pg/mL ~ 約 220 pg/mL 、約 220 pg/mL ~ 約 230 pg/mL 、約 230 pg/mL ~ 約 240 pg/mL 、約 240 pg/mL ~ 約 250 pg/mL 、約 250 pg/mL ~ 約 260 pg/mL 、約 260 pg/mL ~ 約 270 pg/mL 、約 270 pg/mL ~ 約 280 pg/mL 、約 280 pg/mL ~ 約 290 pg/mL 、約 290 pg/mL ~ 約 300 pg/mL 、約 300 pg/mL ~ 約 310 pg/mL 、約 310 pg/mL ~ 約 320 pg/mL 、約 320 pg/mL ~ 約 330 pg/mL 、約 330 pg/mL ~ 約 340 pg/mL 、約 340 pg/mL ~ 約 350 pg/mL 、約 350 pg/mL ~ 約 360 pg/mL 、約 360 pg/mL ~ 約 370 pg/mL 、約 370 pg/mL ~ 約 380 pg/mL 、約 380 pg/mL ~ 約 390 pg/mL 、約 390 pg/mL ~ 約 400 pg/mL 、約 400 pg/mL ~ 約 410 pg/mL 、約 410 pg/mL ~ 約 420 pg/mL 、約 420 pg/mL ~ 約 430 pg/mL 、約 430 pg/mL ~ 約 440 pg/mL 、約 440 pg/mL ~ 約 450 pg/mL 、約 450 pg/mL ~ 約 460 pg/mL 、約 460 pg/mL ~ 約 470 pg/mL 、約 470 pg/mL ~ 約 480 pg/mL 、約 480 pg/mL ~ 約 490 pg/mL 、約 490 pg/mL ~ 約 500 pg/mL 、約 500 pg/mL ~ 約 510 pg/mL 、約 510 pg/mL ~ 約 520 pg/mL 、約 520 pg/mL ~ 約 530 pg/mL 、約 530 pg/mL ~ 約 540 pg/mL 、約 540 pg/mL ~ 約 550 pg/mL 、約 550 pg/mL ~ 約 560 pg/mL 、約 560 pg/mL ~ 約 570 pg/mL 、約 570 pg/mL ~ 約 580 pg/mL 、約 580 pg/mL ~ 約 590 pg/mL 、または約 590 pg/mL ~ 約 600 pg/mL である。いくつかの実施形態では、個体は、血清 N f L レベルが少なくとも約 13.6 pg/mL 、少なくとも約 15 pg/mL 、少なくとも約 19.8 pg/mL 、少なくとも約 20 pg/mL 、少なくとも約 30 pg/mL 、少なくとも約 40 pg/mL 、少なくとも約 50 pg/mL 、少なくとも約 60 pg/mL 、少なくとも約 70 pg/mL 、少な

10

20

30

40

50

くとも約80 pg/mL、少なくとも約90 pg/mL、少なくとも約100 pg/mL、少なくとも約110 pg/mL、少なくとも約120 pg/mL、少なくとも約130 pg/mL、少なくとも約140 pg/mL、少なくとも約150 pg/mL、少なくとも約160 pg/mL、少なくとも約170 pg/mL、少なくとも約180 pg/mL、少なくとも約190 pg/mL、少なくとも約200 pg/mL、少なくとも約210 pg/mL、少なくとも約220 pg/mL、少なくとも約230 pg/mL、少なくとも約240 pg/mL、少なくとも約250 pg/mL、少なくとも約260 pg/mL、少なくとも約270 pg/mL、少なくとも約280 pg/mL、少なくとも約290 pg/mL、少なくとも約300 pg/mL、少なくとも約310 pg/mL、少なくとも約320 pg/mL、少なくとも約330 pg/mL、少なくとも約340 pg/mL、少なくとも約350 pg/mL、少なくとも約360 pg/mL、少なくとも約370 pg/mL、少なくとも約380 pg/mL、少なくとも約390 pg/mL、少なくとも約400 pg/mL、少なくとも約410 pg/mL、少なくとも約420 pg/mL、少なくとも約430 pg/mL、少なくとも約440 pg/mL、少なくとも約450 pg/mL、少なくとも約460 pg/mL、少なくとも約470 pg/mL、少なくとも約480 pg/mL、少なくとも約490 pg/mL、少なくとも約500 pg/mL、少なくとも約510 pg/mL、少なくとも約520 pg/mL、少なくとも約530 pg/mL、少なくとも約540 pg/mL、少なくとも約550 pg/mL、少なくとも約560 pg/mL、少なくとも約570 pg/mL、少なくとも約580 pg/mL、少なくとも約590 pg/mL、または少なくとも約600 pg/mLのいずれかである。

10

20

【0141】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、例えば個体からの血清サンプルにおいて、個体を個体への抗ソルチリン抗体の投与前のNfLレベルが上昇しているかどうか評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、個体への抗ソルチリン抗体の投与前に個体の（例えば、個体からの血清サンプルの）NfLレベルの上昇の有無に関する知見を取得することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、個体の（例えば、個体からの血清サンプルの）NfLレベルの上昇に関する知見の取得に応じて、本明細書に記載の方法のいずれかにしたがって投与される。いくつかの実施形態では、個体のNfLレベルの上昇の有無に関する知見は、例えば個体からの（例えば、個体からの血清サンプルの）NfLレベルを測定することによって直接取得される。いくつかの実施形態では、個体の（例えば、個体からの血清サンプルの）NfLレベルの有無に関する知見は、例えば、限定するものではないが、臨床医、介護者、検査室、病院、診療所、介護施設、第三者支払人、医療保険会社、政府などの第三者から間接的に取得される。

30

【0142】

個体から得られたサンプル、例えば、血清サンプルのNfLレベルは、限定するものではないが、イムノアッセイ、一分子アレイ技術（Simoa）アッセイ（例えば、Quanterix、Billerica、MAからのNF-ライトデジタルイムノアッセイキットもしくはSimoa HD-1アッセイ；またはNeurology 4-Plex Aキット、例えば、Heller et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry (2020) 91(3):263-270)参照などの市販のキットを使用）、ELISA、あるいはQuanterixまたはRoche Diagnosticsからの他のアッセイの使用を含む当技術分野で公知のいずれの方法によって測定してもよい。

40

【0143】

いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に症候性FTDを有する。いくつかの実施形態では、症候性FTDを有する個体は、CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアが>0.5であり、行動障害型FTD（bvFTD）の可能性の診断に必要とされる6つの行動／認知症状、すなわち、脱抑制、無関心／無気力、思いやり／共感の欠如、保続的／強迫的行動、口唇傾向、およ

50

び遂行機能障害の神経心理学的特性(Rascovsky et al., Brain (2011) 134(Pt 9): 2456-77)のうち1以上を有する。いくつかの実施形態では、症候性FTDを有する個体は、CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアが >0.5 であり、原発性進行性失語（PPA; Gorno-Tempini et al., Neurology (2011) 76(11):1006-14）の診断を有する。いくつかの実施形態では、症候性FTDを有する個体は、bvFTDの可能性の診断に必要とされる6つの行動／認知症状のうち1以上を有する。いくつかの実施形態では、症候性FTDを有する個体は、PPAの診断を有する。いくつかの実施形態では、症候性FTDを有する個体は、CDR（登録商標）plus NACC FTLD-グローバルスコアが0.5、1、もしくは2であり、bvFTDの可能性の診断に必要とされる6つの行動／認知症状のうち1以上またはPPAの診断を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法に従って治療される個体は、CDR（登録商標）plus NACC FTLDグローバルスコアが2より大きくない。

10

【0144】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法に従って治療される個体はヒトである。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法に従って治療される個体は成人である。

【0145】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法による治療の開始前に症候性FTDを発症するリスクのある、または症候性FTDを有する個体は、限定されるものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、ハンチントン病、または血管性認知症を含むFTD以外の病態による認知症がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、FTDの原因である異型接合性機能欠失型GRN変異以外の神経変性疾患の原因となる1以上の変異がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、キメラ、ヒト、もしくはヒト化抗体または融合タンパク質に対する重度アレルギー、アナフィラキシー、または他の過敏反応の既往歴がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、姿勢不安定、眼の問題、および嚥下困難などの進行性核上麻痺または球機能不全の徴候または症状がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前の過去2年以内に、ニコチンを除いて、精神障害の診断と統計マニュアル第5版基準（米国精神医学会2013）によって定義されるような中等度または重度の物質使用障害の既往歴がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前30日以内に全身性抗生物質を必要とするまたは必要とした急性疾患がない、またはなかった。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に臨床的に有意なビタミンB12または葉酸欠乏症がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に少なくとも3か月間、ビタミンB12または葉酸欠乏症を治療するための安定したレジメンを受けている。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に未治療の甲状腺機能低下症がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に正常な甲状腺刺激ホルモンレベルで少なくとも3か月間安定した甲状腺補充量で治療されている。いくつかの実施形態では、個体は、十分に管理されていない糖尿病（例えば、ヘモグロビンA1C $\geq 8\%$ ）がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前30日以内に手術（大手術または緊急手術）を受けていない、または入院をしていない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前の過去5年以内に、基底細胞癌または扁平上皮癌を除く癌の既往歴がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、B型肝炎表面抗原、ヒト免疫不全ウイルス-1もしくは-2抗体もしくは抗原が陽性でない、および／または中枢神経系のスピロヘータ感染（例えば、毒、ボレリア症、またはライム病）の既往歴がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前にC型肝炎ウイルス抗体が陽性であり、C型肝炎RNAが陰性である。いくつかの

20

30

40

50

実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に有意な腎臓疾患がない。いくつかの実施形態では、有意な腎臓疾患としては、再表現略式（4変数）Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）試験式に従って推定糸球体濾過量（eGFR） $< 30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を含む。MDRD式は次の通りである： $\text{eGFR} (\text{mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2) = 175 \times (\text{標準血清クレアチニン})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (\text{女性の場合 } 0.742) \times (\text{黒色人種の場合 } 1.212)$ 。いくつかの実施形態では、有意な腎臓疾患は、クレアチニン $\geq 2 \text{ mg} / \text{dL}$ を含む。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、例えば、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $\geq 2.5 \times$ 正常上限（ULN）、または総ビリルビン $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ によって示されるような肝機能障害がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前にジルベール症候群がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、ヘモグロビン $\leq 10 \text{ g} / \text{dL}$ ；白血球（WBC） $\leq 3000 / \text{mm}^3$ ；絶対好中球数 $\leq 11,000 / \text{mm}^3$ ；または血小板数 $\leq 150,000 / \text{mm}^3$ によって示されるような血液学的異常がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前の過去2年以内に、不安定なまたは臨床的に有意な心血管疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症、ニューヨーク心臓協会III度またはIV度心不全）がない、またはなかった。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、管理されていない高血圧症（例えば、反復仰臥位拡張期血圧〔BP〕 $> 95 \text{ mmHg}$ または収縮期BP $> 150 \text{ mmHg}$ ）がない。いくつかの実施形態では、個体は、臨床的に有意な本明細書に提供される方法による治療の開始前に、完全左脚ブロック、2度もしくは3度の房室ブロック、または急性もしくは亜急性心筋梗塞もしくは虚血のエビデンスを含む異常な心電図の既往歴または存在がない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、心室性不整脈の既往歴または構造的な疾患（例えば、重度左心室性収縮期機能不全、左心室肥大）もしくは臨床的に有意な電解質異常（例えば、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）など、心室性不整脈のリスク因子がない。いくつかの実施形態では、個体は、心室性期外収縮がある。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、脳に影響を及ぼす可能性のある臨床的に明らかな血管疾患の既往歴または存在がない（例えば、臨床的に有意な頸動脈または椎骨動脈の狭窄またはプラーク； 1 cm^3 を超える脳出血または梗塞；位置を問わず3箇所以上のラクナ梗塞；脳挫傷；脳軟化症；頭蓋内動脈瘤；動静脈奇形；硬膜下血腫）；水頭症；認知機能に影響を及ぼす可能性のある空間占有病変（例えば、膿瘍もしくは髄膜腫などの脳腫瘍）；または臨床的に関連のある頭蓋内腫瘍（例えば、神経膠腫、脳転移）。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に、臨床的に有意な、持続性の神経学的欠損、構造的脳損傷、またはCNS外傷の既往歴がない。

10

20

30

40

50

【0146】

いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前少なくとも90日以内にカンナビノイドを服用していない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前少なくとも90日以内にベンゾジアゼピンおよび三環系抗鬱薬を服用していない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前少なくとも90日間の安定したレジメンとして処方されていない限り、刺激薬（例えば、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、デクスメチルフェニデート、リスデキサンフェタミン、メチルフェニデート）を服用していない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前1年以内に、認知機能低下を予防するまたは遅延させるために受動的免疫療法（例えば、免疫グロブリン）または他の長時間作用型の生物学的薬剤を服用していない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前6か月以内に、非精神病的適応（例えば、嘔吐）の短期間の治療のために必要な場合を除き、典型的な（第一世

代の) 抗精神病薬または神経遮断薬を服用していない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に少なくとも90日間、安定したレジメンで非定型(第二世代)抗精神病薬またはピマバンセリンを服用している。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前90日以内に、凝固薬(例えば、クマジン、ヘパリノイド、アピキサバン)を服用していない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前にアスピリンまたは抗血小板薬を服用している。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に全身性免疫抑制療法を受けていない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に少なくとも90日間、プレドニゾン $\leq 10\text{ mg}/\text{日}$ または同等のコルチコステロイドの安定したレジメンを受け、個体はヘモグロビン $> 9\text{ g}/\text{dL}$ 、WBC数 $> 3000/\text{mm}^3$ 、絶対好中球数 $> 1500/\text{mm}^3$ 、および血小板数 $> 100000/\text{mm}^3$ である。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始前90日以内に、オピオイド(長時間作用型のオピオイド薬を含む)を慢性的に使用していない。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に提供される方法による治療の開始3か月前から開始するバルビタール酸塩または催眠薬の慢性的使用がない。

10

【0147】

評価およびバイオマーカー

いくつかの実施形態では、FTDの治療および/またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前の1以上の臨床転帰評価と比較した、本明細書に提供される方法による治療の開始後の1以上の神経認知、機能、または生活の質の検査または評価(すなわち、臨床転帰評価)に基づいて評価される。いくつかの実施形態では、FTDを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体に1以上の臨床転帰評価を実施することを含む。FTDの治療および/またはその進行の遅延を評価するために使用可能な臨床転帰評価の限定されない例としては、前頭側頭型認知症臨床評定尺度(FCRS)、前頭側頭型認知症評定尺度(FRS)、Clinical Global Impression-Improvement(CGI-I)評価、Neuropsychiatric Inventory(NPI)評価、Color Trails Test(CTT)パート2、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status(RBANS)、Delis-Kaplan Executive Function System Color-Word Interference Test、Interpersonal Reactivity Index、Winterlight Lab Speech Assessment(WLA)、Summerlight Lab Speech Assessment(SLA)、Sheehan-Suicidality Tracking Scale(Sheehan-STs)、Clinical Global Impression-Severity(CGI-S)、Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains(CDR(登録商標) plus NACC FTLD)、European Quality of Life-5 Dimensions(EQ 5D)、Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes(CDR(登録商標) plus NACC FTLD SB)、CDR(登録商標) plus NACC FTLD-グローバルスコア、またはZarit Burd

20

30

40

50

en Interview (ZBI) が挙げられる。いくつかの実施形態では、FTDの治療および／またはその進行の遅延は、1つの臨床転帰評価に基づいて評価される。いくつかの実施形態では、FTDの治療および／またはその進行の遅延は、2つ以上の臨床転帰評価（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9またはそれを超える臨床転帰評価）に基づいて評価される。いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、薬剤経済学的評価である。いくつかの実施形態では、FTDの治療および／またはその進行の遅延は、例えば、本明細書に提供される方法による治療の開始前の1以上の薬剤経済学的評価に比べての、本明細書に提供される方法による治療の開始後の、Resource Utilization in Dementia-Lite Version (RUD Lite) 評価などの1以上の薬剤経済学的評価に基づいて評価される。

10

【0148】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、CDR（登録商標）plus NACC FTLD評価である。CDR（登録商標）plus NACC FTLD評価は、ワシントン大学の臨床認知症評定尺度（CDR（登録商標））とNACC FTLDモジュールの行動および言語領域である。CDR（登録商標）は、アルツハイマー病および関連する認知症に適用可能な認知および機能的性能の6つの領域：記憶、方向、判断と問題解決、地域社会、家庭と趣味、およびパーソナルケアを特徴付ける。各評価を行うために必要な情報は、参加者および信頼できる情報提供者または付随情報源（例えば、介護者）の半構造化面接によって得られる。例えば、knightadrc.wustl.edu/cdr/cdr.htmを参照のこと。CDR（登録商標）のsum of boxes (SB) は、軽度認知症を有する参加者においてCDR（登録商標）－グローバルスコア (GS) よりも多くの情報を提供する詳細な定量的一般指標である(O' Bryant et al., Arch Neurol (2010) 67(6):746-9)。National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) のNACC FTLDモジュールは、FTLDの標準的な臨床評価であり、例えば、naccddata.org/data-collection/forms-documentation/ftld-3を参照のこと。いくつかの実施形態では、臨床転帰評価はCDR（登録商標）plus NACC FTLD－SB評価である。CDR（登録商標）plus NACC FTLD－SBは、CDR（登録商標）－SBとNACC FTLDモジュールからの行動および言語領域を含む。CDR（登録商標）plus NACC FTLDおよびCDR（登録商標）plus NACC FTLD－SB評価に関するさらなる情報は、例えば、Miyagawa et al., Alzheimers Dement (2020) 16(1):79-90;およびMiyagawa et al., Alzheimers Dement (2020) 16(1):106-117に見出すことができる。

20

30

【0149】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、CGI－S評価である。CGI－Sは、臨床医が参加者の疾患の重症度を、同じ診断を有する患者に対する臨床医の過去の経験と比較して評価するために使用する7段階のリッカート尺度である。いくつかの実施形態では、臨床転帰評価はCGI－I評価である。CGI－Iは、臨床医が参加者の疾患がベースラインと比較してどの程度改善または悪化したかを評価するために使用する7段階のリッカート尺度である。CGI－Iは、(a) 総改善／悪化、(b) 行動、意欲、および社会的認知症状の総改善／悪化、ならびに／または(c) 言語能力の総改善／悪化を評価するために適用され得る。CGI－SおよびCGI－I評価に関するさらなる情報は、例えば、Busner and Targum, Psychiatry (Edgmont) (2007) 4(7):28-37に見出すことができる。

40

【0150】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、RBANS評価である。RBANSは、5つの神経認知領域：即時記憶、視空間／構成、言語、注意、および遅延記憶を表す12の下位検査の集合である。領域内の各下位検査の生得点は、規範となるデータ表を参照することによって、その領域のサマリースコアまたは指数スコアに変換される。また、RBANSは、この指標における患者の全体的な成績レベルを要約する総合指標スコアも提供する。RBANS評価に関するさらなる情報は、例えば、Randolph et al., J Cli

50

n Exp Neuropsychol (1998) 20(3):310-9に見出すことができる。

【0151】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、FRS評価である。FRSは、買い物、家事、電話の使用、金銭および薬の管理、食事の準備および食事、セルフケア、および移動などの日常生活の活動における問題行動および困難の頻度を評価するために設計された330項目の尺度である。FRS評価に関するさらなる情報は、Mioshi et al., Neurol

ogy (2010) 74(20):1591-7に見出すことができる。

【0152】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、EQ-5D評価である。EQ-5Dは、Q5DはEuroQol Groupによって開発された標準化された尺度であり、EQ5D記述式とEQ視覚的アナログ尺度の2ページからなる。EQ-5D記述式は、EQ5D記述式は、移動、セルフケア、日常生活、痛み／不快感、および不安／抑鬱の5項目から構成されている。EQ視覚的アナログ尺度では、情報提供者または付随情報源（例えば、介護者）に、個人の健康関連の生活の質を意見として垂直の視覚的アナログ尺度で評価してもらい、これを個人の健康転帰の定量的指標として使用することができる。EQ-5Dは、euroqol.org/eq-5d-instrumentsで入手可能であり。EQ-5D評価に関するさらなる情報は、Rabin and de Charro, Ann Med (2001) 33(5):337-43などに見出すことができる。

【0153】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、ZBIである。ZBIは、29項目の質問票（改訂版では22項目）であり、情報提供者または付随的情報源（例えば、介護者）が、個人のケアが情報提供者または付随的情報源（例えば、介護者）にかかる負担の程度を決定するために5段階尺度（0：無い；4：ほぼ常に）を用いて記入する。ZBIのサンプルは、dementiapathways.ie/_filecache/edd/c3c/89-zarit_burden_interview.pdfに見出すことができる。

【0154】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、RUDまたはRUD-LITEである。RUDは、認知症における経済的コストおよび資源利用を異なる国間で比較するための標準化された尺度である。RUDは、完全版（RUD）または略式版（RUD-lite）として入手可能である（rudinstrument.comを参照のこと）。いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、RUD-LITEである。RUD-LITE評価に関するさらなる情報は、例えば、Wimo and Winblad, Brain Aging (2003) 3:48-59に見出すことができる。

【0155】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、Sheehan-STSSである。Sheehan-STSSは、Sheehan-STSSは、自殺傾向の中核となる現象を評価し、経時的にモニタリングするように設計された簡潔な尺度である。Sheehan-STSSは、治療によって出現する自殺念慮および自殺行動を前向きに評価するための高感度な心理測定ツールである。Sheehan-STSSは16項目の尺度であり、臨床医が実施することも、自己報告によって実施することもできる。Sheehan-STSSの各項目は5段階のリッカート尺度（0＝まったくない、1＝少しある、2＝どちらでもない、3＝よくある、4＝非常によくある）で採点される。Sheehan-STSS評価に関するさらなる情報は、例えば、Sheehan et al., Innov Clin Neurosci (2014) 11(9-10):93-140に見出すことができる。

【0156】

いくつかの実施形態では、臨床転帰評価は、WLA評価である。WLAは、短い音声サンプルを用いて音声、言語、および認知を評価する。ソフトウェアは音声サンプルを、500を超える個々のマーカーに分解する。これらのマーカーは、音声の音響特性および言語特性の両方を数値化する。音響マーカーは、トーン、発話速度、休止（有声休止および無声休止の両方）、ピッチ、およびスペクトルパワーなど、音波そのものの特性を表す。

言語学的マーカーは、発話内容（例えば、トランスクリプト）から抽出され、様々な品詞（名詞、動詞、代名詞、および前置詞など）の頻度ならびに談話の一貫性および構文や文法の複雑さのよりグローバルな尺度を含む。W L A 評価に関するさらなる情報は、例えば、winterlightlabs.comに見出すことができる。

【0157】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、本明細書に記載の1以上の臨床転帰評価に基づいて評価されるF T Dの病勢進行を軽減するまたは遅延させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療はC D R（登録商標）p l u s N A C C F T L D - S B評価を用いて評価されるF T Dの病勢進行を、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて軽減するまたは遅延させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、例えば抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約30%、少なくとも約31%、少なくとも約32%、少なくとも約33%、少なくとも約34%、少なくとも約35%、少なくとも約36%、少なくとも約37%、少なくとも約38%、少なくとも約39%、少なくとも約40%、少なくとも約41%、少なくとも約42%、少なくとも約43%、少なくとも約44%、少なくとも約45%、少なくとも約46%、少なくとも約47%、少なくとも約48%、少なくとも約49%、少なくとも約50%、少なくとも約51%、少なくとも約52%、少なくとも約53%、少なくとも約54%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または100%のF T Dの病勢進行の軽減または遅延をもたらす。いくつかの実施形態では、F T Dの病勢進行は、C D R（登録商標）p l u s N A C C F T L D - S B評価を用いて評価される。いくつかの実施形態では、F T D病勢進行の軽減または遅延は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約1か月、少なくとも約3か月、少なくとも約6か月、少なくとも約9か月、少なくとも約12か月、少なくとも約15か月、少なくとも約18か月、少なくとも約21か月、少なくとも約24か月、またはそれを超える時点のいずれかで評価される。いくつかの実施形態では、F T Dの病勢進行の軽減または遅延は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、約12か月で評価される。

【0158】

本明細書において、いくつかの側面では、F T Dを治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、個体に本開示の抗ソルチリン抗体を投与することを含み、抗ソルチリン抗体の投与は、例えば抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約30%、少なくとも約31%、少なくとも約32%、少なくとも約33%、少なくとも約34%、少なくとも約35%、少なくとも約36%、少なくとも約37%、少なくとも約38%、少なくとも約39%、少なくとも約40%、少なくとも約41%、少なくとも約42%、少なくとも約43%、少なくとも約44%、少なくとも約45%、少なくとも約46%、少なくとも約47%、少なくとも約48%、少なくとも約49%、少なくとも約50%、少なくとも約51%、少なくとも約52%、少なくとも約53%、少なくとも約54%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または100%のF T Dの病勢進行の軽減または遅延をもたらす方法が提供される。いくつかの実施形態では、F T Dの病勢進行は、C D R（登録商標）p l u s N A C C F T L D - S B評価を用いて評価される。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、本明細書で提供されるF T Dを治療する、および／またはその進行を遅延させるための方法のいずれかに従って投与される。いくつかの実施形態では、F T Dの病勢進行の軽減または遅延は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約1か月、少なくとも約3か月、少なくとも約6か月、少なくとも約9か月、少なくとも約12か月、少なくとも約15か月、少なくとも約18か月、少なくとも約21か月、少なくとも約24か月、またはそれを超

える時点のいずれかで評価される。いくつかの実施形態では、F T Dの病勢進行の軽減または遅延は、本明細書に提供される方法による治療の開始後約12か月で評価される。いくつかの実施形態では、個体は症候性F T Dを有する。いくつかの実施形態では、個体は、F T Dの原因である1以上のグラニューリン変異を有する。いくつかの実施形態では、個体は、F T Dの原因である1以上のグラニューリン変異を有し、無症候性である。いくつかの実施形態では、個体は、C 9 o r f 7 2変異を有する。いくつかの実施形態では、個体は、C 9 o r f 7 2変異に関して異型接合性である。いくつかの実施形態では、C 9 o r f 7 2変異は、ヘキサヌクレオチド反復拡大である。いくつかの実施形態では、C 9 o r f 7 2変異は、F T Dの原因である。

【0159】

いくつかの実施形態では、F T Dの治療および／またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前の個体の血漿中のプログラニューリタンパク質のレベルと比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の個体の血漿中のプログラニューリタンパク質のレベルに基づいて評価される。いくつかの実施形態では、F T Dの治療および／またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前の個体の脳脊髄液中のプログラニューリタンパク質のレベルと比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の個体の脳脊髄液中のプログラニューリタンパク質のレベルに基づいて評価される。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた血漿サンプルにおいてプログラニューリタンパク質のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた脳脊髄液サンプルにおいてプログラニューリタンパク質のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて、個体の血漿および／または脳脊髄液中のプログラニューリタンパク質レベルを、少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約100%、またはそれを超えて高める。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて、個体の血漿および／または脳脊髄液中のプログラニューリタンパク質レベルを少なくとも約100%、少なくとも約110%、少なくとも約115%、少なくとも約120%、少なくとも約125%、少なくとも約130%、少なくとも約135%、少なくとも約140%、少なくとも約145%、少なくとも約150%、またはそれを超えて高める。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて、個体の血漿および／または脳脊髄液中のプログラニューリタンパク質レベルを少なくとも約150%、少なくとも約175%、少なくとも約200%、少なくとも約225%、少なくとも約250%、少なくとも約275%、少なくとも約300%、少なくとも約400%、またはそれを超えて高める。

【0160】

いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療した個体は、1以上のG R N変異を有し、1用量以上の本開示の抗ソルチリン抗体を受容する前に、個体は、例えば年齢適合調達対照などの対照に見られるような正常なプログラニューリタンパク質血漿または脳脊髄液レベルよりも低いプログラニューリタンパク質血漿または脳脊髄液レベルを有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、抗ソルチリン抗体の投与前のプログラニューリタンパク質の血漿または脳脊髄液レベルに比べてプログラニューリタンパク質血漿または脳脊髄液レベルが上昇している個体をもたらす。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、プログラニュリタンパク質血漿または脳脊髄液レベルが、年齢適合調達対照などの対照に見られるような正常なプログラニュリタンパク質血漿または脳脊髄液レベルの範囲内にある個体をもたらす。

【0161】

いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療される個体は、ヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、プログラニュリタンパク質血漿または脳脊髄液レベルが、抗ソルチリン抗体の投与前のプログラニュリタンパク質の血漿または脳脊髄液レベルに比べて上昇している個体をもたらす。

【0162】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の血漿および／または脳脊髄液中のプログラニュリタンパク質レベルを、健常個体のプログラニュリタンパク質レベルの範囲内のレベルにまで増加させる。いくつかの実施形態では、健常個体は、前頭側頭型認知症もしくは症候性前頭側頭型認知症と診断されていない、またはされていなかった対応する個体、例えば対応するヒト個体であり年齢、性別、遺伝学、および／または他のバイオマーカーまたはベースライン評価など、本開示の方法に従って治療された個体と同様の特徴を有する。いくつかの実施形態では、健常個体は、年齢適合調達対照である。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の血漿および／または脳脊髄液中のプログラニュリタンパク質レベルを、年齢適合調達対照のプログラニュリタンパク質レベルの範囲内のレベルにまで増加させる。いくつかの実施形態では、個体の血漿および／または脳脊髄液中のプログラニュリタンパク質レベルの増加は、本明細書に提供される方法による治療の開始後に、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、少なくとも約10週間、少なくとも約11週間、少なくとも約12週間、少なくとも約13週間、少なくとも約14週間、少なくとも約15週間、少なくとも約16週間、少なくとも約17週間、少なくとも約18週間、少なくとも約19週間、少なくとも約20週間、少なくとも約21週間、少なくとも約22週間、少なくとも約23週間、少なくとも約24週間、少なくとも約25週間、少なくとも約26週間、少なくとも約27週間、少なくとも約28週間、少なくとも約29週間、少なくとも約30週間、少なくとも約31週間、少なくとも約32週間、少なくとも約33週間、少なくとも約34週間、少なくとも約35週間、少なくとも約36週間、少なくとも約37週間、少なくとも約38週間、少なくとも約39週間、少なくとも約40週間、少なくとも約41週間、少なくとも約42週間、少なくとも約43週間、少なくとも約44週間、少なくとも約45週間、少なくとも約46週間、少なくとも約47週間、少なくとも約48週間、少なくとも約49週間、少なくとも約50週間、少なくとも約51週間、少なくとも約52週間、またはそれより長期間存在する。

【0163】

個体から得られたサンプル中、例えば、血漿または脳脊髄液サンプル中のプログラニュリタンパク質のレベルを測定するために使用可能な方法の限定されない例としては、SOMASCANアッセイ（例えば、Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248を参照のこと）、ウエスタンブロット、質量分析、フローサイトメトリー、および酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）が挙げられる。

【0164】

いくつかの実施形態では、FTDの治療および／またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前の個体の血清中のNfLのレベルと比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の個体の血清または血漿中のNfLのレベルに基づいて評価される。いくつかの実施形態では、FTDの治療および／またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前の個体の脳脊髄液中のNfLのレベルと比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の個体の脳脊髄液中のNfLのレベルに基づいて評価される。いくつかの実施形態では、F

10

20

30

40

50

T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた血清または血漿のサンプルにおいてN f Lのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた脳脊髄液のサンプルにおいてN f Lのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて、血清、血漿および／または脳脊髄液のN f Lレベルを少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、またはそれを超えて低下させる。個体から得られたサンプル、例えば、血清または脳脊髄液サンプルのN f Lレベルは、限定するものではないが、イムノアッセイ、一分子アレイ技術（S i m o a）アッセイ（例えば、Q u a n t e r i x、L e x i n t o n、M AからのN F-ライトデジタルイムノアッセイキットもしくはS i m o a H D-1アッセイ；またはN e u r o l o g y 4-P l e x Aキット、例えば、H e l l e r e t a l., J N e u r o l N e u r o s u r g P s y c h i a t r y (2020) 91(3):263-270参照などの市販のキットを使用）、E L I S A、あるいはQ u a n t e r i xまたはR o c h e D i a g n o s t i cからの他のアッセイの使用を含む当技術分野で公知のいずれの方法によって測定してもよい。

10

20

【0165】

いくつかの実施形態では、F T Dの治療および／またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前の1以上の画像評価と比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の1以上の画像評価（例えば、例えば構造体積磁気共鳴画像法（M R I）によって測定される全脳容積および部位別脳容積、または大脳白質病変の容積のうち1以上；例えばA S L (arterial spin labeling) M R Iによって測定される脳灌流；ならびに例えば拡散テンソル画像によって測定される異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および放射拡散係数）に基づいて評価される。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に、個体の全脳容積および部位別脳容積を評価することを含む。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の大脳白質病変の容積を評価することを含む。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の脳灌流を評価することを含む。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数を評価することを含む。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるF T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に体積M R Iにより個体の脳室、全脳、および／または前頭側頭皮質を評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるF T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に、例えば体積M R Iにより個体の脳萎縮（例えば、脳室、全脳、および／または前頭側頭皮質における）を評価することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、例えば、個体が未治療であれば受けたであろう脳萎縮の割合に比べて、またはF T Dを有するが抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体に比べて、個体の脳萎縮（例えば、脳室、全脳、および／または前頭側頭皮質における）の軽減をもたらす。いくつかの実施形態では、F T Dを有する対応する個体は、同じまたは同等の疾患の重症度（例えば、臨床転帰評価により測定される）、年齢、性別、遺伝学、およ

40

50

び／または他のバイオマーカーもしくはベースライン評価、例えば、C S F または血漿の N f l レベルを有する個体であり得る。

【0167】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、例えば F T D を有するが抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体に比べて、個体の脳室肥大の軽減をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の脳室肥大に、例えば抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体に比べて、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または 100 % の軽減をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の脳室肥大に、例えば F T D を有するが抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体に比べて少なくとも約 50 % の軽減をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の脳室変化の年率に、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における脳室変化の年率よりも少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または 100 % 低い低減をもたらす。いくつかの実施形態では、脳室肥大は、体積 M R I によって評価される。

10

20

【0168】

本明細書において、いくつかの側面では、F T D を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、個体に本開示の抗ソルチリン抗体を投与することを含み、抗ソルチリン抗体の投与は、個体の脳室肥大に、例えば F T D を有するが抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体に比べて少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または 100 % の軽減をもたらす方法が提供される。いくつかの実施形態では、個体の脳室肥大に、抗ソルチリン抗体の投与は、例えば F T D を有するが抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体に比べて少なくとも約 50 % の軽減をもたらす。いくつかの実施形態では、脳室肥大は、体積 M R I によって評価される。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、本明細書で提供される F T D を治療する、および／またはその進行を遅延させるための方法のいずれかに従って投与される。いくつかの実施形態では、個体は、症候性 F T D を有する。いくつかの実施形態では、個体は、F T D の原因である 1 以上のグラニューリン変異を有する。

30

【0169】

本明細書において、いくつかの側面では、F T D を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、個体に本開示の抗ソルチリン抗体を投与することを含み、抗ソルチリン抗体の投与は、個体の脳室変化の年率に、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体の脳室変化の年率よりも少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または 100 % 低い低減をもたらす方法が提供される。いくつかの実施形態では、脳室変化の年率は、体積 M R I によって評価される。

40

50

【0170】

本明細書において、いくつかの側面では、F T Dを治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、個体に本開示の抗ソルチリン抗体を投与することを含み、抗ソルチリン抗体の投与は、個体の特定の期間の脳室容量の変化に、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体の同じ期間の脳室容量の変化より少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または100%低い低減をもたらす方法が提供される。いくつかの実施形態では、その期間は6か月、12か月、18か月、またはそれより長い。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、本明細書で提供されるF T Dを治療する、および／またはその進行を遅延させるための方法のいずれかに従って投与される。いくつかの実施形態では、個体は、症候性F T Dである。いくつかの実施形態では、個体は、F T Dの原因である1以上のグラニューリン変異を有する。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、F T Dの治療および／またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前の神経変性の1以上のバイオマーカーのレベルと比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の全血、血漿、および／または脳脊髄液中の神経変性の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて評価される。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいて神経変性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。神経変性のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、N f L、タウ、および／またはpタウを含み得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、全血、血漿および／または脳脊髄液のN f Lレベルを、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、またはそれを超えて低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて、F T Dを有する個体の全血、血漿および／または脳脊髄液のN f Lレベルを安定化する。前記個体から得られたサンプル、例えば全血、血漿および／または脳脊髄液サンプルのN f Lレベルは、限定するものではないが、イムノアッセイ、一分子アレイ技術（S i m o a）アッセイ（例えば、Q u a n t e r i x、L e x i n t o n、M AからのN FーライトデジタルイムノアッセイキットもしくはS i m o a H Dー1アッセイ；またはN e u r o l o g y 4ーP l e x Aキット、例えば、H e l l e r e t a l., J N e u r o l N e u r o s u r g P s y c h i a t r y (2020) 91(3):263-270参照などの市販のキットを使用）、E L I S A、あるいはQ u a n t e r i xまたはR o c h e D i a g n o s t i c sからの他のアッセイの使用を含む当技術分野で公知のいずれの方法によって測定してもよい。個体から得られたサンプル、例えば、全血、血漿、および／または脳脊髄液サンプル中の神経変性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定するために使用可能な方法の限定されない例としては、S O M A S C A Nアッセイ（例えば、C a n d i a e t a l. (2017) S c i R e p 7, 14248を参照のこと）、ウエスタンブロット、質量分析、フローサイトメトリー、および酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）が挙げられる。

20

30

40

【0172】

いくつかの実施形態では、F T Dの治療および／またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前のリソソーム機能の1以上のバイオマーカーのレベルと比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のリソソーム機能の1以上のバイオマーカーのレベルに基づ

50

いて評価される。いくつかの実施形態では、F T Dを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてリソソーム機能の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。

【0173】

リソソーム機能のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、N-アセチルグルコサミンキナーゼ (NAGK) またはカテプシンB (CTSB) などの1以上のカテプシンを含み得る。よって、いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のリソソーム機能の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約100%、またはそれを超えて増加させる。

【0174】

リソソーム機能の他のバイオマーカーとしては、PGRNが欠損した際に過剰発現されるバイオマーカーを含み得る。例えば、カテプシンD (CTSD) およびLamp1は、PGRN欠損マウス (GRNノックアウトマウス) で過剰発現され、F T D-GRN患者の脳で増加している。Huang et al. (2020) Acta Neuropath Comm 8:163; and Goetzl et al., (2014) Acta Neuropathol 127(6):845-60を参照のこと。従って、PGRN機能の回復は、PGRNが欠損した際に増加するリソソーム機能のバイオマーカーの発現を低下させ得る。よって、いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のCTSDおよび／またはLamp1などのリソソーム機能の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約100%、またはそれを超えて低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の脳脊髄液中のCTSDおよび／またはLamp1などのリソソーム機能の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始後に比べて少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約100%、またはそれを超えて低下させる。いくつかの実施形態では、個体の脳脊髄液中のCTSDおよび／またはLamp1などのリソソーム機能の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約6か月存在する。いくつかの実施形態では、個体の脳脊髄液中のCTSDおよび／またはLamp1などのリソソーム機能の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約12か月存在する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中の1以上のカテプシン (例えば、CTSD) および／またはLamp1などのリソソーム機能の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば年齢適合調達対照などの対照に見られるような正常なレベルにまで低下させる。

【0175】

補体機能の特定のバイオマーカーは、PGRNが欠損した際に過剰発現を示す。例えば、C1qbおよびC1qc（補体タンパク質C1qを構成するサブユニット）は、PGRN欠損（GRNノックアウト）マウスではレベルの上昇を示し、FTD-GRN保有者では、認知機能が低下するにつれC1qa（C1qタンパク質のサブユニット）のレベルが上昇する。Huang et al. (2020) Acta Neuropath Comm 8:163;およびLui et al., (2016) Cell 165:921-935を参照のこと。従って、PGRN機能の回復は、PGRNが欠損した場合に増加する補体機能のバイオマーカーの発現を低下させ得る。よって、いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のC1qbおよび／またはC1qcなどの補体機能の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約100%、またはそれを超えて低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の脳脊髄液中のC1qbおよび／またはC1qcなどの補体機能の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約100%、またはそれを超えて低下させる。いくつかの実施形態では、個体の脳脊髄液中のC1qbおよび／またはC1qcなどの補体機能の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約6か月存在する。いくつかの実施形態では、個体の脳脊髄液中のC1qbおよび／またはC1qcなどの補体機能の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約12か月存在する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のC1qbおよび／またはC1qcなどの補体機能の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば年齢適合調達対照などの対照に見られるような正常なレベルにまで低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、カテプシン（例えば、CTSD）および／またはLamp1などのリソソーム機能のバイオマーカーのレベルを低下させ、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のC1qbおよび／またはC1qcなどの補体機能の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば年齢適合調達対照などの対照に見られるような正常なレベルにまで低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、リソソーム機能のバイオマーカー、例えば、カテプシン（例えば、CTSD）および／またはLamp1のレベルを低下させ、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中の補体機能のバイオマーカー、例えば、C1qbのレベルを、例えば年齢適合調達対照などの対照に見られるような正常なレベルにまで低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、リソソーム機能のバイオマーカー、例えば、カテプシン（例えば、CTSD）および／またはLamp1のレベルを低下させ、個体の脳脊髄液中の補体機能のバイオマーカー、例えば、C1qbのレベルを、例えば年齢適合調達対照などの対照に見られるような正常なレベルにまで低下させる。

10

20

30

40

50

【0176】

個体から得られたサンプル、例えば全血、血漿、および／または脳脊髄液サンプル中のリソソーム機能または補体機能の1以上のバイオマーカーのレベルを測定するために使用可能な方法の限定されない例としては、SOMASCANアッセイ（例えば、Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248を参照のこと）、ウエスタンブロット、質量分析（例

えば、多重反応モニタリング液体クロマトグラフィー質量分析）、フローサイトメトリー、および酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）が挙げられる。

【0177】

アストログリア増殖症は、ニューロンの損傷による星状細胞の異常な増殖である。グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）などのアストログリア増殖症の特定のバイオマーカーは、FTD-GRN患者を含む前頭側頭型認知症患者で上昇している。さらに、GFAPレベルの上昇は、症候性FTD-GRN患者の側頭葉の萎縮のより早い速度との相関が見出されている。Heller et al. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91:263-270を参照のこと。従って、PGRN機能の回復は、FTD-GRN患者を含む特定の前頭側頭型認知症患者で上昇しているGFAPなどのアストログリア増殖症のバイオマーカーの発現を低下させる。よって、いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のGFAPなどのアストログリア増殖症の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%、または約100%低下させる。いくつかの実施形態では、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のGFAPなどのアストログリア増殖症の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約5週間、少なくとも約9週間、少なくとも約13週間、少なくとも約17週間、少なくとも約21週間、少なくとも約25週間、少なくとも約29週間、少なくとも約33週間、少なくとも約37週間、少なくとも約41週間、少なくとも約45週間、少なくとも約49週間、またはそれを超える期間存在する。いくつかの実施形態では、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のGFAPなどのアストログリア増殖症の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約6か月存在する。いくつかの実施形態では、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のGFAPなどのアストログリア増殖症の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約12か月存在する。

【0178】

個体から得られたサンプル、例えば全血、血漿、および／または脳脊髄液サンプル中のアストログリア増殖症の1以上のバイオマーカー、例えばGFAPのレベルを測定するために使用可能な方法の限定されない例としては、SOMASCANアッセイ（例えば、Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248を参照のこと）、ウエスタンブロット、質量分析（例えば、多重反応モニタリング液体クロマトグラフィー質量分析）、フローサイトメトリー、一分子アレイに基づくアッセイ（例えば、QuanterixによるSimoaアッセイ；例えば、ウェブサイト：www.quanterix.com/simoa-technologyを参照のこと）、および酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）が挙げられる。

【0179】

いくつかの実施形態では、FTDの治療および／またはその進行の遅延は、例えば明細書に提供される方法による治療の開始前のグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルと比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて評価される。いくつかの実施形態では、FTDを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。グリア活性のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、YKL40およびIL-6を含み得る。個体から得られたサンプル、例えば全血

、血漿、および／または脳脊髄液サンプル中のグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定するために使用可能な方法の限定されない例としては、SOMASCANアッセイ（例えば、Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248参照）、ウエスタンブロット、質量分析、フローサイトメトリー、および酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）が挙げられる。

【0180】

いくつかの実施形態では、FTDの治療および／またはその進行の遅延は、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前の神経炎症の1以上のバイオマーカーのレベルと比較した場合の、本明細書に提供される方法による治療の開始後の全血、血漿、および／または脳脊髄液中の神経炎症の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて評価される。いくつかの実施形態では、FTDを治療する、またはその進行を遅延させる方法は、前記個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいて神経炎症の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。神経炎症のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）を含み得る。MIFは、ニューロン、ミクログリア、星状細胞、および上皮細胞を含むヒト神経系組織で高く広く発現される多面発現性炎症性サイトカインである。MIFは、IL6、およびTNF- α を含む他の炎症性応答メディエーターの分泌を促進することができ、また、インフラマソームを活性化することもできる。さらに、アルツハイマー病患者では、年齢適合対照に比べてMIFのCSFレベルの上昇が見られた（例えば、Zhang et al., *Alzheimers Res Ther.* 2019; 11(1):54を参照のこと）。さらに、本明細書の実施例2に開示されるように、出願者は、FTD-GRN患者およびFTD-C9orf72患者を含む前頭側頭型認知症患者のCSFではMIFタンパク質レベルが上昇していることを見出した。従って、プログラニユリン（PGRN）機能の回復は、FTD-GRN患者およびFTD-C9orf72患者を含む特定の前頭側頭型認知症（FTD）患者で上昇しているMIFなどの神経炎症のバイオマーカーのレベルを低下させ得る。よって、いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のMIFなどの神経炎症の特定のバイオマーカーのレベルを、例えば本明細書に提供される方法による治療の開始前に比べて少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%、または約100%低下させる。いくつかの実施形態では、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のMIFなどの神経炎症の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約1か月、少なくとも約2か月、少なくとも約3か月、少なくとも約4か月、少なくとも約5か月、少なくとも約6か月、少なくとも約7か月、少なくとも約8か月、少なくとも約9か月、少なくとも約10か月、少なくとも約11か月、少なくとも約12か月、またはそれを超える期間存在する。いくつかの実施形態では、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のMIFなどの神経炎症の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約6か月存在する。いくつかの実施形態では、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のMIFなどの神経炎症の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約12か月存在する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中のMIFなどの神経炎症の特定のバイオマーカーのレベルを、治療の開始前のレベルに比べて抗ソルチリン抗体による治療の開始後に少なくとも約15%、少なくとも約1か月、少なくとも約2か月、少なくとも約3か月、少なくとも約4か月、少なくとも約5か月、少なくとも約6か月、少なくとも約7か月、少なくとも約8か月、少なくとも約9か月、少なくとも約10か

10

20

30

40

50

月、少なくとも約 11 か月、または少なくとも約 12 か月低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中の MIF などの神経炎症の特定のバイオマーカーのレベルを、治療の開始前のレベルに比べて抗ソルチリン抗体による治療の開始後に少なくとも約 15 %、少なくとも約 6 か月または少なくとも約 12 か月低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体による治療は、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中の MIF などの神経炎症の特定のバイオマーカーのレベルを、治療の開始前のレベルに比べて抗ソルチリン抗体による治療の開始後に、少なくとも約 15 %、少なくとも約 12 か月低下させる。いくつかの実施形態では、個体の全血、血漿、および／または脳脊髄液中の MIF などの神経炎症の特定のバイオマーカーのレベルの低下は、本明細書に提供される方法による治療の開始後、少なくとも約 1 日、少なくとも約 2 日、少なくとも約 3 日、少なくとも約 4 日、少なくとも約 5 日、少なくとも約 6 日、少なくとも約 7 日、少なくとも約 8 日、少なくとも約 9 日、少なくとも約 10 日、少なくとも約 11 日、少なくとも約 12 日、少なくとも約 13 日、少なくとも約 14 日、少なくとも約 15 日、少なくとも約 16 日、少なくとも約 17 日、少なくとも約 18 日、少なくとも約 19 日、少なくとも約 20 日、少なくとも約 21 日、少なくとも約 22 日、少なくとも約 23 日、少なくとも約 24 日、少なくとも約 25 日、少なくとも約 26 日、少なくとも約 27 日、少なくとも約 28 日、少なくとも約 29 日、少なくとも約 30 日、少なくとも約 31 日、少なくとも約 32 日、少なくとも約 33 日、少なくとも約 34 日、少なくとも約 35 日、少なくとも約 36 日、少なくとも約 37 日、少なくとも約 38 日、少なくとも約 39 日、少なくとも約 40 日、少なくとも約 41 日、少なくとも約 42 日、少なくとも約 43 日、少なくとも約 44 日、少なくとも約 45 日、少なくとも約 46 日、少なくとも約 47 日、少なくとも約 48 日、少なくとも約 49 日、少なくとも約 50 日、少なくとも約 51 日、少なくとも約 52 日、少なくとも約 53 日、少なくとも約 54 日、少なくとも約 55 日、少なくとも約 56 日、少なくとも約 57 日、またはそれを超える期間存在する。個体から得られたサンプル、例えば全血、血漿、および／または脳脊髄液サンプル中の神経炎症の 1 以上のバイオマーカー（例えば、MIF）のレベルを測定するために使用可能な方法の限定されない例としては、SOMASCAN アッセイ（例えば、Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248 を参照のこと）、ウエスタンブロット、質量分析、フローサイトメトリー、および酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）が挙げられる。いくつかの実施形態では、個体から得られた脳脊髄液のサンプル中の MIF タンパク質のレベルは、本明細書の実施例 2 に記載されているサンドイッチ酵素結合免疫吸着アッセイなどの ELISA 法を用いて測定される。

10

20

30

40

50

【0181】

アルツハイマー病

アルツハイマー病（AD）は、最も一般的な形態の認知症である。この疾患には治療法がなく、進行するにつれて悪化し、やがて死に至る。多くの場合、AD は 65 歳以上で診断される。しかしながら、発症頻度の低い早期アルツハイマー病は、もっと早期に発症することもある。

【0182】

アルツハイマー病の一般的な症状としては、行動症状、最近の出来事を思い出すことが困難、認知症状、混乱、いらいらや攻撃性、気分変動、言語障害、および長期記憶喪失が含まれる。疾病が進行するにつれ身体機能が失われ、やがて死に至る。アルツハイマー病は、完全に明らかになるまでの未知の様々な期間で発症し、何年も診断されないまま進行することがある。

【0183】

ソルチリンはアミロイドタンパク前駆体（APP）および APP プロセシング酵素 BACE1 に結合することが示されている。特定の理論に縛られることを望むものではないが、これらの相互作用がアルツハイマー病に関与していると考えられる。よって、特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示の抗ソルチリン抗体はこのような相互作用

用を阻害し、必要とする個体においてアルツハイマー病を予防する、そのリスクを軽減する、または治療するために使用可能であると考えられる。

【0184】

いくつかの実施形態では、特定の理論に縛られることを望むものではないが、ソルチリンと本開示のニューロトロフィン（例えば、プロニューロトロフィン、プロニューロトロフィン-3、プロニューロトロフィン-4/5、プロNGF、プロBDNF、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4/5、NGF、BDNFなど）、p75、アミロイドタンパク前駆体（APP）、および／もしくはAβペプチドの間の相互作用を阻害する、またはソルチリンの1以上の活性を阻害する本開示の抗ソルチリン抗体は、それを必要とする個体においてアルツハイマー病を治療するおよび／またはその進行を遅延させるために使用可能であると考えられる。

10

【0185】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を治療する、および／またはその進行を遅延させることができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体において1以上のソルチリン活性を調節することができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体において1以上のソルチリン活性を調節することができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体において1以上のプログラニュリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体においてソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体においてプログラニュリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体においてプログラニュリンとソルチリンの間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体においてソルチリンとプロニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sorterpro）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AⅤ（APOAⅤ）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上の間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、アルツハイマー病を有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

20

30

【0186】

血管性認知症

血管性認知症（VaD）は、脳血管疾患（脳内の血管疾患）によると考えられる記憶およびその他の認知機能の微妙な進行性の悪化である。脳血管疾患は、脳（大脳）の血管（脈管）の進行性変化である。加齢に伴う最も一般的な血管の変化は、血管壁におけるコレステロールおよびその他の物質の蓄積である。その結果、血管壁の肥厚および硬化、ならびに血管の狭窄が起こり、罹患した動脈により供給が行われている脳領域への血流の減少、またはさらには完全な停止が起こり得る。血管性認知症患者はしばしばアルツハイマー病（AD）患者と同様の症状を呈する。しかしながら、脳内の関連した変化はAD病理によるものではなく、脳内の慢性的な血流低下によるものであり、やがて認知症も至る。VaDは、高齢者に最も一般的なタイプの認知症の1つと見なされる。VaDの症状には、記憶障害、複雑な問題を整理して解決することが困難、思考力の低下、注意散漫または「ぼんやり」、記憶から言葉を取り出すことが困難、気分または行動の変化、例えば、抑鬱、いらいら、または無気力、および幻覚または妄想が含まれる。

40

50

【0187】

特定の理論に縛られることを望むものではないが、ソルチリンの1以上の活性、またはソルチリンとプログラニユリン、本開示のニューロトロフィン（例えば、プロニューロトロフィン、プロニューロトロフィン-3、プロニューロトロフィン-4/5、プロNGF、プロBDNF、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4/5、NGF、BDNFなど）、ニューロテンシン、リポタンパク質リパーゼ、アポリポタンパク質AV、および/もしくは受容体関連タンパク質の間の1以上の相互作用は血管性認知症に関与すると考えられる。よって、特定の理論に縛られることを望むものではないが、ソルチリンと本開示のニューロトロフィン（例えば、プロニューロトロフィン、プロニューロトロフィン-3、プロニューロトロフィン-4/5、プロNGF、プロBDNF、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4/5、NGF、BDNFなど）、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sorterpro）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および/もしくは受容体関連タンパク質（RAP）の間の相互作用を阻害する；またはソルチリンの1以上の活性を阻害する本開示の抗ソルチリン抗体は、必要とする個体において血管性認知症を予防する、そのリスクを軽減する、または治療するために使用可能であると考えられる。

10

【0188】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを治療する、および/またはその進行を遅延させることができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体において1以上のソルチリン活性を調節し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体において1以上のプログラニユリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体においてソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体においてプログラニユリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体においてプログラニユリンとソルチリンの間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体において、ソルチリンとプロニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sorterpro）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上の間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、VaDを有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

20

30

【0189】

発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および脊髄損傷

40

本明細書で使用する場合、網膜ジストロフィーは、網膜の変性を含むいずれの疾患または病態も指す。このような疾患または病態は、視力の低下または完全な失明をもたらし得る。

【0190】

本明細書で使用する場合、発作にはまたてんかん発作も含まれ、脳内の異常な過剰または同期したニューロン活動の一過性の症状を指す。発作の外見的影響は、激しい動きのような劇的なものまたは短時間の意識消失のような軽度のものであり得る。発作は、精神状態の変化、強直または間代性運動、けいれん、および様々な他の精神症状として現れ得る。

50

【0191】

外傷性脳損傷（TBI）は、頭蓋内損傷としても知られる。外傷性脳損傷は、外力が脳を外傷的に傷害する場合に起こる。外傷性脳損傷は、重症度、機序（閉鎖性頭部損傷か貫通性頭部損傷か）、またはその他の特徴（例えば、特定の部位に発生するか、広範囲にわたるか）に基づいて分類することができる。

【0192】

脊髄損傷（SCI）には、疾患ではなく外傷により引き起こされる脊髄のいずれの損傷も含む。脊髄と神経根が傷害される部位により、その症状は、疼痛から麻痺、失禁まで多岐にわたり得る。脊髄損傷は様々なレベルの不完全で表され、患者に全く影響がないものから全機能喪失を意味する「完全」損傷まで異なり得る。

10

【0193】

プロニューロトロフィン（例えば、プロニューロトロフィン-4/5、ニューロトロフィン-4/5、プロNGF、プロBDNFなど）は発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および脊髄損傷において役割を果たすことが示されている。

【0194】

よって、特定の理論に縛られることを望むものではないが、ソルチリンと本開示のニューロトロフィン（例えば、プロニューロトロフィン、プロニューロトロフィン-3、プロニューロトロフィン-4/5、プロNGF、プロBDNF、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4/5、NGF、BDNFなど）の間の相互作用を阻害する；またはソルチリンの1以上の活性を阻害する本開示の抗ソルチリン抗体は、必要とする個体において発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を予防する、そのリスクを軽減する、または治療するために使用可能であると考えられる。

20

【0195】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を治療する、および/またはその進行を遅延させることができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体において1以上のソルチリン活性を調節し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体において1以上のプログラニュリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体においてソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体においてプログラニュリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体においてプログラニュリンとソルチリンの間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体においてソルチリンとプロニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sortropo）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LPL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上の間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、および/または脊髄損傷を有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、発作、網膜ジストロ

30

40

50

フィー、外傷性脳損傷、および／または脊髄損傷を有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

【0196】

加齢の望ましくない症状

本明細書で使用する場合、加齢の望ましくない症状としては、限定するものではないが、記憶喪失、行動変容、認知症、アルツハイマー病、網膜変性、アテローム性動脈硬化性血管疾患、難聴、および細胞破壊が挙げられる。

【0197】

いくつかの実施形態では、特定の理論に縛られることを望むものではないが、ソルチリンとプログラニユリン、本開示のニューロトロフィン（例えば、プロニューロトロフィン、プロニューロトロフィン-3、プロニューロトロフィン-4/5、プロNGF、プロBDNF、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4/5、NGF、BDNFなど）、ニューロテンシン、p75、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、および／もしくは受容体関連タンパク質（RAP）の間の相互作用を阻害する；またはソルチリンの1以上の活性を阻害する本開示の抗ソルチリン抗体は、加齢の望ましくない1以上の症状を予防する、そのリスクを軽減する、または治療するために使用可能であると考えられる。

【0198】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を治療する、および／またはその進行を遅延させることができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体において1以上のソルチリン活性を調節し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体において1以上のプログラニユリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体においてソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体においてプログラニユリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体においてプログラニユリンとソルチリンの間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体においてソルチリンとプロニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sorterpro）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上の間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、加齢の望ましくない1以上の症状を有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

【0199】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）

本明細書で使用する場合、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、運動ニューロン疾患、またはルー・ゲーリック病は互換的に使用され、急速進行性の脱力、筋萎縮および筋線維束性攣縮、筋痙縮、会話困難（構音障害）、嚥下困難（嚥下障害）、および呼吸困難（呼吸障害）を特徴とする様々な病因を有する衰弱性疾患を指す。

【0200】

GRN遺伝子の異型接合性機能欠失型変異によるプログラニユリンハプロ不全は、脳脊

10

20

30

40

50

髄液のプログランニューリンレベルの低下をもたらし、TDP-43病理を伴う前頭側頭型認知症（FTD）の発症の原因となる(Slegers et al., (2009) Ann Neurol 65:603; Smith et al., (2012) Am J Hum Genet 90:1102)。TDP-43はまた、ALSの主要な病理学的タンパク質としても同定されており、ALSとFTDの類似性を示唆している。

【0201】

例えば、TDP-43の20を超える優性突然変異が散発性および家族性ALS患者において同定されており(Lagier-Tourenne et al., (2009) Cell 136:1001)、TDP-43陽性凝集体はALS症例の約95%に見られる(Prasad et al., (2019) Front Mol Neurosci 12:25)。さらに、MOBP、C9ORF72、MOBK2B、NSSF、およびFUSなどのALSリスク遺伝子もFTDを引き起こす可能性がある(Karch et al., (2018) JAMA Neurol 75:860)。さらに、GRNとC9ORF72の両変異はミクログリアの異常な活性化と関連しており、これもFTDとALSに共通するもう1つの病態と思われる(Haukedal et al., (2019) J Mol Biol 431:1818)。他の証拠からも、ALSとFTDは遺伝的、神経病理学的、および臨床的特徴が重複する密接に関連した病態であることが示唆されている(Weishaupt et al., (2016) Trends Mol Med 22:769; McCauley et al., (2018) Acta Neuropathol 137:715)。これらのことを考え合わせると、両疾患は共通の治療法から恩恵を受ける可能性があり、GRNの遺伝子の変動制はALSの経過の修飾因子として働くことが示唆される。

【0202】

さらに、プログランニューリンの喪失が急性および慢性神経変性の複数のモデルにおいて有害であるという実証(Boddaert et al., (2018) Methods Mol Biol 1806:233)はさておき、プログランニューリンの過剰発現は、ALSの多くの動物モデルにおいて保護的であることが見出されている(Laird et al., (2010) PLoS One 5:e13368; Tauffenberger et al., (2013) Hum Mol Genet 22:782; Beel et al., (2018) Mol Neurodegener 13:55; Chang et al., (2017) J Exp Med 214:2611)。さらに、GRNの共通変異体は、ALS患者における発症年齢の低下および発症後の生存期間の短縮と有意に関連している(Slegers et al., (2008) Neurology 71:253)。

【0203】

まとめると、ヒトの遺伝学と疾患モデルから得られたデータの両方が、TDP-43病態に関連するALS患者の病態を軽減する上で、プログランニューリンの保護機能を裏付けている。

【0204】

いくつかの実施形態では、特定の理論に縛られることを望むものではないが、ソルチリンとプログランニューリン、本開示ニューロトロフィン（例えば、プロニューロトロフィン、プロニューロトロフィン-3、プロニューロトロフィン-4/5、プロNGF、プロBDNF、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4/5、NGF、BDNF、etc.）、ニューロテンシン、p75、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、および／もしくは受容体関連タンパク質（RAP）の間の相互作用を阻害する；またはソルチリンの1以上の活性を阻害する本開示の抗ソルチリン抗体は、ALSの1以上の望ましくない症状を予防または治療するために使用可能であると考えられる。

【0205】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを治療する、および／またはその進行を遅延させることができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体において1以上のソルチリン活性を調節し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体において1以上のプログランニューリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、ALSを有する個体において抗ソルチリン抗体の投与は、ソルチリンの細

10

20

30

40

50

胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体においてプログラニューリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体においてプログラニューリンとソルチリンの間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体においてソルチリンとプロニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sorterpro）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質A V（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上の間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、ALSを有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

10

【0206】

いくつかの実施形態では、ALSを有する個体は、C9orf72ヘキサヌクレオチド反復拡大に関して異型接合性である。

【0207】

いくつかの実施形態では、ALSの治療および／またはその進行の遅延は、脳萎縮、脳の結合、脳自由水および／または脳炎症のベースラインからの変化によって決定される。限定するものではないが、MRIを含む当技術分野で公知のいずれの方法も、脳萎縮、脳の結合、脳自由水および／または脳炎症を測定するために使用可能である。特定の実施形態では、脳萎縮は、構造的MRIを用いて測定される。特定の実施形態では、脳自由水および／または脳炎症は、拡散テンソル画像（DTI）を用いて測定される。

20

【0208】

いくつかの実施形態では、ALSの治療および／またはその進行の遅延は、プログラニューリン、神経変性のマーカー、グリア活性化のマーカー、および／またはTDP-43病態のマーカーのベースラインからの変化によって決定される。特定の実施形態では、プログラニューリンは、Adipogenイムノアッセイを用いて測定される。特定の実施形態では、神経変性のマーカーとしては、限定するものではないが、NfLが挙げられる。NfLは、限定するものではないが、Quanterixおよび／またはRoche Diagnosticsからのアッセイを含む当技術分野で公知のいずれの方法によって測定してもよい。特定の実施形態では、グリア活性化のマーカーとしては、限定するものではないが、YKL-40（CHI3L）、IL-6、および／またはGFAPが挙げられる。GFAPは、限定するものではないが、Roche Diagnosticsからのアッセイを含む当技術分野で公知のいずれの方法によって測定してもよい。

30

【0209】

パーキンソン病

パーキンソン病は、特発性または原発性パーキンソン症候群、運動低下性硬直症候群（HRS）、または麻痺性アジタンスと呼ばれることもあり、運動系の制御に影響を及ぼす神経変性脳障害である。脳内のドーパミン産生細胞の進行性の死滅がパーキンソン病の主症状をもたらす。多くの場合、パーキンソン病は50歳以上の人で診断される。パーキンソン病は、ほとんどの人が特発性（原因不明）である。しかしながら、遺伝的要因もこの疾患に役割を果たしている。

40

【0210】

パーキンソン病の症状としては、限定するものではないが、手、腕、脚、顎、顔の振戦、手足や体幹の筋硬直、動作緩慢（ブラジキネジア）、姿勢の不安定、歩行困難、精神神経障害、言動変化、抑鬱、不安、疼痛、精神病、認知症、幻覚、および睡眠障害が挙げられる。

【0211】

50

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を治療する、および／またはその進行を遅延させることができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体において1以上のソルチリン活性を調節し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体において1以上のプログラニューリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体においてソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体においてプログラニューリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体においてプログラニューリンとソルチリンの間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体においてソルチリンとニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sorterpro）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上の間の相互作用（例えば、結合）を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、パーキンソン病を有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

10

20

30

40

50

【0212】

多発性硬化症

多発性硬化症（MS）は、播種性硬化症または播種性脳脊髄炎とも呼ぶことができる。MSは、脳や脊髄の軸索の周りにある脂肪質のミエリン鞘が傷害され、脱髄および瘢痕化ならびに広範な徴候および症状をもたらす炎症性疾患である。例えば、www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Researchを参照のこと。

【0213】

MSの症状として、限定するものではないが、感受性の喪失またはヒリヒリ感などの感覚の変化；知覚低下および感覚異常などのチクチク感またはしびれ感；筋力低下；クローヌス；筋痙攣、動作困難、運動失調などの協調運動および平衡感覚の障害；構音障害などの言語障害、または嚥下障害などの嚥下困難；眼振、眼内閃光を含む視神経炎、および複視などの視覚障害；倦怠感；急性または慢性疼痛；ならびに膀胱および腸の障害；様々な程度の認知障害；抑鬱または情緒不安定の感情的症状；通常より高い周囲温度に曝されることによる現存症状の増悪であるウートホフ現象；ならびに首を曲げたときに背中に走る電気感覚であるレルミット徴候が挙げられる。

【0214】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を治療する、および／またはその進行を遅延させることができる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体において1以上のソルチリン活性を調節し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体において1以上のプログラニューリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体においてソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体においてプログラニューリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体においてプログラニューリンとソルチリンの間の相互作用（例えば、結合）を阻害

し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体においてソルチリンとプロニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド (Sort-pro)、アミロイドタンパク前駆体 (APP)、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ (LpL)、アポリポタンパク質AV (APOA5)、アポリポタンパク質E (APOE)、および受容体関連タンパク質 (RAP) のうち1以上の間の相互作用 (例えば、結合) を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、多発性硬化症を有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

10

【0215】

緑内障および黄斑変性

緑内障は、限定するものではないが、視神経の損傷を特徴とし、視力低下および失明をもたらす疾患群を表す。緑内障は通常、角膜の下にある前房内の液圧 (例えば、眼圧) の上昇によって引き起こされる。緑内障は、視覚に重要な網膜神経節細胞の連続的喪失をもたらす。加齢黄斑変性は通常、高齢者が罹患し、主として視野の中心である黄斑の視力低下を引き起こす。黄斑変性は、限定するものではないが、ドルーゼン、色素変化、視野の歪み、眼球出血、萎縮、視力低下、かすみ目、中心暗点、色覚低下、およびコントラスト感度の低下を引き起こす。

20

【0216】

特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示の抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障および黄斑変性を治療する、および／またはその進行を遅延させることができると考えられる。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体において1以上のソルチリン活性を調節し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体において1以上のプログラニューリン活性を誘導し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体においてソルチリンの1以上の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体においてソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体においてプログラニューリンレベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体において炎症性メディエーターの発現または分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体においてソルチリンとおよびプロニューロトロフィン、ニューロトロフィン、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド (Sort-pro)、アミロイドタンパク前駆体 (APP)、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ (LpL)、アポリポタンパク質AV (APOA5)、アポリポタンパク質E (APOE)、および受容体関連タンパク質 (RAP) のうち1以上の間の相互作用 (例えば、結合) を阻害し得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体においてPCSK9の分泌を低下させ得る。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、緑内障または黄斑変性を有する個体においてβアミロイドペプチドの産生を低下させ得る。

30

40

【0217】

医薬投与形

本明細書で提供される抗体 (および任意の付加的治療薬) は、非経口、肺内、鼻腔内、病巣内、脳脊髄内、頭蓋内、脊髄内、髄腔内、滑液嚢内、くも膜下腔内、経口、局所、または吸入経路を含む任意の適切な手段によって投与することができる。非経口注入には、

50

筋肉内投与、ボーラスとしての、または一定期間にわたる持続的注入による静脈内投与、動脈内投与、関節内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。いくつかの実施形態では、投与は静脈内投与である。いくつかの実施形態では、投与は皮下投与である。投与は、1つには投与が短期間であるか慢性的であるかによって、任意の適切な経路、例えば静脈内注射または皮下注射などの注射によることができる。本明細書では、限定するものではないが、単回または様々な時点にわたる複数回の投与、ボーラス投与、およびパルス注入を含む様々な投与スケジュールが企図される。

【0218】

本明細書で提供される抗体は、適正診療規範に合致した様式で処方され、用量決定され、投与される。この文脈で考慮すべき因子には、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療従事者に知られている他の因子が含まれる。抗体は必ずしもそうである必要はないが、任意に、問題の障害を予防または治療するために現在使用されている1以上の薬剤と一緒に製剤化される。このような他の薬剤の有効量は、製剤中に存在する抗体の量、障害または治療のタイプ、および上述した他の因子によって異なる。これらは一般に、本明細書に記載されたものと同じ用量および投与経路で、または本明細書に記載された用量の約1～99%の用量で、または経験的／臨床的に適切であると判断される任意の用量および任意の経路で使用される。

【0219】

特定の抗ソルチリン抗体の用量は、抗ソルチリン抗体を1回以上投与された個体において経験的に決定することができる。個体に漸増用量の抗ソルチリン抗体を投与する。抗ソルチリン抗体の有効性を評価するために、本開示の疾患、障害、または病態のいずれかの臨床症状（例えば、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、脊髄損傷、長期抑鬱、アテローム性動脈硬化性血管疾患、および正常な加齢の望ましくない症状）をモニタリングすることができる。

【0220】

疾患の予防または治療のために、本開示の抗体の適切な用量（単独で使用する場合、または1以上の付加的治療薬と併用する場合）は、治療される疾患のタイプ、抗体のタイプ、疾患の重症度および経過、抗体が予防目的または治療目的のどちらで投与されるか、以前の療法、患者の既往歴および抗体に対する応答、ならびに主治医の裁量によって異なる。抗体は好適には、患者に一度に、または一連の治療で投与される。

【0221】

例えば1回以上の別個の投与によるものであれ、または連続的注入によるものであれ、疾患のタイプおよび重症度によって、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $15\text{mg}/\text{kg}$ （例えば、 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～ $10\text{mg}/\text{kg}$ ）の抗体が個体への投与のための最初の候補用量であり得る。抗体の1つの例示的投与は、一日用量は、上述の因子によって約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $100\text{mg}/\text{kg}$ またはそれを超える用量の範囲であり得る。数日間またはそれ以上にわたる反復投与の場合、病態に応じて、治療は一般に疾患症状の所望の抑制が起こるまで持続される。抗体の一例の用量は、約 $15\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $70\text{mg}/\text{kg}$ の範囲である。よって、1用量以上の約 $15\text{mg}/\text{kg}$ 、 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、 $35\text{mg}/\text{kg}$ 、 $40\text{mg}/\text{kg}$ 、 $45\text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $55\text{mg}/\text{kg}$ 、 $60\text{mg}/\text{kg}$ 、 $65\text{mg}/\text{kg}$ 、または $70\text{mg}/\text{kg}$ （またはその任意の組合せ）が個体に投与され得る。抗体の別の例としての用量は、約 $30\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $60\text{mg}/\text{kg}$ の範囲である。よって、1用量以上の約 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、 $35\text{mg}/\text{kg}$ 、 $40\text{mg}/\text{kg}$ 、 $45\text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $55\text{mg}/\text{kg}$ 、または $60\text{mg}/\text{kg}$ （またはその任意の組合せ）が個体に投与され得る。

【0222】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、個体に抗ソルチリン抗体を少なくとも約 $30\text{mg}/\text{kg}$ の用量で静脈内投与することを含む。いくつかの実施形態では、用量は、少なくとも約 $35\text{mg}/\text{kg}$ 、少なくとも約 $40\text{mg}/\text{kg}$ 、少なくとも約 $45\text{mg}/\text{kg}$

、少なくとも約 50 mg / kg、少なくとも約 55 mg / kg、または少なくとも約 60 mg / kg である。いくつかの実施形態では、用量は、約 30 mg / kg ~ 約 60 mg / kg である。いくつかの実施形態では、用量は、約 35 mg / kg、約 40 mg / kg、約 45 mg / kg、約 50 mg / kg、約 55 mg / kg、または約 60 mg / kg である。いくつかの実施形態では、用量は約 60 mg / kg である。いくつかの実施形態では、用量は 60 mg / kg である。

【0223】

このような用量は間欠的に投与することができる。特定の実施形態では、投与頻度は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おきに1回、1週に1回、2週に1回、3週に1回、4週に1回、5週に1回、6週に1回、7週に1回、8週に1回、9週に1回、10週に1回、または月に1回、2か月に1回、3か月に1回、またはそれより少ない頻度である。いくつかの実施形態では、用量は、約4週に1回（q 4 w）投与される。いくつかの実施形態では、用量は、4週に1回（q 4 w）投与される。

10

【0224】

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、個体に 60 mg / kg の用量で4週に1回、静脈内投与される。

【0225】

特定の実施形態では、抗ソルチリン抗体は、個体に約60分間にわたって静脈内投与される。特定の実施形態では、抗ソルチリン抗体は、個体に 60 mg / kg の用量で少なくとも60分にわたって静脈内投与される。

20

【0226】

特定の実施形態では、少なくとも1用量、少なくとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも4用量、少なくとも5用量、少なくとも6用量、少なくとも7用量、少なくとも8用量、少なくとも9用量、少なくとも10用量、少なくとも11用量、少なくとも12用量、少なくとも13用量、少なくとも14用量、少なくとも15用量、少なくとも16用量、少なくとも17用量、少なくとも18用量、少なくとも19用量、少なくとも20用量、少なくとも21用量、少なくとも22用量、少なくとも23用量、少なくとも24用量、または少なくとも25用量の抗ソルチリン抗体が個体に投与される。特定の実施形態では、合計25用量の抗ソルチリン抗体が個体に投与される。特定の実施形態では、少なくとも25用量、少なくとも26用量、少なくとも27用量、少なくとも28用量、少なくとも29用量、少なくとも30用量、少なくとも31用量、少なくとも32用量、少なくとも33用量、少なくとも34用量、少なくとも35用量、少なくとも36用量、少なくとも37用量、少なくとも38用量、少なくとも39用量、少なくとも40用量、少なくとも41用量、少なくとも42用量、少なくとも43用量、少なくとも44用量、少なくとも45用量、少なくとも46用量、少なくとも47用量、少なくとも48用量、少なくとも49用量、または少なくとも50用量の抗ソルチリン抗体が個体に投与される。特定の実施形態では、合計50用量の抗ソルチリン抗体が個体に投与される。

30

【0227】

いくつかの実施形態では、個体は少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、少なくとも約12週間、少なくとも約16週間、少なくとも約20週間、少なくとも約24週間、少なくとも約28週間、少なくとも約32週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間、少なくとも約44週間、少なくとも約48週間、少なくとも約52週間、少なくとも約56週間、少なくとも約60週間、少なくとも約64週間、少なくとも約68週間、少なくとも約72週間、少なくとも約76週間、少なくとも約80週間、少なくとも約84週間、少なくとも約88週間、少なくとも約92週間、または少なくとも約96週間の治療期間治療される。いくつかの実施形態では、個体は、96週間の治療期間治療される。いくつかの実施形態では、個体は、少なくとも約96週間、少なくとも約100週間、少なくとも約104週間、少なくとも約108週間、少なくとも約112週間、少なくとも約116週間、少なくとも約120週間、少なくとも約124週間、少なくとも約128週間、少なくとも約132週間、少なくとも約136週間、少なくとも約140週間

40

50

、少なくとも約 144 週間、少なくとも約 148 週間、少なくとも約 152 週間、少なくとも約 156 週間、少なくとも約 160 週間、少なくとも約 164 週間、少なくとも約 168 週間、少なくとも約 172 週間、少なくとも約 176 週間、少なくとも約 180 週間、少なくとも約 184 週間、少なくとも約 188 週間、または少なくとも約 192 週間の治療期間治療される。いくつかの実施形態では、個体は、192 週間の治療期間治療される。いくつかの実施形態では、個体は、第 1 の 96 週間の治療期間と第 1 の治療期間の跡に第 2 の 96 週間の治療期間治療される。

【0228】

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体の投与は、治療期間の初日とその後 4 週間毎に行う。

【0229】

他の投与計画も有用であり得る。初期の高負荷用量の後に 1 以上の低用量を投与してもよい。この療法の進行は、従来の技術およびアッセイによって容易にモニタリングされる。

【0230】

診断的使用

本開示の単離された抗体（例えば、本明細書に記載の抗ソルチリン抗体）はまた診断上の有用性も有する。よって、本開示は、個体におけるまたは個体に由来する組織サンプルにおけるソルチリタンパク質の検出などの診断目的のために本開示の抗体、またはそれらの機能的フラグメントを使用する方法を提供する。

【0231】

いくつかの実施形態では、個体はヒトである。いくつかの実施形態では、個体は、本開示の疾患、障害、または損傷に罹患している、またはそれを発症するリスクのあるヒト患者である。いくつかの実施形態では、診断方法は、検検体、組織、または細胞などの生体サンプルにおいてソルチリタンパク質を検出することを含む。本明細書に記載の抗ソルチリン抗体を生体サンプルと接触させ、抗原結合抗体を検出する。例えば、疾患関連細胞を検出および／または定量するために、生検検体を本明細書に記載の抗ソルチリン抗体で染色することができる。検出方法は、抗原結合抗体の定量を含み得る。生体サンプル中の抗体検出は、免疫蛍光顕微鏡、免疫細胞化学、免疫組織化学、ELISA、FACS 分析、免疫沈降、またはマイクロ陽電子放射断層撮影法を含む当技術分野で公知のいずれの方法で行ってもよい。特定の実施形態では、抗体は、例えば ^{18}F で放射性標識し、次に、マイクロ陽電子放射断層撮影法分析を用いて検出する。抗体結合はまた、個体において、陽電子放射断層撮影法（PET）、X 線コンピューター断層撮影法、単光子放射コンピューター断層撮影法（SPECT）、コンピューター断層撮影法（CT）、およびコンピューター軸方向断層撮影法（CAT）などの非侵襲的技術によって定量してもよい。

【0232】

他の実施形態では、本開示の単離された抗体（例えば、本明細書に記載の抗ソルチリン抗体）は、例えば、前臨床疾患モデル（例えば、非ヒト疾患モデル）から採取した脳検体におけるミクログリアを検出および／または定量するために使用され得る。従って、本開示の単離された抗体（例えば、本明細書に記載の抗ソルチリン抗体）は、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、発作、網膜ジストロフィー、アテローム性動脈硬化性血管疾患、那須・ハコラ病、または多発性硬化症などの神経系疾患または損傷のモデルにおいて治療後の治療応答を対照と比べて評価する上で有用であり得る。

【0233】

ソルチリン抗体

本開示の特定の側面は、1 以上の改善されたおよび／または増強された機能的特徴を含む抗ソルチリン抗体に関する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、WO2016164637 に記載されているような重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体 S-60 に比べて 1 以上の改善されたおよび／または増強された機

10

20

30

40

50

能的特徴を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリン（例えば、ヒトソルチリン）に対して、対照抗ソルチリン抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む対照抗ソルチリン抗体）よりも高い親和性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む対照抗ソルチリン抗体）よりも高い程度まで、かつ、対照抗体よりも低い50%有効濃度（EC₅₀）でソルチリンの細胞レベル（例えば、細胞表面レベル）を低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗ソルチリン抗体に比べてソルチリンの細胞表面レベルの最大低下を改善する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗ソルチリン抗体に比べて細胞外プログラニユリン（PGRN）の分泌を増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む対照抗ソルチリン抗体）よりも高い程度まで、かつ、対照抗体よりも低い50%有効濃度（EC₅₀）でPGRNとソルチリンの結合を遮断する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗ソルチリン抗体に比べてPGRNとソルチリンの結合の最大遮断を改善する。

10

【0234】

本明細書ではまた、50%有効濃度（EC₅₀）の低下によるソルチリンの細胞表面レベルの低下、ソルチリンの細胞表面レベルの最大低下の改善、PGRNの細胞外分泌の増加、50%有効濃度（EC₅₀）の低下によるPGRNとソルチリンの結合の遮断、およびPGRNとソルチリンの結合の最大遮断の改善を含む、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗ソルチリン抗体に比べての機能的特徴の1以上の改善または増強を示す種々のFc変異体を有する抗ソルチリン抗体が企図される。

20

【0235】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒト抗体、二重特異性抗体、モノクローナル抗体、多価抗体、コンジュゲート抗体、またはキメラ抗体である。

【0236】

好ましい実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体である。

【0237】

抗ソルチリン抗体重鎖および軽鎖可変領域

30

A. 重鎖HVR

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、HVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3（表1～3に示される通り）から選択される1以上（例えば、1以上、2以上、または3つ総て）のHVRを含む重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、HVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3（表1～3に示される通り）を含む。

【0238】

いくつかの実施形態では、HVR-H1は、Y S I S S G Y Y W G（配列番号1）の配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-H2は、式I：T I Y H S G S T Y Y N P S L X₁ S（配列番号4）に従う配列を含み、式中、X₁はKまたはEである。いくつかの実施形態では、HVR-H2は、配列番号2～3から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-H3は、式II：A R Q G S I X₁ Q G Y Y G M D V（配列番号7）に従う配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-H3は、配列番号5～6から選択される配列を含む。

40

【0239】

いくつかの実施形態では、HVR-H1は、配列番号1のアミノ酸配列と少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。い

50

くつかの実施形態では、HVR-H1は、置換（例えば、配列番号1のアミノ酸配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むアミノ酸配列を含むが、ソルチリンと結合する能力を保持する。特定の実施形態では、配列番号1のHVR-H1アミノ酸配列において1個まで、2個まで、3個まで、4個まで、または5個までのアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。いくつかの実施形態では、HVR-H2は、配列番号2～3から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-H2は、置換（例えば、配列番号2～3から選択されるアミノ酸配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むアミノ酸配列を含むが、ソルチリンと結合する能力を保持する。特定の実施形態では、配列番号2～3から選択されるHVR-H2アミノ酸配列において1個まで、2個まで、3個まで、4個まで、または5個までのアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。いくつかの実施形態では、HVR-H3は、配列番号5～6から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-H3は、置換（例えば、配列番号5～6から選択されるアミノ酸配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むアミノ酸配列を含むが、ソルチリンと結合する能力を保持する。特定の実施形態では、配列番号5～6から選択されるHVR-H3アミノ酸配列において1個まで、2個まで、3個まで、4個まで、または5個までのアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。

10

20

【0240】

いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、Y S I S S G Y Y W G（配列番号1）の配列を含むHVR-H1、式Iに従う配列を含むHVR-H2、および式IIに従う配列を含むHVR-H3を含む。

【0241】

いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号1の配列を含むHVR-H1、配列番号2～3から選択される配列を含むHVR-H2、および配列番号5～6から選択される配列を含むHVR-H3を含む。

30

【0242】

いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、S-60-24、またはそれらの任意の組合せのHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3（表1～3に示される通り）を含む。

40

【0243】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、(a) 抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33

50

H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のHVR-H1アミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b)抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のHVR-H2アミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-H2；および(c)抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のHVR-H3アミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-H3のうち1以上を含む。

10

20

30

40

【0244】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号6)を含むHVR-H3を含む。

【0245】

B. 軽鎖HVR

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、HVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3 (表4~6に示される通り)から選択される1以上 (例えば、1以上、2以上、または3つ総て)のHVRを含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、HVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3 (表4~6に

50

示される通り)を含む。

【0246】

いくつかの実施形態では、HVR-L1は、式III:RSSQX₁LLX₂SX₃GYNYLD(配列番号28)に従う配列を含み、式中、X₁はSまたはGであり、X₂はRまたはHであり、X₃はN、T、S、G、R、D、H、K、Q、Y、E、W、F、I、V、A、M、またはLである。いくつかの実施形態では、HVR-L1は、配列番号8~27から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-L1は、RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)、RSSQSLLRSTGYNYLD(配列番号9)、RSSQSLLRSSGYNYLD(配列番号10)、RSSQSLLRSSGGYNYLD(配列番号11)、RSSQSLLRSRGYNYLD(配列番号12)、RSSQSLLRSDGYNYLD(配列番号13)、RSSQSLLRSHGYNYLD(配列番号14)、RSSQSLLRSKGYNYLD(配列番号15)、RSSQSLLRSQGYNYLD(配列番号16)、RSSQSLLRSYGNYNYLD(配列番号17)、RSSQSLLRSEGYNYLD(配列番号18)、RSSQSLLRSWGYNYLD(配列番号19)、RSSQSLLRSFGYNYLD(配列番号20)、RSSQSLLRSIGYNYLD(配列番号21)、RSSQSLLRSVGNYNYLD(配列番号22)、RSSQSLLRSAGYNYLD(配列番号23)、RSSQSLLRSMGYNYLD(配列番号24)、RSSQSLLRSLGYNYLD(配列番号25)、RSSQSLLHSNGYNYLD(配列番号26)、またはRSSQGLLRNSGYNYLD(配列番号27)の配列を含む。1つの特定の実施形態では、HVR-L1は、RSSQSLLRSNGYNYLD(配列番号8)の配列を含む。別の特定の実施形態では、HVR-L1は、RSSQSLLRSTGYNYLD(配列番号9)(表4に示される通り)の配列を含む。

10

20

【0247】

いくつかの実施形態では、HVR-L2は、式IV:LGSNRX₁S(配列番号31)に従う配列を含み、式中、X₁はAまたはVである。いくつかの実施形態では、HVR-L2は、配列番号29~30から選択される配列を含む。

【0248】

いくつかの実施形態では、HVR-L3は、式V:MQQQEX₁PLT(配列番号34)に従う配列を含み、式中、X₁はAまたはTである。いくつかの実施形態では、HVR-L3は、列番号32~33から選択される配列を含む。

30

【0249】

いくつかの実施形態では、HVR-L1は、配列番号8~27から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-L1は、置換(例えば、配列番号8~27から選択されるアミノ酸配列に対する保存的置換、挿入、または欠失)を含むアミノ酸配列を含むが、ソルチリンと結合する能力は保持する。特定の実施形態では、配列番号8~27から選択されるHVR-L1アミノ酸配列において1個まで、2個まで、3個まで、4個まで、または5個までのアミノ酸が置換、挿入、および/または欠失されている。いくつかの実施形態では、HVR-L2は、配列番号29~30から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-L2は、置換(例えば、配列番号29~30から選択されるアミノ酸配列に対する保存的置換、挿入、または欠失)を含むアミノ酸配列を含むが、ソルチリンと結合する能力は保持する。特定の実施形態では、配列番号29~30から選択されるHVR-L2アミノ酸配列において1個まで、2個まで、3個まで、4個まで、または5個までのアミノ酸が置換、挿入、および/または欠失

40

50

されている。いくつかの実施形態では、HVR-L3は、配列番号32～33から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HVR-L3は、置換（例えば、配列番号32～33から選択されるアミノ酸配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むアミノ酸配列を含むが、ソルチリンと結合する能力は保持する。特定の実施形態では、配列番号32～33から選択されるHVR-L3アミノ酸配列において1個まで、2個まで、3個まで、4個まで、または5個までのアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。

10

【0250】

いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、式IIIに従う配列を含むHVR-L1、式IVに従う配列を含むHVR-L2、および式Vに従う配列を含むHVR-L3を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号8～27から選択される配列、配列番号29～30から選択される配列を含むHVR-L2、および配列番号32～33から選択される配列を含むHVR-L3を含むHVR-L1を含む。

【0251】

いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、S-60-24、またはそれらの任意の組合せのHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3（表4～6に示される通り）を含む。

20

【0252】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、軽鎖可変領域を含み、軽鎖可変領域は、(a) 抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のHVR-L1アミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9

30

40

50

[N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のHVR-L2アミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-L2；および
(c) 抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33(wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のHVR-L3アミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-L3のうち1以上を含む。

10

20

【0253】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む。

30

【0254】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列RSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む。

40

【0255】

C. 重鎖HVRおよび軽鎖HVR

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、HVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3（表1～3に示される通り）から選択される1以上（例えば、1以上、2以上、または3つ総て）のHVRを含む重鎖可変領域を含み、ならびにHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3（表4～6に示される通り）から選択される1以上（例えば、1以上、2以上、または3つ総て）のHVRを含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、HVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3（表1～3に示される通り）を含み、軽鎖可変領域は、HVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3（表4～6に示される通り）を含む。

【0256】

いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、YSISSGYWYG（配列番号1）の配列を含むHVR-H1、式Iに従う配列を含むHVR-H2、および式IIに従う配列を含むHVR-H3を含み、軽鎖可変領域は、式IIIに従う配列を含むHVR-L1、式IVに従う配列を含むHVR-L2、および式Vに従う配列を含むHVR-L3を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号1の配列を含むHVR-H1、配列

50

番号 2 ～ 3 から選択される配列を含む H V R - H 2、および配列番号 5 ～ 6 から選択される配列を含む H V R - H 3 を含み、軽鎖可変領域は、配列番号 8 ～ 27 から選択される配列を含む H V R - L 1、配列番号 29 ～ 30 から選択される配列を含む H V R - L 2、および配列番号 32 ～ 33 から選択される配列を含む H V R - L 3 を含む。

【 0 2 5 7 】

いくつかの側面では、重鎖可変領域は、配列番号 1 の配列を含む H V R - H 1、配列番号 2 ～ 3 から選択される配列を含む H V R - H 2、および配列番号 5 ～ 6 から選択される配列を含む H V R - H 3 を含み、軽鎖可変領域は、配列番号 8 ～ 27 から選択される配列を含む H V R - L 1、配列番号 29 ～ 30 から選択される配列を含む H V R - L 2、および配列番号 32 の配列を含む H V R - L 3 を含む。

10

【 0 2 5 8 】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S - 60 - 10、S - 60 - 11、S - 60 - 12、S - 60 - 13、S - 60 - 14、S - 60 - 15 [N33 (wt)]、S - 60 - 15.1 [N33T]、S - 60 - 15.2 [N33S]、S - 60 - 15.3 [N33G]、S - 60 - 15.4 [N33R]、S - 60 - 15.5 [N33D]、S - 60 - 15.6 [N33H]、S - 60 - 15.7 [N33K]、S - 60 - 15.8 [N33Q]、S - 60 - 15.9 [N33Y]、S - 60 - 15.10 [N33E]、S - 60 - 15.11 [N33W]、S - 60 - 15.12 [N33F]、S - 60 - 15.13 [N33I]、S - 60 - 15.14 [N33V]、S - 60 - 15.15 [N33A]、S - 60 - 15.16 [N33M]、S - 60 - 15.17 [N33L]、S - 60 - 16、S - 60 - 18、S - 60 - 19、S - 60 - 24、またはそれらの任意の組合せの H V R - H 1、H V R - H 2、および H V R - H 3 (表 1 ～ 3 に示される通り) を含む重鎖可変領域；ならびに抗体 S - 60 - 10、S - 60 - 11、S - 60 - 12、S - 60 - 13、S - 60 - 14、S - 60 - 15 [N33 (wt)]、S - 60 - 15.1 [N33T]、S - 60 - 15.2 [N33S]、S - 60 - 15.3 [N33G]、S - 60 - 15.4 [N33R]、S - 60 - 15.5 [N33D]、S - 60 - 15.6 [N33H]、S - 60 - 15.7 [N33K]、S - 60 - 15.8 [N33Q]、S - 60 - 15.9 [N33Y]、S - 60 - 15.10 [N33E]、S - 60 - 15.11 [N33W]、S - 60 - 15.12 [N33F]、S - 60 - 15.13 [N33I]、S - 60 - 15.14 [N33V]、S - 60 - 15.15 [N33A]、S - 60 - 15.16 [N33M]、S - 60 - 15.17 [N33L]、S - 60 - 16、S - 60 - 18、S - 60 - 19、S - 60 - 24、またはそれらの任意の組合せの H V R - L 1、H V R - L 2、および H V R - L 3 (表 4 ～ 6 に示される通り) を含む軽鎖可変領域を含む。

20

30

【 0 2 5 9 】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、H V R - H 1、H V R - H 2、および H V R - H 3 を含む重鎖可変領域ならびに H V R - L 1、H V R - L 2、および H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含み、抗体は、抗体 S - 60 - 10、S - 60 - 11、S - 60 - 12、S - 60 - 13、S - 60 - 14、S - 60 - 15 [N33 (wt)]、S - 60 - 15.1 [N33T]、S - 60 - 15.2 [N33S]、S - 60 - 15.3 [N33G]、S - 60 - 15.4 [N33R]、S - 60 - 15.5 [N33D]、S - 60 - 15.6 [N33H]、S - 60 - 15.7 [N33K]、S - 60 - 15.8 [N33Q]、S - 60 - 15.9 [N33Y]、S - 60 - 15.10 [N33E]、S - 60 - 15.11 [N33W]、S - 60 - 15.12 [N33F]、S - 60 - 15.13 [N33I]、S - 60 - 15.14 [N33V]、S - 60 - 15.15 [N33A]、S - 60 - 15.16 [N33M]、S - 60 - 15.17 [N33L]、S - 60 - 16；S - 60 - 18、S - 60 - 19、または S - 60 - 24 の H V R - H 1、H V R - H 2、H V R - H 3、H V R - L 1、H V R - L 2、および H V R - L 3 (表 1 ～ 6 に示される通り) を含む。

40

【 0 2 6 0 】

50

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、(a) 抗体 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33 T]、S-60-15.2 [N33 S]、S-60-15.3 [N33 G]、S-60-15.4 [N33 R]、S-60-15.5 [N33 D]、S-60-15.6 [N33 H]、S-60-15.7 [N33 K]、S-60-15.8 [N33 Q]、S-60-15.9 [N33 Y]、S-60-15.10 [N33 E]、S-60-15.11 [N33 W]、S-60-15.12 [N33 F]、S-60-15.13 [N33 I]、S-60-15.14 [N33 V]、S-60-15.15 [N33 A]、S-60-15.16 [N33 M]、S-60-15.17 [N33 L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、または S-60-24 の HVR-H1 アミノ酸配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% の同一性を有するアミノ酸配列を含む HVR-H1；(b) 抗体 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33 T]、S-60-15.2 [N33 S]、S-60-15.3 [N33 G]、S-60-15.4 [N33 R]、S-60-15.5 [N33 D]、S-60-15.6 [N33 H]、S-60-15.7 [N33 K]、S-60-15.8 [N33 Q]、S-60-15.9 [N33 Y]、S-60-15.10 [N33 E]、S-60-15.11 [N33 W]、S-60-15.12 [N33 F]、S-60-15.13 [N33 I]、S-60-15.14 [N33 V]、S-60-15.15 [N33 A]、S-60-15.16 [N33 M]、S-60-15.17 [N33 L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、または S-60-24 の HVR-H2 アミノ酸配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% の同一性を有するアミノ酸配列を含む HVR-H2；および(c) 抗体 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33 T]、S-60-15.2 [N33 S]、S-60-15.3 [N33 G]、S-60-15.4 [N33 R]、S-60-15.5 [N33 D]、S-60-15.6 [N33 H]、S-60-15.7 [N33 K]、S-60-15.8 [N33 Q]、S-60-15.9 [N33 Y]、S-60-15.10 [N33 E]、S-60-15.11 [N33 W]、S-60-15.12 [N33 F]、S-60-15.13 [N33 I]、S-60-15.14 [N33 V]、S-60-15.15 [N33 A]、S-60-15.16 [N33 M]、S-60-15.17 [N33 L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、または S-60-24 の HVR-H3 アミノ酸配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% の同一性を有するアミノ酸配列を含む HVR-H3 のうち 1 以上を含み；軽鎖可変領域は、(a) 抗体 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33 T]、S-60-15.2 [N33 S]、S-60-15.3 [N33 G]、S-60-15.4 [N33 R]、S-60-15.5 [N33 D]、S-60-15.6 [N33 H]、S-60-15.7 [N33 K]、S-60-15.8 [N33 Q]、S-60-15.9 [N33 Y]、S-60-15.10 [N33 E]、S-60-15.11 [N33 W]、S-60-15.12 [N33 F]、S-60-15.13 [N33 I]、S-60-15.14 [N33 V]、S-60-15.15 [N33 A]、S-60-15.16 [N33 M]、S-60-15.17 [N33 L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、または S-60-24 の HVR-L1 アミノ酸配列と少なく

とも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のHVR-L2アミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-L2；および(c) 抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のHVR-L3アミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHVR-L3のうち1以上を含む。

10

20

30

40

50

【0261】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、アミノ酸配列A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列L G S N R A S (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列M Q Q Q E A P L T (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む。

【0262】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号2)を含むHVR-H2、アミノ酸配列A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列L G S N R V S (配列番号30)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列M Q Q Q E T P L T (配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む。

【0263】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号3)を含むHVR-H2、アミノ酸配列A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号5)を含むHVR-H3；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N

Y L D（配列番号 8）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域を含む重鎖可変領域を含む。

【0264】

いくつかの側面では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、アミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号 8）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0265】

いくつかの側面では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、アミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D（配列番号 9）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域を含む。

【0266】

20

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、アミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号 8）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T（配列番号 3 3）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域を含む。

【0267】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、アミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V（配列番号 5）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D（配列番号 2 6）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T（配列番号 3 3）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【0268】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R－H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R－H 2、アミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R－H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D（配列番号 2 7）を含む H V R－L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 2 9）を含む H V R－L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 3 2）を含む H V R－L 3 を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0269】

D．重鎖可変領域

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 5 4～5 6 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号 5 4～5 6 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 1 %、少なくとも約 9 2 %、少なくとも約 9 3 %、少なくとも約 9 4 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも

50

約 99%、または 100% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、置換（例えば、配列番号 54～56 から選択されるアミノ酸配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むアミノ酸配列を含むが、ソルチリンと結合する能力は保持する。特定の実施形態では、配列番号 54～56 から選択される重鎖可変領域アミノ酸配列において 1 個まで、2 個まで、3 個まで、4 個まで、5 個まで、6 個まで、7 個まで、8 個まで、9 個まで、または 10 個までのアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。

【0270】

いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む。

【0271】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、または S-60-24 の重鎖可変領域（表 15 に示される通り）を含む。

【0272】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列 YSISSGY YWG（配列番号 1）を含む HVR-H1、アミノ酸配列 TIYHSGSTYYNPSLK S（配列番号 2）を含む HVR-H2、およびアミノ酸配列 ARQGSIKQGY YGMDV（配列番号 6）を含む HVR-H3 を含む重鎖可変領域を含む。

【0273】

E. 軽鎖可変領域

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 57～80 から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号 57～80 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 90%、少なくとも約 91%、少なくとも約 92%、少なくとも約 93%、少なくとも約 94%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、または 100% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、置換（例えば、配列番号 57～80 から選択されるアミノ酸配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むアミノ酸配列を含むが、ソルチリンと結合する能力は保持する。特定の実施形態では、配列番号 57～80 から選択される軽鎖可変領域アミノ酸配列において 1 個まで、2 個まで、3 個まで、4 個まで、5 個まで、6 個まで、7 個まで、8 個まで、9 個まで、または 10 個までのアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。

【0274】

いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号 60 のアミノ酸配列を含む。

【0275】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10

[N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24の軽鎖可変領域（表16に示される通り）を含む。

【0276】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0277】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、アミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む。

【0278】

F. 重鎖可変領域および軽鎖可変領域

いくつかの側面では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号54～56からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；および／または配列番号57～80からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号54～56から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は、配列番号57～80から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、置換（例えば、配列番号54～56から選択されるアミノ酸配列に対する保守的置換、挿入、または欠失）を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに置換（例えば、配列番号57～80から選択されるアミノ酸配列に対する保守的置換、挿入、または欠失）を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むが、ソルチリンと結合する能力は保持する。特定の実施形態では、配列番号54～56から選択される重鎖可変領域アミノ酸配列において1個まで、2個まで、3個まで、4個まで、5個まで、6個まで、7個まで、8個まで、9個まで、または10個までのアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失され；配列番号57～80から選択される軽鎖可変領域アミノ酸配列において1個まで、2個まで、3個まで、4個まで、5個まで、6個まで、7個まで、8個まで、9個まで、または10個までのアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。

20

30

【0279】

いくつかの側面では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号54～56からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；ならびに／または配列番号57～58、60～78、および80からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0280】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンタンパク質に結合し、抗体は、配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号57のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号59のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号55の

50

アミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号 55 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 79 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 80 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0281】

10

1つの側面では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 56 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【0282】

1つの側面では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 56 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 60 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【0283】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、または S-60-24 の重鎖可変領域（表 15 に示される通り）、および抗体 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、または S-60-24 の軽鎖可変領域（表 16 に示される通り）を含む。

20

30

【0284】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに配列番号 57 および 60 から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体 S-60-15 [N33 (wt)] の重鎖可変領域（表 15 に示される通り）、および抗体 S-60-15 [N33 (wt)] の軽鎖可変領域（表 16 に示される通り）を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体 S-60-15.1 [N33T] の重鎖可変領域（表 15 に示される通り）、および抗体 S-60-15.1 [N33T] の軽鎖可変領域（表 16 に示される通り）を含む。

40

【0285】

例示的抗ソルチリン抗体

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗ソルチリン S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33

50

(wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24から選択される抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含むモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24から選択される抗体の重鎖および軽鎖を含む抗ソルチリンモノクローナル抗体である。

10

20

[0286]

(1) S-60-10

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-10の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-10の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-10の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-10のHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-10の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-10のHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-10の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する重鎖可変ドメイン(VH)配列を含み、置換(例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失)を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体

30

40

50

20

30

40

50

50

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-11の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-11の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号58のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-11の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-11の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

6%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-11のHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-11の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-11のHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-11の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する重鎖可変ドメイン（VH）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-11の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-11の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列において合計1~5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側の領域（すなわち、FR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失は、FR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-11または配列番号54のVH配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VHは、（a）抗体S-60-11のHVR-H1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-11のHVR-H2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-11のHVR-H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-11の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する軽鎖可変ドメイン（VL）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-11の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-11の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列において合計1~5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側の領域（すなわち、FR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失は、FR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-11または配列番号58のVL配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VLは、（a）抗体S-60-11のHVR-L1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-11のHVR-L2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-11のHVR-L3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。

【0289】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号86または配列番号87のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号93のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号86または配列番号87のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号93のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0290】

(3) S-60-12

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-12の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-12の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号59のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-12の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-12のHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-12の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号59のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-12のHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-12の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する重鎖可変ドメイン(VH)配列を含み、置換(例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失)を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-12の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-12の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列において合計1~5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側の領域(すなわち、FR領域)に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失は、FR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-12または配列番号54のVH配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VHは、(a)抗体S-60-12のHVR-H1アミノ酸配列、(b)抗体S-60-12のHVR-H2アミノ酸配列、および(c)抗体S-60-12のHVR-H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-12の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号59のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する軽鎖可変ドメイン(VL)配列を含み、置換(例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失)を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-12の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号59のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失

10

20

30

40

50

されている、特定の実施形態では、抗体 S-60-12 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 59 のアミノ酸配列において合計 1～5 個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVR の外側（すなわち FR 領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失は FR 領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-12 または配列番号 59 の VL 配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VL は、（a）抗体 S-60-12 の HVR-L1 アミノ酸配列、（b）抗体 S-60-12 の HVR-L2 アミノ酸配列、および（c）抗体 S-60-12 の HVR-L3 アミノ酸配列から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの HVR を含む。

【0291】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 86 または配列番号 87 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 94 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 86 または配列番号 87 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 94 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0292】

（4）S-60-13

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体 S-60-13 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号 55 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、もしくは 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体 S-60-13 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号 57 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、もしくは 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-13 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 55 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体 S-60-13 の HVR-H1、HVR-H2、および HVR-H3 アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-13 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 57 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体 S-60-13 の HVR-L1、HVR-L2、および HVR-L3 アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-13 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 55 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % の同一性を有する重鎖可変ドメイン（VH）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体 S-60-13 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 55 のアミノ酸配列において合計 1～10 個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体 S-60-13 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 55 のアミノ酸配列において合計 1～5 個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実

10

20

30

40

50

施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-13または配列番号55のVH配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VHは、（a）抗体S-60-13のHVR-H1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-13のHVR-H2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-13のHVR-H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-13の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する軽鎖可変ドメイン（VL）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-13の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号57のアミノ酸配列において合計1～10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-13の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号57のアミノ酸配列において合計1～5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-13または配列番号57のVL配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VLは、（a）抗体S-60-13のHVR-L1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-13のHVR-L2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-13のHVR-L3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。

10

20

30

40

50

【0293】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号88または配列番号89のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号92のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号88または配列番号89のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号92のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0294】

（5）S-60-14

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-14の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号55のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-14の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号58のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-14の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号55のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-14のHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-14の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも

91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-14のHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-14の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号55のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する重鎖可変ドメイン（VH）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-14の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号55のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-14の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号55のアミノ酸配列において合計1~5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-14または配列番号55のVH配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VHは、（a）抗体S-60-14のHVR-H1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-14のHVR-H2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-14のHVR-H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-14の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する軽鎖可変ドメイン（VL）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-14の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-14の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号58のアミノ酸配列において合計1~5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-14または配列番号58のVL配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VLは、（a）抗体S-60-14のHVR-L1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-14のHVR-L2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-14のHVR-L3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。

【0295】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号88または配列番号89のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号93のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号88または配列番号89のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号93のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0296】

（6）S-60-15

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-15の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、

少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-15の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-15の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-15のHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-15の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-15のHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-15の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する重鎖可変ドメイン（VH）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-15の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列において合計1～10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-15の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列において合計1～5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-15または配列番号56のVH配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VHは、（a）抗体S-60-15のHVR-H1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-15のHVR-H2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-15のHVR-H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-15の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する軽鎖可変ドメイン（VL）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-15の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号57のアミノ酸配列において合計1～10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-15または配列番号57の

10

20

30

40

50

V L 配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、V L は、(a) 抗体 S-60-15 の H V R-L 1 アミノ酸配列、(b) 抗体 S-60-15 の H V R-L 2 アミノ酸配列、および (c) 抗体 S-60-15 の H V R-L 3 アミノ酸配列から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの H V R を含む。

【0297】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 90 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 92 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 90 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 92 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

【0298】

(7) S-60-15. 1

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体 S-60-15. 1 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号 56 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、もしくは 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体 S-60-15. 1 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号 60 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、もしくは 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-15. 1 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 56 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体 S-60-15. 1 の H V R-H 1、H V R-H 2、および H V R-H 3 アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-15. 1 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 60 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体 S-60-15. 1 の H V R-L 1、H V R-L 2、および H V R-L 3 アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-15. 1 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 56 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % の同一性を有する重鎖可変ドメイン (V H) 配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体 S-60-15. 1 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 56 のアミノ酸配列において合計 1 ~ 10 個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体 S-60-15. 1 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 56 のアミノ酸配列において合計 1 ~ 5 個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、H V R の外側（すなわち F R 領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失は F R 領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-15. 1 または配列番号 56 の V H 配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、V H は、(a) 抗体 S-60-15. 1 の H V R-H 1 アミノ酸配列、(b) 抗体 S

20

30

40

50

－60－15．1のHVR－H2アミノ酸配列、および（c）抗体S－60－15．1のHVR－H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S－60－15．1の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号60のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する軽鎖可変ドメイン（VL）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S－60－15．1の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号60のアミノ酸配列において合計1～10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S－60－15．1の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号60のアミノ酸配列において合計1～5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S－60－15．1または配列番号60のVL配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VLは、（a）抗体S－60－15．1のHVR－L1アミノ酸配列、（b）抗体S－60－15．1のHVR－L2アミノ酸配列、および（c）抗体S－60－15．1のHVR－L3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。

10

20

【0299】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号90または配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号95のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号90または配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号95のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0300】

（8）S－60－16

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S－60－16の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体S－60－16の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号77のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S－60－16の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S－60－16のHVR－H1、HVR－H2、およびHVR－H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S－60－16の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号77のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S－60－16のHVR－L1、HVR－L2、およびHVR－L3アミノ酸配列を

30

40

50

含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-16 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 56 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % の同一性を有する重鎖可変ドメイン (VH) 配列を含み、置換 (例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失) を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体 S-60-16 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 56 のアミノ酸配列において合計 1 ~ 10 個のアミノ酸が置換、挿入、および / または欠失されている。特定の実施形態では、抗体 S-60-16 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 56 のアミノ酸配列において合計 1 ~ 5 個のアミノ酸が置換、挿入、および / または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVR の外側 (すなわち FR 領域) に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失は FR 領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-16 または配列番号 56 の VH 配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VH は、(a) 抗体 S-60-16 の HVR-H1 アミノ酸配列、(b) 抗体 S-60-16 の HVR-H2 アミノ酸配列、および (c) 抗体 S-60-16 の HVR-H3 アミノ酸配列から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの HVR を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-16 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 77 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % の同一性を有する軽鎖可変ドメイン (VL) 配列を含み、置換 (例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失) を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体 S-60-16 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 77 のアミノ酸配列において合計 1 ~ 10 個のアミノ酸が置換、挿入、および / または欠失されている。特定の実施形態では、抗体 S-60-16 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号 77 のアミノ酸配列において合計 1 ~ 5 個のアミノ酸が置換、挿入、および / または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVR の外側 (すなわち FR 領域) に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失は FR 領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体 S-60-16 または配列番号 77 の VL 配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VL は、(a) 抗体 S-60-16 の HVR-L1 アミノ酸配列、(b) 抗体 S-60-16 の HVR-L2 アミノ酸配列および (c) 抗体 S-60-16 の HVR-L3 アミノ酸配列から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの HVR を含む。

10

20

30

40

50

【0301】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 90 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 112 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 90 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 112 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0302】

(9) S-60-18

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体 S-60-18 の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号 56 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、もしくは 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および / または軽鎖可変ドメインは、抗体 S-60-18 の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号 78 のアミノ酸配列と少なく

とも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-18の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-18のHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-18の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号78のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-18のHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-18の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する重鎖可変ドメイン（VH）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-18の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-18の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列において合計1~5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-18または配列番号56のVH配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VHは、（a）抗体S-60-18のHVR-H1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-18のHVR-H2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-18のHVR-H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-18の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号78のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する軽鎖可変ドメイン（VL）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-18の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号78のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-18または配列番号78のVL配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VLは、（a）抗体S-60-18のHVR-L1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-18のHVR-L2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-18のHVR-L3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。

10

20

30

40

50

【0303】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号90または配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号113のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号90または配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号113のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0304】

(10) S-60-19

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-19の重鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-19の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列もしくは配列番号79のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-19の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-19のHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-19の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号79のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-19のHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-19の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する重鎖可変ドメイン（VH）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-19の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列において合計1～10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-19の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号54のアミノ酸配列において合計1～5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-19または配列番号54のVH配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VHは、（a）抗体S-60-19のHVR-H1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-19のHVR-H2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-19のHVR-H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-19の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号79のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも9

10

20

30

40

50

4 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %の同一性を有する軽鎖可変ドメイン（VL）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失）を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-19の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号79のアミノ酸配列において合計1～10個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-19の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号79のアミノ酸配列において合計1～5個のアミノ酸が置換、挿入、および／または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側（すなわちFR領域）に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-19または配列番号79のVL配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VLは、（a）抗体S-60-19のHVR-L1アミノ酸配列、（b）抗体S-60-19のHVR-L2アミノ酸配列、および（c）抗体S-60-19のHVR-L3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。

10

【0305】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号86または配列番号87のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号114のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号86または配列番号87のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号114のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

【0306】

（11）S-60-24

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-24の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90 %、少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %の同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-24の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列と少なくとも90 %、少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-24の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90 %、少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、抗体S-60-24のHVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-24の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列と少なくとも90 %、少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、抗体S-60-24のHVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-24の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも90 %、少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %の同一性を有する重鎖可変ドメイン（VH）配列を含み、置換（例えば、参照配列に対

30

40

50

する保存的置換、挿入、または欠失)を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-24の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および/または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-24の重鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号56のアミノ酸配列において合計1~5個のアミノ酸が置換、挿入、および/または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側(すなわちFR領域)に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-24または配列番号56のVH配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VHは、(a)抗体S-60-24のHVR-H1アミノ酸配列、(b)抗体S-60-24のHVR-H2アミノ酸配列、および(c)抗体S-60-24のHVR-H3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-24の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の同一性を有する軽鎖可変ドメイン(VL)配列を含み、置換(例えば、参照配列に対する保存的置換、挿入、または欠失)を含むが、その配列を含む抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに結合する能力を保持する。特定の実施形態では、抗体S-60-24の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列において合計1~10個のアミノ酸が置換、挿入、および/または欠失されている。特定の実施形態では、抗体S-60-24の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列において合計1~5個のアミノ酸が置換、挿入、および/または欠失されている。特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、HVRの外側(すなわちFR領域)に存在する。いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失はFR領域に存在する。場合により、抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-24または配列番号80のVL配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、VLは、(a)抗体S-60-24のHVR-L1アミノ酸配列、(b)抗体S-60-24のHVR-L2アミノ酸配列、および(c)抗体S-60-24のHVR-L3アミノ酸配列から選択される1つ、2つまたは3つのHVRを含む。

10

20

30

【0307】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号90または配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号115のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号90または配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号115のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0308】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、およびS-60-24からなる群から選択される抗体の重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む抗体と同じソルチリンエピトープと本質的に結合する。

40

【0309】

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗ソルチリンモノクローナル抗体S-60-10である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、S-60-10と同じソルチリンエピトープと本質的に結合する単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体S-60-10の重鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体S-60-10の軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体S-60-10の重鎖可変領域および軽鎖可

50

10

20

30

40

50

実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-15.1 の重鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-15.1 の軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-15 の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。

【0316】

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗ソルチリンモノクローナル抗体 S-60-16 である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、S-60-16 と同じソルチリンエピトープと本質的に結合する単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-16 の重鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-16 の軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-16 の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。

10

【0317】

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗ソルチリンモノクローナル抗体 S-60-18 である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、S-60-18 と同じソルチリンエピトープと本質的に結合する単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-18 の重鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-18 の軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-18 の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。

20

【0318】

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗ソルチリンモノクローナル抗体 S-60-19 である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、S-60-19 と同じソルチリンエピトープと本質的に結合する単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-19 の重鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-19 の軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-19 の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。

30

【0319】

いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、抗ソルチリンモノクローナル抗体 S-60-24 である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、S-60-24 と同じソルチリンエピトープと本質的に結合する単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-24 の重鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-24 の軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、モノクローナル抗体 S-60-24 の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離された抗体である。

40

【0320】

特定の実施形態では、抗ソルチリン抗体は、アンタゴニスト抗体である。特定の実施形態では、抗ソルチリン抗体は、アゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、IgG クラス、IgM クラス、または IgA クラスのものである。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、IgG クラスのものであり、IgG1、IgG2、IgG3、または IgG4 アイソタイプを含む。

【0321】

さらなる抗ソルチリン抗体、例えば、本開示のソルチリンタンパク質と特異的に結合する抗体は、当技術分野で公知の様々なアッセイによってそれらの物理的／化学的特性およ

50

び／または生物活性に関して同定、スクリーニングおよび／または特性決定を行うことができる。

【0322】

本開示の特定の側面は、対応する単一の抗ソルチリン抗体の利用率に比べて、一緒に使用した際に相加作用または相乗作用を示す2つ以上の抗ソルチリン抗体の使用に関する。

【0323】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンタンパク質に結合する抗体フラグメントである。

【0324】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリン、ヒトソルチリンの天然変異体、およびヒトソルチリンの病的変異体からなる群から選択される1以上のヒトタンパク質に結合する抗体フラグメントである。

【0325】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は抗体フラグメントであり、その抗体フラグメントは、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、またはscFvフラグメントである。

【0326】

抗体フレームワーク

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、VH FR1、VH FR2、VH FR3、およびVH FR4（表7～10に示される通り）から選択される1以上（例えば1以上、2以上、3以上、または4つ総て）のフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、VH FR1は、QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSG（配列番号35）の配列を含む。いくつかの実施形態では、VH FR2は、WIRQPPGKGLEWIG（配列番号36）の配列を含む。いくつかの実施形態では、VH FR3は、式VI：X₁VTI SVDTSKNQFSLX₂LSSTVTAADTAVYYC（配列番号39）に従う配列を含み、式中、X₁はQまたはRであり、X₂はEまたはKである。いくつかの実施形態では、VH FR3は、配列番号37～38からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、VH FR4は、WGQGTTVTVSS（配列番号40）の配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号35の配列を含むVH FR1、配列番号36の配列を含むVH FR2、式VIに従うVH FR3、および配列番号40の配列を含むVH FR4を含む重鎖可変領域を含む。

【0327】

いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号35の配列を含むVH FR1、配列番号36の配列を含むVH FR2、配列番号37～38から選択される配列を含むVH FR3、および配列番号40の配列を含むVH FR4を含む重鎖可変領域を含む。

【0328】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のVH FR1、VH FR2、VH FR3、およびVH FR4（表7～10に示される通り）を含む重鎖可変領域を含む。

【0329】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、V L F R 1、V L F R 2、V L F R 3、およびV L F R 4（表 1 1～1 4 に示される通り）から選択される 1 以上（例えば 1 以上、2 以上、3 以上、または 4 つ総て）のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、V L F R 1 は、式 V I I : D I V M T Q S P L S L P V T P G X₁ X₂ A S I S C（配列番号 4 4）に従う配列を含み、式中、X₁ は E または G であり、X₂ は P または S である。いくつかの実施形態では、V L F R 1 は、配列番号 4 1～4 3 からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、V L F R 2 は、式 V I I I : W Y L Q K P G Q X₁ P Q L L I Y（配列番号 4 7）に従う配列を含み、式中、X₁ は S または P である。いくつかの実施形態では、V L F R 2 は、配列番号 4 5～4 6 からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、V L F R 3 は、式 I X : G V P D R X₁ S G S G S G T D F T L K I S R X₂ E A E D V G X₃ Y Y C（配列番号 5 2）に従う配列を含み、式中、X₁ は F または L であり、X₂ は A または V であり、X₃ は V または A である。いくつかの実施形態では、V L F R 3 は、配列番号 4 8～5 1 からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、V L F R 4 は、F G G G T K V E I K（配列番号 5 3）の配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、式 V I I に従う配列を含む V L F R 1、式 V I I I に従う配列を含む V L F R 2、式 I X に従う配列を含む V L F R 3、および配列番号 5 3 の配列を含む V L F R 4 を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0 3 3 0】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 4 1～4 3 から選択される配列を含む V L F R 1、配列番号 4 5～4 6 から選択される配列を含む V L F R 2、配列番号 4 8～5 1 から選択される配列を含む V L F R 3、および配列番号 5 3 の配列を含む V L F R 4 を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【0 3 3 1】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体 S-6 0-1 0、S-6 0-1 1、S-6 0-1 2、S-6 0-1 3、S-6 0-1 4、S-6 0-1 5 [N 3 3 (w t)]、S-6 0-1 5. 1 [N 3 3 T]、S-6 0-1 5. 2 [N 3 3 S]、S-6 0-1 5. 3 [N 3 3 G]、S-6 0-1 5. 4 [N 3 3 R]、S-6 0-1 5. 5 [N 3 3 D]、S-6 0-1 5. 6 [N 3 3 H]、S-6 0-1 5. 7 [N 3 3 K]、S-6 0-1 5. 8 [N 3 3 Q]、S-6 0-1 5. 9 [N 3 3 Y]、S-6 0-1 5. 1 0 [N 3 3 E]、S-6 0-1 5. 1 1 [N 3 3 W]、S-6 0-1 5. 1 2 [N 3 3 F]、S-6 0-1 5. 1 3 [N 3 3 I]、S-6 0-1 5. 1 4 [N 3 3 V]、S-6 0-1 5. 1 5 [N 3 3 A]、S-6 0-1 5. 1 6 [N 3 3 M]、S-6 0-1 5. 1 7 [N 3 3 L]、S-6 0-1 6、S-6 0-1 8、S-6 0-1 9、または S-6 0-2 4 の V L F R 1、a V L F R 2、a V L F R 3、および V L F R 4（表 1 1～1 4 に示される通り）を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【0 3 3 2】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、V H F R 1、V H F R 2、V H F R 3、および V H F R 4（表 7～1 0 に示される通り）から選択される 1 以上（例えば 1 以上、2 以上、3 以上、または 4 つ総て）のフレームワーク領域を含む重鎖可変領域、ならびに V L F R 1、V L F R 2、V L F R 3、および V L F R 4（表 1 1～1 4 に示される通り）から選択される 1 以上（例えば 1 以上、2 以上、3 以上、または 4 つ総て）のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 3 5 の配列を含む V H F R 1、配列番号 3 6 の配列を含む V H F R 2、式 V I に従う V H F R 3、および配列番号 4 0 の配列を含む V H F R 4 を含む重鎖可変領域；ならびに式 V I I に従う配列を含む V L F R 1、式 V I I I に従う配列を含む V L F R 2、式 I X に従う配列を含む V L F R 3、および配列番号 5 3 の配列を含む V L F R 4 を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、配列番号 3 5 の配列を含む V H F R 1、配列番号 3 6 の配列を含む V H F R 2、配列番号 3 7～3 8 から選択される配列を含

40

50

むVH FR3、および配列番号40の配列を含むVH FR4を含む重鎖可変領域；配列番号41～43から選択される配列を含むVL FR1、配列番号45～46、から選択される配列を含むVL FR2、配列番号48～51から選択される配列を含むVL FR3、および配列番号53の配列を含むVL FR4を含む軽鎖可変領域を含む。

【0333】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のVH FR1、VH FR2、VH FR3、およびVH FR4（表7～10に示される通り）を含む重鎖可変領域、ならびに抗体S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、またはS-60-24のVL FR1、VL FR2、VL FR3、およびVL FR4（表11～14に示される通り）を含む軽鎖可変領域を含む。

【0334】

抗ソルチリン抗体活性

特定の側面において、本開示の抗ソルチリン抗体はいずれも、限定されるものではないが、ソルチリンの細胞レベル（例えば、ソルチリンの細胞表面レベル、ソルチリンの細胞内レベル、および／またはソルチリンの総レベル）の低下；プログラニュリンレベル（例えば、プログラニュリンの細胞外レベルおよび／またはプログラニュリンの細胞レベル）の増加；およびプログラニュリンとソルチリンの相互作用（例えば、結合）の阻害を含む、ソルチリントタンパク質の1以上の活性を阻害することができる。本明細書で企図されるように、本開示の抗ソルチリン抗体は、限定されるものではないが、本開示のプロニューロトロフィン（プロニューロトロフィン-3、プロニューロトロフィン-4／5、プロNGF、プロBDNFなど）、本開示のニューロトロフィン（ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4／5、NGF、BDNFなど）、ニューロテンシン、p75、ソルチリンプロペプチド（Sorterpro）、アミロイドタンパク前駆体（APP）、Aβペプチド、リポタンパク質リパーゼ（LpL）、アポリポタンパク質AV（APOA5）、アポリポタンパク質E（APOE）、および受容体関連タンパク質（RAP）のうち1以上との相互作用（例えば、結合）の阻害；PCSK9の分泌の低下；ならびに／またはβアミロイドペプチドの産生の低下を含むソルチリントタンパク質のさらなる活性を阻害し得る。

【0335】

特定の実施形態では、本開示は、抗ソルチリン抗体を提供し、（a）抗ソルチリン抗体は、プログラニュリンの細胞外レベルを増加させる、ソルチリンの細胞レベルを低下させる、ソルチリンとプログラニュリンの相互作用を阻害する、またはそれらの任意の組合せ

；（b）抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞表面レベルを低下させる、プログラニユリンの細胞外レベルを増加させる、ソルチリンとプログラニユリンの相互作用を阻害する、またはそれらの任意の組合せ；（c）抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞表面レベルを低下させる、ソルチリンの細胞内レベルを低下させる、ソルチリンの総レベルを低下させる、またはそれらの任意の組合せ；（d）抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの分解、ソルチリンの切断、ソルチリンの内部移行、ソルチリンのダウンレギュレーション、またはそれらの任意の組合せを増加させる；（e）抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞レベルを低下させる、およびソルチリンとプログラニユリンの相互作用を阻害する；（f）抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞レベルを低下させる、およびプログラニユリンの細胞レベルを増加させる；ならびに／または（g）抗ソルチリン抗体は、プログラニユリンの有効濃度を増加させる。

10

【0336】

特定の実施形態では、本開示は、抗ソルチリン抗体を提供し、抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞表面レベルを増加させる、プログラニユリンの細胞外レベルを増加させる、ソルチリンとプログラニユリンの相互作用を阻害する、またはそれらの任意の組合せである。

【0337】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、（a）フローサイトメトリーにより測定した場合に150 pM未満の50%有効濃度（EC₅₀）でソルチリンの細胞表面レベルを低下させる；（b）ソルチリンの細胞表面レベルを、フローサイトメトリーにより測定した場合に、対照に比べて、1.25 nMのIgGで約50%を超えて、0.63 nMのIgGで約80%を超えて、もしくは150 nMのIgGで約69%を超えて低下させる；（c）プログラニユリン分泌を、標準的ELISAにより測定した場合に、0.63 nMのIgGで対照の約1.13倍を超えて、もしくは50 nMのIgGで対照の約1.22倍を超えて増加させる；（d）プログラニユリンとソルチリンの結合を、フローサイトメトリーにより測定した場合に、.325 nM未満の50%有効濃度（EC₅₀）で遮断する；（e）プログラニユリンとソルチリンの結合を、フローサイトメトリーにより測定した場合に、対照に比べて、50 nMのIgGで約88%を超えて、もしくは150 nMのIgGで約27.5%を超えて遮断する；または（f）それらの任意の組合せである。

20

30

【0338】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、（a）ソルチリンの細胞表面レベルを、フローサイトメトリーにより測定した場合に、681 pM未満の50%有効濃度（EC₅₀）で低下させる；（b）ソルチリンの細胞表面レベルを、フローサイトメトリーにより測定した場合に、対照に比べて、1.25 nMのIgGで約40%を超えて、0.6 nMのIgGで約29%を超えて、もしくは150 nMのIgGで約62%を超えて低下させる；（c）プログラニユリンの分泌を、標準的ELISAによって測定した場合に、0.63 nMのIgGで対照の約1.11倍を超えて、もしくは50 nMのIgGで対照の約1.75倍を超えて増加させる；（d）プログラニユリンとソルチリンの結合を、フローサイトメトリーにより測定した場合に、0.751 nM未満の50%有効濃度（EC₅₀）で遮断する；（e）プログラニユリンとソルチリンの結合を、フローサイトメトリーにより測定した場合に、対照に比べて、50 nMのIgGで約90%を超えて、もしくは150 nMのIgGで約95%を超えて遮断する；または（f）それらの任意の組合せである。

40

【0339】

ソルチリンレベルの低下

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、細胞表面に発現される本開示のソルチリンタンパク質に結合し、表面発現ソルチリンタンパク質に結合した後に本開示の1以上のソルチリン活性を調節（例えば、誘導または阻害）する。

【0340】

50

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、*in vitro*でソルチリンの細胞レベルを低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、*in vivo*（例えば、個体の脳、および／または末梢器官）でソルチリンの細胞レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、ソルチリンの細胞レベルの低下は、ソルチリンの細胞表面レベルの低下を含む。本明細書で使用する場合、抗ソルチリン抗体は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の任意の *in vitro* の細胞に基づくアッセイまたは好適な *in vivo* モデルにより測定した場合に、飽和抗体濃度（例えば、0.6 nM、0.63 nM、1.25 nM、50 nM もしくは 150 nM）でおよび／または対照抗体（例えば、S-60 に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）に比べてソルチリンの細胞表面レベルに低下を誘導すれば、ソルチリンの細胞表面レベルを低下させる。いくつかの実施形態では、ソルチリンの細胞レベルの低下は、ソルチリンの細胞内レベルの低下を含む。本明細書で企図されるように、抗ソルチリン抗体は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の任意の *in vitro* の細胞に基づくアッセイまたは好適な *in vivo* モデルにより測定した場合に、飽和抗体濃度でおよび／または対照抗体（例えば、S-60 に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）に比べて、ソルチリンの細胞内レベルに低下を誘導すれば、ソルチリンの細胞内レベルを低下させる。いくつかの実施形態では、ソルチリンの細胞レベルの低下は、ソルチリンの総レベルの低下を含む。本明細書で企図されるように、抗ソルチリン抗体は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の任意の *in vitro* の細胞に基づくアッセイまたは好適な *in vivo* モデルにより測定した場合に、飽和抗体濃度でおよび／または対照抗体（例えば、S-60 に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有するソルチリン抗体）に比べて、ソルチリンの総レベルに低下を誘導すれば、ソルチリンの総レベルを低下させる。

10

20

30

40

50

【0341】

本明細書で使用する場合、ソルチリンのレベルは、ソルチリンをコードする遺伝子の発現レベル；ソルチリンをコードする1以上の転写産物の発現；ソルチリンタンパク質の発現レベル；ならびに／または細胞内および／もしくは細胞表面に存在するソルチリンタンパク質の量を指し得る。遺伝子発現、転写、翻訳のレベル、および／またはタンパク質の存在量もしくは局在を測定するための当技術分野で公知のいずれの方法も、ソルチリンのレベルを決定するために使用可能である。

【0342】

ソルチリンの細胞レベルは、限定するものではないが、ソルチリンの細胞表面レベル、ソルチリンの細胞内レベル、およびソルチリンの総レベルを指し得る。いくつかの実施形態では、ソルチリンの細胞レベルの低下は、ソルチリンの細胞表面レベルの低下を含む。いくつかの実施形態では、ソルチリンの細胞レベル（例えば、ソルチリンの細胞表面レベル）を低下させる本開示の抗ソルチリン抗体は、以下の特徴の1以上の特徴を有する：（1）1以上のソルチリン活性を阻害または低減する；（2）ソルチリンとそのリガンドの1以上の結合を阻害または低減する能力；（3）ソルチリン発現細胞においてソルチリン発現を低減する能力；（4）ソルチリンタンパク質と相互作用する、ソルチリンタンパク質と結合する、またはソルチリンタンパク質を認識する能力；（5）ソルチリンタンパク質と特異的に相互作用する、またはソルチリンタンパク質と特異的に結合する能力；および（6）本明細書に記載または企図される疾患または障害の任意の側面を治療、改善、または予防する能力。

【0343】

いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、ソルチリンのダウンレギュレーションを誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの切断を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの内部移行を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの放出を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの分解を誘導する。いくつ

かの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの脱感作を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、ソルチリンを一過性に活性化するためにリガンド模倣剤として働く。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、リガンド模倣剤として働き、ソルチリンを一過性に活性化した後に、ソルチリンの細胞レベルの低下および／またはソルチリンと1以上のソルチリンリガンドの間の相互作用（例えば、結合）の阻害を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、リガンド模倣剤として働き、ソルチリンを一過性に活性化した後に、ソルチリンの分解を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、リガンド模倣剤として働き、ソルチリンを一過性に活性化した後に、ソルチリンの切断を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、リガンド模倣剤として働き、ソルチリンを一過性に活性化した後に、ソルチリンの内部移行を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、リガンド模倣剤として働き、ソルチリンを一過性に活性化した後に、ソルチリンの放出を誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、リガンド模倣剤として働き、ソルチリンを一過性に活性化した後に、ソルチリン発現のダウンレギュレーションを誘導する。いくつかの実施形態では、本開示の単離された抗ソルチリン抗体は、リガンド模倣剤として働き、ソルチリンを一過性に活性化した後に、ソルチリンの脱感作を誘導する。

10

【0344】

特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリン分解を誘導することによりソルチリンの細胞レベル（例えば、ソルチリンの細胞表面レベル、ソルチリンの細胞内レベル、および／またはソルチリンの総レベル）を低下させ得る。よって、いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリン分解を誘導する。

20

【0345】

本開示の抗ソルチリン抗体は、ピコモル範囲の50%有効濃度（EC₅₀）（例えば、*in vitro*で測定した場合）でソルチリンの細胞レベル（例えば、細胞表面レベル）を低下させ得る。特定の実施形態では、抗体のEC₅₀は、約680.9 pM未満である。特定の実施形態では、抗体のEC₅₀は、約72.58 pM～約680.9 nMである。特定の実施形態では、抗体のEC₅₀は、約103.6 pM～約680.9 nMである。特定の実施形態では、抗体のEC₅₀は、約600 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、100 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、1 pM、または0.5 pM未満である。

30

【0346】

いくつかの実施形態では、抗体のEC₅₀は、約675 pM、650 pM、625 pM、600 pM、575 pM、550 pM、525 pM、500 pM、475 pM、450 pM、425 pM、400 pM、375 pM、350 pM、325 pM、300 pM、275 pM、250 pM、225 pM、200 pM、175 pM、150 pM、125 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、9 pM、8 pM、7 pM、6 pM、5 pM、4 pM、3 pM、2 pM、1 pM、または0.5 pM以下である。

40

【0347】

いくつかの実施形態では、抗体のEC₅₀は、約680.9 pM未満である。いくつかの実施形態では、抗体のEC₅₀は、約0.1 pM、0.5 pM、1 pM、10 pM、20 pM、30 pM、40 pM、50 pM、60 pM、70 pM、80 pM、90 pM、100 pM、125 pM、150 pM、175 pM、200 pM、225 pM、250 pM、275 pM、300 pM、325 pM、350 pM、375 pM、400 pM、425 pM、450 pM、475 pM、500 pM、525 pM、550 pM、575 pM、600 pM、625 pM、650 pM、675 pM以上である。すなわち、抗体のEC₅₀は、上限約675 pM、650 nM、650 pM、625 pM、600 pM、575 pM、550 pM、525 pM、500 pM、475 pM、450 pM、425 pM、400

50

pM、375 pM、350 pM、325 pM、300 pM、275 pM、250 pM、225 pM、200 pM、175 pM、150 pM、125 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、1 pM、または0.5 pM、および独立に選択される下限約0.1 pM、0.5 pM、1 pM、10 pM、20 pM、30 pM、40 pM、50 pM、60 pM、70 pM、80 pM、90 pM、100 pM、125 pM、150 pM、175 pM、200 pM、225 pM、250 pM、275 pM、300 pM、325 pM、350 pM、375 pM、400 pM、425 pM、450 pM、475 pM、500 pM、525 pM、550 pM、575 pM、600 pM、625 pM、650 pM、または675 pM（下限は上限より小さい）を有する範囲のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、抗体のEC₅₀は、約1 pM、2 pM、3 pM、4 pM、5 pM、6 pM、7 pM、8 pM、9 pM、10 pM、15 pM、20 pM、25 pM、30 pM、35 pM、40 pM、45 pM、50 pM、55 pM、60 pM、65 pM、70 pM、75 pM、80 pM、85 pM、90 pM、95 pM、100 pM、105 pM、110 pM、115 pM、120 pM、125 pM、130 pM、135 pM、140 pM、145 pM、150 pM、155 pM、160 pM、165 pM、170 pM、175 pM、180 pM、185 pM、190 pM、195 pM、または200 pMのいずれかである。

【0348】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、フローサイトメトリーにより測定した場合に150 pM未満の50%有効濃度（EC₅₀）でソルチリンの細胞表面レベルを低減する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体のEC₅₀は、約103.6 pMである。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体のEC₅₀は、約72.58 pMである。

【0349】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞表面レベルを、フローサイトメトリーにより測定した場合に、1.25 nMのIgGで約40%より多く、または0.63 nMのIgGで約80%より多く低減する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞表面レベルを、フローサイトメトリーにより測定した場合に、1.25 nMのIgGで約60.92%低減する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞表面レベルを、フローサイトメトリーにより測定した場合に、150 nMのIgGで約69.3%低減する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞表面レベルを、フローサイトメトリーにより測定した場合に、150 nMのIgGで約70.3%低減する。

【0350】

抗体EC₅₀値を測定する様々な方法は、例えばフローサイトメトリーを含め、当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、ヒトソルチリンを発現するように操作した細胞を用いて*in vitro*で測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、およそ4℃の温度で測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、およそ25℃の温度で測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、およそ35℃の温度で測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、およそ37℃の温度で測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、一価抗体（例えば、Fab）または一価形態の全長抗体を用いて決定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、Fc受容体結合の増強を示す定常領域を含む抗体を用いて決定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、Fc受容体結合の低減を示す定常領域を含む抗体を用いて決定される。

【0351】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンの細胞表面レベルの低減において、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも高い効力を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽

10

20

30

40

50

鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)よりも低いEC₅₀(例えば、*in vitro*で測定する場合)で、ソルチリンの細胞レベル(例えば、細胞表面レベル)を低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)のEC₅₀より少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%低いEC₅₀で、ソルチリンの細胞レベル(例えば、細胞表面レベル)を低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)のEC₅₀より少なくとも約1倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約12.5倍、少なくとも約15倍、少なくとも約17.5倍、少なくとも約20倍、少なくとも約22.5倍、少なくとも約25倍、少なくとも約27.5倍、少なくとも約30倍、少なくとも約50倍、または少なくとも約100倍低いEC₅₀で、ソルチリンの細胞レベル(例えば、細胞表面レベル)を低下させる。

10

20

【0352】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)より少なくとも1.5倍低いEC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)より少なくとも1.1倍低いEC₅₀を有する。

【0353】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、(a)フローサイトメトリーにより測定した場合に、681pM未満の50%有効濃度(EC₅₀)で、ソルチリンの細胞表面レベルを低減する；(b)ソルチリンの細胞表面レベルを、フローサイトメトリーにより測定した場合に、対照に比べて、1.25nMのIgGで約40%より多く、0.6nMのIgGで約29%より多く、もしくは150nMのIgGで約62%より多く低減する；(c)プログラニュリン分泌を、標準的ELISAにより測定した場合に、0.63nMのIgGで対照の約1.11倍より多く、もしくは50nMのIgGで対照の約1.75倍より多く増加させる；(d)プログラニュリンとソルチリンの結合を、フローサイトメトリーにより測定した場合に、0.751nM未満の50%有効濃度(EC₅₀)で遮断する；(e)プログラニュリンとソルチリンの結合を、フローサイトメトリーにより測定した場合に、対照に比べて、50nMのIgGで約90%より多く、もしくは150nMのIgGで約95%より多く遮断する；または(f)それらの任意の組合せである。

30

【0354】

プログラニュリンレベルの増加

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、*in vitro*においてプログラニュリンの細胞外レベルを増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、*in vitro*または*in vivo*(例えば、個体の脳、血液、および/または末梢器官)におけるプログラニュリンの細胞レベルを増加させ得る。本明細書で使用する場合、抗ソルチリン抗体は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の任意の*in vitro*の細胞に基づくアッセイまたは組織に基づく(脳組織に基づく)アッセイにより測定した場合に、飽和抗体濃度(例えば、0.6nM、0.63nM、1.25nM、50nMまたは150nM)でおよび/または対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)に比べて、プログラ

40

50

ニュリンの細胞外レベルに増加を誘導すれば、プログラニュリンの細胞外レベルを増加させる。本明細書で企図されるように、抗ソルチリン抗体は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の任意の *in vitro* の細胞に基づくアッセイまたは組織に基づく（脳組織に基づく）アッセイにより測定した場合に、飽和抗体濃度（例えば、0.6 nM、0.63 nM、1.25 nM、50 nM または 150 nM）および／または対照抗体（例えば、S-60 に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）に比べて、プログラニュリンの細胞レベルに増加を誘導すれば、プログラニュリンの細胞レベルを増加させる。

【0355】

本明細書で使用する場合、プログラニュリンのレベルは、プログラニュリンをコードする遺伝子の発現レベル；プログラニュリンをコードする1以上の転写産物の発現レベル；プログラニュリタンパク質の発現レベル；ならびに／または細胞から分泌されるおよび／もしくは細胞内に存在するプログラニュリタンパク質の量を指し得る。遺伝子発現、転写、翻訳、タンパク質存在量、タンパク質分泌、および／またはタンパク質局在のレベルを測定するための当技術分野で公知のいずれの方法も、プログラニュリンのレベルを低下させるために使用可能である。

【0356】

本明細書で使用する場合、プログラニュリンレベルは、限定するものではないが、プログラニュリンの細胞外レベル、プログラニュリンの細胞内レベル、およびプログラニュリンの総レベルを指し得る。いくつかの実施形態では、プログラニュリンレベルの増加は、プログラニュリンの細胞外レベルの増加を含む。

【0357】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリン分泌を、標準的 E L I S A により測定した場合に、0.63 nM の I g G で対照の約 1.11 倍を超えて増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリン分泌を、標準的 E L I S A により測定した場合に、0.63 nM の I g G で対照の約 1.42 倍増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリン分泌を、標準的 E L I S A により測定した場合に、50 nM の I g G で、対照の約 1.75 倍を超えて増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリン分泌を、標準的 E L I S A により測定した場合に、50 nM の I g G で、対照の約 1.97 倍増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリン分泌を、標準的 E L I S A により測定した場合に、50 nM の I g G で、対照の約 2.29 倍増加させる。

【0358】

プログラニュリン分泌を測定する様々な方法は、例えば、E L I S A を含め、当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、E C 5 0 は、ヒトソルチリンを発現する細胞を用いて *in vitro* で測定される。いくつかの実施形態では、プログラニュリン分泌は、一価抗体（例えば、F a b）または一価形態の全長抗体を用いて決定される。いくつかの実施形態では、プログラニュリン分泌は、F c 受容体結合の増強を示す定常領域を含む抗体を用いて決定される。いくつかの実施形態では、プログラニュリン分泌は、F c 受容体結合の低減を示す定常領域を含む抗体を用いて決定される。

【0359】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリンレベルの増加において、対照抗体（例えば、S-60 に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも高い効力を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60 に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも低い E C 5 0（例えば、*in vitro* で測定する場合）でプログラニュリンのレベル（例えば、細胞外レベル）を増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリンのレベル（例えば、細胞外レベル）を、対照抗体（例えば、S-60 に対応する重鎖可変領域および軽鎖可

10

20

30

40

50

変領域を有する抗ソルチリン抗体)よりも少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%より多く増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリンのレベル(例えば、細胞外レベル)を、対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)よりも少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約12.5倍、少なくとも約15倍、少なくとも約17.5倍、少なくとも約20倍、少なくとも約22.5倍、少なくとも約25倍、少なくとも約27.5倍、少なくとも約30倍、少なくとも約50倍、または少なくとも約100倍高く増加させる。

10

【0360】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリンレベルを、対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)の約1.1倍を超えて増加させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリンレベルを、対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)の約1.3倍を超えて増加させる。

20

【0361】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリンの有効濃度を増加させる。プログラニュリンの有効濃度とは、血漿または脳脊髄液中のプログラニュリンの濃度を指す。いくつかの実施形態では、プログラニュリンの有効濃度の増加は、1.5倍よりも大きい増加である。いくつかの実施形態では、プログラニュリンの有効濃度は、7~28日間増加する。

【0362】

ソルチリンとプログラニュリンの間の相互作用の低下

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンとプログラニュリンの間の相互作用(例えば、結合)を遮断(例えば、阻害)しつつ、プログラニュリンレベルを増加させ、および／またはソルチリンの細胞レベルを低下させる。よって、いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンとプログラニュリンの間の相互作用(例えば、結合)を遮断する。本明細書で使用する場合、抗ソルチリン抗体は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の任意の *in vitro* アッセイまたは細胞に基づく培養アッセイにおいて、飽和抗体濃度(例えば、0.6 nM、0.63 nM、1.25 nM、50 nMまたは150 nM)で、対照抗体(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体)に比べて、プログラニュリンとソルチリンの結合を低下させる場合に、ソルチリンとプログラニュリンの間の相互作用(例えば、結合)を遮断する。

30

40

【0363】

本開示の抗ソルチリン抗体は、ピコモル範囲の50%有効濃度(EC_{50})(例えば、*in vitro*で測定する場合)でプログラニュリンとソルチリンの結合を低下させる。特定の実施形態では、抗体の EC_{50} は、約2.2 nM未満である。特定の実施形態では、抗体の EC_{50} は、約1.22 nM未満である。特定の実施形態では、抗体の EC_{50} は、約751 pM未満である。特定の実施形態では、抗体の EC_{50} は、約325 pM~約751 nMである。特定の実施形態では、抗体の EC_{50} は、約405 pM~約751 nMである。特定の実施形態では、抗体の EC_{50} は、約588 pM~約751 nMである。特定の実施形態では、抗体の EC_{50} は、約2.2 nM、2.1 nM、2.0 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.

50

3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1.0 nM、900 pM、800 pM、700 pM、600 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、100 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、1 pM、または0.5 pM未満である。

【0364】

いくつかの実施形態では、プログラニュリンとソルチリンの結合を低下させるための抗体のEC₅₀は、約2.2 nM、2.1 nM、2.0 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1.0 nM、900 pM、800 pM、700 pM、600 pM、500 pM、475 pM、450 pM、425 pM、400 pM、375 pM、350 pM、325 pM、300 pM、275 pM、250 pM、225 pM、200 pM、175 pM、150 pM、125 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、9 pM、8 pM、7 pM、6 pM、5 pM、4 pM、3 pM、2 pM、1 pM、または0.5 pM以下である。

【0365】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体のEC₅₀は、約1.22 nMである。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体のEC₅₀は、約588 pMである。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体のEC₅₀は、約405 pMである。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体のEC₅₀は、約325 pMである。

【0366】

抗体EC₅₀値を測定する様々な方法は、例えば、フローサイトメトリーを含め、当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、プログラニュリンとソルチリンの結合を低下させるためのEC₅₀は、*in vitro*でヒトソルチリンを発現する細胞を用いて測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、およそ4℃の温度で測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、およそ25℃の温度で測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、およそ35℃の温度で測定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、およそ37℃の温度で測定される。いくつかの実施形態では、プログラニュリンとソルチリンの結合を低下させるためのEC₅₀は、一価抗体（例えば、Fab）または一価形態の全長抗体を用いて決定される。いくつかの実施形態では、EC₅₀は、Fc受容体結合の増強を示す定常領域を含む抗体を用いて決定される。いくつかの実施形態では、プログラニュリンとソルチリンの結合を低下させるためのEC₅₀は、Fc受容体結合の低減を示す定常領域を含む抗体を用いて決定される。

【0367】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、プログラニュリンとソルチリンの結合の低下において、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも高い効力を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも低いEC₅₀（例えば、*in vitro*で測定する場合）でプログラニュリンとソルチリンの結合を低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）のEC₅₀よりも少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%低いEC₅₀でプログラニュリンとソルチリンの結合を低下させる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）のEC₅₀よりも少なくとも約1倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少な

くとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約12.5倍、少なくとも約15倍、少なくとも約17.5倍、少なくとも約20倍、少なくとも約22.5倍、少なくとも約25倍、少なくとも約27.5倍、少なくとも約30倍、少なくとも約50倍、または少なくとも約100倍低いEC₅₀でプログラニユリンとソルチリンの結合を低下させる。

【0368】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも少なくとも1.3倍低いEC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも少なくとも1.8倍低いEC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも少なくとも1.9倍低いEC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対照抗体（例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体）よりも少なくとも2.3倍低いEC₅₀を有する。

【0369】

本明細書に記載のまたは当技術分野で公知のいずれの*in vitro*の細胞に基づくアッセイまたは好適な*in vivo*モデルを、ルチリンと1以上のソルチリンリガンド、例えば、プログラニユリンの間の相互作用（例えば、結合）の阻害または低減を測定するために使用してもよい。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリン発現を低減することにより（例えば、ソルチリンの細胞表面レベルを低減することにより）、ソルチリンと1以上のソルチリンリガンド、例えば、プログラニユリンの間の相互作用（例えば、結合）を阻害または低減する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の任意の*in vitro*アッセイまたは細胞に基づく培養アッセイを用いて、飽和抗体濃度で、ソルチリンと1以上のソルチリンリガンド、例えば、プログラニユリンの間の相互作用（例えば、結合）を、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれを超えて阻害または低減する。

【0370】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、フローサイトメトリーにより測定した場合に、プログラニユリンとソルチリンの結合を、50 nM IgGで約90%を

超えて、または150 nMのIgGで約96%を超えて遮断する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、フローサイトメトリーにより測定した場合に、プログラニユリンとソルチリンの結合を、50 nMのIgGで約90.74%遮断する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、フローサイトメトリーにより測定した場合に、プログラニユリンとソルチリンの結合を、150 nMのIgGで約96.5%遮断する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、フローサイトメトリーにより測定した場合に、プログラニユリンとソルチリンの結合を、150 nMのIgGで約96.9%遮断する。

【0371】

炎症性メディエーターの発現の低下

10

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、細胞内で発現したソルチリンタンパク質に結合した後に、炎症性メディエーターの発現を低下させ得る。

【0372】

本明細書で使用する場合、炎症性メディエーターは、神経炎症などの炎症応答を誘導、活性化、促進、またはそうでなければ増加させるメカニズムに直接または間接的に（例えば、炎症性シグナル伝達経路によって）関与するタンパク質である。炎症性メディエーターを同定し、特徴付けるために、当技術分野で知られている任意の方法を使用することができる。

【0373】

炎症性メディエーターの例としては、限定するものではないが、I型およびII型インターフェロン、IL-6、IL12p70、IL12p40、IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、CRP、IL-20ファミリーメンバー、IL-33、LIF、OSM、CNTF、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18、およびCRPなどのサイトカインが挙げられる。炎症性メディエーターのさらなる例としては、限定するものではないが、CXCL1、CCL2、CCL3、CCL4、およびCCL5などのケモカインが挙げられる。炎症性メディエーターのさらに別の例として、ニューロン、ミクログリア、星状細胞、および上皮細胞を含むヒト神経系組織で高く広く発現される多面発現性炎症性サイトカインであるマクロファージ遊走阻止因子（MIF）がある。

20

【0374】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、炎症性メディエーター、例えば、IL-6、IL12p70、IL12p40、IL-1 β 、TNF- α 、CXCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、および／またはMIFの機能的発現および／または分泌を低下させ得る。特定の実施形態では、炎症性メディエーターの発現の低下は、ニューロン、星状細胞、上皮細胞、マクロファージ、樹状細胞、単球、破骨細胞、皮膚のランゲルハンス細胞、クップファー細胞、T細胞、および／または小グリア細胞に見られる。発現の低下は、限定するものではないが、遺伝子発現の低下、転写発現の低下、またはタンパク質発現の低下を含み得る。特定の実施形態では、炎症性メディエーターの発現の低下は、個体の血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）、または脳脊髄液の炎症性メディエーターの転写産物（例えば、mRNA）またはタンパク質レベルの低下を指す。遺伝子、転写産物（例えば、mRNA）、および／またはタンパク質発現を決定するための当技術分野で公知のいずれの方法も使用可能である。例えば、ノーザンブロット分析を用いて炎症性メディエーター遺伝子発現レベルを決定してもよく、RT-PCRを用いて炎症性メディエーター転写のレベルを決定してもよく、およびウエスタンブロット解析、SOMASCANアッセイ（例えば、Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248））、または酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を用いて炎症性メディエータータンパク質レベルを決定してもよい。

30

40

【0375】

本明細書で使用する場合、炎症性メディエーターは、本開示の抗ソルチリン抗体などの、ソルチリン剤で治療した対象の1以上の細胞におけるその発現が抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する対象の1以上の細胞で発現した同じ炎症性メディエーターの発現

50

よりも低い場合に、発現を低下させ得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、対象の1以上の細胞における炎症性メディエーターの発現を、例えば、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する対象の1以上の細胞における炎症性メディエーター発現に比べて、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%低下させ得る。他の実施形態では、抗ソルチリン抗体は、対象の1以上の細胞における炎症性メディエーターの発現を、例えば、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する対象の1以上の細胞における炎症性メディエーターの発現に比べて、少なくとも1.5倍、少なくとも1.6倍、少なくとも1.7倍、少なくとも1.8倍、少なくとも1.9倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.1倍、少なくとも2.15倍、少なくとも2.2倍、少なくとも2.25倍、少なくとも2.3倍、少なくとも2.35倍、少なくとも2.4倍、少なくとも2.45倍、少なくとも2.5倍、少なくとも2.55倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、または少なくとも10倍低下させ得る。

10

20

30

40

50

【0376】

いくつかの実施形態では、炎症性メディエーターは、本開示の抗ソルチリン抗体などのソルチリン剤で治療された対象の炎症性メディエーターの転写産物またはタンパク質レベルが、本開示の抗ソルチリン抗体などのソルチリン剤の投与前の対象の血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）または脳脊髄液中の同じ炎症性メディエーターのレベルより低い場合に、血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）または脳脊髄液中の転写産物またはタンパク質レベルを低下させ得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗ソルチリン抗体を投与した対象の血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）または脳脊髄液の炎症性メディエーターの転写産物またはタンパク質レベルを、例えば、抗ソルチリン抗体の投与前の対象の血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）または脳脊髄液の炎症性メディエーターの転写産物またはタンパク質レベルに比べて、あるいは抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する対象の血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）または脳脊髄液の炎症性メディエーターの転写産物またはタンパク質レベルに比べて、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%低下させ得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、抗ソルチリン抗体を投与した対象の血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）または脳脊髄液中の炎症性メディエーターの転写産物またはタンパク質レベルを、例えば、抗ソルチリン抗体の投与前の対象の血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）または脳脊髄液の炎症性メディエーターの転写産物またはタンパク質レベルに比べて、あるいは抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する対象の血液（例えば、全血、血漿もしくは血清）または脳脊髄液の炎症性メディエーターの転写産物またはタンパク質レベルに比べて、少なくとも1.5倍、少なくとも1.6倍、少なくとも1.7倍、少なくとも1.8倍、少なくとも1.9倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.1倍、少なくとも2.15倍、少なくとも2.2倍、少なくとも2.25倍、少なくとも2.3倍、少なくとも2.35倍、少なくとも2.4倍、少なくとも2.45倍、少なくとも2.5倍、少なくとも2.55倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少

なくとも 9.0 倍、少なくとも 9.5 倍、または少なくとも 10 倍低下させ得る。

【0377】

いくつかの実施形態では、上記実施形態のいずれかによる抗ソルチリン抗体は、以下の第 1～8 節に記載されるようないずれの特徴も単独でまたは組み合わせて組み込み得る。

【0378】

(1) 抗ソルチリン抗体結合親和性

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、 $<1\ \mu\text{M}$ 、 $<100\ \text{nM}$ 、 $<10\ \text{nM}$ 、 $<1\ \text{nM}$ 、 $<0.1\ \text{nM}$ 、 $<0.01\ \text{nM}$ 、または $<0.001\ \text{nM}$ （例えば、 $10^{-8}\ \text{M}$ 以下、例えば、 $10^{-8}\ \text{M}\sim 10^{-13}\ \text{M}$ 、例えば $10^{-9}\ \text{M}\sim 10^{-13}\ \text{M}$ ）の解離定数（ K_D ）を有する。

10

【0379】

本開示の抗ソルチリン抗体は、標的抗原（例えば、ヒトソルチリンまたは哺乳動物ソルチリン）に対してナノモルまたはさらにはピコモルの親和性を有し得る。特定の実施形態では、標的抗原（例えば、ヒトソルチリンまたは哺乳動物ソルチリン）に対する本開示の抗ソルチリン抗体の結合親和性は、解離定数 K_D により測定される。解離定数は、蛍光活性化細胞選別（FACS）、フローサイトメトリー、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、表面プラズモン共鳴（SPR）、バイオレイヤー干渉法（例えば、FortebioによるOctet Systemを参照のこと）、メソスケール・ディスカバー（例えば、MSD-SETを参照のこと）、等温滴定熱量測定法（ITC）、示差走査熱量測定法（DSC）、円偏光二色性（CD）、ストップト・フロー分析、および比色定量もしくは蛍光タンパク質融解分析；または細胞結合アッセイなどの任意の生物学的または生物物理学的技術を含む、任意の分析技術によって決定され得る。いくつかの実施形態では、ソルチリンの K_D は、およそ $25\ ^\circ\text{C}$ の温度で決定される。いくつかの実施形態では、解離定数（ K_D ）は、例えば、FACSまたはバイオレイヤー干渉アッセイを用いて $4\ ^\circ\text{C}$ または室温で測定され得る。

20

【0380】

いくつかの実施形態では、ソルチリンの K_D は、およそ $4\ ^\circ\text{C}$ の温度で決定される。いくつかの実施形態では、 K_D は、一価抗体（例えば、Fab）または一価形態の全長抗体を用いて決定される。いくつかの実施形態では、 K_D は、二価抗体および単量体組換えソルチリンタンパク質を用いて決定される。

30

【0381】

特定の実施形態では、ヒトソルチリン、哺乳動物ソルチリン、またはその両方に対する本開示の抗ソルチリン抗体の K_D は、FACSを用いて測定される。特定の実施形態では、哺乳動物ソルチリン、またはその両方に対する本開示の抗ソルチリン抗体の K_D は、バイオレイヤー干渉法を用いて測定される。

【0382】

いくつかの実施形態では、 K_D がFACSにより決定される場合、抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数（ K_D ）が、配列番号56の配列を含む重鎖可変領域および配列番号79の配列を含む軽鎖可変領域を含む抗ソルチリン抗体よりも最大2.5倍低い。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体において、ヒトソルチリンに対する解離定数（ K_D ）は、 K_D がFACSにより決定される場合には、約 $1.10\ \text{E}^{-8}\ \text{M}\sim$ 約 $4.68\ \text{E}^{-10}\ \text{M}$ の範囲であり、または K_D がバイオレイヤー干渉法により決定される場合には約 $270\sim$ 約 $2910\ \text{pM}$ である。

40

【0383】

特定の実施形態では、ヒトソルチリン、哺乳動物ソルチリン、またはその両方に対する本開示の抗ソルチリン抗体の K_D は、 $100\ \text{nM}$ 未満、 $90\ \text{nM}$ 未満、 $80\ \text{nM}$ 未満、 $70\ \text{nM}$ 未満、 $60\ \text{nM}$ 未満、 $50\ \text{nM}$ 未満、 $40\ \text{nM}$ 未満、 $30\ \text{nM}$ 未満、 $20\ \text{nM}$ 未満、 $10\ \text{nM}$ 未満、 $9\ \text{nM}$ 未満、 $8\ \text{nM}$ 未満、 $7\ \text{nM}$ 未満、 $6\ \text{nM}$ 未満、 $5\ \text{nM}$ 未満、 $4\ \text{nM}$ 未満、 $3\ \text{nM}$ 未満、 $2\ \text{nM}$ 未満、 $1\ \text{nM}$ 未満、 $0.5\ \text{nM}$ 未満、 $0.1\ \text{nM}$ 未満、 $0.09\ \text{nM}$ 未満、 $0.08\ \text{nM}$ 未満、 $0.07\ \text{nM}$ 未満、 $0.06\ \text{nM}$ 未満、 $0.05\ \text{nM}$

50

未満、0.04 nM未満、0.03 nM未満、0.02 nM未満、0.01 nM未満、0.009 nM未満、0.008 nM未満、0.007 nM未満、0.006 nM未満、0.005 nM未満、0.004 nM未満、0.003 nM未満、0.002 nM未満、0.001 nM未満、または0.001 nM未満であり得る。

【0384】

ヒトソルチリン、哺乳動物ソルチリン、またはその両方の抗ソルチリン抗体の解離定数 (K_D) は、10 nM未満、9.5 nM未満、9 nM未満、8.5 nM未満、8 nM未満、7.5 nM未満、7 nM未満、6.9 nM未満、6.8 nM未満、6.7 nM未満、6.6 nM未満、6.5 nM未満、6.4 nM未満、6.3 nM未満、6.2 nM未満、6.1 nM未満、6 nM未満、5.5 nM未満、5 nM未満、4.5 nM未満、4 nM未満、3.5 nM未満、3 nM未満、2.5 nM未満、2 nM未満、1.5 nM未満、1 nM未満、0.95 nM未満、0.9 nM未満、0.89 nM未満、0.88 nM未満、0.87 nM未満、0.86 nM未満、0.85 nM未満、0.84 nM未満、0.83 nM未満、0.82 nM未満、0.81 nM未満、0.8 nM未満、0.75 nM未満、0.7 nM未満、0.65 nM未満、0.64 nM未満、0.63 nM未満、0.62 nM未満、0.61 nM未満、0.6 nM未満、0.55 nM未満、0.5 nM未満、0.45 nM未満、0.4 nM未満、0.35 nM未満、0.3 nM未満、0.29 nM未満、0.28 nM未満、0.27 nM未満、0.26 nM未満、0.25 nM未満、0.24 nM未満、0.23 nM未満、0.22 nM未満、0.21 nM未満、0.2 nM未満、0.15 nM未満、0.1 nM未満、0.09 nM未満、0.08 nM未満、0.07 nM未満、0.06 nM未満、0.05 nM未満、0.04 nM未満、0.03 nM未満、0.02 nM未満、0.01 nM未満、0.009 nM未満、0.008 nM未満、0.007 nM未満、0.006 nM未満、0.005 nM未満、0.004 nM未満、0.003 nM未満、0.002 nM未満、または0.001 nM未満であり得る。

【0385】

特定の実施形態では、ソルチリンに対する抗体の解離定数 (K_D) は、例えば K_D が FACSにより決定される場合、約0.560 nM～約1.63 nMである。特定の実施形態では、ソルチリンに対する抗体の解離定数 (K_D) は、例えば、 K_D がバイオレイヤー干渉法により決定される場合、約0.270 nM～約2.910 nMである。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトソルチリン、マウスソルチリン、またはその両方の解離定数 (K_D) が、約0.36 nM～約0.43 nMの範囲、または1.02 nM未満である。いくつかの実施形態では、解離定数は1.02 nM未満である。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数が、560 nM以下である。

【0386】

1つの特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数が約560 nMである。1つの特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数が約423 nMである。1つの特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数が約365 nMである。1つの特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数が約344 nMである。1つの特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数が約298 nMである。1つの特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数が約270 nMである。別の特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する解離定数が約260 nMである。

【0387】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ソルチリンに対する解離定数 (K_D) が対照抗ソルチリン抗体 (例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む対照抗ソルチリン抗体) よりも低い。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、標的 (例えば、ヒトソルチリン) に対する K_D が、標的 (例えば、

S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む対照抗ソルチリン抗体) に対する対照抗ソルチリン抗体の K_D よりも少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%低い。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、標的(例えば、ヒトソルチリン)に対する K_D が、標的(例えば、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む対照抗ソルチリン抗体) に対する対照抗ソルチリン抗体の K_D よりも少なくとも約1倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約12.5倍、少なくとも約15倍、少なくとも約17.5倍、少なくとも約20倍、少なくとも約22.5倍、少なくとも約25倍、少なくとも約27.5倍、少なくとも約30倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約300倍、少なくとも約400倍、少なくとも約500倍、少なくとも約600倍、少なくとも約700倍、少なくとも約800倍、少なくとも約900倍、または少なくとも約1000倍低い。

10

【0388】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する K_D が、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体よりも少なくとも100倍低い。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する K_D が、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体よりも少なくとも50倍低い。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する K_D が、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体よりも少なくとも10倍低い。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する K_D が、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体よりも少なくとも5倍低い。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する K_D が、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体よりも少なくとも2倍低い。

20

30

【0389】

特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する K_D が、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体よりも約2.79倍低い。別の特定の実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体は、ヒトソルチリンに対する K_D が、S-60に対応する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有する抗ソルチリン抗体よりも約2.05倍低い。

【0390】

(2) 抗体フラグメント

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、抗体フラグメントである。抗体フラグメントとしては、限定されるものではないが、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、およびscFvフラグメント、ならびに以下に記載する他のフラグメントが挙げられる。特定の抗体フラグメントの総説としては、Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)を参照のこと。scFvフラグメントの総説としては、例えば、WO93/16185；および米国特許第5571894号および同第5587458号を参照のこと。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、in vivo半減期が延長しているFabおよびF(ab')₂フラグメントの考察については、米国特許第5869046号を参照のこと。

40

【0391】

ダイアボディは、2つの抗原結合部位を有する抗体フラグメントであり、二価または二

50

重特異性であり得る。例えば、EP 4 0 4 0 9 7 ; WO 1 9 9 3 / 0 1 1 6 1 ; Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)を参照のこと。トリアボディおよびテトラボディもまた、Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)に記載されている。シングルドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全部もしくは一部または軽鎖可変ドメインの全部もしくは一部を含む抗体フラグメントである。特定の実施形態では、シングルドメイン抗体は、ヒトシングルドメイン抗体（例えば、米国特許第 6 2 4 8 5 1 6 号を参照のこと）である。

【0392】

抗体フラグメントは、本明細書に記載されるように、限定されるものではないが、完全抗体のタンパク質分解消化ならびに組換え宿主細胞（例えば、大腸菌またはファージ）による生産を含む様々な技術によって作製することができる。

10

【0393】

いくつかの実施形態では、抗体フラグメントは、第2のソルチリン抗体および／またはアミロイドβまたはそのフラグメント、タウ、IAPP、α-シヌクレイン、TDP-43、FUSタンパク質、プリオンタンパク質、PrP^{Sc}、ハンチンチン、カルシトニン、スーパーオキシドジスムターゼ、アタキシン、レビー小体、心房性ナトリウム利尿因子、膵島アミロイドポリペプチド、インスリン、アポリポタンパク質AⅠ、血清アミロイドA、メディン、プロラクチン、トランスサイレチン、リゾチーム、β2ミクログロブリン、ゲルゾリン、ケラトエピセリン、シスタチン、免疫グロブリン軽鎖AL、S-IBMタンパク質、リピート関連非ATG（RAN）翻訳産物、ジペプチドリピート（DPR）ペプチド、グリシン-アラニン（GA）リピートペプチド、グリシン-プロリン（GP）リピートペプチド、グリシン-アルギニン（GR）リピートペプチド、プロリン-アラニン（PA）リピートペプチド、プロリン-アルギニン（PR）リピートペプチド、およびそれらの任意の組合せから選択される病因タンパク質と特異的に結合する1以上の抗体と併用される。

20

【0394】

（3）キメラおよびヒト化抗体

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体はキメラ抗体である。特定のキメラ抗体は、例えば米国特許第 4 8 1 6 5 6 7 号に記載されている。1つの実施例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサルなどの非ヒト霊長類に由来する可変領域）およびヒト定常領域を含む。さらなる例において、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のものから変更されている「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体には、その抗原結合フラグメントが含まれる。

30

【0395】

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。一般に、非ヒト抗体は、親非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しつつ、ヒトに対する免疫原性を低減するためにヒト化される。特定の実施形態では、ヒト化抗体は、ヒトにおいて実質的に非免疫原性である。特定の実施形態では、ヒト化抗体は、標的に対して、そのヒト化抗体が由来する別の種に由来する抗体と実質的に同じ親和性を有する。例えば、米国特許第 5 5 3 0 1 0 1 号、同第 5 6 9 3 7 6 1 号；同第 5 6 9 3 7 6 2 号；および同第 5 5 8 5 0 8 9 号を参照のこと。特定の実施形態では、その免疫原性を低減させつつ、抗原結合ドメインの天然の親和性を低下させない、抗体可変ドメインのアミノ酸が同定される。例えば、米国特許第 5 7 6 6 8 8 6 号および同第 5 8 6 9 6 1 9 号を参照のこと。一般に、ヒト化抗体は、HVR（またはその一部）が非ヒト抗体に由来し、FR（またはその一部）がヒト抗体配列に由来する1以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体はまた、場合により、ヒト定常領域の少なくとも一部も含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体のいくつかの残基は、例えば、抗体特異性または親和性を回復させるまたは改善するために、非ヒト抗体（例えば、HVR残基が由来する抗体）に由来する対応する残基で置換される。

40

50

【0396】

ヒト化抗体およびそれらの作製方法は、例えば、Almagro et al. *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)に総説され、さらに、例えば、米国特許第5821337号、同第7527791号、同第6982321号、および同第7087409号に記載されている。ヒト化に使用可能なヒトフレームワーク領域としては、限定されるものではないが、「ベストフィット」法（例えば、Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)を参照のこと）を用いて選択されるフレームワーク領域；軽鎖または重鎖可変領域の特定の亜群のヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992)；およびPresta et al., *J. Immunol.* 151:2623 (1993)を参照のこと）；ヒト成熟（体細胞変異）フレームワーク領域またはヒト生殖細胞系フレームワーク領域（例えば、Almagro and Fransson *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)を参照のこと）；およびスクリーニングFRライブラリーに由来するフレームワーク領域（例えば、Baca et al. *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)およびRosok et al. *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)を参照のこと）。

10

【0397】

(4) ヒト抗体

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体はヒト抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で公知の様々な技術を用いて生産することができる。ヒト抗体は、一般に、van Dijk et al. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001)およびLonberg *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)に記載されている。

20

【0398】

ヒト抗体は、抗原投与に応答して完全ヒト抗体またはヒト可変領域を有する完全抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって調整することができる。マウス抗体の産生が欠損しているマウス系統に、ヒトIg遺伝子座の大きなフラグメントを導入することで、そのようなマウスがマウス抗体の不在下でのヒト抗体の産生を期待することができる。大きなヒトIgフラグメントは、大きな可変遺伝子の多様性ならびに抗体産生および発現の適切な制御を維持することができる。マウスの抗体多様化および選択機構とヒトタンパク質に対する免疫寛容の欠如を利用することにより、これらのマウス系統で再現されたヒト抗体レパートリーは、ヒト抗原を含むいずれの目的抗原に対しても高親和性の完全ヒト抗体を得ることができる。ハイブリドーマ技術を用いて、所望の特異性を有する抗原特異的ヒトMAbを産生し、選択することができる。特定の例示的方法が米国特許第5545807号、EP5545807、およびEP546073に記載されている。また、例えば、XENOMOUSE（商標）技術を記載している米国特許第6075181号および同第6150584号；HUMAB（登録商標）技術を記載している米国特許第5770429号；K-M MOUSE（登録商標）技術を記載している米国特許第7041870号；およびVELOCIMOUSE（登録商標）技術を記載している米国特許出願公開第US2007/0061900号も参照のこと。このような動物によって作製された完全抗体からのヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによってさらに修飾することができる。

30

40

【0399】

ヒト抗体はまた、ハイブリドーマに基づく方法によって作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の生産のためのヒト骨髓腫細胞株およびマウス-ヒトヘテロ骨髓腫細胞株が記載されている（例えば、Kozbor *J. Immunol.* 133:3001 (1984)およびBoerner et al. *J. Immunol.* 147:86 (1991)を参照されたい）。ヒトB細胞ハイブリドーマ技術によって作製されたヒト抗体もまたLi et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)に記載されている。さらなる方法としては、例えば、米国特許第7189826号（ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトIgM抗体の生産を記載している）に記載されているものが含まれる。ヒトハイブリドーマ技術（Trimoma technology）もまた、Vollmers et al. *Histology and Histopa*

50

thology 20(3):927-937 (2005)およびVollmers et al. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 27(3):185-91 (2005)に記載されている。ヒト抗体はまた、ヒト由来ファージディスプレイライブラリーから選択されるFvクローン可変ドメイン配列を単離することによって作製することもできる。このような可変ドメイン配列は、次に、所望のヒト定常ドメインと組み合わせることができる。抗体ライブラリーからヒト抗体を選択するための技術は以下に記載する。

【0400】

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、所望の1または複数の活性を有する抗体に関する*in vitro*方法および／またはスクリーニングコンビナトリアルライブラリーにより単離されたヒト抗体である。好適な例としては、限定されるものではないが、ファージディスプレイ（CAT、Morphosys、Dyax、Biosite/Medarex、Xoma、Symphogen、Alexion（旧称Proliferon）、Affimed）、リボソームディスプレイ（CAT）、酵母に基づくプラットフォーム（Adimab）などが挙げられる。特定のファージディスプレイ法では、VHおよびVL遺伝子のレパートリーは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって個別にクローニングされ、ファージライブラリーにおいてランダムに再組合せされ、次に、これをWinter et al. Ann. Rev. Immunol. 12: 433-455 (1994)に記載されるように抗原結合ファージに関してスクリーニングすることができる。例えば、ファージディスプレイライブラリーを作製し、このようなライブラリーを所望の結合特徴を有する抗体に関してスクリーニングするための様々な方法が当技術分野で公知である。また、Sidhu et al. J. Mol. Biol. 338(2): 299-310, 2004; Lee et al. J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093, 2004; Fellouse Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004);およびLee et al. J. Immunol. Methods 284(-2):119-132 (2004)も参照のこと。ファージは一般に、抗体フラグメントを一本鎖Fv (scFv) フラグメントとしてまたはFabフラグメントとして提示する。免疫した供給源からのライブラリーは、ハイブリドーマを構築する必要なく、免疫原に対する高親和性抗体を提供する。あるいは、ナイーブレパートリーをクローン化して（例えば、ヒトから）、Griffiths et al. EMBO J. 12: 725-734 (1993)に記載されているように、免疫誘導なく、広範囲の非自己およびまた自己抗原に対する抗体の単一供給源を提供することができる。最後に、ナイーブラライブラリーはまた、Hoogenboom et al. J. Mol. Biol., 227: 381-388, 1992に記載されているように、幹細胞由来の非再配列V遺伝子セグメントから、可変性の高いHVR3領域をコードし、*in vitro*で再配列を達成するためのランダム配列を含むPCRプライマーを用いてクローニングすることにより、合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリーを記載している特許公報としては、例えば、米国特許第5750373号、および米国特許公報第2007/0292936号および同第2009/0002360号が挙げられる。ヒト抗体ライブラリーから単離された抗体は、本明細書では、ヒト抗体またはヒト抗体フラグメントと見なされる。

【0401】

(5) Fc領域を含む定常領域

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、Fcを含む。いくつかの実施形態では、Fcは、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、および／またはIgG4アイソタイプである。いくつかの実施形態では、抗体は、IgGクラス、IgMクラス、またはIgAクラスのものである。

【0402】

本明細書で提供される抗体のいずれかの特定の実施形態では、抗体は、IgG2アイソタイプを有する。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトIgG2定常領域を含む。いくつかの実施形態では、ヒトIgG2定常領域は、Fc領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、阻害性Fc受容体と結合する。特定の実施形態では、阻害性Fc受容体は、阻害性Fc-γ受容体IIB (FcγIIB) である。

【0403】

本明細書で提供される抗体のいずれかの特定の実施形態では、抗体は、IgG1アイソタイプを有する。いくつかの実施形態では、抗体は、マウスIgG1定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトIgG1定常領域を含む。いくつかの実施形態では、ヒトIgG1定常領域は、Fc領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、阻害性Fc受容体と結合する。特定の実施形態では、阻害性Fc受容体は、阻害性Fc-γ受容体IIB（FcγIIB）である。

【0404】

本明細書で提供される抗体のいずれかの特定の実施形態では、抗体は、IgG4アイソタイプを有する。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトIgG4定常領域を含む。いくつかの実施形態では、ヒトIgG4定常領域は、Fc領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、阻害性Fc受容体と結合する。特定の実施形態では、阻害性Fc受容体は、阻害性Fc-γ受容体IIB（FcγIIB）である。

【0405】

本明細書で提供される抗体のいずれかの特定の実施形態では、抗体は、ハイブリッドIgG2/4アイソタイプを有する。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトIgG2のEUナンバリングによるアミノ酸118～260およびヒトIgG4のEUナンバリングによるアミノ酸261～447（WO1997/11971；WO2007/106585）を含むアミノ酸配列を含む。

【0406】

いくつかの実施形態では、Fc領域は、アミノ酸置換を含まないFc領域を含む対応する抗体に比べて、補体を活性化することなくクラスター化を増大させる。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体が特異的に結合する標的の1以上の活性を誘導する。いくつかの実施形態では、抗体は、ソルチリンに結合する。

【0407】

エフェクター機能を変更するように、および／または抗体の血清半減期を延長するように本開示の抗ソルチリン抗体を改変することが望まれる場合もある。例えば、FcγRI、FcγRII、および／またはFcγRIIIなどの特定のFc受容体に対する結合親和性を除去または低減して抗体依存性細胞媒介性細胞傷害を低減するように、定常領域のFc受容体結合部位を改変する、または変異させてもよい。いくつかの実施形態では、エフェクター機能は、抗体のFc領域（例えば、IgGのCH2ドメイン内の）のN-グリコシル化を除去することにより損なわれる。いくつかの実施形態では、エフェクター機能は、WO99/58572およびArmour et al. Molecular Immunology 40: 585-593 (2003); Reddy et al. J. Immunology 164:1925-1933 (2000)に記載されているように、ヒトIgGの233～236、297、および／または327～331などの領域を改変することにより損なわれる。他の実施形態では、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害および抗体依存性細胞貪食を含む体液性応答を活性化することなく、隣接細胞上のソルチリン抗体のクラスター化を増大させるために、ITIM含有FcγRIIb（CD32b）に対する結合選択性を増大させるようにエフェクター機能を改変するために、本開示の抗ソルチリン抗体を改変することも望ましい場合がある。

【0408】

抗体の血清半減期を延長するために、例えば米国特許第5739277号に記載されるように、抗体（特に、抗体フラグメント）にサルベージ受容体結合エピトープを組み込むことができる。本明細書で使用する場合、「サルベージ受容体結合エピトープ」という用語は、IgG分子のin vivo血清半減期の延長を担うIgG分子（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4）のFc領域のエピトープを指す。

【0409】

(6) 多重特異性抗体

多重特異性抗体は、同じまたは別のポリペプチド（例えば、本開示の1以上のソルチリンポリペプチド）のものを含む少なくとも2つの異なるエピトープに対して結合特異性を

10

20

30

40

50

有する抗体である。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、二重特異性抗体であり得る。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、三重特異性抗体であり得る。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、四重特異性抗体であり得る。このような抗体は、全長抗体または抗体フラグメントに由来し得る（例えば、 $F(ab')_2$ 二重特異性抗体）。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、ソルチリン上の第1の部位に結合する第1の抗原結合領域を含み、かつ、ソルチリン上の第2の部位に結合する第2の抗原結合領域を含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、ソルチリンに結合する第1の抗原結合領域および第2のポリペプチドに結合する第2の抗原結合領域を含む。

【0410】

本明細書では、第1の抗原結合領域を含み、第1の抗原結合領域が、ソルチリンに結合する本明細書に記載の抗体の6つのHVRを含み、第2の抗原結合領域が第2のポリペプチドに結合する、多重特異性抗体が提供される。いくつかの実施形態では、第1の抗原結合領域は、本明細書に記載の抗体の V_H または V_L を含む。

【0411】

多重特異性抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、第2のポリペプチドは、(a) 血液脳関門をわたる輸送を促進する抗原；(b) トランスフェリン受容体 (TR)、インスリン受容体 (HIR)、インスリン様成長因子受容体 (IGFR)、低比重リポタンパク質受容体関連タンパク質1および2 (LPR-1および2)、ジフテリア毒素受容体、CRM197、ラマシングルドメイン抗体、TMM30 (A)、タンパク質導入ドメイン、TAT、Syn-B、ペネトラチン、ポリアルギニンペプチド、angiopепепチド、およびANG1005から選択される血液脳関門をわたる輸送を促進する抗原；(c) アミロイド β 、オリゴマーアミロイド β 、アミロイド β 斑、アミロイドタンパク前駆体またはそのフラグメント、タウ、IAPP、 α -シヌクレイン、TDP-43、FUSタンパク質、C9orf72 (第9染色体オープンリーディングフレーム72)、c9RANタンパク質、プリオンタンパク質、PrPSc、ハンチンチン、カルシトニン、スーパーオキシドジスムターゼ、アタキシン、アタキシン1、アタキシン2、アタキシン3、アタキシン7、アタキシン8、アタキシン10、レビー小体、心房性ナトリウム利尿因子、膵島アミロイドポリペプチド、インスリン、アポリポタンパク質AI、血清アミロイドA、メディン、プロラクチン、トランスサイレチン、リゾチーム、 β 2ミクログロブリン、ゲルゾリン、ケラトエピセリン、シスタチン、免疫グロブリン軽鎖AL、S-IBMタンパク質、リピート関連非ATG (RAN) 翻訳産物、ジペプチドリピート (DPR) ペプチド、グリシン-アラニン (GA) リピートペプチド、グリシン-プロリン (GP) リピートペプチド、グリシン-アルギニン (GR) リピートペプチド、プロリン-アラニン (PA) リピートペプチド、ユビキチン、およびプロリン-アルギニン (PR) リピートペプチドから選択される病因タンパク質；(d) 免疫細胞上で発現するリガンドおよび／またはタンパク質、これらのリガンドおよび／またはタンパク質は、CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137 / 4-1BB、CD27、GITR、PD-L1、CTLA-4、PD-L2、PD-1、B7-H3、B7-H4、HVEM、BTLA、KIR、GAL9、TIM3、A2AR、LAG-3、およびホスファチジルセリンから選択される；ならびに／または(e) 1以上の腫瘍細胞上で発現するタンパク質、脂質、多糖、または糖脂質；ならびにそれらの任意の組合せである。

【0412】

血液脳関門をわたる輸送を促進する多くの抗原が当技術分野で公知である（例えば、G abathuler R. Neurobiol. Dis. 37:48-57 (2010)を参照のこと）。このような第2の抗原としては、限定するものではないが、トランスフェリン受容体 (TR)、インスリン受容体 (HIR)、インスリン様成長因子受容体 (IGFR)、低比重リポタンパク質受容体関連タンパク質1および2 (LPR-1および2)、CRM197 (ジフテリア毒素の非毒性突然変異) を含むジフテリア毒素受容体、TMM30 (A) (フリッパーゼ) などのラマシングルドメイン抗体、TATなどのタンパク質導入ドメイン、Syn-B、またはペネトラチン、ポリアルギニンまたは一般に正電荷を有するペプチド、ANG

10

20

30

40

50

1005（例えば、Gabathuler, 2010を参照のこと）などのAngiopепепチド、および血液脳関門内皮細胞に存在量の多い他の細胞表面タンパク質（例えば、Dane man et al. PLoS One 5(10):e13741 (2010)を参照のこと）が挙げられる。

【0413】

多価抗体は、ソルチリン抗原ならびに限定するものではないが、Aβペプチド抗原；α-シヌクレインタンパク質抗原；タウタンパク質抗原；TDP-43タンパク質抗原；プリオンタンパク質抗原；ハンチンチンタンパク質抗原；グリシン-アラニン（GA）、グリシン-プロリン（GP）、グリシン-アルギニン（GR）、プロリン-アラニン（PA）、またはプロリン-アルギニン（PR）から構成されるジペプチドリピート（DPRペプチド）を含むRAN翻訳産物抗原；インスリン受容体；インスリン様成長因子受容体；トランスフェリン受容体；または血液脳関門をわたる抗体移行を促進する他のいずれかの抗原などのさらなる抗原を認識し得る。いくつかの実施形態では、第2の抗原はトランスフェリンである。いくつかの実施形態では、第2の抗原はタウである。いくつかの実施形態では、第2の抗原はAβである。いくつかの実施形態では、第2の抗原はTREM2である。いくつかの実施形態では、第2の抗原はα-シヌクレインである。

10

【0414】

多価抗体は、少なくとも1つのポリペプチド鎖（好ましくは、2つのポリペプチド鎖）を含み、この1または複数のポリペプチド鎖は、2つ以上の可変ドメインを含む。例えば、この1または複数のポリペプチド鎖は、VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fcを含み得、VD1は第1の可変ドメインであり、VD2は第2の可変ドメインであり、FcはFc領域の1つのポリペプチド鎖であり、X1およびX2はアミノ酸またはポリペプチドを表し、nは0または1である。同様に、この1または複数のポリペプチド鎖は、V_H-C_H1-フレキシブルリンカー-V_H-C_H1-Fc領域鎖；またはV_H-C_H1-V_H-C_H1-Fc領域鎖を含み得る。本明細書において、多価抗体は好ましくは、少なくとも2つ（好ましくは、4つ）の軽鎖可変ドメインポリペプチドをさらに含む。本明細書において、多価抗体は、例えば、約2つ～約8つの軽鎖可変ドメインポリペプチドを含み得る。本明細書で企図される軽鎖可変ドメインポリペプチドは、軽鎖可変ドメインを含み、場合により、CLドメインをさらに含む。

20

【0415】

多重特異性抗体を作製するための技術としては、限定されるものではないが、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組換え共発現（Milstein and Cuel lo Nature 305: 537 (1983)、WO93/08829、およびTraunecker et al. EMBO J. 10:3655 (1991)を参照のこと）、および「ノブ・イン・ホール」操作（例えば、米国特許第5731168号を参照のこと）が挙げられる。WO2013/026833（CrossMab）も参照のこと。多重多特異性抗体はまた、抗体Fc-ヘテロ二量体分子を作製するための静電ステアリング効果の操作（WO2009/089004A1）；2つ以上の抗体の架橋（例えば、米国特許第4676980号を参照のこと）；ロイシンの使用；二重特異性抗体フラグメントを作製するための「ダイアボディ」技術の使用（例えば、Hollinger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)を参照のこと）；一本鎖Fv（scFv）二量体の使用（例えば、Gruber et al. J. Immunol. 152:5368 (1994)を参照のこと）；および例えばTutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)に記載されているような三重特異性抗体の作製により作製することもできる。

30

40

【0416】

「オクトパス抗体」を含む3つ以上の機能的抗原結合部位を有する操作抗体も本明細書に含まれる（例えば、US2006/0025576を参照のこと）。本明細書において、抗体はまた、複数のソルチリン抗原に結合する抗原結合部位を含む「二重作用Fab」または「DAF」（例えばUS2008/0069820を参照のこと）も含む。

【0417】

(7) 安定性が改善された抗体

50

また、製造、保存、および *in vivo* 投与中の安定性を改善するための本開示の抗ソルチリン抗体、またはその抗体フラグメントのアミノ酸配列改変も企図される。例えば、限定するものではないが、酸化および脱アミド化を含む複数の経路を介した本開示の抗体または抗体フラグメントの分解を低減することが望ましい場合がある。抗体または抗体フラグメントのアミノ酸配列変異体は、抗体または抗体フラグメントをコードする核酸への適当なヌクレオチド変異の導入またはペプチド合成により作出される。このような改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失および／または挿入および／または置換が挙げられる。最終構築物が所望の特徴（すなわち、分解感受性の低減）を有する限り、最終構築物を得るために欠失、挿入、および置換のいずれの組合せを行ってもよい。

10

【0418】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体のHVR-L1領域のアスパラギン(N33)部位は、脱アミド化による分解に感受性があり得る。特定の実施形態では、S-60-15(配列番号8)のHVR-L1領域のアスパラギン(N33)部位は、脱アミド化に感受性があり得る。脱アミド化されると、S-60-15のHVR-L1領域のアスパラギン(N33)部位はAsnからAsp/IsoAspへと変化する。特定の実施形態では、S-60-15のHVR-L1領域のアスパラギン(N33)部位を、脱アミド化を防止または低減するように置換することができる。HVR-L1領域のアスパラギン(N33)部位にアミノ酸置換を有するS-60-15の非限定例としてのアミノ酸配列変異体には、S-60-15.1[N33T]、S-60-15.2[N33S]、S-60-15.3[N33G]、S-60-15.4[N33R]、S-60-15.5[N33D]、S-60-15.6[N33H]、S-60-15.7[N33K]、S-60-15.8[N33Q]、S-60-15.9[N33Y]、S-60-15.10[N33E]、S-60-15.11[N33W]、S-60-15.12[N33F]、S-60-15.13[N33I]、S-60-15.14[N33V]、S-60-15.15[N33A]、S-60-15.16[N33M]、またはS-60-15.17[N33L]が含まれる。

20

【0419】

(8) 抗体変異体

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体のアミノ酸配列変異体が企図される。例えば、抗体の結合親和性および／または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。

30

【0420】

(i) 置換、挿入、および欠失変異体

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、1以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体が提供される。抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体をコードするヌクレオチド配列への適当な変異の導入またはペプチド合成により作出され得る。このような改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失および／または挿入および／または置換が挙げられる。

40

【0421】

50

表 A: アミノ酸置換

元の残基	例示的置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; ノルロイシン	Leu

10

20

30

【 0 4 2 2 】

抗体の生物学的特性の実質的な改変は、（a）置換部位のポリペプチド骨格の構造、例えばシートもしくはらせんコンフォメーション、（b）標的部位における分子の電荷もしくは疎水性、または（c）側鎖の嵩を維持する効果が有意に異なる置換を選択することにより達成される。天然残基は、共通の側鎖特性に基づいてグループに分けられる：

- （1）疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- （2）中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- （3）酸性：Asp、Glu；
- （4）塩基性：His、Lys、Arg；
- （5）鎖の配向に影響を及ぼす残基：Gly、Pro；および
- （6）芳香族：Trp、Tyr、Phe。

40

【 0 4 2 3 】

例えば、非保存的置換は、これらのクラスの1つのメンバーと、別のクラスのメンバーの交換を含み得る。このような置換残基は、例えば、非ヒト抗体と相同のヒト抗体の領域、または分子の非相同領域に導入することができる。

【 0 4 2 4 】

特定の実施形態によれば、本明細書に記載のポリペプチドまたは抗体を変化させる際に、アミノ酸の疎水性指数を考慮することができる。各アミノ酸は、その疎水性および電荷特性に基づいて、疎水性指数が割り当てられている。すわなち、イソロイシン（+4.5）；バリン（+4.2）；ロイシン（+3.8）；フェニルアラニン（+2.8）；シス

50

テイン／シスチン (+2.5) ; メチオニン (+1.9) ; アラニン (+1.8) ; グリシン (-0.4) ; トレオニン (-0.7) ; セリン (-0.8) ; トリプトファン (-0.9) ; チロシン (-1.3) ; プロリン (-1.6) ; ヒスチジン (-3.2) ; グルタミン酸 (-3.5) ; グルタミン (-3.5) ; アスパラギン酸 (-3.5) ; アスパラギン (-3.5) ; リシン (-3.9) ; およびアルギニン (-4.5) である。

【0425】

タンパク質に相互作用性の生物学的機能を付与する際の疎水性アミノ酸指数の重要性は当技術分野で理解されている。Kyte et al. J. Mol. Biol., 157:105-131 (1982)。特定のアミノ酸を、類似の疎水性指数またはスコアを有する他のアミノ酸で置換しても、類似の生物学的活性をなお保持できることが知られている。疎水性指数に基づいて変更を行う際に、特定の実施形態では、疎水性指数が±2以内のアミノ酸の置換が含まれる。特定の実施形態では、±1以内のものが含まれ、特定の実施形態では、±0.5以内のものが含まれる。

10

【0426】

当技術分野では、同種のアミノ酸の置換は、特に、それによって作製される生物学的に機能的なタンパク質またはペプチドが、本場合のように、免疫学的実施形態における使用を意図される場合、親水性に基づいて効果的になされ得ることもまた理解される。特定の実施形態では、隣接するアミノ酸の親水性によって支配されるタンパク質の最大局所平均親水性は、その免疫原性および抗原性、すなわちタンパク質の生物学的特性と相関する。

20

【0427】

以下の親水性値がこれらのアミノ酸残基に割り当てられている：アルギニン (+3.0) ; リシン (+3.0 ± 1) ; アスパラギン酸 (+3.0 ± 1) ; グルタミン酸 (+3.0 ± 1) ; セリン (+0.3) ; アスパラギン (+0.2) ; グルタミン (+0.2) ; グリシン (0) ; トレオニン (-0.4) ; プロリン (-0.5 ± 1) ; アラニン (-0.5) ; ヒスチジン (-0.5) ; システイン (-1.0) ; メチオニン (-1.3) ; バリン (-1.5) ; ロイシン (-1.8) ; イソロイシン (-1.8) ; チロシン (-2.3) ; フェニルアラニン (-2.5) およびトリプトファン (-3.4)。類似の親水性値に基づいて変更を行う場合、特定の実施形態では、親水性値が±2以内のアミノ酸の置換が含まれ、特定の実施形態では、±1以内のアミノ酸の置換が含まれ、特定の実施形態では、±0.5以内のアミノ酸の置換が含まれる。親水性に基づいて一次アミノ酸配列からエピトープを同定することもできる。これらの領域は「エピトープコア領域」とも呼ばれる。

30

【0428】

特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、そのような変更が抗体の抗原結合能を実質的に低減しない限り、1以上のHVR内に存在してもよい。例えば、結合親和性を実質的に低減しない保存的変更（例えば、本明細書で提供されるような保存的置換）が複数のHVRに行える。このような変更は、例えば、HVR内の抗原接触残基の外側であってもよい。上記に提供される変異体VHおよびVL配列の特定の実施形態では、各HVRは変化していないか、または1、2もしくは3個以下のアミノ酸置換しか含まない。

40

【0429】

アミノ酸配列の挿入には、長さが1残基から100残基以上を含むポリペプチドまでの範囲のアミノ末端および／またはカルボキシル末端の融合体、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が含まれる。抗体分子の他の挿入変異体としては、抗体のN末端もしくはC末端と酵素（例えばADEPT用）または抗体の血清半減期を延長するポリペプチドとの融合体がある。

【0430】

分子の酸化安定性を向上させ、異常な架橋を防ぐために、抗体の適切なコンフォメーションの維持に関与しないいずれのシステイン残基も、一般にはセリンで置換することがで

50

きる。逆に、抗体の安定性を向上させるために（特に、抗体がFvフラグメントなどの抗体フラグメントである場合）、システイン結合を付加してもよい。

【0431】

（ii）グリコシル化変異体

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または低下させるために変更される。抗体へのグリコシル化部位の付加または削除は、1以上のグリコシル化部位が作出または除去されるようにアミノ酸配列を変更することによって好都合に達成され得る。

【0432】

抗体のグリコシル化は一般にN結合またはO結合である。N結合とは、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の付着を指す。トリペプチド配列、アスパラギン-X-セリンおよびアスパラギン-X-トレオニン（ここで、Xはプロリン以外の任意のアミノ酸である）は、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素的付着のための認識配列である。よって、ポリペプチドにこれらのトリペプチド配列のいずれかが存在すると、潜在的電位グリコシル化部位が作出される。O結合グリコシル化とは、ヒドロキシアミノ酸、5-ヒドロキシプロリンまたは5-ヒドロキシリシンも使用可能であるが、最も一般的にはセリンまたはトレオニンへの糖鎖N-アセチルガラクトサミン(N-acetyl galactosamine)、ガラクトース、またはキシロースの1つの付着を指す。

【0433】

抗体へのグリコシル化部位の付加は、上記のトリペプチド配列のうち1以上を含むようにアミノ酸配列を変更することにより好都合に達成される（N結合グリコシル化部位の場合）。変更はまた、元の抗体の配列に1以上のセリンまたはトレオニン残基を付加するか、または1以上のセリンまたはトレオニン残基で置換することにより作出することもできる（O結合グリコシル化部位の場合）。

【0434】

抗体がFc領域を含む場合、そこに付着している糖鎖は変更されてもよい。哺乳動物細胞によって産生される天然抗体は一般に、Fc領域のCH2ドメインのKabatナンバリングに従ってAsn297にN結合で一般に付着している分岐型の二分枝オリゴ糖を含む。オリゴ糖は、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）、ガラクトース、およびシアル酸などの様々な糖鎖、ならびに二分枝オリゴ糖構造の「ステム」のGlcNAcに付着したフコースを含み得る。いくつかの実施形態では、特定の改善された特性を有する抗体変異体を作成するために、本発明の抗体中のオリゴ糖の修飾がなされ得る。

【0435】

1つの実施形態では、Fc領域に（直接または間接的に）付着しているフコースを欠く糖鎖構造を有する抗体変異体が提供される。例えば、米国特許公開第2003/0157108号および同第2004/0093621号を参照のこと。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体変異体に関する刊行物の例としては、US2003/0157108；US2003/0115614；US2002/0164328；US2004/0093621；US2004/0132140；US2004/0110704；US2004/0110282；US2004/0109865；Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249(2004)；Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614(2004)が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が欠損しているLed3 CHO細胞（Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545(1986)；US2003/0157108）、およびα-1,6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウトCHO細胞（例えば、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614(2004)およびKanda et al. Biotechnol. Bioeng. 94(4):680-688(2006)を参照のこと）などのノックアウト細胞株が挙げられる。

【0436】

(i i i) 改変定常領域

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体 F c は、1 以上の改変を含む。いくつかの実施形態では、例えば 1 以上の改変を含む抗体 F c は、F c γ 受容体に結合することができる。

【 0 4 3 7 】

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、改変抗体 F c は I g G 1 改変 F c である。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、1 以上の改変を含む。例えば、いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、1 以上のアミノ酸置換（例えば同じアイソタイプの野生型 F c 領域に比べて）を含む。いくつかの実施形態では、1 以上のアミノ酸置換は、N 2 9 7 A (Bolt S et al. (1993) Eur J Immunol 23:403-411)、D 2 6 5 A (Shields et al. (2001) R. J. Biol. Chem. 276, 6591-6604)、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A (Hutchins et al. (1995) Proc Natl Acad Sci USA, 92:11980-11984; Alegre et al., (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu et al., (2000) Cell Immunol, 200:16-26)、G 2 3 7 A (Alegre et al. (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu et al. (2000) Cell Immunol, 200:16-26)、C 2 2 6 S、C 2 2 9 S、E 2 3 3 P、L 2 3 4 V、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E (McEarchern et al., (2007) Blood, 109:1185-1192)、P 3 3 1 S (Sazinsky et al., (2008) Proc Natl Acad Sci USA 2008, 105:20167-20172)、S 2 6 7 E、L 3 2 8 F、A 3 3 0 L、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、および／または T 2 5 6 E から選択され、ここで、アミノ酸位置は E U ナンバリング規則に従う。本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は I g G 1 アイソタイプであり、F c 領域は、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、および P 3 3 1 S の位置にアミノ酸置換を含み、前記残基の位置のナンバリングは E U ナンバリングに従う。

【 0 4 3 8 】

I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる N 2 9 7 A 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる D 2 6 5 A および N 2 9 7 A 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる D 2 7 0 A 変異を含む。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる L 2 3 4 A および L 2 3 5 A 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる L 2 3 4 A および G 2 3 7 A 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる L 2 3 4 A、L 2 3 5 A および G 2 3 7 A 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる P 2 3 8 D、L 3 2 8 E、E 2 3 3、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G および A 3 3 0 R 変異のうち 1 以上（全部を含む）を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる S 2 6 7 E / L 3 2 8 F 変異のうち 1 以上を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる P 2 3 8 D、L 3 2 8 E、E 2 3 3 D、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G および A 3 3 0 R 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる P 2 3 8 D、L 3 2 8 E、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G および A 3 3 0 R 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる P 2 3 8 D、S 2 6 7 E、L 3 2 8 E、E 2 3 3 D、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G および A 3 3 0 R 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる C 2 2 6 S、C 2 2 9 S、E 2 3 3 P、L 2 3 4 V、および L 2 3 5 A 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、および P 3 3 1 S 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では

、F c は、E U ナンバリングによる S 2 6 7 E および L 3 2 8 F 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる S 2 6 7 E 変異を含む。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、I g G 1 の定常重鎖 1 (C H 1) およびヒンジ領域の、κ 軽鎖を伴う I g G 2 の C H 1 およびヒンジ領域 (E U ナンバリングに従い I g G 2 のアミノ酸 1 1 8 ~ 2 3 0) での置換を含む。

【0439】

I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、2 つ以上のアミノ酸置換を含まない F c 領域を有する対応する抗体に比べて、補体を活性化することなく抗体のクラスター化を増加させる 2 つ以上のアミノ酸置換を含む。よって、I g G 1 改変 F c を含む抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は F c 領域を含み、その抗体は、E U ナンバリングにより、E 4 3 0 G 位のアミノ酸置換および F c 領域の、L 2 3 4 F、L 2 3 5 A、L 2 3 5 E、S 2 6 7 E、K 3 2 2 A、L 3 2 8 F、A 3 3 0 S、P 3 3 1 S、およびそれらの任意の組合せから選択される残基位置の 1 以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、L 2 4 3 A、L 2 3 5 A、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G および K 3 2 2 A 位のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、A 3 3 0 S、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、K 3 2 2 A、A 3 3 0 S、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、K 3 2 2 A、および A 3 3 0 S 位のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、K 3 2 2 A、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。

【0440】

I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、補体の活性化を排除するために、A 3 3 0 L 変異 (Lazar et al. Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010 (2006))、または E U ナンバリング規則 L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、および／または P 3 3 1 S 変異 (Sazinsky et al. Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172 (2008)) のうち 1 以上をさらに含み得る。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる A 3 3 0 L、A 3 3 0 S、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、および／または P 3 3 1 S のうち 1 以上をさらに含み得る。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、ヒト血清中での抗体半減期を延長するために 1 以上の変異 (例えば、E U ナンバリング規則による M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、および T 2 5 6 E 変異のうち 1 以上 (全部を含む)) をさらに含み得る。I g G 1 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、I g G 1 改変 F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、E 4 3 0 S、E 4 3 0 F、E 4 3 0 T、E 3 4 5 K、E 3 4 5 Q、E 3 4 5 R、E 3 4 5 Y、S 4 4 0 Y、および／または S 4 4 0 W のうち 1 以上をさらに含み得る。

【0441】

本開示の他の側面は、改変定常領域 (すなわち、F c 領域) を有する抗体に関する。標的とされる受容体を活性化するために F c g R 受容体への結合に依存する抗体は、F c g R 結合を排除するように操作された場合、そのアゴニスト活性を喪失する可能性がある (例えば、ilson et al. Cancer Cell 19:101-113 (2011); Armour et al. Immunology 40:585-593 (2003); および White et al. Cancer Cell 27:138-148 (2015) を参照のこと)。従って、適正なエピトープ特異性を有する本開示の抗ソルチリン抗体は、抗体がヒト I g G 2 アイソタイプ (C H 1 およびヒンジ領域) 由来の F c ドメインもしくは阻害性 F c g R I I B 受容体と優先的に結合し得る別のタイプの F c ドメイン、

またはその変形形態を有する場合、有害作用を最小として、標的抗原を活性化することができると思われる。

【0442】

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、改変抗体Fcは、IgG2改変Fcである。いくつかの実施形態では、IgG2改変Fcは、1以上の改変を含む。例えば、いくつかの実施形態では、IgG2改変Fcは、1以上のアミノ酸置換（例えば、同じアイソタイプの野生型Fc領域に比べて）を含む。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、1以上のアミノ酸置換は、EUナンバリング規則によるV234A(Alegre et al. Transplantation 57:1537-1543 (1994); Xu et al. Cell Immunol, 200:16-26 (2000)); G237A ((Cole et al. Transplantation, 68:563-571 (1999); H268Q、V309L、A330S、P331S (US 2007/0148167; Armour et al. Eur J Immunol 29: 2613-2624(1999); Armour et al. The Haematology Journal 1(Suppl.1):27(2000); Armour et al. The Haematology Journal 1(Suppl.1):27(2000))、C219S、および／またはC220S(White et al. Cancer Cell 27, 138-148 (2015)); S267E、L328F(Chu et al. Mol Immunol, 45:3926-3933(2008)); およびM252Y、S254T、および／またはT256E

から選択される。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、Fcは、EUナンバリングによるV234AおよびG237A位のアミノ酸置換を含む。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、Fcは、EUナンバリングによるC219SまたはC220S位のアミノ酸置換を含む。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、Fcは、EUナンバリングによるA330SおよびP331S位のアミノ酸置換を含む。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、Fcは、EUナンバリングによるS267EおよびL328F位のアミノ酸置換を含む。

【0443】

IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、Fcは、EUナンバリング規則によるC127Sアミノ酸置換(White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138-148; Lightle et al. Protein Sci. 19:753-762 (2010); およびWO 2008/079246)を含む。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、EUナンバリング規則によるC214Sアミノ酸置換(White et al. Cancer Cell 27:138-148 (2015); Lightle et al. Protein Sci. 19:753-762 (2010); およびWO 2008/079246)を含むκ軽鎖定常ドメインを有するIgG2アイソタイプを有する。

【0444】

IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、Fcは、EUナンバリング規則によるC220Sアミノ酸置換を含む。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、EUナンバリング規則によるC214Sアミノ酸置換を含むκ軽鎖定常ドメインを有するIgG2アイソタイプを有する。

【0445】

IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、Fcは、EUナンバリング規則によるC219Sアミノ酸置換を含む。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、EUナンバリング規則によるC214Sアミノ酸置換を含むκ軽鎖定常ドメインを有するIgG2アイソタイプを有する。

【0446】

IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、Fcは、IgG2アイソタイプ重鎖定常ドメイン1(CH1)およびヒンジ領域を含む(White et al. Cancer Cell 27:138-148 (2015))。IgG2改変Fcのいずれかの特定の実施形態では、IgG2アイソタイプCH1およびヒンジ領域は、EUナンバリングによる118~230のアミノ酸配列を含む。IgG2改変Fcのいずれかのいくつかの実施形態では、抗体Fc領域は、EUナンバリング規則によるS267Eアミノ酸置換、L328Fアミノ酸置換、も

しくはその両方、および／またはN 2 9 7 AまたはN 2 9 7 Qアミノ酸置換を含む。

【0 4 4 7】

I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、E 4 3 0 S、E 4 3 0 F、E 4 3 0 T、E 3 4 5 K、E 3 4 5 Q、E 3 4 5 R、E 3 4 5 Y、S 4 4 0 Y、および S 4 4 0 W 位の 1 以上のアミノ酸置換をさらに含む。I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、ヒト血清中での抗体半減期を延長するための 1 以上の変異（例えば、E U ナンバリング規則）による M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、および T 2 5 6 E 変異の 1 以上（全部を含む）をさらに含み得る。I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、A 3 3 0 S および P 3 3 1 S 変異をさらに含み得る。

10

【0 4 4 8】

I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、I g G 2 / 4 ハイブリッド F c である。いくつかの実施形態では、I g G 2 / 4 ハイブリッド F c は、I g G 2 アミノ酸 1 1 8 ~ 2 6 0 および I g G 4 アミノ酸 2 6 1 ~ 4 4 7 を含む。I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる H 2 6 8 Q、V 3 0 9 L、A 3 3 0 S、および P 3 3 1 S 位の 1 以上のアミノ酸置換を含む。

【0 4 4 9】

I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる A 3 3 0 L、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、または P 3 3 1 S；およびそれらの任意の組合せから選択される 1 以上の付加的アミノ酸置換を含む。

20

【0 4 5 0】

I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかの特定の実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる C 1 2 7 S、L 2 3 4 A、L 2 3 4 F、L 2 3 5 A、L 2 3 5 E、S 2 6 7 E、K 3 2 2 A、L 3 2 8 F、A 3 3 0 S、P 3 3 1 S、E 3 4 5 R、E 4 3 0 G、S 4 4 0 Y、およびそれらの任意の組合せから選択される残基位置の 1 以上のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、L 2 4 3 A、L 2 3 5 A、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G および K 3 2 2 A 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、A 3 3 0 S、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、K 3 2 2 A、A 3 3 0 S、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、K 3 2 2 A、および A 3 3 0 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、K 3 2 2 A、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる S 2 6 7 E および L 3 2 8 F 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる C 1 2 7 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 1 および／または I g G 2 改変 F c のいずれかのいくつかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 3 4 5 R、E 4 3 0 G および S 4 4 0 Y 位のアミノ酸置換を含む。

30

40

【0 4 5 1】

本明細書で提供される抗体のいずれかのいくつかの実施形態では、改変抗体 F c は、I g G 4 改変 F c である。いくつかの実施形態では、I g G 4 改変 F c は、1 以上の改変を含む。例えば、いくつかの実施形態では、I g G 4 改変 F c は、1 以上のアミノ酸置換（

50

例えば、同じアイソタイプの野生型 F c 領域に比べて)を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、1 以上のアミノ酸置換は、E U ナンバリング規則による L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、S 2 2 9 P、L 2 3 6 E (Reddy et al. J Immunol 164:1925-1933 (2000))、S 2 6 7 E、E 3 1 8 A、L 3 2 8 F、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、および／または T 2 5 6 E から選択される。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリング規則による L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、および E 3 1 8 A アミノ酸置換をさらに含み得る。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリング規則による S 2 2 8 P および L 2 3 5 E アミノ酸置換をさらに含み得る。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、I g G 4 改変 F c は、E U ナンバリング規則による S 2 6 7 E および L 3 2 8 F アミノ酸置換をさらに含み得る。

10

【0452】

I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、I g G 4 改変 F c は、E U ナンバリング規則による S 2 2 8 P 変異 (Angal et al. Mol Immunol. 30:105-108 (1993)) および／または抗体の安定化を高めるための (Peters et al. J Biol Chem. 287(29):245 25-33 (2012)) に記載の 1 以上の変異を含む。

【0453】

I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、I g G 4 改変 F c は、ヒト血清中での抗体半減期を延長するための 1 以上の変異 (例えば、E U ナンバリング規則による M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、および T 2 5 6 E 変異の 1 以上 (全部を含む)) をさらに含み得る。

【0454】

20

I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる L 2 3 5 E アミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの特定の実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる C 1 2 7 S、F 2 3 4 A、L 2 3 5 A、L 2 3 5 E、S 2 6 7 E、K 3 2 2 A、L 3 2 8 F、E 3 4 5 R、E 4 3 0 G、S 4 4 0 Y、およびそれらの任意の組合せから選択される残基位置の 1 以上のアミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G、L 2 4 3 A、L 2 3 5 A、および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G および P 3 3 1 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G および K 3 2 2 A 位のアミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 位のアミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c 領域は、E U ナンバリングによる E 4 3 0 G および K 3 2 2 A 位のアミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる S 2 6 7 E および L 3 2 8 F 位のアミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる C 1 2 7 S 位のアミノ酸置換を含む。I g G 4 改変 F c のいずれかの実施形態では、F c は、E U ナンバリングによる E 3 4 5 R、E 4 3 0 G および S 4 4 0 Y 位のアミノ酸置換を含む。

30

【0455】

核酸、ベクター、および宿主細胞

40

本開示の抗ソルチリン抗体は、例えば米国特許第 4 8 1 6 5 6 7 号に記載されるような組換え方法および組成物を用いて生産することができる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ソルチリン抗体のいずれかをコードするヌクレオチド配列を有する単離された核酸が提供される。このような核酸は、抗ソルチリン抗体 (例えば、抗体の軽鎖および／または重鎖) の V_L を含むアミノ酸配列および／または V_H を含むアミノ酸配列をコードし得る。いくつかの実施形態では、このような核酸を含む 1 以上のベクター (例えば、発現ベクター) が提供される。いくつかの実施形態では、このような核酸またはベクターを含む宿主細胞もまた提供される。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、(1) 抗体の V_L を含むアミノ酸配列および抗体の V_H を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または (2) 抗体の V_L を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第 1 のベクターな

50

らびに抗体のV_Hを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第2のベクターを含む（例えば、形質導入されている）。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、真核生物細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Y0、NS0、Sp20細胞）である。本開示の宿主細胞にはまた、限定するものではないが、単離された細胞、in vitro培養細胞、およびex vivo培養細胞も含む。

【0456】

本開示の抗ソルチリン抗体を作製する方法が提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、抗ソルチリン抗体をコードする核酸を含む本開示の宿主細胞を、抗体の発現に好適な条件下で培養することを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、その後、宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から回収される。

【0457】

本開示の抗ソルチリン抗体の組換え生産のために、抗ソルチリン抗体をコードする核酸を単離し、さらなるクローニングおよび／または宿主細胞での発現のために1以上のベクターに挿入する。このような核酸は、従来の手順を用いて（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより）容易に単離および配列決定することができる。

【0458】

本明細書に記載の本開示の抗ソルチリン抗体のいずれかをコードする核酸配列を含む好適なベクター、またはその細胞表面発現フラグメントもしくはポリペプチド（抗体を含む）としては、限定するものではないが、クローニングベクターおよび発現ベクターが挙げられる。好適なクローニングベクターは、標準的技術に従って構築することができ、または当技術分野で利用可能な多数のクローニングベクターから選択され得る。選択されるクローニングベクターは使用が意図される宿主細胞によって異なり得るが、有用なクローニングベクターは一般に、自己複製能を有し、特定の制限エンドヌクレアーゼに対する単一の標的を有することができ、および／またはベクターを含むクローンを選択する際に使用できるマーカーの遺伝子を保有し得る。好適な例としては、プラスミドおよび細菌ウイルス、例えば、pUC18、pUC19、Bluescript（例えば、pBS SK+）およびその誘導体、mpl8、mpl9、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、ファージDNA、ならびにpSA3およびpAT28などのシャトルベクターが挙げられる。これらのおよび他の多くのクローニングベクターは、BioRad、Stratagene、およびInvitrogenなどの商業的供給業者から入手可能である。

【0459】

抗体コードベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞としては、原核細胞または真核細胞が挙げられる。例えば、本開示の抗ソルチリン抗体は、特に、グリコシル化およびFcのエフェクター機能が必要とされない場合には、細菌で生産することができる。細菌での抗体フラグメントおよびポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第5648237号、同第5789199号、および同第5840523号を参照のこと。発現後、抗体は、可溶性画分の細菌細胞ペーストから単離することができ、さらに精製することができる。

【0460】

原核生物の他、糸状真菌または酵母などの真核微生物もまた、グリコシル化経路が「ヒト化」されて部分的にまたは完全にヒトグリコシル化パターンを有する抗体の生産をもたらす真菌株および酵母株を含む、抗体コードベクターのための好適なクローニングまたは発現宿主である（例えば、Gerngross Nat. Biotech. 22:1409-1414(2004)；およびLi et al. Nat. Biotech. 24:210-215(2006)）。

【0461】

グリコシル化抗体の発現のための好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物および脊椎動物）に由来してもよい。無脊椎動物細胞の例としては、植物および昆虫細胞が挙げられる。昆虫細胞、特にヨトウガ(Spodoptera frugiperda)細胞のトランスフェク

10

20

30

40

50

ションと併用可能な多くのバキュロウイルス株が同定されている。植物細胞培養もまた、宿主として使用することができる（例えば、トランスジェニック植物で抗体を生産するための P L A N T I B O D I E S（商標）技術を記載している米国特許第 5 9 5 9 1 7 7 号、同第 6 0 4 0 4 9 8 号、同第 6 4 2 0 5 4 8 号、同第 7 1 2 5 9 7 8 号、および同第 6 4 1 7 4 2 9 号）。

【0462】

脊椎動物細胞もまた宿主として使用可能である。例えば、懸濁液中で増殖するように適合された哺乳動物細胞株が有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例としては、S V 4 0（C O S - 7）で形質転換されたサル腎臓 C V 1 株；ヒト胎児腎臓株（例えば Graham et al. J. Gen Virol. 36:59(1977)に記載されているような 2 9 3 または 2 9 3 細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞（B H K）；マウスセルトリ細胞（例えば M a t h e r, Biol. Reprod. 23:243-251(1980)に記載されているような T M 4 細胞）；サル腎臓細胞（C V 1）；アフリカミドリザル腎臓細胞（V E R O - 7 6）；ヒト子宮頸癌細胞（H E L A）；イヌ腎臓細胞（M D C K）；バッファローラット肝臓細胞（B R L 3 A）；ヒト肺細胞（W 1 3 8）；ヒト肝臓細胞（H e p G 2）；マウス乳癌細胞（M M T 0 6 0 5 6 2）；例えば M a t h e r et al. Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68(1982)に記載されているような T R I 細胞；M R C 5 細胞；および F S 4 細胞がある。他の有用な哺乳動物宿主細胞株としては、D H F R - C H O 細胞 (U r l a u b et al. P r o c. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216(1980))を含むチャイニーズハムスター卵巣（C H O）細胞；ならびに Y 0、N S 0 および S p 2 / 0 などの骨髄腫細胞株が挙げられる。抗体生産に好適な特定の哺乳動物宿主細胞株の総説としては、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)を参照のこと。

10

20

【0463】

治療をモニタリングする方法

本明細書ではまた、本開示抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法も提供される。

【0464】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体からの血漿サンプルにおいてプログラニュリンタンパク質のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体からの脳脊髄液サンプルにおいてプログラニュリンタンパク質のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体からのサンプルのプログラニュリンタンパク質レベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。サンプル、例えば、血漿または脳脊髄液サンプル中のプログラニュリンタンパク質のレベルは、免疫ブロット法（例えば、ウエスタンブロット）、S O M A S C A N アッセイ（例えば、Candia et al.(2017) Sci Rep 7, 14248を参照のこと）、質量分析、フローサイトメトリー、および酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）などの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて測定してもよい。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に得られたサンプルにおけるプログラニュリンタンパク質のレベルが、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前に得られたサンプルにおけるプログラニュリンタンパク質のレベルに比べて増加している場合に、個体において活性であると判定される。

30

40

【0465】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体からの血清または血漿のサンプルにおいて N f L のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および後に個体からの脳脊髄液のサンプルにおいて N f L のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体からのサ

50

ンプルにおけるNfLのレベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。サンプル、例えば、血清、血漿、または脳脊髄液サンプル中のNfLのレベルは、イムノアッセイ、一分子アレイ技術（Simoa）アッセイ（例えば、Quanterix、Lexington、MAからのNF-ライトデジタルイムノアッセイキットもしくはSimoa HD-1アッセイ；またはNeurology 4-Plex Aキット、例えば、Heller et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry(2020) 91(3):263-270参照などの市販のキットを使用）、ELISA、あるいはQuanterixまたはRoche Diagnosticsからの他のアッセイの使用などの当技術分野で公知のいずれの好適な方法によって測定してもよい。いくつかの実施形態では、抗ソルチリン抗体は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受賞した後に得られたサンプルにおけるNfLのレベルが、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前に得られたサンプルにおけるNfL軽鎖のレベルに比べて低下している場合に、個体において活性である。

10

【0466】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体からの全血、血漿、またはCSFのサンプルにおいて神経変性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体からのサンプルにおいて神経変性の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。神経変性のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、NfL、タウ、および／またはリン酸化タウ（pタウ）が挙げられる。サンプル、例えば、全血、血漿、またはCSFサンプルにおける神経変性の1以上のバイオマーカーのレベルは、免疫ブロット法（例えば、ウエスタンブロット）、SOMASCANアッセイ（例えば、Candia et al.(2017) Sci Rep 7, 14248を参照のこと）、質量分析、フローサイトメトリー、およびELISAなどの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて測定してもよい。

20

【0467】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体からの全血、血漿、またはCSFのサンプルにおいてリソソーム機能の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体からのサンプルにおけるリソソーム機能の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、リソソーム機能の1以上のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、N-アセチルグルコサミンキナーゼ（NAGK）、LAMP1、またはカテプシンB（CTSB）および／もしくはカテプシンDなどの1以上のカテプシンが挙げられる。サンプル、例えば、全血、血漿、またはCSFサンプルにおけるリソソーム機能の1以上のバイオマーカーのレベルは、免疫ブロット法（例えば、ウエスタンブロット）、SOMASCANアッセイ（例えば、Candia et al.(2017) Sci Rep 7, 14248）、質量分析、フローサイトメトリー、およびELISAなどの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて測定してもよい。

30

【0468】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および後に個体からの全血、血漿、またはCSFのサンプルにおいて補体の活性化または機能の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体からのサンプルにおける補体の活性化または機能の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、補体の活性化または機能の1以上のバイオマーカーは、C1qbおよび／またはC1qcを含む。サンプル、例えば、全血、血漿、またはCSFサンプルにおける補体の活性化または機能の1以上のバイオマーカーのレベルは、免疫ブロット法（例えば、ウエスタンブロット）、SOMASCANアッセイ（例えば、Candia et al.(2017) Sci Rep 7, 14248を参照のこと）、質量分析、フローサイトメ

40

50

トリー、および E L I S A などの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて測定してもよい。

【0469】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体からの全血、血漿、または C S F のサンプルにおいてアストログリア増殖症の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体からのサンプルにおいてアストログリア増殖症の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて、個体における抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、アストログリア増殖症の1以上のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P) が挙げられる。サンプル、例えば、全血、血漿、および／または C S F サンプルにおけるアストログリア増殖症の1以上のバイオマーカー、例えば G F A P のレベルを測定するために使用可能な方法の限定されない例としては、S O M A S C A N アッセイ (例えば、Candia et al.(2017) Sci Rep 7, 14248を参照のこと)、ウエスタンブロット、質量分析 (例えば、多重反応モニタリング液体クロマトグラフィー質量分析)、フローサイトメトリー、一分子アレイに基づくアッセイ (例えば、Q u a n t e r i x による S i m o a アッセイ; 例えば、ウェブサイト: www.quanterix.com/simoa-technology/ を参照のこと)、および酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) アッセイが挙げられる。

10

【0470】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体からの全血、血漿、または C S F のサンプルにおいて神経炎症の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体からのサンプルにおける神経炎症の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて、個体において抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、神経炎症の1以上のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、マクロファージ遊走阻止因子 (M I F) が挙げられる。サンプル、例えば、全血、血漿、または C S F サンプルにおける神経炎症の1以上のバイオマーカーのレベルは、免疫ブロット法 (例えば、ウエスタンブロット)、S O M A S C A N アッセイ (例えば、Candia et al.(2017) Sci Rep 7, 14248)、質量分析、フローサイトメトリー、および E L I S A などの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて測定してもよい。いくつかの実施形態では、C S F サンプルにおける M I F タンパク質のレベルは、本明細書の実施例2に記載のサンドイッチ酵素結合免疫吸着アッセイなどの定量的 E L I S A 法を用いて測定される。

20

30

【0471】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体からの全血、血漿、または C S F のサンプルにおいてグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体からのサンプルにおけるグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルに基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、グリア活性の1以上のバイオマーカーとしては、限定するものではないが、Y K L 4 0 および I L - 6 が挙げられる。サンプル、例えば、全血、血漿、または C S F サンプルにおけるグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルは、免疫ブロット法 (例えば、ウエスタンブロット)、S O M A S C A N アッセイ (例えば、Candia et al.(2017) Sci Rep 7, 14248を参照のこと)、質量分析、フローサイトメトリー、および E L I S A などの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて測定してもよい。

40

【0472】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の全脳容積、広域脳容積および部位別脳容積を評価することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体の全脳容積、広域脳容積および

50

部位別脳容積に基づいて、個体において抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。全脳容積、広域脳容積および部位別脳容積は、構造体積磁気共鳴画像法（MRI）を使用するなどの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて評価してもよい。

【0473】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の大脳白質病変の容積を評価することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体の大脳白質病変の容積に基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。大脳白質病変の容積は、体積MRIを使用するなどの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて評価してもよい。

【0474】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の脳灌流を評価することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体の脳灌流に基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。脳灌流は、血液スピンラベリング（arterial spin labeling）MRIなどの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて評価してもよい。

【0475】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数を評価することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、個体の異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数に基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数は、拡散テンソル画像を使用するなどの当技術分野で公知のいずれの好適な方法を用いて評価してもよい。

【0476】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体に1以上の臨床転帰評価を実施することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、1以上の臨床転帰評価の結果に基づいて、個体の抗ソルチリン抗体の活性を評価する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後の1以上の臨床転帰評価の結果が、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前の対応する結果に比べて向上している場合に、抗ソルチリン抗体は個体において活性であると判定される。いくつかの実施形態では、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後の1以上の臨床転帰評価の結果が、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前の対応する結果に比べて安定を維持している場合に、抗ソルチリン抗体は個体において活性であると判定される。いくつかの実施形態では、1以上の臨床転帰評価の結果が、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前の対応する結果に比べて増悪していない場合に、抗ソルチリン抗体は個体において活性であると判定される。いくつかの実施形態では、1以上の臨床転帰評価は、前頭側頭型認知症臨床評価尺度（FCRS）、前頭側頭型認知症評価尺度（FRS）、Clinical Global Impression-Improvement（CGI-I）評価、Neuropsychiatric Inventory（NPI）評価、Color Trails Test（CTT）パート2、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status（RBANS）、Delis-Kaplan Executive Function System Color-Word Interference Test、Interpersonal Reactivity Index、Winterlight Lab Speech Assessment（WLA）、Summerlight Lab Speech Assessment（SLA）、Sheehan-Suicidality Tracking Scale（Sheehan-STSS）、Clinical Global Impression-Severity（CGI-S）、Clinical Demen

10

20

30

40

50

tia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains (CDR (登録商標) plus NACC FTLD)、European Quality of Life-5 Dimensions (EQ 5D)、Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes (CDR (登録商標) plus NACC FTLD SB)、CDR (登録商標) plus NACC FTLDーグローバルスコア、および Zarit Burden Interview (ZBI) を含む。

10

【0477】

医薬組成物

本明細書では、本開示の抗ソルチリン抗体および薬学上許容可能な担体を含む医薬組成物および／または医薬製剤が提供される。

【0478】

いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な担体は、好ましくは、使用される用量および濃度でレシピエントに無毒である。本明細書に記載の抗体は、固体、半固体、液体または気体形態の剤形に処方され得る。このような処方物の例としては、限定するものではないが、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏、溶液、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル、ミクロスフェア、およびエアロゾルが挙げられる。薬学上許容可能な担体は、所望の処方物に応じて、動物またはヒト投与用の医薬組成物を処方するために一般的に使用されるビヒクルである薬学上許容可能な、希釈剤の非毒性担体を含むことができる。特定の実施形態では、医薬組成物は、例えば、組成物の pH、浸透圧、粘度、透明度、色、等張性、臭気、無菌性、安定性、溶解速度または放出速度、吸着性または浸透性を改変、維持または保存するための製剤材料を含み得る。

20

【0479】

特定の実施形態では、薬学上許容可能な担体としては、限定されるものではないが、アミノ酸（例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンもしくはリシン）；抗菌剤；抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウムもしくは亜硫酸水素ナトリウム）；バッファー（例えば、ホウ酸塩、重炭酸、Tris-HCl、クエン酸塩、リン酸塩もしくは他の有機酸）；増量剤（例えば、マンニトールもしくはグリシン）；キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)）；錯化剤（例えば、カフェイン、ポリビニルピロリドン、β-シクロデキストリンもしくはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）；充填剤；単糖類；二糖類；および他の炭水化物（例えば、グルコース、マンノースもしくはデキストリン）；タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリン）；着色剤、香味剤および希釈剤；乳化剤；親水性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）；低分子量ポリペプチド；塩形成対イオン（例えば、ナトリウム）；保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサル、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸もしくは過酸化水素）；溶媒（例えば、グリセリン、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコール）；糖アルコール（例えば、マンニトールもしくはソルビトール）；沈殿防止剤；界面活性剤もしくは湿潤剤（例えば、プルロニック（登録商標）、PEG、ソルビタンエステル、ポリソルベート、例えば、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、トリトン、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサパル (tyloxapal)）；安定性増強剤（例えば、スクロースまたはソルビトール）；等張化剤（例えば、アルカリ金属ハリド、好ましくは、塩化ナトリウムもしくはカリウム、マンニトール、ソルビトール）；送達ビヒクル；希釈剤；賦形剤および／または医薬アジュバントが

30

40

50

挙げられる。様々なタイプの投与に好適な処方物のさらなる例は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Pharmaceutical Press 第22版 (2013)に見出すことができる。薬物送達のための簡単な総説としては、Langer, Science 249: 1527-1533 (1990)を参照のこと。

【0480】

非経口投与に好適な処方物としては、抗酸化剤、バッファー、静菌剤、および処方物を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含むことができる水性および非水性の等張無菌注射液、ならびに懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、および保存剤を含み得る水性および非水性の無菌懸濁液が含まれる。

【0481】

処方物は、脳または中枢神経系における保持および安定化のために最適化することができる。薬剤が頭蓋区画に投与される場合、薬剤が区画内に保持され、拡散したり血液脳関門を通過したりしないことが望ましい。安定化技術としては、架橋、多量体化、または分子量の増加を達成するためのポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、中性タンパク質担体などの基への連結が含まれる。

【0482】

保持を増加させるための他の戦略としては、本開示の抗ソルチリン抗体などの抗体を生分解性または生体侵食性インプラントに封入することが含まれる。治療上有効な薬剤の放出速度は、ポリマーマトリックスを通過する輸送速度およびインプラントの生分解によって制御される。インプラントは、粒子、シート、パッチ、プラーク、繊維、マイクロカプセルなどであり得、選択された挿入部位に適合する任意のサイズまたは形状であり得る。採用され得る生分解性ポリマー組成物は、有機エステルまたはエーテルであり得、分解されると、モノマーを含む生理学的に許容可能な分解産物を生じる。無水物、アミド、オルトエステルなどは、それ自体で、または他のモノマーと組み合わせて、本開示のインプラントに使用することができる。ポリマーは縮合ポリマーであり得る。ポリマーは架橋または非架橋であり得る。特に注目されるものとしては、ホモポリマーまたはコポリマーいずれかのヒドロキシ脂肪族カルボン酸ポリマー、および多糖類である。注目されるポリエステルの中には、D-乳酸、L-乳酸、ラセミ乳酸、グリコール酸、ポリカプロラクトン、およびそれらの組合せのポリマーが含まれる。注目される多糖類の中には、アルギン酸カルシウム、および官能化セルロース、特に水不溶性、約5 kD~500 kDの分子量を特徴とするカルボキシメチルセルロースエステルなどがある。生分解性ヒドロゲルもまた、本開示のインプラントに採用され得る。ハイドロゲルは、一般に、液体を吸収する能力を特徴とするコポリマー材料である。

【0483】

キット／製品

本明細書では、本明細書に記載の抗ソルチリン抗体を含む製品（例えば、キット）が提供される。本開示の製品は、本明細書に記載の抗体を含む1以上の容器を含み得る。容器は、限定されるものではないが、バイアル、ボトル、ジャー、フレキシブルパッケージング（例えば、密閉マイラーまたはプラスチックバッグ）などを含むいずれの好適な方法であってもよい。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、多用量パッケージ）またはサブ単位用量であり得る。

【0484】

いくつかの実施形態では、これらのキットは、第2の薬剤をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、第2の薬剤は、限定されるものではないが、静菌性注射水（BWFI）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液およびデキストロース溶液を含む薬学上許容可能なバッファーまたは希釈剤である。いくつかの実施形態では、第2の薬剤は、薬学上活性な薬剤である。

【0485】

製品のいずれかのいくつかの実施形態では、製造は、本開示の方法に従う使用説明書をさらに含む。説明書は、一般に、意図される治療のための投与量、投与スケジュール、お

10

20

30

40

50

よび投与経路に関する情報を含む。いくつかの実施形態では、これらの説明書は、本開示の方法に従って、認知症、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、白内障、血管性認知症、発作、網膜ジストロフィー、外傷性脳損傷、脊髄損傷、アテローム性動脈硬化性血管疾患、正常な加齢の望ましくない症状、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、長期抑鬱、パーキンソン病、ハンチントン病、タウパシー病、多発性硬化症、加齢黄斑変性、緑内障、変性椎間板症（DDD）、クロイツフェルト・ヤコブ病、正常圧水頭症、那須ハコラ病、脳卒中、急性外傷、慢性外傷、狼瘡、急性および慢性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、マラリア、本態性振戦、中枢神経系狼瘡、ベーチェット病、混合型認知症、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神経節変性症、急性散在性脳脊髄炎、肉芽腫性障害、サルコイドーシス、加齢疾患、網膜色素変性症、網膜変性症、呼吸器感染症、敗血症、眼感染症、全身感染症、狼瘡、関節炎、および創傷治癒から選択される疾患、障害、または傷害を有する個体を予防、リスク軽減、または治療するための、本開示の単離された抗体（例えば、本明細書に記載の抗ソルチリン）の投与の説明を含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または傷害は、前頭側頭型認知症である。いくつかの実施形態では、指示は、抗ソルチリン抗体および第2の薬剤（例えば、第2の薬学上活性な薬剤）の使用説明書を含む。

10

【0486】

例示的实施形態

以下の例示的实施形態は本開示のいくつかの側面を代表するものである。

20

【0487】

例示的实施形態1：個体において疾患もしくは損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含み、前記抗体は、

(i) アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列L G S N R A S（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列M Q Q Q E A P L T（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

30

(ii) アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列L G S N R V S（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列M Q Q Q E T P L T（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(iii) アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L E S（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列L G S N R A S（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列M Q Q Q E A P L T（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

40

(iv) アミノ酸配列Y S I S S G Y Y W G（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列R S S Q S L L R S N G Y N Y L D（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列L G S N R A S（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列M Q Q Q E A P L T（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽

50

鎖可変領域；

(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2 およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または

(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域

を含む、方法。

【0488】

例示的实施形態 2：個体において疾患もしくは損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含み、前記抗体は、

アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域

を含む、方法。

【0489】

例示的实施形態 3：症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含み、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、前記抗体は、

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重

鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（ii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

10

（iii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLES（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（iv）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

20

（v）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

30

（vi）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（vii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

40

（viii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号

50

27)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む、方法。

【0490】

例示的实施形態4：症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含み、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、前記抗体は、

アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域

を含む、方法。

【0491】

例示的实施形態5：個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含み、前記抗体は、

(i) アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(ii) アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(iii) アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLES（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(iv) アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(v) アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ

酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または

(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含み；

前記個体への抗ソルチリン抗体の投与は、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約 10 % の前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延をもたらす、方法。

【0492】

例示的实施形態 6：個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含み、前記抗体は、

アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含み；

個体への抗ソルチリン抗体の投与は、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約 10 % の前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延をもたらす、方法。

【0493】

例示的实施形態 7：個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含む、個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体であって、

(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、

50

アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域

を含む、抗ソルチリン抗体。

【0494】

例示的实施形態 8：個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含む、個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体であって、

アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域

を含む、抗ソルチリン抗体。

【0495】

例示的实施形態 9：個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含む、症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体であって、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、前記抗体は、

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8)

を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

10

（vi）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLR SNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（vii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IQQGY YGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLH SNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

20

（viii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLR SNGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む、抗ソルチリン抗体。

30

【0496】

例示的实施形態10：個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含む、症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体であって、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、前記抗体は、

アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNP SLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGS IKQGY YGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQS LLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域

40

を含む、抗ソルチリン抗体。

【0497】

例示的实施形態11：個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含む、個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体であって、前記抗

50

体は、

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または

10

20

30

40

50

(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含み；

個体への抗ソルチリン抗体の投与は、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約 10 % の前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延をもたらす、抗ソルチリン抗体。

10

【0498】

例示的实施形態 12：個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含む、個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体であって、前記抗体は、

アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含み；

20

個体への抗ソルチリン抗体の投与は、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約 10 % 前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延をもたらす、抗ソルチリン抗体。

【0499】

例示的实施形態 13：前頭側頭型認知症の病勢進行が C l i n i c a l D e m e n t i a R a t i n g D e m e n t i a S t a g i n g I n s t r u m e n t P L U S N a t i o n a l A l z h e i m e r ' s D i s e a s e C o o r d i n a t i n g C e n t e r f r o n t o t e m p o r a l l o b a r d e g e n e r a t i o n B e h a v i o r a n d L a n g u a g e D o m a i n s S u m o f B o x e s (CDR (登録商標) plus NACC FTLD-SB) を用いて評価される、実施形態 5 もしくは 6 の方法、または実施形態 11 もしくは 12 の使用のための抗ソルチリン抗体。

30

【0500】

例示的实施形態 14：重鎖可変領域がアミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む；かつ、軽鎖可変領域がアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む、実施形態 1、3、5 および 13 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7、9、11 および 13 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

40

【0501】

例示的实施形態 15：重鎖可変領域がアミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む；かつ軽鎖可変領域がアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y

50

NYLD（配列番号 9）を含む HVR-L1、アミノ酸配列 LGSNRAS（配列番号 29）を含む HVR-L2、およびアミノ酸配列 MQQQEAPLT（配列番号 32）を含む HVR-L3 を含む実施形態 1～6 および 13 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～13 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0502】

例示的实施形態 16：抗体が、

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 59 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 55 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 55 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 60 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、配列番号 79 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、配列番号 80 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、実施形態 1、3、5 および 13 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7、9、11 および 13 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0503】

例示的实施形態 17：抗体が

(i) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

(ii) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 60 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、実施形態 1、3、5 および 13 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7、9、11 および 13 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0504】

例示的实施形態 18：抗体が配列番号 90 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 95 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態 1～6 および 13 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～13 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0505】

例示的实施形態 19：抗体が IgG1 アイソタイプを有し、Fc 領域が L234A、L235A、および P331S 位のアミノ酸置換を含み、前記残基の位置のナンバリングは EU ナンバリングに従う、実施形態 1～6 および 13～18 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～18 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0506】

例示的实施形態 20：疾患または損傷が前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、アルツハイ

10

20

30

40

50

マー病、血管性認知症、発作、網膜ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脊髄損傷、認知症、脳卒中、パーキンソン病、急性散在性脳脊髄炎、網膜変性、加齢黄斑変性、緑内障、多発性硬化症、敗血性ショック、細菌感染、関節炎、および変形性関節症からなる群から選択される、実施形態 1～2 および 14～19 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～8 および 14～19 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0507】

例示的实施形態 21：疾患または損傷が前頭側頭型認知症である、実施形態 1～2 および 14～20 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～8 および 14～20 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

10

【0508】

例示的实施形態 22：個体がプログランニューリン遺伝子 (GRN) の変異に関して異型接合性である、実施形態 1～6 および 13～21 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～21 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0509】

例示的实施形態 23：GRN 変異が機能欠失型変異である、実施形態 22 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0510】

例示的实施形態 24：GRN 変異が前頭側頭型認知症の原因である、実施形態 22 または実施形態 23 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

20

【0511】

例示的实施形態 25：個体が抗ソルチリン抗体の投与前に前頭側頭型認知症の症状を示さない、実施形態 1～6 および 13～24 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～24 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0512】

例示的实施形態 26：個体は抗ソルチリン抗体の投与前に症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクがある、実施形態 5～6、13～19 および 21～25 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 11～19 および 21～25 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0513】

例示的实施形態 27：個体は抗ソルチリン抗体の投与前に血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇している、実施形態 26 に記載の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

30

【0514】

例示的实施形態 28：血清ニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇が少なくとも約 13.6 pg/mL の血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを含む、実施形態 3～4、14～19、22～25、および 27 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 9～10、14～19、22～25、および 27 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0515】

例示的实施形態 29：血清ニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇が少なくとも約 19.8 pg/mL の血清ニューロフィラメント軽鎖レベルを含む、実施形態 3～4、14～19、22～25、および 27 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 9～10、14～19、22～25、および 27 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

40

【0516】

例示的实施形態 30：抗ソルチリン抗体の投与前の個体の Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes (CDR plus NACC FTLD-SB) スコアが 0.5 以

50

下である、実施形態 3～6、13～19、および 21～29 のいずれか 1 つの方法、また実施形態 9～19 および 21～29 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0517】

例示的实施形態 31：抗ソルチリン抗体の投与前に個体が症候性前頭側頭型認知症を有する、実施形態 5～6、13～19、および 21～24 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 11～19 および 21～24 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0518】

例示的实施形態 32：個体が抗ソルチリン抗体の投与前に 0.5 より大きい CDR plus NACC FTL D-SB スコアを有する、実施形態 5～6、13～19、および 21～24 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 11～19 および 21～24 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

10

【0519】

例示的实施形態 33：個体がヘキサヌクレオチド反復拡大 C9orf72 変異に関して異型接合性である、実施形態 1～6 および 13～21 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～21 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0520】

例示的实施形態 34：ヘキサヌクレオチド反復拡大 C9orf72 変異が FTD の原因である、実施形態 33 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0521】

例示的实施形態 35：抗ソルチリン抗体の投与前に個体が症候性前頭側頭型認知症を有する、実施形態 33 または実施形態 34 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

20

【0522】

例示的实施形態 36：抗ソルチリン抗体の投与前に個体が行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) の可能性の診断に必要とされる 1 以上の症状を有する、実施形態 5～6、13～19、21～24、および 31～35 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 11～19、21～24 および 31～35 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0523】

例示的实施形態 37：1 以上の症状が脱抑制、無関心または無気力、思いやりまたは共感の欠如、保続的または強迫的行動、口唇傾向、および遂行機能障害の神経心理学的特性からなる群から選択される、実施形態 36 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

30

【0524】

例示的实施形態 38：抗ソルチリン抗体の投与前に個体が原発性進行性失語 (PPA) の診断を有する、実施形態 5～6、13～19、21～24、および 31～35 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 11～19、21～24 および 31～35 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0525】

例示的实施形態 39：抗ソルチリン抗体の投与前に個体は Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains (CDR plus NACC FTL D) スコアが 0～2 である、実施形態 3～6、13～19、および 21～38 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 9～19 および 21～38 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

40

【0526】

例示的实施形態 40：個体は CDR plus NACC FTL D スコアが 0.5、1、または 2 である、実施形態 39 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0527】

例示的实施形態 41：個体が 96 週間の治療期間治療される、実施形態 1～6 および 13～40 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～40 のいずれか 1 つの使用のための抗

50

ソルチリン抗体。

【0528】

例示的实施形態42：抗ソルチリン抗体の投与が治療期間の初日とその後4週間毎に行われる、実施形態41の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0529】

例示的实施形態43：合計25用量の抗ソルチリン抗体が治療期間中に個体に投与される、実施形態41または実施形態42に記載の方法または抗ソルチリン抗体。

【0530】

例示的实施形態44：96週の治療期間の終了後に4週に1回、個体への抗ソルチリン抗体の投与を継続することをさらに含む、実施形態41～43のいずれか1つの方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

10

【0531】

例示的实施形態45：個体への抗ソルチリン抗体の投与が96週間まで4週に1回継続する、実施形態44の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0532】

例示的实施形態46：個体への抗ソルチリン抗体の投与が25用量まで4週に1回継続する、実施形態44または実施形態45の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0533】

例示的实施形態47：個体が成人である、実施形態1～6および13～46のいずれか1つの方法、または実施形態7～46のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

20

【0534】

例示的实施形態48：抗ソルチリン抗体の投与前に個体の1以上のGRN変異を評価することをさらに含む、実施形態1～6および13～47のいずれか1つの方法、または実施形態7～47のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0535】

例示的实施形態49：抗ソルチリン抗体の投与前に個体のヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異の存在を評価することをさらに含む、実施形態1～6および13～48のいずれか1つの方法、または実施形態7～48のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0536】

例示的实施形態50：個体への抗ソルチリン抗体の投与前に個体のニューロフィラメント軽鎖レベルの上昇の存在を評価することをさらに含み、ニューロフィラメント軽鎖のレベルは、個体から得られた血清サンプルで評価される、実施形態1～6および13～49のいずれか1つの方法、または実施形態7～49のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

30

【0537】

例示的实施形態51：個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体に1以上の臨床転帰評価を行うことをさらに含み、1以上の臨床転帰評価が、CDR plus NACC FTLD、CDR plus NACC FTLD-SB、Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)、Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)、European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)、Zarit Burden Interview (ZBI)、Resource Utilization in Dementia-Lite Version (RUD Lite)、前頭側頭型認知症評定尺度 (FRS)、およびWinterlight Labs Speech Assessment (WLA) からなる群から選択される、実施形態1～6および13～50のいずれか1つの方法、または実施形態7～50のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

40

50

【0538】

例示的实施形態52：疾患または損傷が前頭側頭型認知症であり、個体は、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約10%の前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延を示し、前頭側頭型認知症の病勢進行は、DR（登録商標）plus NACC FTLD-SB臨床転帰評価を用いて評価される、実施形態51の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0539】

例示的实施形態53：前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延が、抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、または少なくとも約55%の軽減または遅延を含む、実施形態5、6および52のいずれか1つの方法、または実施形態11、12および52のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

10

【0540】

例示的实施形態54：前頭側頭型認知症の病勢進行の軽減または遅延が抗ソルチリン抗体で治療されていない対応する個体における病勢進行に比べて少なくとも約47%または少なくとも約54%の軽減または遅延を含む、実施形態5、6および52のいずれか1つの方法、または実施形態11、12および52のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

20

【0541】

例示的实施形態55：個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた血漿のサンプル中のプログランニューリタンパク質（PGRN）のレベルを測定することをさらに含む、実施形態1～6および13～54のいずれか1つの方法、または実施形態7～54のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0542】

例示的实施形態56：個体が1以上のGRN変異を有し、1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前に、個体は、対照に見られる正常なPGRN血漿レベルよりも低いPGRN血漿レベルを有する、実施形態55の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0543】

例示的实施形態57：個体が1以上のGRN変異を有し、1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前の個体のPGRNの血漿レベルに比べて上昇したPGRN血漿レベルを有する、実施形態55または実施形態56の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

30

【0544】

例示的实施形態58：個体が1以上のGRN変異を有し、個体への1用量以上の抗ソルチリン抗体の投与は、抗ソルチリン抗体での治療期間中にPGRNレベルの正常なレベルへの回復をもたらす、実施形態55または実施形態56の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0545】

例示的实施形態59：個体が1以上のGRN変異を有し、1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に、個体は対照に見られる正常なPGRN血漿レベルの範囲内のPGRN血漿レベルを有する、実施形態55～58のいずれか1つの方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

40

【0546】

例示的实施形態60：対照に見られる正常なPGRN血漿レベルの範囲内のPGRN血漿レベルが2用量以上の抗ソルチリン抗体の後に持続する、実施形態59の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0547】

例示的实施形態61：個体がヘキサヌクレオチド反復拡大C9orf72変異を有し、1

50

用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に、個体は抗ソルチリン抗体の投与前の個体の PGRN 血漿レベルに比べて上昇した PGRN 血漿レベルを有する、実施形態 55 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0548】

例示的实施形態 62：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた血清または血漿のサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～61 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～61 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0549】

例示的实施形態 63：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた脳脊髄液 (CSF) のサンプルにおいてプログランニューリンタンパク質 (PGRN) のレベルを測定することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～62 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～62 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

10

【0550】

例示的实施形態 64：個体が 1 以上の GRN 変異を有し、1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前に、個体は対照に見られる正常な CSF PGRN レベルより低い CSF PGRN レベルを有する、実施形態 63 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0551】

例示的实施形態 65：個体が 1 以上の GRN 変異を有し、1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前の個体の PGRN の CSF レベルに比べて上昇した PGRN の CSF レベルを有する、実施形態 63 または実施形態 64 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

20

【0552】

例示的实施形態 66：個体が 1 以上の GRN 変異を有し、1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に、個体は、対照に見られる PGRN の正常な CSF レベルの範囲内の PGRN の CSF レベルを有する、実施形態 63～65 のいずれか 1 つの方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0553】

例示的实施形態 67：個体がヘキサヌクレオチド反復拡大 C9orf72 変異を有し、1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に、個体は、抗ソルチリン抗体の投与前の個体の PGRN の CSF レベルに比べて上昇した PGRN の CSF レベルを有する、実施形態 63 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

30

【0554】

例示的实施形態 68：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた脳脊髄液のサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～67 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～67 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0555】

例示的实施形態 69：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいて神経変性の 1 以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～68 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～68 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

40

【0556】

例示的实施形態 70：神経変性の 1 以上のバイオマーカーがタウおよびリン酸化タウを含む、実施形態 69 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0557】

例示的实施形態 71：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてリソソーム機能の

50

1以上のバイオマーカーおよび／または補体の活性化の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む、実施形態1～6および13～70のいずれか1つの方法、または実施形態7～70のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0558】

例示的实施形態72：リソソーム機能の1以上のバイオマーカーが1以上のカテプシンを含む、実施形態71の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0559】

例示的实施形態73：リソソーム機能の1以上のバイオマーカーおよび／または補体の活性化の1以上のバイオマーカーのレベルが1用量以上の抗ソルチリン抗体の投与後に個体において正常化される、実施形態71または72の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

10

【0560】

例示的实施形態74：1以上のカテプシンがカテプシンDを含む、実施形態72～73のいずれか1つの方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0561】

例示的实施形態75：1以上のカテプシンのレベルが対照に比べて1用量以上の抗ソルチリン抗体の投与の後の個体からのサンプルにおいて正常なレベルまで低下する、実施形態72または実施形態74の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0562】

例示的实施形態76：リソソーム機能の1以上のバイオマーカーがLAMP1を含む、実施形態71の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

20

【0563】

例示的实施形態77：LAMP1のレベルが対照に比べて1用量以上の抗ソルチリン抗体の投与の後の個体からのサンプルにおいて正常なレベルに低下する、実施形態76の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0564】

例示的实施形態78：補体の活性化の1以上のバイオマーカーがC1QBを含む、実施形態71の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0565】

例示的实施形態79：C1QBのレベルが対照に比べて1用量以上の抗ソルチリン抗体の投与に後の個体からのサンプルにおいて正常なレベルに低下する、実施形態78の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

30

【0566】

例示的实施形態80：個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む、実施形態1～6および13～79のいずれか1つの方法、または実施形態7～79のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0567】

例示的实施形態81：グリア活性の1以上のバイオマーカーがYKL40およびIL-6を含む、実施形態80の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

40

【0568】

例示的实施形態82：個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の全脳容積および部位別脳容積を評価することをさらに含む、実施形態1～6および13～81のいずれか1つの方法、または実施形態7～81のいずれか1つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0569】

例示的实施形態83：個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後に心室肥大の低減を示す、実施形態82の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0570】

50

例示的实施形態 84：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の大脳白質病変の容積を評価することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～83 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～83 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0571】

例示的实施形態 85：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の脳灌流を評価することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～84 のいずれか 1 つの方、または実施形態 7～84 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0572】

例示的实施形態 86：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数を評価することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～85 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～85 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0573】

例示的实施形態 87：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた全血、血漿、または脳脊髄液のサンプルにおいてアストログリア増殖症の 1 以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～86 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～86 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0574】

例示的实施形態 88：アストログリア増殖症の 1 以上のバイオマーカーがグリア線維性酸性タンパク質（GFAP）を含む、実施形態 87 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0575】

例示的实施形態 89：GFAP のレベルが、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前の個体からのサンプルの GFAP レベルに比べて、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後の個体からのサンプルで低下している、実施形態 88 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0576】

例示的实施形態 90：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に体から得られた脳脊髄液（CSF）のサンプルにおいて神経炎症の 1 以上のバイオマーカーのレベルを測定することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～89 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～89 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0577】

例示的实施形態 91：神経炎症の 1 以上のバイオマーカーがマクロファージ遊走阻止因子（MIF）を含む、実施形態 90 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0578】

例示的实施形態 92：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後の個体からの CSF のサンプル中の MIF のレベルが、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前の個体からの CSF のサンプル中の MIF のレベルに比べて低下している、実施形態 91 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0579】

例示的实施形態 93：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られた血液または脳脊髄液のサンプルにおいて抗ソルチリン抗体のレベルを測定することをさらに含む、実施形態 1～6 および 13～92 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 7～92 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0580】

例示的实施形態 94：抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法

10

20

30

40

50

であって、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体に1以上の臨床転帰評価を実施することを含み、1以上の臨床転帰評価がCDR plus NACC FTLD、CDR plus NACC FTLD-SB、CGI-S、CGI-I、RBANS、EQ 5D、ZBI、RUD Lite、FRS、およびWLAからなる群から選択される、方法。

【0581】

例示的实施形態95：臨床転帰評価がCDR plus NACC FTLD-SBである、実施形態94の方法。

【0582】

例示的实施形態96：抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られたサンプルにおいてプログラニューリンタンパク質（PGRN）のレベルを測定することを含む、方法。

10

【0583】

例示的实施形態97：サンプルが血漿サンプルまたは脳脊髄液サンプルである、実施形態96の方法。

【0584】

例示的实施形態98：抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られたサンプルにおいてニューロフィラメント軽鎖のレベルを測定することを含む、方法。

20

【0585】

例示的实施形態99：サンプルが血清サンプルまたは脳脊髄液サンプルである、実施形態98の方法。

【0586】

例示的实施形態100：抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体から得られたサンプルにおいて神経変性、リソソーム機能、補体の活性化、アストログリア増殖症、神経炎症、またはグリア活性の1以上のバイオマーカーのレベルを測定することを含む、方法。

30

【0587】

例示的实施形態101：サンプルが全血、血漿、または脳脊髄液サンプルである、実施形態100の方法。

【0588】

例示的实施形態102：神経変性の1以上のバイオマーカーがタウおよびリン酸化タウを含む、実施形態100～101のいずれか1つの方法。

【0589】

例示的实施形態103：リソソーム機能の1以上のバイオマーカーが1以上のカテプシンを含む、実施形態100～101のいずれか1つの方法。

【0590】

例示的实施形態104：1以上のカテプシンがカテプシンDを含む、実施形態103に記載の方法。

40

【0591】

例示的实施形態105：グリア活性の1以上のバイオマーカーがYKL40およびIL-6を含む、実施形態100～101のいずれか1つの方法。

【0592】

例示的实施形態106：アストログリア増殖症の1以上のバイオマーカーがGFAPを含む、実施形態100～101のいずれか1つの方法。

【0593】

例示的实施形態107：神経炎症の1以上のバイオマーカーがマクロファージ遊走阻止因

50

子 (M I F) を含む、実施形態 100 ~ 101 のいずれか 1 つの方法。

【0594】

例示的实施形態 108 : 補体の活性化の 1 以上のバイオマーカーが C 1 Q B を含む、実施形態 100 ~ 101 のいずれか 1 つの方法。

【0595】

例示的实施形態 109 : 抗ソルチリン抗体が投与された個体の治療をモニタリングする方法であって、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および受容した後に個体の全脳容積および部位別脳容積、大脳白質病変の容積、脳灌流、異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および／または放射拡散係数を評価することを含む、方法。

【0596】

例示的实施形態 110 : 抗ソルチリン抗体が、

アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびに

アミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 94 ~ 109 のいずれか 1 つの方法。

【0597】

例示的实施形態 111 : 抗ソルチリン抗体が配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、お配列番号 60 よびのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 94 ~ 110 のいずれか 1 つの方法。

【0598】

例示的实施形態 112 : 抗体が、配列番号 90 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 95 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態 94 ~ 111 のいずれか 1 つの方法。

【0599】

例示的实施形態 113 : 抗体が I g G 1 アイソタイプを有し、F c 領域が L 234 A、L 235 A、および P 331 S 位のアミノ酸置換を含み、前記残基の位置のナンバリングは E U ナンバリングに従う、実施形態 94 ~ 112 のいずれか 1 つの方法。

【0600】

例示的实施形態 114 : 個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための約 4 週に 1 回の、約 60 mg / kg の静脈内用量の抗ソルチリン抗体であって、

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、ア

10

20

30

40

50

ミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または

(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域

を含む、抗ソルチリン抗体。

【 0 6 0 1 】

例示的实施形態 115：症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための約 4 週に 1 回の、約 60 mg / kg の静脈内用量の抗ソルチリン抗体であって、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、前記抗体は、

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重

鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（ii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRVS（配列番号30）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

10

（iii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLES（配列番号3）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（iv）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

20

（v）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

30

（vi）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（vii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

40

（viii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号

50

27)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域を含む、抗ソルチリン抗体。

【0602】

例示的实施形態116：個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させるための薬剤の製造における約4週に1回の、約60mg/kgの静脈内用量の抗ソルチリン抗体の使用であって、抗体が、

(i) アミノ酸配列YSISSGYWYG (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(ii) アミノ酸配列YSISSGYWYG (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT (配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(iii) アミノ酸配列YSISSGYWYG (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLES (配列番号3)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIQQGYYGMDV (配列番号5)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(iv) アミノ酸配列YSISSGYWYG (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV (配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(v) アミノ酸配列YSISSGYWYG (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV (配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD (配列番号9)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT (配列番号32)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(vi) アミノ酸配列YSISSGYWYG (配列番号1)を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSSLKS (配列番号2)を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSIKQGYYGMDV (配列番号6)を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD (配列番号8)を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS (配列番号29)を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT (配列番号33)を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

(v i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 26) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または

(v i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D (配列番号 27) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含む、使用。

10

【0603】

例示的实施形態 117：症候性前頭側頭型認知症を発症するリスクのある個体において前頭側頭型認知症を治療する、および／またはその進行を遅延させるための薬剤の製造における約 4 週に 1 回の、約 60 mg / kg の静脈内用量の抗ソルチリン抗体の使用であって、前記個体は血清ニューロフィラメント軽鎖レベルが上昇しており、前記抗体は、

20

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

30

(i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

40

(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびア

50

ミノ酸配列 $ARQGSIKQGYYGMDV$ (配列番号 6) を含む $HVR-H3$ を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 $RSSQSLLRSTGYNYLD$ (配列番号 9) を含む $HVR-L1$ 、アミノ酸配列 $LGSNRAS$ (配列番号 29) を含む $HVR-L2$ 、およびアミノ酸配列 $MQQQEAPLT$ (配列番号 32) を含む $HVR-L3$ を含む軽鎖可変領域；

(v i) アミノ酸配列 $YSISSGYWYG$ (配列番号 1) を含む $HVR-H1$ 、アミノ酸配列 $TIYHSGSTYYNPSLKS$ (配列番号 2) を含む $HVR-H2$ 、およびアミノ酸配列 $ARQGSIKQGYYGMDV$ (配列番号 6) を含む $HVR-H3$ を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 $RSSQSLLRSNGYNYLD$ (配列番号 8) を含む $HVR-L1$ 、アミノ酸配列 $LGSNRAS$ (配列番号 29) を含む $HVR-L2$ 、およびアミノ酸配列 $MQQQETPLT$ (配列番号 33) を含む $HVR-L3$ を含む軽鎖可変領域；

10

(v i i) アミノ酸配列 $YSISSGYWYG$ (配列番号 1) を含む $HVR-H1$ 、アミノ酸配列 $TIYHSGSTYYNPSLKS$ (配列番号 2) を含む $HVR-H2$ 、およびアミノ酸配列 $ARQGSIIQQGYYGMDV$ (配列番号 5) を含む $HVR-H3$ を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 $RSSQSLLHSNGYNYLD$ (配列番号 26) を含む $HVR-L1$ 、アミノ酸配列 $LGSNRAS$ (配列番号 29) を含む $HVR-L2$ 、およびアミノ酸配列 $MQQQETPLT$ (配列番号 33) を含む $HVR-L3$ を含む軽鎖可変領域；または

20

(v i i i) アミノ酸配列 $YSISSGYWYG$ (配列番号 1) を含む $HVR-H1$ 、アミノ酸配列 $TIYHSGSTYYNPSLKS$ (配列番号 2) を含む $HVR-H2$ 、およびアミノ酸配列 $ARQGSIIQQGYYGMDV$ (配列番号 6) を含む $HVR-H3$ を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 $RSSQGLLRSNGYNYLD$ (配列番号 27) を含む $HVR-L1$ 、アミノ酸配列 $LGSNRAS$ (配列番号 29) を含む $HVR-L2$ 、およびアミノ酸配列 $MQQQEAPLT$ (配列番号 32) を含む $HVR-L3$ を含む軽鎖可変領域を含む、使用。

【0604】

例示的实施形態 118：個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg/kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含み、前記抗体は、

30

(i) アミノ酸配列 $YSISSGYWYG$ (配列番号 1) を含む $HVR-H1$ 、アミノ酸配列 $TIYHSGSTYYNPSLKS$ (配列番号 2) を含む $HVR-H2$ 、およびアミノ酸配列 $ARQGSIIQQGYYGMDV$ (配列番号 5) を含む $HVR-H3$ を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 $RSSQSLLRSNGYNYLD$ (配列番号 8) を含む $HVR-L1$ 、アミノ酸配列 $LGSNRAS$ (配列番号 29) を含む $HVR-L2$ 、およびアミノ酸配列 $MQQQEAPLT$ (配列番号 32) を含む $HVR-L3$ を含む軽鎖可変領域；

(i i) アミノ酸配列 $YSISSGYWYG$ (配列番号 1) を含む $HVR-H1$ 、アミノ酸配列 $TIYHSGSTYYNPSLKS$ (配列番号 2) を含む $HVR-H2$ 、およびアミノ酸配列 $ARQGSIIQQGYYGMDV$ (配列番号 5) を含む $HVR-H3$ を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 $RSSQSLLRSNGYNYLD$ (配列番号 8) を含む $HVR-L1$ 、アミノ酸配列 $LGSNRVS$ (配列番号 30) を含む $HVR-L2$ 、およびアミノ酸配列 $MQQQETPLT$ (配列番号 33) を含む $HVR-L3$ を含む軽鎖可変領域；

40

(i i i) アミノ酸配列 $YSISSGYWYG$ (配列番号 1) を含む $HVR-H1$ 、アミノ酸配列 $TIYHSGSTYYNPSLES$ (配列番号 3) を含む $HVR-H2$ 、およびアミノ酸配列 $ARQGSIIQQGYYGMDV$ (配列番号 5) を含む $HVR-H3$ を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 $RSSQSLLRSNGYNYLD$ (配列番号 8) を含む $HVR-L1$ 、アミノ酸配列 $LGSNRAS$ (配列番号 29) を含む $HVR-L$

50

2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（iv）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSICKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（v）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSICKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（vi）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSICKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSNGYNYLD（配列番号8）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

（vii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSICKQGYYGMDV（配列番号5）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号26）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQETPLT（配列番号33）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；または

（viii）アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSICKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQGLLRSGYNYLD（配列番号27）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、およびアミノ酸配列MQQQEAPLT（配列番号32）を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域；

を含み、

個体が1用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および／または後の個体から得られた全血、血漿または脳脊髄液（CSF）のサンプルにおいてマクロファージ遊走阻止因子（MIF）のレベルを測定することをさらに含む、方法。

【0605】

例示的实施形態119：個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法であって、前記個体に抗ソルチリン抗体を約60mg/kgの用量で約4週に1回、静脈内投与することを含み、前記抗体は、

アミノ酸配列YSISSGYWYG（配列番号1）を含むHVR-H1、アミノ酸配列TIYHSGSTYYNPSLKS（配列番号2）を含むHVR-H2、およびアミノ酸配列ARQGSICKQGYYGMDV（配列番号6）を含むHVR-H3を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列RSSQSLLRSTGYNYLD（配列番号9）を含むHVR-L1、アミノ酸配列LGSNRAS（配列番号29）を含むHVR-L2、および

アミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含み;

個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および／または後の個体から得られた全血、血漿または脳脊髄液 (C S F) のサンプルにおいてマクロファージ遊走阻止因子 (M I F) のレベルを測定することをさらに含む、方法。

【0606】

例示的实施形態 120: 個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含む、個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体であって、

(i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域; ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域;

(i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域; ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R V S (配列番号 30) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T (配列番号 33) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域;

(i i i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L E S (配列番号 3) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V (配列番号 5) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域; ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域;

(i v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域; ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域;

(v) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域; ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D (配列番号 9) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T (配列番号 32) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域;

(v i) アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G (配列番号 1) を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2) を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域; ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S N G Y N Y L D (配列番号 8) を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S (配列番号 29) を含む H V R - L 2

、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T（配列番号 33）を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；

（v i i）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I Q Q G Y Y G M D V（配列番号 5）を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L H S N G Y N Y L D（配列番号 26）を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 29）を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E T P L T（配列番号 33）を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域；または

（v i i i）アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q G L L R S N G Y N Y L D（配列番号 27）を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 29）を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 32）を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域

を含み；

前記方法は、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および／または後の個体から得られた全血、血漿または脳脊髄液（C S F）のサンプルにおいてマクロファージ遊走阻止因子（M I F）のレベルを測定することをさらに含む、抗ソルチリン抗体。

【0607】

例示的实施形態 121：個体に抗ソルチリン抗体を約 60 mg / kg の用量で約 4 週に 1 回、静脈内投与することを含む、個体において疾患または損傷を治療する、および／またはその進行を遅延させる方法において使用するための抗ソルチリン抗体であって、

アミノ酸配列 Y S I S S G Y Y W G（配列番号 1）を含む H V R - H 1、アミノ酸配列 T I Y H S G S T Y Y N P S L K S（配列番号 2）を含む H V R - H 2、およびアミノ酸配列 A R Q G S I K Q G Y Y G M D V（配列番号 6）を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域；ならびにアミノ酸配列 R S S Q S L L R S T G Y N Y L D（配列番号 9）を含む H V R - L 1、アミノ酸配列 L G S N R A S（配列番号 29）を含む H V R - L 2、およびアミノ酸配列 M Q Q Q E A P L T（配列番号 32）を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域

を含み；

前記方法は、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前および／または後の個体から得られた全血、血漿または脳脊髄液（C S F）のサンプルにおいてマクロファージ遊走阻止因子（M I F）のレベルを測定することをさらに含む、抗ソルチリン抗体。

【0608】

例示的实施形態 122：サンプルが C S F のサンプルである、実施形態 118～119 のいずれか 1 つの方法、または実施形態 120～121 のいずれか 1 つの使用のための抗ソルチリン抗体。

【0609】

例示的实施形態 123：個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容した後の個体から得られた C S F サンプルの M I F レベルが、個体が 1 用量以上の抗ソルチリン抗体を受容する前の個体からの C S F サンプルの M I F レベルに比べて低下している、実施形態 122 の方法または使用のための抗ソルチリン抗体。

【0610】

本開示の配列

【0611】

10

20

30

40

50

【表 1】

表1: 抗ソルチリン抗体の重鎖HVR H1配列

Ab(s)	HVR H1	配列番号
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	YSISSGYYWG	1

10

【 0 6 1 2 】

【表 2】

表2: 抗ソルチリン抗体の重鎖HVR H2配列

Ab(s)	HVR H2	配列番号
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16	TIYHSGSTYYNPSL KS	2

20

[N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24		
S-60-13; S-60-14	TIYHSGSTYYNPSL ES	3
式 I	TIYHSGSTYYNPSL X ₁ S X ₁ はKまたはE	4

30

【 0 6 1 3 】

【表 3】

表3: 抗ソルチリン抗体の重鎖HVR H3配列

Ab(s)	HVR H3	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-19	ARQGSIQGYGMDV	5
S-60; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24	ARQGSIKQGYGMDV	6
式 II	ARQGSIX ₁ QGYGMDV X ₁ はQまたはK	7

40

【 0 6 1 4 】

50

【表 4】

表4: 抗ソルチリン抗体の軽鎖HVR L1配列

Ab(s)	HVR L1	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-16; S-60-18	RSSQSLLRSNGYNY LD	8
S-60-15.1 [N33T]	RSSQSLLRSTGYNYL D	9
S-60-15.2 [N33S]	RSSQSLLRSSGYNYL D	10
S-60-15.3 [N33G]	RSSQSLLRSGGYNY LD	11
S-60-15.4 [N33R]	RSSQSLLRSRGYNY LD	12
S-60-15.5 [N33D]	RSSQSLLRSDGYNY LD	13
S-60-15.6 [N33H]	RSSQSLLRSHGYNY LD	14
S-60-15.7 [N33K]	RSSQSLLRSKGYNY LD	15
S-60-15.8 [N33Q]	RSSQSLLRSQGYNY LD	16
S-60-15.9 [N33Y]	RSSQSLLRSYGYNY LD	17
S-60-15.10 [N33E]	RSSQSLLRSEGYNYL D	18
S-60-15.11 [N33W]	RSSQSLLRSWGYNY LD	19
S-60-15.12 [N33F]	RSSQSLLRSFGYNYL D	20

10

20

S-60-15.13 [N33I]	RSSQSLLRSIGYNYL D	21
S-60-15.14 [N33V]	RSSQSLLRSVGYNY LD	22
S-60-15.15 [N33A]	RSSQSLLRSAGYNY LD	23
S-60-15.16 [N33M]	RSSQSLLRSMGYNY LD	24
S-60-15.17 [N33L]	RSSQSLLRSLGYNYL D	25
S-60; S-60-19	RSSQSLLHSNGYNY LD	26
S-60-24	RSSQGLLSNGYNY LD	27
式 III	RSSQX ₁ LLX ₂ SX ₃ GYN YLD X ₁ はSまたはG X ₂ はRまたはH X ₃ はN, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y, E, W, F, I, V, A, M,またはL	28

30

40

【表 5】

表5: 抗ソルチリン抗体の軽鎖HVR L2配列

Ab(s)	HVR L2	配列番号
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	LGSNRAS	29
S-60-12	LGSNRVS	30
式 IV	LGSNRX ₁ S X ₁ はAまたはV	31

10

【0616】

【表 6】

表6: 抗ソルチリン抗体の軽鎖HVR L3配列

Ab(s)	HVR L3	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-24	MQQQEAPLT	32
S-60; S-60-12; S-60-18; S-60-19	MQQQETPLT	33
式 V	MQQQEX ₁ PLT X ₁ はAまたはT	34

20

【0617】

【表 7】

表7: 抗ソルチリン抗体の重鎖フレームワーク1配列

Ab(s)	VH FR1	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	QVQLQESGPGLVKP SETLSLTCAVSG	35

40

【0618】

50

【表 8】

表8: 抗ソルチリン抗体の重鎖フレームワーク2配列

Ab(s)	VH FR2	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WIRQPPGKGLEWIG	36

10

【0619】

【表 9】

表9: 抗ソルチリン抗体重鎖フレームワーク3配列

Ab(s)	VH FR3	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-19	QVTISVDTSKNQFSL ELSSVTAADTAVYY C	37
S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C	38
式 VI	X ₁ VTISVDTSKNQFS LX ₂ LSSVTAADTAVY YC X ₁ はQまたはR X ₂ はEまたはK	39

20

【0620】

【表 10】

表10: 抗ソルチリン抗体の重鎖フレームワーク4配列

Ab(s)	VH FR4	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WGQGTTVTVSS	40

40

【0621】

【表 11】

表11: 抗ソルチリン抗体の軽鎖フレームワーク1配列

50

Ab(s)	VL FR1	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISC	41
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTP GGPASISC	42
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTP GESASISC	43
式 VII	DIVMTQSPLSLPVTP GX ₁ X ₂ ASISC X ₁ は EまたはG X ₂ はPまたはS	44

10

【 0 6 2 2 】

【 表 1 2 】

表12: 抗ソルチリン抗体の軽鎖フレームワーク2配列

20

Ab(s)	VL FR2	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WYLQKPGQSPQLLI Y	45
S-60-12	WYLQKPGQPPQLLI Y	46
式 VIII	WYLQKPGQX ₁ PQLLI Y X ₁ はSまたはP	47

30

【 0 6 2 3 】

40

50

【表 1 3】

表13: 抗ソルチリン抗体の軽鎖フレームワーク3配列

Ab(s)	VL FR3	配列番号
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]	GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRAEAEDVGV YYC	48
S-60-11; S-60-12; S-60-14; S-60-19; S-60-24	GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYC	49
S-60-16	GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGA YYC	50
S-60-18	GVPDRLSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYC	51

10

式 IX	GVPDRX ₁ SGSGSGTD FTLKISRX ₂ EAEDVG X ₃ YYC X ₁ はFまたはL X ₂ はAまたはV X ₃ はVまたはA	52
------	---	----

20

【0 6 2 4】

【表 1 4】

表14: 抗ソルチリン抗体の軽鎖フレームワーク4配列

Ab(s)	VL FR4	配列番号
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	FGGGTKVEIK	53

30

【0 6 2 5】

40

50

【表 1 5】

表15: 抗ソルチリン抗体の重鎖可変領域配列

Ab(s)	HCVR	配列番号
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSG YSISSGYWGWIRQPPGKGLEWIGTIY HSGSTYYNPSLKSQVTISVDTSKNQFS LELSSVTAADTAVYYCARQGSIIQQGY YGMDVWGQGTTVTVSS	54
S-60-13, S-60-14	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSG YSISSGYWGWIRQPPGKGLEWIGTIY HSGSTYYNPSLESRTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARQGSIIQQGY YGMDVWGQGTTVTVSS	55
S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSG YSISSGYWGWIRQPPGKGLEWIGTIY HSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARQGSIIQQGY YGMDVWGQGTTVTVSS	56

【 0 6 2 6 】

【表 1 6】

表16: 抗ソルチリン抗体の軽鎖可変領域配列

Ab(s)	LCVR	配列番号
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	57
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY	58

10

20

30

40

50

	LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQPPQLLIY LGSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVIYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	59
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSTGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	60
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSSGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	61
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSGGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	62
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSRGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	63
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	64
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSHGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	65
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSKGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	66
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSQGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	67
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQS LLRSYGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	68

10

20

30

40

50

S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSEGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	69
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSWGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY YLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS SRAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG GTKVEIK	70
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSFGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	71
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSIGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	72
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSVGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	73
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSAGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	74
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSMGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	75
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSLGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	76
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	77
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVIYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	78
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS	79

10

20

30

40

	RVEAEDVGVIYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	80

【表 17】

表17: ソルチリンアミノ酸配列

説明	配列	配列番号
ヒト ソルチリン	MERPWGAADGLSRWPHGLGLLLLLQLLPSTLSQDRLDAPPPPA APLPRWSGPIGVSWGLRAAAAGGAFPRGGRWRRSAPGEDEECG RVRDFVAKLANNTHQHVFDDLGRSVSLSWVGDSTGVILVLTTFH VPLVIMTEFGQSKLYRSEDYGKNFKDITDLINNTFIRTEFGMAIGPE NSGKVVLTAEVSGSGRGRIFRSSDFAKNFVQTDLPFHPLTQMM YSPQNSDYLLALSTENGLWVSKNFGGKWEEIHKA VCLAKWGS NTIFFTTYANGSCKADLGALELWRTSDLGKSFKTIGVKIYSFGLG GRFLFASVMADKDTTTRRIHVSTDQGDTWSMAQLPSVGQEQFYS ILAANDDMVFMHVDEPGDTGFGTIFTSDDRGIVYSKSLDRHLYT TTGGETDFTNVTSLRGVYITSVLSEDNSIQTMITFDQGGRWTHLR KPENSECDATAKNKNECSLHIHASYSISQKLNVPMAPLSEPNAV IVIAHGSVGDAISVMVPDVYISDDGGYSWTKMLEGPHYTYTILDS GGIIVAIHSSRPINVIKFSTDEGQCWQTYTFTRDPIYFTGLASEPG ARSMNISIWGFTEFLTSQWVSYTIDFKDILERNCEEKDYTIWLA HSTDPEDEYEDGCILGYKEQFLRLRKSSVCQNGRDYVVTQPSICL CSLEDFLCDFGYRPENDSKCVEQPELKGHDLEFCLYGREEHLT TNGYRKIPGDKCQGGVNPVREVVDLKKKCTSNFLSPEKQNSKSN SVPIILAIVGLMLVTVVAGVLIVKKYVCGGRFLVHRYSVLQQHA EANGVDGVDALDTASHTNKSgyHDDSDedlle	81
マウス ソルチリン	MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPP PAPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLGSV SLSWVGDSTG VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFTTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANEDMVF MHVDEPGDTG FGIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLRK PENSKCDA TA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP NAVGIIVAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYTYTILDSGG IIVAIHHSNR PINVIKFSTD EGQCWQSYVF TQEPIYFTGL ASEP GARSMN ISIWGFTESF ITRQWVSYTV DFKDILERN C EEDDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAQ PSVCPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDK CQGGMNPA RE VKDLKKKCTS NFLNPTKQNS KSNSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDSTSH AKSGYHDDSD EDLLE	82
ラット ソルチリン	MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPP PAPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGVPRA GRWRRGAPAE	83

10

20

30

40

	DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVG DSTG VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDY GK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGKEWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANDDMVF MHVDEPGDTG FGTFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLQK PENSCKDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP NAVGI VIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR PINVIKFSTD EGQCWQSYVF SQEPVYFTGL ASEP GARS MN ISIWGF TESF LTRQWVSYTI DFKDILERN C EENDYTTWLA HSTD PGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAQK PSICPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDR CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPKKQNS KSSSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDTASH AKSGYHDDSD EDLLE	
--	---	--

10

【 0 6 2 8 】

20

【 表 1 8 】

表18: Fcドメインアミノ酸配列

説明	配列	配列番号
huIgG1 LALAPS Fc C末端リジンを 含む	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	84
huIgG1 LALAPS Fc C末端リジンを 含まない	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG	85

30

40

【 0 6 2 9 】

50

【表 1 9】

表19: 全長重鎖アミノ酸配列

説明	配列	配列番号
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19 C末端リジンを含む Fc LALAPSを含む	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSQVTISVDTS KNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIIQQGYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN	86

10

20

30

40

50

	KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19 C末端リジンを含まない Fc LALAPSを含む	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSQVTISVDTS KNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMDV WGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	87
S-60-13, S-60-14 with Fc LALAPS C末端リジンを含む	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLESRTISVDTSK NQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMDV WGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	88
S-60-13, S-60-14 with Fc LALAPS C末端リジンを含まない	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLESRTISVDTSK NQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMDV WGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	89
S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y],	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMD VWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS	90

10

20

30

40

S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24 C末端リジンを含む Fc LALAPSを含む	RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK		10
S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24 C末端リジンを含まない Fc LALAPSを含む	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCAVSGYSSSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPG	91	20

【 0 6 3 0 】

【 表 2 0 】

表20: 全長軽鎖アミノ酸配列

説明	配列	配列番号
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRNNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYSLSSLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGEC	92
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRNNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYSLSSLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGEC	93

30

40

50

S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRVSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	94
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSTGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	95
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	96
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSGGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	97
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK	98

10

20

30

40

50

	ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSDGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	99
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSHGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	100
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSKGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	101
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSQGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	102
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSYGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES	103

10

20

30

40

50

	VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSEGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	104
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSWGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	105
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSFGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	106
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSIGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGV DRFSGSGSGTDFTLKISRAEAE DVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSTLTLKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	107
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSVGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE	108

10

20

30

40

50

	AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGC	
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSAGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGC	109
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSMGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGC	110
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSLGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGC	111
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGC	112
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTGGPGEASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRLSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD	113

10

20

30

40

50

	EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGEC	
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQSLLSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVVYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGEC	114
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASIS CRSSQGLLSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGEC	115

10

20

【0631】

本開示は、以下の実施例を参照することにより、より完全に理解されるであろう。しかしながら、これらは、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本開示にわたる総ての引用は、参照により明示的に本明細書の一部とされる。

30

【実施例】

【0632】

実施例1：プログラニュリン遺伝子の異型接合性変異による前頭側頭型認知症のリスクがあるまたはそれに罹患している個体における抗ソルチリン抗体の第3相試験

本実施例では、プログラニュリン遺伝子（GRN）の異型接合性変異による前頭側頭型認知症（FTD）のリスクがあるまたはそれに罹患している個体における抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの有効性および安全性を評価するための第3相、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験を記載する。

【0633】

I. 試験目的および評価項目

本試験は2部を含む：本試験の第1部は二重盲検プラセボ対照治療期間であり、第2部は非盲検延長相である。本試験の第1部と第2部の目的および評価項目を以下に示す。

【0634】

A. 第1部

本試験の第1部の主要有効性目的は、FTDの原因となるGRN変異の保有者において、Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes (CDR (登録商標) plus NA

40

50

CC FTLDSB)により測定される抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの有効性をプラセボと比較して評価することである。この目的は、ベースラインから48、72、および96週までのCDR (登録商標) plus NACC FTLDSBの変化に基づいて評価される。

【0635】

本試験の第1部の副次的有効性目的には以下が含まれる。

- ・FTDの原因となるGRN変異の保有者における、Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)により測定されるプラセボと比較した抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの有効性の評価。この目的はベースラインからの48、72、および96週までのCGI-Sの変化に基づいて評価される。

10

- ・FTDの原因となるGRN変異の保有者における、Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)により測定されるプラセボと比較した抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの有効性の評価。この目的は、48、72、および96週目のCGI-Iに基づいて評価される。

- ・FTDの原因となるGRN変異の保有者における、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)により測定されるプラセボと比較した抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの有効性の評価。この目的は、ベースラインから48、72、および96週までのRBANSの変化に基づいて評価される。

20

【0636】

本試験の第1部の薬力学的 (PD) 目的には、病態バイオマーカーにより測定されるプラセボと比較した抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSのPDの評価を含む。評価は、構造体積磁気共鳴画像法 (MRI) 全脳容積および部位別脳容積、血漿および脳脊髄液 (CSF) 中のプログランニューリタンパク質 (PGRN) 濃度、ならびに血清およびCSF中のニューロフィラメント軽鎖 (NfL) 濃度が含まれる。

【0637】

本試験の第1部の安全性目的は、安全性評価および抗薬物抗体 (ADA) により評価されるプラセボと比較した抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの安全性および忍容性を含む。安全性評価には、有害事象 (AE) および重篤な有害事象 (SAE) の発現率、性質および重症度、身体所見の異常、神経学的所見の異常、バイタルサインのベースラインからの経時的変化、心電図のベースラインからの経時的変化、MRI異常、臨床検査値のベースラインからの経時的変化、Sheehan-Suicidality Tracking Scale (Sheehan STS)、および抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSに対するADAの発現率などが含まれる。

30

【0638】

本試験の第1部の第3次有効性目的は、以下：

- ・European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) スコアおよびZarit Burden Interview (ZBI) スコアに基づく生活の質臨床転帰評価 (COA)、

40

- ・Resource Utilization in Dementia-Lite Version (RUD-Lite) スコアに基づく薬剤経済学的COA)、

- ・抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPS曝露に関連する関連のPD (例えば、PGRN、NfL)、有効性、または安全性反応の曝露反応関係に基づく曝露反応関係、

- ・ASL (arterial spin labeling)、拡散テンソル画像、および他のMRI測定に基づく探索的PD画像法、

- ・前頭側頭型認知症評価尺度 (FRS) スコア、

- ・Winterlight Labs Speech Assessments (WLA)

50

により評価されるプラセボと比較した抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS の効果の評価を含む。

【0639】

B. 第2部

本試験の第2部の主要目的は、本試験の第1部で96週間の治療を完了した参加者における抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS の長期安全性および忍容性の評価である。評価項目には、AE および SAE の発現率、性質および重症度、身体所見の異常、神経学的所見の異常、バイタルサインのベースラインからの経時的変化、心電図のベースラインからの経時的変化、MRI 異常、臨床検査値のベースラインからの経時的変化、Sheehan STS、および抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS に対する ADA の発現率が含まれる。

10

【0640】

本試験の第2部の第3次目的には、本試験の第1部で96週間の治療を完了した参加者における抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS の長期効果の評価が含まれる。評価には以下が含まれる。

- ・構造体積 MRI 全脳容積および部位別脳容量；ASL (arterial spin labeling)、拡散テンソル画像、および他の MRI 測定；血漿中の PGRN 濃度；および血清中の NFL 濃度に基づく病態バイオマーカーより測定される抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS の PD。
- ・CDR (登録商標) plus NACC FTLD；CGI-I；CGI-S；RBANS；FRS；および Winterlight Labs Speech 評価のスコアのベースラインからの全体的な変化に基づく COA により測定される臨床進行。
- ・EQ-5D スコアおよび ZBI スコアを含む生活の質 COA。
- ・RUD-Lite スコアを含む薬剤経済学的 COA。
- ・抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 曝露に関連する関連の PD (例えば、PGRN、NFL)、有効性、または安全性反応の曝露反応関係を含む曝露反応関係。

20

【0641】

II. 試験計画

本試験は2部を含む：二重盲検プラセボ対照治療期間（第1部）の後に非盲検延長（OLE）相（第2部）。試験計画の概要を図1に示す。

30

【0642】

本試験には、FTD のリスクがある、または FTD の症状がある参加者が含まれる。各試験参加者は、FTD の原因となる異型接合性機能欠失型 GRN 変異の既知の保有者であり、グローバル CDR (登録商標) + NACC FTLD スコアが 0～2 であり、以下の通りである。

- ・リスク参加者：CDR (登録商標) plus NACC FTLD-SB スコア ≤ 0.5 で血清 NFL が上昇している参加者。血清 NFL の上昇は、臨床進行の指標となり得る（例えば、Rojas-Martinez et al., Plasma neurofilament light chain predicts disease progression in asymptomatic familial frontotemporal lobar degeneration. Poster session presented at: American Academy of Neurology 2019 Annual Meeting; May 04-10; Philadelphia, PA を参照のこと）。
- ・症候性参加者：CDR (登録商標) plus NACC FTLD-SB スコア > 0.5 で、行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD; Rascovsky et al., Brain (2011) 134(Pt 9):2456-77) の可能性の診断に必要とされる 6 つの行動／認知症状のうち 1 以上の、または原発性進行性失語の診断 (PPA; Gorno-Tempini et al., Neurology (2011) 76(11):1006-14) を有する参加者。

40

【0643】

A. 試験計画：第1部

第1部は、FTD の原因となる異型接合性機能欠失型 GRN 変異の保有者である参加者

50

における、プラセボと比較して60mg/kg用量の抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの有効性及び安全性を評価するための96週無作為化、二重盲検治療期間である。治療は4週間毎に行う(q4w; 合計25用量)。

【0644】

スクリーニング

参加者はMRIによるスクリーニング評価、PDバイオマーカー測定のための採血、および安全性評価を受ける。COAはスクリーニング時に実施する。また、試験治療投与前のベースライン時にはCSFも採取する。参加者はGRN変異の存在を判定するためにスクリーニングを受けることがある。リスクのある試験参加者(CDR(登録商標) plus NACC FTLD-SBスコア ≤ 0.5)は、血清NfL値が上昇しているかどうかを判定するために事前スクリーニングを受けることがある。適格性を満たすために試験治療投与の90日前までに得られた血清NfL値の上昇を使用することができる。スクリーニングは、無作為化の6週間まで(-42日目~0日目)に実施することができる。

10

【0645】

無作為化

適格対象者を二重盲検法により、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPS(60mg/kg)またはプラセボを受容するように3:2比(S-60-15.1 [N33T] LALAPS:プラセボ)で無作為に割り付け、以下のように層別化した。

- ・CDR(登録商標) plus NACC FTLD-SBスコア ≤ 0.5
- ・CDR(登録商標) plus NACC FTLDグローバルスコア0.5 (CDR(登録商標) plus NACC FTLD-SB > 0.5)
- ・CDR(登録商標) plus NACC FTLDグローバルスコア1
- ・CDR(登録商標) plus NACC FTLDグローバルスコア2

20

【0646】

治療

無作為に割り付けられた参加者に、試験治療(S-60-15.1 [N33T] LALAPS 60mg/kgまたはプラセボ)を0日目から開始して96週間、q4wで静脈内(IV)投与し、その後q4wで合計25回投与する。治療薬は約60分にわたってIV投与する。

30

【0647】

臨床転帰評価は24週間毎に行う。画像化は48週間毎に行う。CSF採取のための腰椎穿刺は48週間毎に行う。

【0648】

B. 試験計画: 第2部

第2部は、第1部を完了した適格参加者に対する96週のOLE期間である。第2部では、60mg/kgの用量でq4w投与される非盲検抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの長期安全性および忍容性を評価する。治療薬は96週間にわたり、25用量まで、約60分かけて静脈内投与する。

40

【0649】

OLEの全参加者は、第1部で抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSを受容したかプラセボを受容したかにかかわらず、非盲検で抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSを60/mg/kgの用量、q4wで受容する。

【0650】

安全性評価、COA、および画像化のための採血を行う。

【0651】

III. 試験参加者

本試験は、GRN遺伝子の異型接合性機能欠失型変異により症候性FTDのリスクがある、または症候性FTDの25~85歳の成人男性および女性参加者を含む。

50

【0652】

A. 登録基準

以下の基準の総てを満たす参加者を本試験に登録する：

- ・グローバルCDR（登録商標）plus NACC FTLDスコアが0～2の、FTDの原因となる異型接合性機能欠失型GRN変異の既知の保有者であり、以下の通り：
 - ・リスク参加者：CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアが ≤ 0.5 で、血清NfLのレベルが上昇している、または
 - ・症候性参加者：CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアが > 0.5 で、bvFTD(Rascovsky et al., Brain (2011) 134(Pt 9):2456-77)の可能性の診断に必要とされる6つの行動／認知症状のうち1以上、またはPPA(Gorno-Tempini et al., Neurology (2011) 76(11):1006-14)の診断を有する。
- ・参加者は、参加者と頻繁かつ十分な接触があり（少なくとも週5時間の直接接触）、参加者の行動、認知能力、および機能的な能力、ならびに健康状態に関する正確な情報を試験期間中に提供できる人物（「試験パートナー」）を利用できる。

【0653】

B. 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する参加者は、本試験から除外される。

- ・限定されるものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、ハンチントン病、または血管性認知症を含むFTD以外の病態による認知症。
- ・FTDの原因となる異型接合性機能欠失型GRN変異以外の神経変性疾患の原因となる既知の変異。
- ・キメラ、ヒト、またはヒト化抗体または融合タンパク質に対する重度アレルギー、アナフィラキシー、または他の過敏反応の既知の既往歴。
- ・姿勢の不安定、眼の問題、および嚥下困難などの進行性核上麻痺または球機能不全の徴候または症状。
- ・精神障害の診断と統計マニュアル第5版の基準（米国精神医学会2013年）に定義されているようなニコチンを除く過去2年以内の中等度または重度の物質使用障害の既往歴。
- ・現在、または最初の試験治療投与前30日以内に全身性抗生物質を必要とする、または必要とした急性疾患がある、またはあった。
- ・臨床的に有意なビタミンB12または葉酸欠乏症（治療を受けている場合は、最初の試験治療投与前に少なくとも3か月間安定したレジメンにあること）。
- ・未治療の甲状腺機能低下症（治療を受けている場合は、治療投与前に少なくとも3か月間、甲状腺刺激ホルモンレベルが正常で、甲状腺補充量が安定していること）。
- ・十分に管理されていない糖尿病（例えば、ヘモグロビンA1C $\geq 8\%$ ）。
- ・最初の試験治療投与前30日以内の手術（大手術もしくは緊急手術）または入院。
- ・過去5年以内の、基底細胞癌または扁平上皮癌を除く癌の既往歴。
- ・B型肝炎表面抗原陽性、ヒト免疫不全ウイルス1もしくは2抗体もしくは抗原陽性、またはCNSへのスピロヘータ感染（例えば、梅毒、ボレリア症、もしくはライム病）の既往歴。C型肝炎ウイルス抗体陽性参加者は、C型肝炎RNAが陰性であれば許容される。
- ・以下のいずれかにより示される有意な腎臓疾患：

a. 再表現略式（4変数）Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）試験式に従って推定糸球体濾過量（eGFR） $< 30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 。

注：MDRD式は次の通り：

$$\text{eGFR} (\text{mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2) = 175 \times (\text{標準血清クレアチニン})^{-1.154} \times (\text{Age}^{-0.203} \times (\text{女性の場合 } 0.742) \times (\text{黒色人種の場合 } 1.212))$$
 または

b. クレアチニン $\geq 2 \text{ mg} / \text{dL}$

- ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニンアミノトランスフ

ェラーゼ (ALT) $\geq 2.5 \times$ 正常上限 (ULN)、または総ビリルビン $\geq 1.5 \times$ ULN をスクリーニングすることにより示されるような肝機能障害。注：ジルベール症候群を有する参加者は参加可能。

- ・ヘモグロビン $\leq 10 \text{ g/dL}$ ；白血球 (WBC) $\leq 3000/\text{mm}^3$ ；絶対好中球数 $\leq 11,000/\text{mm}^3$ ；または血小板数 $\leq 150,000/\text{mm}^3$ により示されるような血液学的異常。

- ・過去2年以内に不安定なまたは臨床的に有意な心血管疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症、ニューヨーク心臓協会III度またはIV度心不全）を有する、または有していた。

- ・スクリーニング時に管理されていない高血圧症（例えば、反復仰臥位拡張期血圧 [BP] $> 95 \text{ mmHg}$ または収縮期 BP $> 150 \text{ mmHg}$ ）。

- ・完全左脚ブロック、2度もしくは3度の房室ブロック、または急性もしくは亜急性心筋梗塞もしくは虚血のエビデンスを含む、臨床的に有意な異常なECGの既往歴または存在。

- ・心室性不整脈の既往歴または構造的な疾患（例えば、重度左心室性収縮期機能不全、左心室肥大）もしくは臨床的に有意な電解質異常（例えば、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）など、心室性不整脈のリスク因子。注：心室性期外収縮を有する参加者は参加可能。

- ・腰椎穿刺に同意する参加者については、凝固障害、抗凝固薬（アスピリンなどの血小板阻害薬を除く）の併用、血小板減少症、または安全な腰椎穿刺を妨げるその他の要因を含む腰椎硬膜穿刺の禁忌。

- ・脳に影響を及ぼす可能性のある臨床的に明らかな血管疾患の既往歴または存在（例えば、臨床的に有意な頸動脈または椎骨動脈の狭窄またはプラーク； 1 cm^3 を超える脳出血または梗塞；位置を問わず3箇所以上のラクナ梗塞；脳挫傷；脳軟化症；頭蓋内動脈瘤；動静脈奇形；硬膜下血腫）；水頭症；認知機能に影響を及ぼす可能性のある空間占有病変（例えば、膿瘍もしくは髄膜腫などの脳腫瘍）；または臨床的に関連のある頭蓋内腫瘍（例えば、神経膠腫、脳転移）。

- ・臨床的に有意な、持続性の神経学的欠損、構造的脳損傷、またはCNS外傷の既往歴。

- ・MRI検査に耐えられない（例えば、不安もしくは閉所恐怖症）または限定するものではないが、ペースメーカー、動脈瘤クリップ、人工心臓弁、耳のインプラント、またはMRIスキャンに適合しない眼、皮膚、もしくは身体内の金属異物の存在を含む、MRI検査に禁忌がある、またはMRIとの併用で潜在的な危険を有する他の臨床歴もしくは検査所見。

【0654】

以下の薬剤は、本明細書に示されるように、第1部の前のあらかじめ指定された期間、および全試験参加期間中（第1部および第2部）禁止されている。試験中にこれらの薬剤を開始した参加者は、いつでも試験治療から離脱することができる。

- ・メディカルモニターによる承認がない限り、第1部における最初の試験治療投与の少なくとも90日前までのカンナビノイド。試験中の使用は、COAの8時間以内は許容されない。

- ・第1部の最初の試験治療投与の少なくとも90日前のベンゾジアゼピンおよび三環系抗鬱薬。ベンゾジアゼピンの短期使用（試験中、1か月に3回以下）、または試験中の腰椎穿刺もしくはMRI検査前の前投薬としての使用は許容されるが、COAの前8時間以内の使用は許容されない。

- ・第1部の最初の試験治療投与前少なくとも90日間の安定したレジメンとして処方されていない限り、刺激薬（例えば、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、デクスメチルフェニデート、リスデキサンフェタミン、メチルフェニデート）。

- ・第1部のスクリーニングの前1年以内に、認知機能低下を予防するまたは遅延させるために評価下にある受動的免疫療法（免疫グロブリン）または他の長時間作用型の生物学的薬剤。

- ・第1部の登録前の抗ソルチリン抗体への曝露；第1部の最初の試験治療投与前90日ま

10

20

30

40

50

たは5半減期のいずれか長い期間内での、試験的経口療法、生物学的療法、または他の試験治療の使用。

- ・試験的ワクチンまたは遺伝子療法；日常的に推奨される予防接種は許容、ならびに緊急使用許可のもとで投与されるSARS-CoV-2に対するワクチン。

- ・非精神病的適応症（例えば、嘔吐）の短期間の治療に必要な場合を除き、第1部の最初の試験治療投与前6か月以内の、典型的な（第一世代）抗精神病薬または神経遮断薬。

- ・第1部の最初の試験治療投与前少なくとも90日間安定したレジメンで治療されている場合、試験中の非定型（第二世代）抗精神病薬の使用またはピマバンセリンの使用は許容される。

- ・第1部の最初の試験治療投与前90日以内の抗凝固薬（例えば、クマジン、ヘパリノイド、アピキサバン）。試験前および試験中のアスピリンまたは抗血小板薬の使用は許容される。

- ・全身性免疫抑制療法、または試験中の全身性免疫抑制療法の使用もしくは使用の予測。第1部の最初の試験治療投与前少なくとも90日間安定したレジメンで治療され、参加者がヘモグロビン $>9\text{ g/dL}$ 、WBC数 $>3,000/\text{mm}^3$ 、絶対好中球数 $>1,500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $>100,000/\text{mm}^3$ を示す場合、試験中のプレドニゾン $\leq 10\text{ mg/日}$ または同等のコルチコステロイドの使用は許容される。

- ・第1部の最初の試験治療投与前90日以内のオピオイド（長時間作用型オピオイド薬を含む）に慢性的使用。疼痛に対するオピオイド薬の間欠的な短期使用（1週間未満）は、COA前2日以内または5半減期（いずれか長い方）を除いて試験前および試験中、許容される。

- ・試験治療投与3か月前から開始するバルビツールまたは催眠薬の慢性的使用。睡眠または不安のための間欠的な短期間（1週間未満）の催眠薬の使用は、COA前2日以内または5半減期を除いて（いずれか長い方）試験前および試験期間中、許容される。

【0655】

IV. 試験評価

有効性COAは以下を含む。

- ・Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior and Language Domains (CDR (登録商標) plus NACC FTLD)

- ・Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains Sum of Boxes (CDR (登録商標) plus NACC FTLD-SB)

- ・Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)

- ・Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)

- ・Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)

【0656】

生活の質COAは以下を含む。

- ・European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

- ・Zarit Burden Interview (ZBI)

【0657】

10

20

30

40

50

薬剤経済学的COAは、Resource Utilization in Dementia-Lite Version (RUD Lite)を含む。

【0658】

探索的COAは以下を含む。

- ・前頭側頭型認知症評定尺度 (FRS)
- ・Winterlight Labs Speech Assessment (WLA)

【0659】

安全性評価は、試験中のAE；身体検査；神経学的検査；バイタルサインおよび体重；ECG；MRI；血液および尿の臨床検査分析；自殺傾向評価；ならびにADAのモニタリングを含む。

【0660】

PD評価は以下を含む。

- ・血液に基づくバイオマーカー（プログランニューリタンパク質（PGRN）には血漿サンプルおよびNfLレベルには血清サンプル）。
- ・探索的な血液に基づくバイオマーカー。
- ・画像バイオマーカー：全脳容積および部位別脳容積、大脳白質病変の容積（体積MRIにより測定される）；脳灌流（ASL (arterial spin labeling) MRIにより測定される）；ならびに異方性度、平均拡散係数、軸方向拡散係数、および放射拡散係数（拡散テンソル画像により測定される）。
- ・CSFに基づくバイオマーカー（PGRN、NfL、および探索的バイオマーカーの場合）。

【0661】

さらなる全血、血漿、およびCSF PDバイオマーカーサンプルも神経変性（例えば、タウ、リン酸化タウ）、リソソーム機能（例えば、カテプシン）、グリア活性（例えば、YKL40、IL-6）、および末梢細胞でのメッセンジャーRNA発現の評価のため、また、疾患の生物学および試験治療に対する応答に関連する他の分析のレベルの評価のために採取される。

【0662】

第1部では、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPS濃度を測定するために血液およびCSFサンプルが採取される。第2部では、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPS濃度を測定するために血液サンプルが採取される。

【0663】

実施例2：前頭側頭型認知症の原因となるグラニューリンまたはC9orf72変異の異型接合性保有者において抗ソルチリン抗体を評価するための第2相試験の結果

本実施例では、前頭側頭型認知症（FTD）の原因となるグラニューリンまたはC9orf72変異の異型接合性保有者において抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの安全性、忍容性、薬物動態学、および薬力学を評価した第2相多施設共同非盲検試験の結果を示す。

【0664】

A. 試験計画

本第2相試験は、参照によりその全体が本明細書の一部とされるWO2020252066の実施例3に記載され、さらに以下に記載されるように実施された。本試験の計画の概要を図2に示す。

【0665】

第1部－非盲検治療期間

WO2020252066の実施例3に記載されているように、本明細書で「第1部」と呼ばれる非盲検治療期間中、無症候性保有者（aFTD-GRN）FTDの原因となる機能欠失型グラニューリン変異のおよび症候性保有者（FTD-GRN）、ならびにFTDの原因となるC9orf72ヘキサヌクレオチド反復拡大突然変異の症候性保有者に、抗

10

20

30

40

50

ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS を 60 mg / kg の用量で 4 週間毎 (q 4 w) に静脈内 (IV) 投与した。

【0666】

試験のこの部に含まれるコホートは、WO2020252066 の実施例 3 に記載されており、以下にさらに記載される通りである。

- ・参加者カテゴリー 1 - 従前の第 1 相試験 (WO2020252066 の実施例 3 に記載の通り) からの症候性グラニューリン変異保有者

- ・従前の第 I 相試験を 57 日目の訪問まで完了し、本第 2 相試験への安全な参加を妨げるような有害事象 (AE) を受けていなかった。

- ・第 I 相試験の従前の総ての参加者が再スクリーニングされ、本試験に適用可能な総ての登録 / 排除基準を満たした。

- ・行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD; Rascovsky et al., Brain. (2011) 134(9):2456-2477) の可能性の診断に必要とされる 6 つの行動 / 認知症状のうち 1 以上を有していたか、または原発性進行性失語 (PPA; Gorno-Tempini et al., Neurology (2011) 76(11):1006-1014) の診断を有していた。

- ・参加者カテゴリー 2 - 従前の第 1 相試験からの無症候性グラニューリン変異保有者

- ・従前の第 1 相試験を 43 日目の訪問まで完了し、本第 2 相試験への安全な参加を妨げるような AE を受けていなかった。

- ・第 I 相試験の従前の総ての参加者が再スクリーニングされ、本試験に適用可能な総ての登録 / 排除基準を満たした。

- ・参加者が従前の第 1 相試験中または試験後に症候性となった場合、その参加者は参加者カテゴリー 3 (症候性) の下でスクリーニングされた。

- ・参加者カテゴリー 3 - 新規の症候性グラニューリン変異保有者

- ・変異の現状が分かっている FTD の原因となる機能欠失型グラニューリン変異の保有者。

- ・Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains (CDR (登録商標) plus NACC FTLD) グローバルスコアが 0.5、1、または 2 であり; かつ bvFTD (Rascovsky et al., Brain (2011) 134(9):2456-2477) の可能性の診断に必要とされる 6 つの行動 / 認知症状のうち 1 以上、または PPA (Gorno-Tempini et al., Neurology (2011) 76(11):1006-1014) の診断を有していた。

- ・参加者カテゴリー 4 - 新規の症候性 C9orf72 変異保有者

- ・変異の状態が分かっている FTD の原因となるヘキサヌクレオチド反復拡大 C9orf72 変異の保有者。

- ・CDR (登録商標) plus NACC FTLD グローバルスコアが 0.5、1、または 2 であり; かつ bvFTD (Rascovsky et al., Brain (2011) 134(9):2456-2477) の可能性の診断に必要とされる 6 つの行動 / 認知症状のうち 1 以上、または PPA (Gorno-Tempini et al., Neurology (2011) 76(11):1006-1014) の診断を有していた。

【0667】

試験のこの部では、WO2020252066 の実施例 3 に記載されているような 48 週の治療期間を、合計 25 用量の抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS を含む 96 週の治療期間に延長した。

【0668】

第 2 部 - 非盲検延長

本第 2 相試験に非盲検延長 (OLE) 「第 2 部」を加えた。試験の第 2 部は、上記のように、第 1 部で最初の 96 週非盲検治療期間を完了した試験参加者を含んだ。CDR (登

10

20

30

40

50

録商標) plus NACC FTLD グローバルスコア > 2 の参加者は、第 2 部の参加に適格でなかった。

【0669】

試験の第 2 部では、参加者にさらに 25 用量までの抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS を投与した (96 週間の総 OLE 治療期間に 60 mg / kg IV q4w)。

【0670】

本試験の第 2 部の主要目的は、本試験の第 1 部の 96 週間の治療を完了した参加者において抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS の IV 投与の長期安全性および忍容性を評価することであった。

10

【0671】

本試験の第 2 部の探索的目的は、以下に基づき、本試験の第 1 部における 96 週の治療を完了した参加者において、抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS の IV 投与の長期効果を評価することであった。

- ・薬物動態学 (PK)
- ・時系列血漿プログラニューリン (PGRN) 濃度レベル
- ・神経変性、リソソーム機能、およびグリア活性の探索的薬力学的 (PD) バイオマーカーの時系列血液および血漿レベル
- ・脳の変化を評価するための磁気共鳴画像法 (MRI) 測定
- ・探索的流体 PD バイオマーカー、画像 PD 測定、および臨床転帰評価 (COA) の間の相関

20

- ・COA により測定される臨床進行

【0672】

B. 試験評価

本第 2 相試験の評価項目および評価は、WO2020252066 の実施例 3 に記載の通りであり、Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration Behavior and Language Domains (CDR (登録商標) plus NACC FTLD) および Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) に基づく臨床転帰評価 (COA) も含んだ。

30

【0673】

C. 結果

安全性

抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS (およそ 60 分で 60 mg / kg の用量、IV q4w で投与される) は一般に、本試験の総てのコホートで安全で十分な忍容性があった。総ての有害事象 (AE) は軽度であった。FTD の原因となる機能欠失型グラニューリン変異の 3 名の症候性保有者 (FTD-GRN 参加者) が重篤な AE を受けたが、これらの AE は抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS に無関連であると考えられた。無症候性参加者と症候性参加者で安全性プロファイルは同等だった。試験の安全性結果の概要を表 21 に示す。

40

【0674】

【表 2 1】

表21. 抗ソルチリン抗体S-60-15. 1[N33T]LALAPSの安全性プロファイル

	aFTD-GRN (N=5) n (%)	FTD-GRN (N=12) n (%)	FTD-C9orf72 (N=10) n (%)	合計 (N=27) n (%)
総ての TEAE	5 (100.0)	9 (75.0)	8 (80.0)	22 (81.5)
総ての治療関連 TEAE	1 (20.0)	1 (8.3)	4 (40.0)	6 (22.2)
総ての SAE	0	3 (25.0)	0	3 (11.1)
総ての治療関連 SAE	0	0	0	0
試験薬の中断につながる 総ての TEAE	0	1* (8.3)	0	1* (3.7)
aFTD-GRN, FTD の原因となる機能欠失型グラニューリン変異無症候性保有者; FTD-GRN, FTD の原因となる機能欠失型グラニューリン変異の症候性保有者; FTD-C9orf72, FTD の原因となる C9orf72 ヘキサヌクレオチド反復拡大変異の症候性保有者; TEAE, 治療緊急有害事象; SAE, 重篤有害事象 *試験中止は抗ソルチリン抗体 S-60-15.1[N33T]LALAPS に関連していなかった				

【0 6 7 5】

本試験のさらなる患者（無症候性および症候性 F T D - G R N 参加者および F T D - C 9 o r f 7 2 参加者）から得られた場合にも、表 2 1 に示されたものと同様の安全性結果が見られた。抗ソルチリン抗体 S - 6 0 - 1 5 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S は、総ての試験参加者で 1 2 か月の治療期間中央値について一般に安全で十分な忍容性があることが判明した。

【0 6 7 6】

バイオマーカー
P G R N

F T D の原因となる機能欠失型グラニューリン変異の症候性保有者（F T D - G R N 参加者）の血漿および脳脊髄液（C S F）中の P G R N のレベルを評価するために、試験の毎月の訪問時に血漿サンプルを採取し、ベースライン時（0 週目）、試験治療の開始後 6 か月（2 5 週目）、および 1 2 か月（4 9 週目）に C S F サンプルを採取した。抗ソルチリン抗体 S - 6 0 - 1 5 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S の投与前の各訪問時に、血漿および C S F サンプルを採取した。また、F T D - グラニューリン変異保有者ではなかった個体の血漿および C S F 中の P G R N の範囲を確定するために、年齢適合調達対照からも血漿および C S F サンプルを採取した。血漿および C S F 中の P G R N 濃度は、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）によって決定した。

【0 6 7 7】

図 3 A ～ 3 B に示されるように、総ての F T D - G R N 参加者（N = 1 2）は、年齢適合調達対照に見られる正常なレベルよりも実質的に低いベースライン血漿および C S F P G R N 濃度を示した（血漿で 6 4 . 6 n g / m L ～ 1 9 6 . 0 n g / m L ; C S F で 3 . 4 8 n g / m L ～ 7 . 0 6 n g / m L）。抗ソルチリン抗体 S - 6 0 - 1 5 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S の投与は、血漿（図 3 A）および C S F（図 3 B）P G R N を年齢適合対照に見られた範囲内のレベルにまで上昇させた。F T D - G R N 参加者の血漿および

C S F 中の P G R N のレベルの上昇は、1 年（49 週）の治療で抗ソルチリン抗体 S - 60 - 15 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S を慢性投与すると持続した。これらの結果は、抗ソルチリン抗体 S - 60 - 15 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S による慢性治療は、F T D - G R N 患者の血漿および C S F 中の P G R N レベルを正常なレベルにまで回復させることを示した。

【0678】

試験の F T D - G R N 参加者の血漿および C S F 中の P G R N のレベルに関するさらなるデータが得られ、結果は図 3 A および 3 B に示されたものと同様であった。

【0679】

血漿および C S F 中の P G R N のレベルはまた、上記のような E L I S A を用いて、試験の F T D - C 9 o r f 7 2 参加者でも評価した。図 1 2 A ~ 1 2 B に示されるように、抗ソルチリン抗体 S - 60 - 15 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S の投与は、F T D - C 9 o r f 7 2 参加者の血漿（図 1 2 A）および C S F（図 1 2 B）P G R N を、ベースラインを上回るレベルに上昇させた。F T D - C 9 o r f 7 2 参加者の血漿および C S F 中の P G R N のレベルの上昇は、1 年（49 週）の治療で抗ソルチリン抗体 S - 60 - 15 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S の慢性投与により維持された。これらの結果は、抗ソルチリン抗体 S - 60 - 15 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S による慢性治療が、F T D - C 9 o r f 7 2 参加者の血漿および C S F の P G R N レベルを上昇させることを示し、これは標的の会合および臨床的利益の可能性を示す。

【0680】

リソソームおよび補体バイオマーカー

P G R N 欠乏により影響を受ける重要な病態生理学的経路に当たるリソソームおよび補体バイオマーカーのレベルを、標的質量分析（多重反応モニタリング液体クロマトグラフィー質量分析）により、F T D - G R N 参加者および調達年齢適合対照の C S F で評価した。

【0681】

図 4 A ~ 4 C に示されるように、リソソーム機能のバイオマーカーであるカテプシン D および L A M P 1、ならびに炎症を示す補体カスケードの成分である C 1 Q B は、ベースライン時に、年齢適合対照に比べて F T D - G R N 参加者の C S F で上昇していた。これらのバイオマーカーレベルの上昇は、F T D - G R N 参加者における機能不全リソソームの存在および異常な補体活性化を示唆した。抗ソルチリン抗体 S - 60 - 15 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S による治療の開始後 6 か月および 12 か月でこれらのバイオマーカーには対照レベル付近までの低減が見られ（図 4 A ~ 4 C）、抗ソルチリン抗体 S - 60 - 15 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S は F T D - G R N 参加者の正常なリソソームおよび補体機能を回復させたことが示唆される。

【0682】

試験では、F T D - G R N 参加者の C S F のカテプシン D、L A M P 1、および C 1 Q B レベルに関するさらなるデータが得られ、これらの結果は、抗ソルチリン抗体 S - 60 - 15 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S による治療の開始後 6 か月および 12 か月に図 4 A ~ 4 C に示された結果と同様であった。

【0683】

ニューロフィラメント軽鎖（N f L）

ニューロンの健康のバイオマーカーであるニューロフィラメント軽鎖（N f L）のレベルは、S i m o a アッセイにより、F T D - G R N 参加者の血漿および C S F の両方で評価した。図 5 A - 5 B に示されるように、時系列 N f L 評価は変動を示し、これらのデータにより、血漿（図 5 A）および C S F（図 5 B）の N f L レベルが 1 年（49 週間）にわたってベースラインに対して安定であったことが示唆された。

【0684】

試験の F T D - G R N 参加者の血漿および C S F の N f L レベルに関するさらなるデータが得られ、これらの結果は、図 5 A ~ 5 B に示される結果と同様であった。

【0685】

NfLのレベルはまた、上記のようなSimoaアッセイを用い、試験のFTD-C9orf72参加者の血漿およびCSFの両方で評価した。図13A～13Bに示されるように、血漿およびCSFのNfLレベルは、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSで治療したFTD-C9orf72参加者において12か月にわたって安定であった。

【0686】

アストログリア増殖症のバイオマーカー

星状細胞は成人の中枢神経系（CNS）において最も豊富な細胞型であり、CNSの維持および恒常性に重要な機能を果たしている。グリア線維酸性タンパク質（GFAP）は、星状細胞の細胞骨格の主要成分であり、ニューロンの損傷による星状細胞の異常増殖であるアストログリア増殖症のマーカーとして機能する。GFAPは、年齢適合対照と比較して、症候性FTD-GRN患者で上昇していることが判明している。Heller et al. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91:263-270を参照のこと。さらに、ベースライン時のGFAPのより高いレベルは、症候性FTD-GRN患者の側頭葉における萎縮のより速い速度と相関している。Heller et al.を参照のこと。発症前のFTD-GRN患者の血漿GFAPレベルもまた、対照の血漿GFAPレベルと同等であることが判明した。同文献を参照のこと。

【0687】

GFAPレベルは試験でFTD-GRN参加者の血漿およびCSFの両方で評価した。血漿およびCSF GFAPレベルは、Quanterixにより、Simoa（一分子アレイ技術）アッセイを用いて測定される。図8A～8Bに示されるように、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの投与は、無症候性FTD-GRN患者の血漿（図8A）およびCSF（図8B）のGFAPレベルの範囲内にあるGFAPレベルの低下をもたらし、アストログリア増殖症の軽減を示唆した。

【0688】

GFAPレベルは、上記のようにSimoaアッセイを用い、試験においてFTD-C9orf72参加者の血漿およびCSFの両方でも評価した。図14A～14Bに示されるように、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの投与は、12か月にわたってGFAPレベルの低下をもたらし、アストログリア増殖症の軽減を示唆した。

【0689】

神経炎症のバイオマーカー

マクロファージ遊走阻止因子（MIF）は、ニューロン、ミクログリア、星状細胞、および上皮細胞を含むヒト神経系組織に高くかつ広く発現する多面発現性炎症性サイトカインである。MIFは、IL6およびTNF- α を含む他の炎症性応答メディエーターの分泌を促進することができ、インフラマソームを活性化させることができる。従って、MIFは、神経炎症のバイオマーカーとして機能し得る。

【0690】

アルツハイマー病患者のCSFには年齢適合対照に比べてMIFレベルの上昇が見られたが（例えば、Zhang et al., Alzheimers Res Ther. 2019;11(1):54を参照のこと）、FTDのMIFレベルは従前には検討されていなかった。

【0691】

FTDのMIFを評価するために、本明細書に記載の抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの第2相試験でFTD-GRNおよびFTD-C9orf72参加者ならびに年齢適合調達対照のCSFにおいてMIFタンパク質のレベルを評価した。さらに、参照によりその全体が本明細書の一部とされるWO2020252066の実施例2および5に記載される抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの第1相試験からのFTD-GRN参加者および健常ボランティアのCSFにおいてもMIFタンパク質のレベルを評価した。

【0692】

方法

CSFのMIFタンパク質レベルは、定量的比色定量サンドイッチ酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を用いて評価した。

【0693】

CSFにおけるMIFレベルの測定のための比色定量ELISA法の設計を図9に示す。このELISA法では、MIFに対するモノクローナル抗体を96ウェルマイクロタイタープレート（例えば、96ウェルNUNC High Binding ELISAプレート）にコーティングした。標準およびサンプルをこれらのウェルにピペットで移してコーティングした抗体に結合させた。結合してない化合物を除去するために洗浄した後、MIFに対するビオチン化ポリクローナル抗体を添加することによりMIFを検出した。余分なビオチン化抗体を除去するために洗浄した後、セイヨウワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識ストレプトアビジン（STREP-HRP）を加えた。最終洗浄を行い、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン（TMB）基質溶液をウェルに加えて発色させ、この発色はサンプル中のMIFの濃度に比例して生じる。停止用液で発色を停止させ、プレートリーダー（例えば、SpectraMax M5プレートリーダー）を用いて発色強度を測定した。ELISA法の要件および特徴を表22に示す。

【0694】

【表22】

表22. ヒトCSFにおけるMIFレベルを測定するために使用した比色定量ELISAの詳細な説明

アナライト名	マクロファージ遊走阻止因子(MIF)
アッセイタイプ	比色定量 ELISA
生物学的マトリックス	ヒト脳脊髄液(CSF)
最小必要希釈溶液(MRD)	1:5
較正標準範囲(12点)	20,000pg/mL～350pg/mL
定量可能範囲(10点)	15,000pg/mL～500pg/mL
アンカーポイント	20,000pg/mL および 350pg/mL
回帰, 重み付け	4-パラメーターロジスティック曲線フィット, 重み付け $1/y^2$
アッセイプレート当たりのサンプル数	26

【0695】

結果

CSF中のMIFタンパク質のレベルは、上記のELISA法を用いて評価した。

【0696】

MIFタンパク質レベルは、本明細書に記載の第2相試験のFTD-GRN参加者のCSFにおいて、ベースライン（0日目）時で年齢適合調達対照に比べて上昇していることが判明した（図10）。抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの投与は、抗ソルチリン抗体による治療開始後6か月および12か月に、FTD-GRN参加者のCSF中のMIFのレベルに、MIFのベースラインレベルに比べて低下をもたらした（図10）。MIFのベースラインレベルと比較した、抗ソルチリン抗体による治療開始後12か月のFTD-GRN参加者におけるMIFのCSFレベルの低下率の平均値および中央値は、それぞれ-19.2%および-21.6%であった。

【0697】

同様に、図10に示されるように、MIFタンパク質レベルは、上記の第1相試験のFTD-GRN参加者のCSFにおいて、ベースライン（0日目）時に、健常ボランティアに比べて上昇していることが判明した（図10）。抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの投与は、第1相試験の57日目のFTD-GRN参加者のC

S F 中の M I F のレベルに、M I F のベースラインレベルに比べて低下をもたらした（図 10）。

【0698】

本明細書に記載の第2相試験の F T D の原因となる C 9 o r f 7 2 ヘキサヌクレオチド反復拡大突然変異の症候性保有者（F T D - C 9 o r f 7 2 参加者）において、ベースライン時に、C S F 中の M I F タンパク質のレベルが、上記の第1相試験からの調達年齢適合対照および健常ボランティアに比べて上昇していることも判明した（図 11）。具体的には、第1相試験からの調達年齢適合対照および健常ボランティアと比較した場合の、F T D - C 9 o r f 7 2 参加者の C S F M I F レベルの増加率の中央値はそれぞれ + 2 1 1 % および + 5 3 % であった。抗ソルチリン抗体 S - 6 0 - 1 5 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S の投与は、抗ソルチリン抗体による治療開始後 6 か月および 1 2 か月に F T D - C 9 o r f 7 2 参加者の C S F M I F レベルに低下をもたらし、1 2 か月の変化率の平均値および中央値はそれぞれ - 2 5 . 0 % および - 5 1 . 5 % であった。

10

【0699】

脳評価

総ての変性疾患の特徴である脳萎縮に対する抗ソルチリン抗体 S - 6 0 - 1 5 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S の効果を、F T D - G R N 参加者において体積磁気共鳴画像法（v M R I）を用いて評価した。全脳、前頭側頭葉、および脳室の容積変化を 1 年にわたって測定した。前頭側頭皮質および脳室の評価にはテンソル単位形態計測（T B M）を使用し、全脳（灰白質 + 白質）の評価には体積サブトラクションを使用した。v M R I の結果は、この第2相試験のために無作為化を模倣することを目的とした傾向スコア法を用いて作成された、履歴的合成陰性対照と比較した。傾向スコアマッチングとは、治療効果をより正確に推定するために、治療対象と類似した特徴を持つ非治療対象をマッチングさせることにより、合成対照群を構築する確立された統計的手法である。合成対照には、C D R（登録商標）- N A C C - F T L D - S B により測定される疾患の重症度、年齢、N f L 血漿レベル、およびベースライン時の F T D サブタイプに関して、第2相試験の F T D - G R N 参加者と一致するグラニュリン変異患者 1 0 名が含まれた。1 0 名の患者は盲検化方式で選択され、1 0 名の患者について時系列データが取得された（www.genfi.org）。マッチングプロセスにより、マッチングされた履歴的対照は試験参加者と同等のベースライン特性を有しており、有意義な比較と治療効果の推定を可能とした。

20

30

【0700】

図 6 に示されるように、合成対照群では、1 年当たりの年率変化率（y 軸）で示されるような 1 年間の脳組織の容積変化が観察され、観察された最大変化は脳室の拡大であった。抗ソルチリン抗体 S - 6 0 - 1 5 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S による治療は、合成対照と比較して、抗ソルチリン抗体 S - 6 0 - 1 5 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S で治療した患者において見られる脳室の拡大の減少（約 5 0 % の減少）傾向を示した。

【0701】

臨床評価

臨床的病勢進行に対する抗ソルチリン抗体 S - 6 0 - 1 5 . 1 [N 3 3 T] L A L A P S の効果を評価するために、F T D - G R N 参加者において C D R（登録商標）p l u s N A C C F T L D - S B スコアを測定し、上記の合成対照群と比較した。反復測定を伴うランダム係数モデル（Random Coefficient Model with Repeated Measurements）（ベースラインおよび 1 2 か月までの総ての利用可能なベースライン後の測定を含む）を用いて、F T D - G R N 参加者（n = 1 2）および合成対照参加者（n = 1 0）についてベースラインから 1 2 か月までの臨床的病勢進行を評価した。対照群では、C D R（登録商標）p l u s N A C C F T L D - S B スコアは 1 年にわたってベースラインから 6 . 4 ポイント増加し、急速な病勢進行を示唆した（データは示されていない）。これに対し、本試験の F T D - G R N 参加者における C D R（登録商標）p l u s N A C C F T L D - S B スコアの推定年間変化は 3 . 4 ポイントであり、合成対照群と 3 . 0 ポイントの違いがあり（データは示されていない）、図 7 に示されるように、合成対照群

40

50

と比較して病勢進行におよそ47%の低減（または遅延）に相当する。

【0702】

本試験でFTD-GRN参加者のCDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアについてさらなるデータが得られ、これらの結果は、図7に示されている結果と同様であった。

【0703】

FTD-C9orf72試験参加者の臨床的病勢進行に対する抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSの効果を評価するために、CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアを測定し、適合歴史的対照コホートと比較した。適合歴史的対照コホートは、C9orf72遺伝子変異が確認されたALLFTD (www.allftd.org)参加者から2ステップ盲検マッチングプロセスで作成した（本明細書では、「歴史的対照FTD-C9orf72参加者」）。第1のステップでは、ベースラインのCDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアに基づく傾向スコアマッチング（「脳の評価」の節で上記した通り）が、FTD-C9orf72試験参加者（n=10）と、ベースラインと少なくとも1つのベースライン後CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアを有していたALLFTDデータベースの歴史的対照FTD-C9orf72参加者（n=84）との間で実施された。傾向スコアマッチングにより、ベースラインのCDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアがFTD-C9orf72試験参加者のそれぞれと同等であった29名の歴史的対照FTD-C9orf72参加者が同定された。第2のステップでは、ベースラインのNfLレベル、年齢、診断、および性別に基づき、29名の歴史的対照FTD-C9orf72参加者と10名のFTD-C9orf72試験参加者それぞれとの間で盲検臨床判定マッチングを実施した。これら2つのステップの後、10名の歴史的対照FTD-C9orf72参加者のコホートが、FTD-C9orf72試験参加者の適合歴史的対照コホートを形成した。これは非盲検単群試験であったため、マッチングは無作為化を模倣することを意図したものであり、これにより有意義な比較と治療効果の推定が可能となった。FTD-C9orf72試験参加者と適合歴史的対照コホートとの間のベースライン特性が同等であることから明らかのように、マッチングは成功したと考えられた。

【0704】

反復測定を伴うランダム係数モデルを用いて、FTD-C9orf72試験参加者（n=10；ベースラインおよび3～12か月の範囲の総ての利用可能なベースライン後評価を含む）および適合歴史的対照コホート（n=10；ベースラインおよび約12か月時点の1つのベースライン後を含む）についてベースラインから12か月までの臨床的病勢進行を評価した。適合歴史的対照コホートでは、CDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアは、1年にわたってベースラインから3.4ポイント増加した（95%信頼区間：1.30、5.60；データは示されていない）。これに対して、本試験のFTD-C9orf72参加者のCDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアの推定年間変化は1.6ポイントであり（95%信頼区間：-0.63、3.78）、これは適合歴史的対照コホートと（データは示されていない）1.9ポイント（95%信頼区間：-1.21、4.95）の違いに相当する。図15に示されるように、抗ソルチリン抗体S-60-15.1 [N33T] LALAPSで治療したFTD-C9orf72 study参加者と適合歴史的対照コホートとの間のCDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアの年間変化の違いは、適合歴史的対照コホートと比較して、病勢進行のおよそ54%の遅延に相当した。

【0705】

反復測定を伴うランダム係数モデルを用いる別の感度分析を、適合歴史的対照と比較して、FTD-C9orf72試験参加者に実施した。このモデルは、上記の適合歴史的対照コホートを拡大して、傾向スコア適合ベースラインのCDR（登録商標）plus NACC FTLD-SBスコアを有する総ての歴史的対照FTD-C9orf72参加者（ALLFTDデータベースから）を含み（n=29）、ベースラインのNfLレベル、

年齢、診断、および性別に基づく臨床判定を必要としなかった。この統計法を用いると、抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS で治療された FTD-C9orf72 試験参加者と、適合歴史的対照コホートとの間の CDR (登録商標) plus NACC FTLD-SB スコアの年間変化の推定差は約 0.9 ポイントであり、適合歴史的対照コホートと比較して、疾患進行の 36% の遅延に相当する。

【0706】

上記の臨床的評価の結果は、FTD-C9orf72 患者にとって臨床上有意義な利益の可能性を示す。

【0707】

D. 結論

抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS は、一般に安全で、十分な忍容性があることが分かった。症候性 FTD-GRN および FTD-C9orf72 患者への 12 か月にわたる抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS の 60 mg/kg の用量での IV q4w 投与は、FTD-GRN 患者および FTD-C9orf72 患者の疾病カスケードの複数のパラメーターに一貫したプラスの変化をもたらし、病勢進行の緩徐化を示唆した。

【0708】

特に、このような治療は、FTD-GRN 患者の血漿および CSF の PGRN を正常な生理学的レベルまで回復させた。治療はまた、リソソーム、炎症、神経炎症、およびアストログリア増殖症のバイオマーカー（例えば、カテプシン D、LAMP1、C1QB、GFAP、および MIF）の時間依存的かつ持続的に減少、12 か月にわたる安定な血漿および CSF NfL レベル、合成適合対照群と比較して体積測定 MRI により測定される心室肥大の抑制傾向、ならびに合成適合対照群と比較して CDR (登録商標) plus NACC FTLD-SB により測定される病勢進行における推定 47% の遅延をもたらした。

【0709】

同様に、抗ソルチリン抗体 S-60-15.1 [N33T] LALAPS による FTD-C9orf72 患者の治療は、血漿および CSF 中のアストログリア増殖症のバイオマーカー（すなわち、GFAP）の時間依存的かつ持続的に減少；12 か月にわたる安定な血漿および CSF NfL レベル；血漿および CSF 中の PGRN レベルの、生理学的レベルを超える増加（臨床利益の可能性を示す）；ならびに歴史的対照コホートと比較して CDR (登録商標) plus NACC FTLD-SB により測定される病勢進行における推定 54% の遅延をもたらした。

10

20

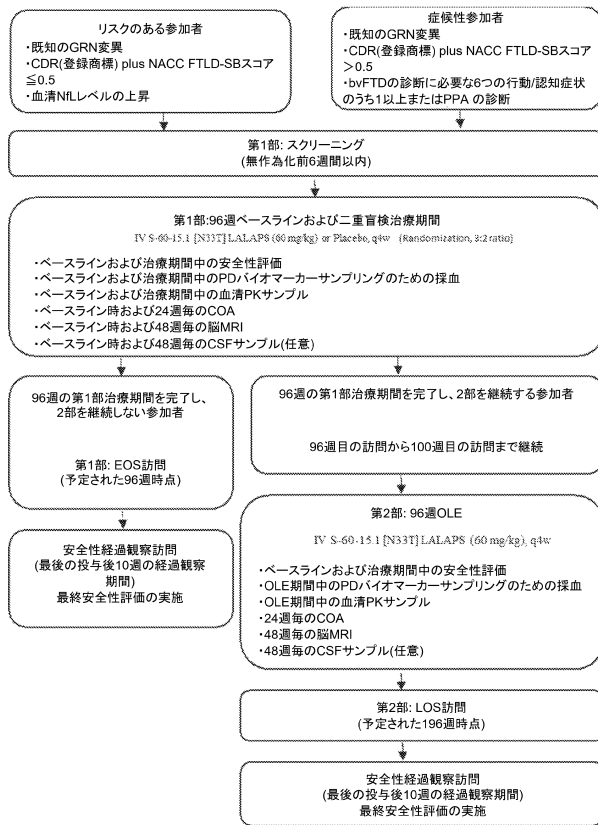
30

40

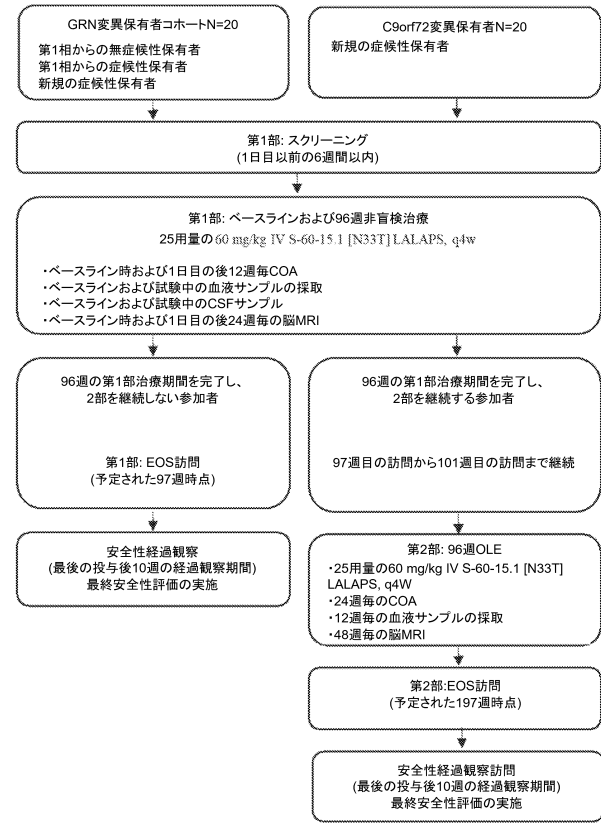
50

【図面】

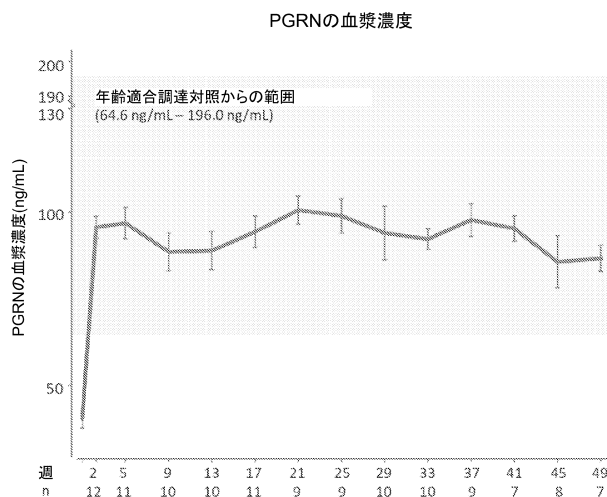
【図 1】



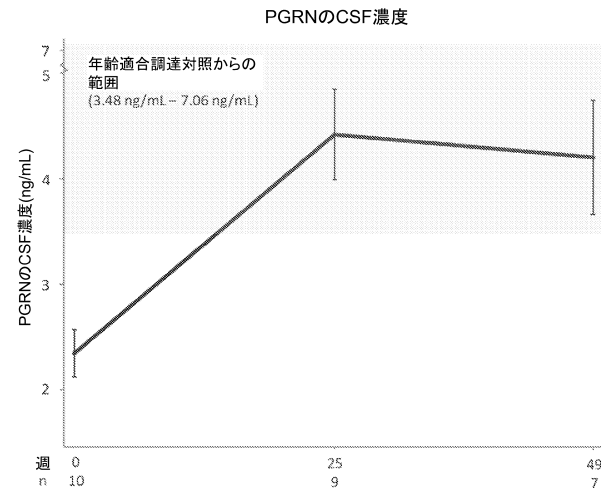
【図 2】



【図 3 A】



【図 3 B】



10

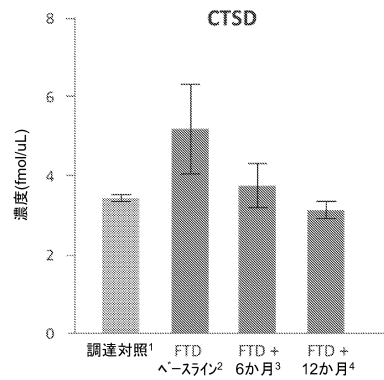
20

30

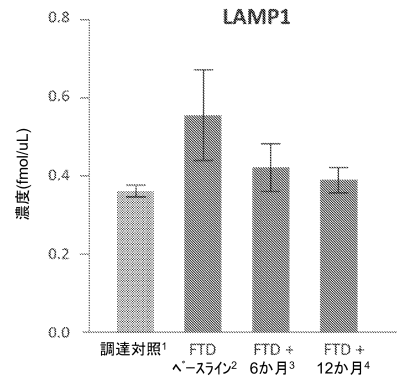
40

50

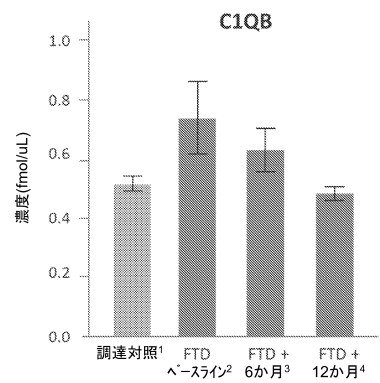
【図 4 A】



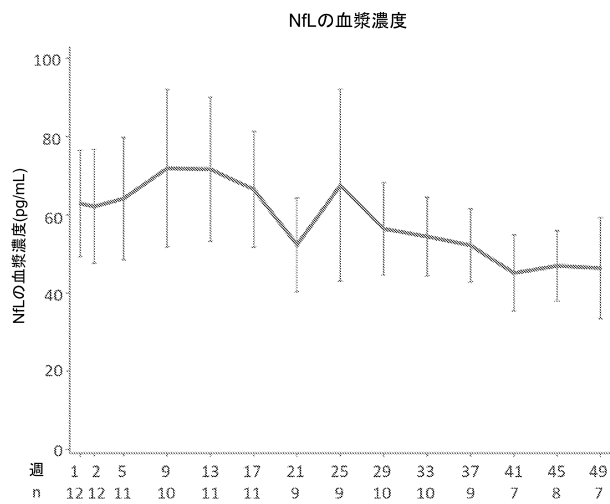
【図 4 B】



【図 4 C】



【図 5 A】



10

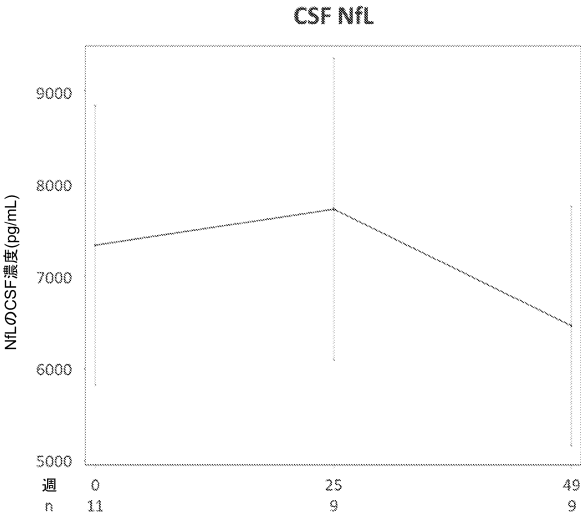
20

30

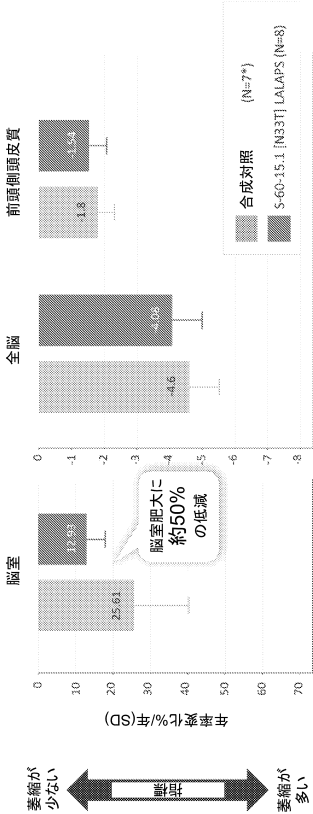
40

50

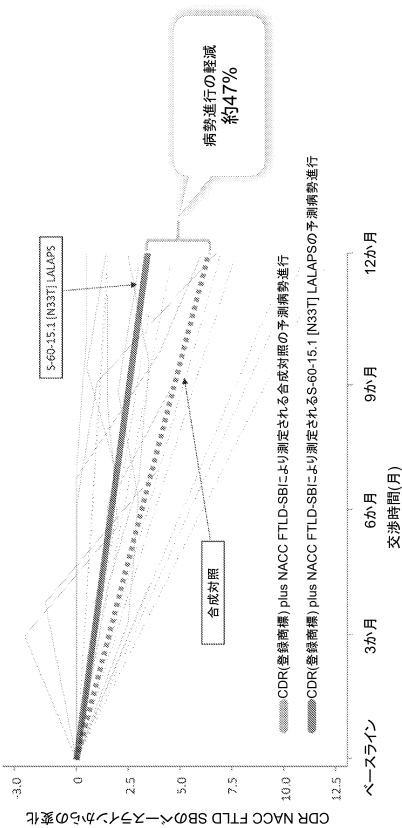
【図 5 B】



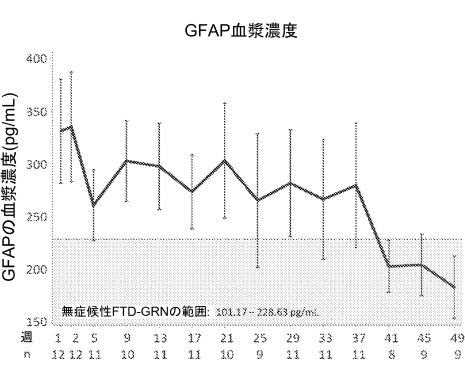
【図 6】



【図 7】



【図 8 A】



10

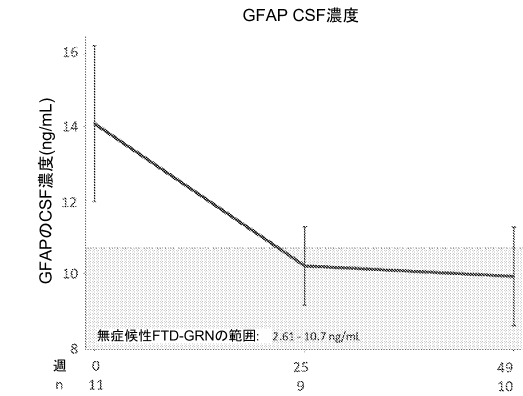
20

30

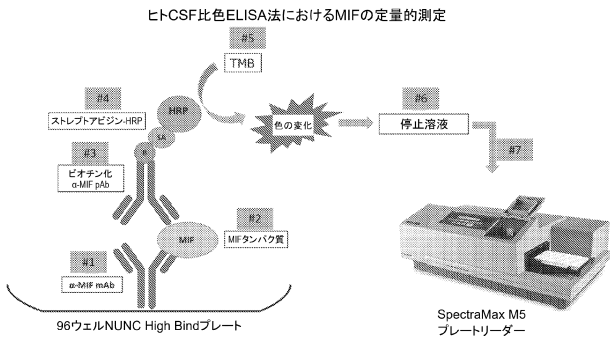
40

50

【図 8 B】

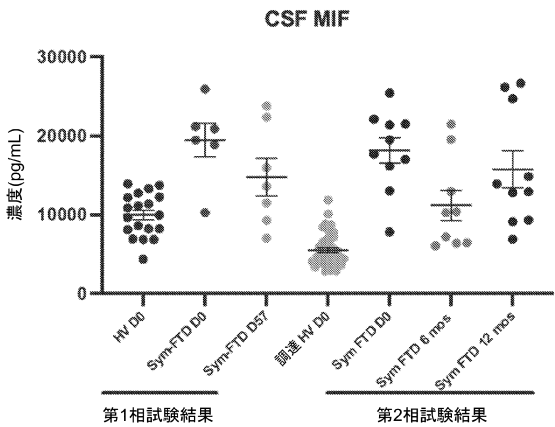


【図 9】

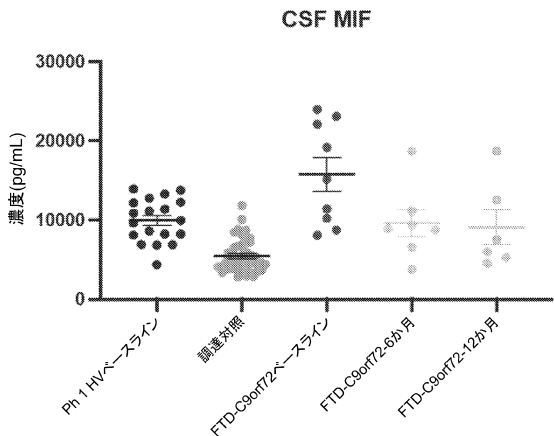


10

【図 1 0】



【図 1 1】



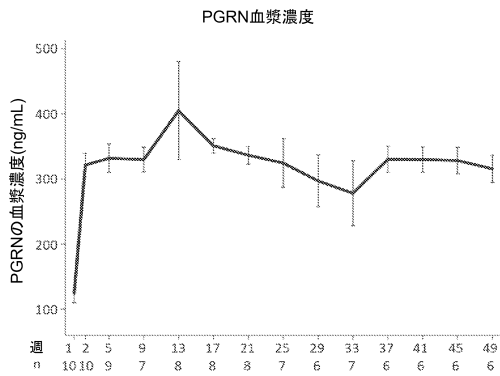
20

30

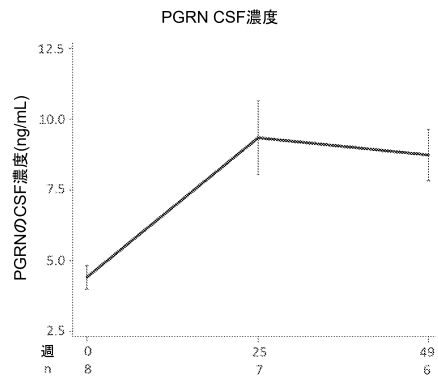
40

50

【図 1 2 A】

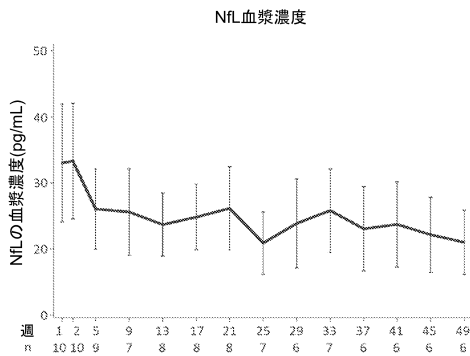


【図 1 2 B】

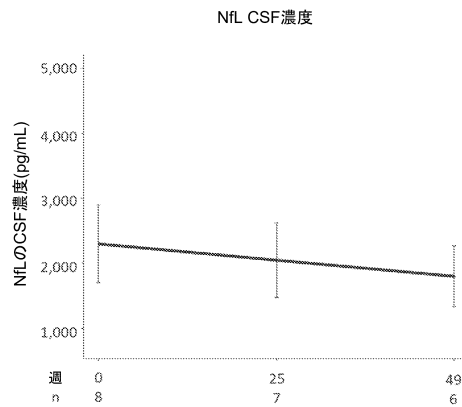


10

【図 1 3 A】

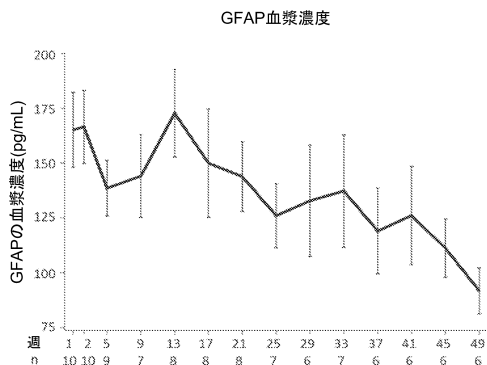


【図 1 3 B】

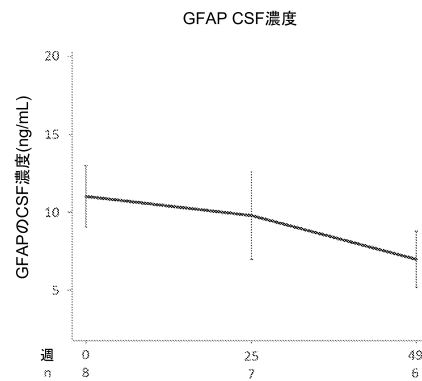


20

【図 1 4 A】



【図 1 4 B】

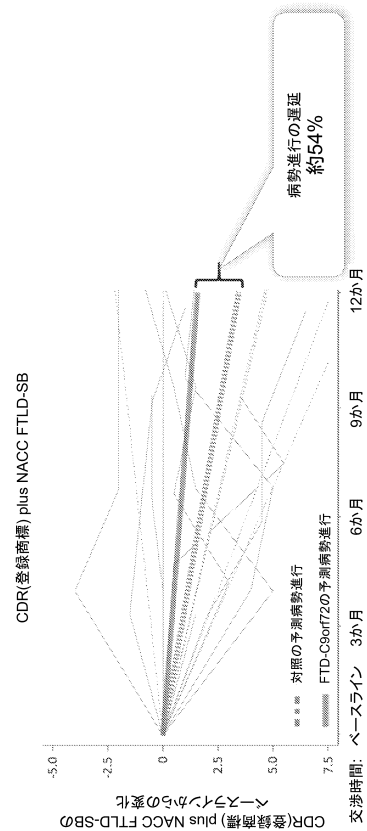


30

40

50

【図 15】



【配列表】

202452606000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/72827

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61P 25/28; C12Q 1/68; G01N 33/68; C07K 16/28 (2022.01)

ADD.

CPC - INV. A61K 9/0019; A61P 25/28; C12Q 1/6883; G01N 33/6896; C07K 16/286

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2020/0392229 A1 (Alector LLC); 17 December 2020; abstract; paragraphs [0012], [0015], [0030], [0039], [0042], [0124], [0125], [0127], [0132], [0230], [0502], [0597], [0623], [0653], [0673], [0790], claims 1, 9, 11, 39; SEQ ID NOs: 1, 2, 5, 8, 29, 32, 54, 57	1, 4, 5, 8/1, 8/4, 8/5, 61-63, 80-85 — 2, 3, 8/2, 8/3
A Y	US 2021/0041459 A1 (Biogen MA, Inc.); 11 February 2021; entire document (Rojas, JC et al.) Plasma Neurofilament Light for Prediction of Disease Progression in Familial Frontotemporal Lobar Degeneration; Neurology (04 May 2021); Volume 96, Number 18, pages e2296-e2312; abstract; page e2297, second paragraph; page e2300, Table 1	1-5, 8, 61-63, 80-85 2, 3, 8/2, 8/3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 September 2022 (05.09.2022)

Date of mailing of the international search report

DEC 02 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/72827

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/72827

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 11-80, 75-79
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

-Please See Supplemental Page-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I+, Claims 1-10, 61-74, 80-85; SEQ ID NO: 1 (HVR-H1); SEQ ID NO: 2 (HVR-H2); SEQ ID NO: 5 (HVR-H3); SEQ ID NO: 8 (HVR-L1); SEQ ID NO: 29 (HVR-L2); SEQ ID NO: 32 (HVR-L3); SEQ ID NO: 54 (heavy chain variable region); SEQ ID NO: 57 (light chain variable region); clinical outcome assessment (method of monitoring treatment)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/72827

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+, Claims 1-10, 61-74, 80-85; SEQ ID NO: 1 (HVR-H1); SEQ ID NO: 2 (HVR-H2); SEQ ID NO: 5 (HVR-H3); SEQ ID NO: 8 (HVR-L1); SEQ ID NO: 29 (HVR-L2); SEQ ID NO: 32 (HVR-L3); SEQ ID NO: 54 (heavy chain variable region); SEQ ID NO: 57 (light chain variable region); clinical outcome assessment (method of monitoring treatment) are directed towards methods and to the use of compositions that include antibodies, that specifically bind one or more epitopes within a Sortilin protein, and have improved and/or enhanced functional characteristics, in treating and/or delaying progression of a disease or injury in an individual in need thereof as well as methods of monitoring treatment of an individual being administered an anti-Sortilin antibody.

The methods and antibodies of Claims 1-5 (each in-part), 8 (in-part), 61-63, 80-81, 82-85 (each in-part) are believed to encompass the first named invention of Group I+ and are the claims that will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NO: 1 (first exemplary HVR-H1); SEQ ID NO: 2 (first exemplary HVR-H2); SEQ ID NO: 5 (first exemplary HVR-H3); SEQ ID NO: 8 (first exemplary HVR-L1); SEQ ID NO: 29 (first exemplary HVR-L2); SEQ ID NO: 32 (first exemplary HVR-L3); SEQ ID NO: 54 (first exemplary heavy chain variable region); SEQ ID NO: 57 (first exemplary light chain variable region); clinical outcome assessment (first exemplary method of monitoring treatment).

Applicant is invited to elect additional heavy chain variable region(s), light chain variable region(s), and monitoring method(s), with specified SEQ ID NO: for each, or with specified substitution(s) at specified site(s) of a SEQ ID NO: such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e. no optional or variable residues or substituents), and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional heavy chain variable region(s), light chain variable region(s), and monitoring method(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected heavy chain variable region(s), light chain variable region(s), and monitoring method(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be SEQ ID NO: 30 (HVR-L2); SEQ ID NO: 33 (HVR-L3); measuring the level of Progranulin protein (method of monitoring treatment).

No technical features are shared between the heavy chain variable regions, light chain variable regions, and monitoring methods of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features including: a method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia, comprising administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks, wherein the individual has an elevated serum neurofilament light chain level, and wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia, wherein the individual has a serum neurofilament light chain level of at least about 13.6 pg/mL or at least about 19.8 pg/mL, and further wherein the method comprises administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks, wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; a method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual, comprising administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks, wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; a method of monitoring treatment of an individual being administered an anti-Sortilin antibody, comprising performing one or more clinical outcome assessments on the individual before and after the individual has received one or more doses of an anti-Sortilin antibody; an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks for use in a method of treating and/or delaying the progression of a disease or injury in an individual, wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks for use in a method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia, wherein the individual has an elevated serum neurofilament light chain level, and wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; a use of an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks in the manufacture of a medicament for treating and/or delaying the progression of a disease or injury in an individual, wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; a use of an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks in the manufacture of a medicament for treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia, wherein the individual has an elevated serum neurofilament light chain level, and wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; these shared technical features are previously disclosed by US 2020/0392229 A1 (ALECTOR, LLC) in view of the publication entitled 'Plasma Neurofilament Light for Prediction of Disease Progression in Familial Frontotemporal Lobar Degeneration' by Rojas, et al. (hereinafter 'Rojas').

Alector discloses a method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia (method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia; paragraph [0030]; claim 1), comprising administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks (comprising administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks; paragraph [0029]; claim 1), wherein the

-***-Continued Within the Next Supplemental Box-***-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/72827

-***Continued from previous Supplemental Box-***-

Individual has an elevated serum neurofilament light chain level (neurofilament light chain levels reduced after treatment (wherein the individual has an elevated serum neurofilament light chain level); paragraph [0039]), and wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3 (wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; claim 1); method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia (method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia; paragraph [0030]; claim 1), and further wherein the method comprises administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks (comprising administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks; paragraph [0029]; claim 1), wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3 (wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; claim 1); a method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual (a method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual; paragraph [0030]; claim 1), comprising administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks (comprising administering to the individual an anti-Sortilin antibody intravenously at a dose of about 60 mg/kg about once every four weeks; paragraph [0029]; claim 1), wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3 (wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; claim 1); a method of monitoring treatment of an individual being administered an anti-Sortilin antibody, comprising performing one or more clinical outcome assessments on the individual before and after the individual has received one or more doses of an anti-Sortilin antibody (a method of monitoring treatment of an individual being administered an anti-Sortilin antibody, comprising performing one or more clinical outcome assessments on the individual before and after the individual has received one or more doses of an anti-Sortilin antibody; claim 45); an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks for use in a method of treating and/or delaying the progression of a disease or injury in an individual (an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks for use in a method of treating and/or delaying the progression of a disease or injury in an individual; paragraph [0029]; claim 1), wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3 (wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; claim 1); an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks for use in a method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia (an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks for use in a method of treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia; paragraphs [0029]-[0030]; claim 1), wherein the individual has an elevated serum neurofilament light chain level (neurofilament light chain levels reduced after treatment (wherein the individual has an elevated serum neurofilament light chain level); paragraph [0039]), and wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3 (wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; claim 1); a use of an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks in the manufacture of a medicament for treating and/or delaying the progression of a disease or injury in an individual (a use of an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks in the manufacture of a medicament for treating and/or delaying the progression of a disease or injury in an individual; abstract; paragraphs [0029]-[0030], [0501]; claim 1), wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3 (wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; claim 1); a use of an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks in the manufacture of a medicament for treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia (a use of an anti-sortilin antibody at a dose of about 60 mg/kg intravenously about once every four weeks in the manufacture of a medicament for treating and/or delaying the progression of frontotemporal dementia in an individual at risk for developing symptomatic frontotemporal dementia; abstract; paragraphs [0012], [0029]-[0030]; claim 1), wherein the individual has an elevated serum neurofilament light chain level (neurofilament light chain levels reduced after treatment (wherein the individual has an elevated serum neurofilament light chain level); paragraph [0039]), and wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3 (wherein the antibody comprises: (i) a heavy chain variable region comprising an HVR-H1, an HVR-H2, and an HVR-H3; and a light chain variable region comprising an HVR-L1, an HVR-L2, and an HVR-L3; claim 1).

Alector does not disclose wherein the individual has a serum neurofilament light chain level of at least about 13.6 pg/mL or at least about 19.8 pg/mL.

Rojas discloses wherein the individual has a serum neurofilament light chain level of at least about 13.6 pg/mL or at least about 19.8 pg/mL (abstract).

It would have been a matter of obvious experimentation to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the disclosure of Alector, to include wherein the individual has a serum neurofilament light chain level of at least about 13.6 pg/mL or at least about 19.8 pg/mL, as disclosed by Rojas, in order to provide a superior method for identifying asymptomatic carriers of FTLD-causing mutations at short-term risk of disease progression.

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by a combination of the Alector and Rojas references, unity of invention is lacking.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
(32)優先日 令和3年7月26日(2021.7.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/277,069		
(32)優先日 令和3年11月8日(2021.11.8)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/304,522		
(32)優先日 令和4年1月28日(2022.1.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/311,379		
(32)優先日 令和4年2月17日(2022.2.17)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
	アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, スイート 6 0 0, オイスター ポイント ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エルエルシー	
(72)発明者 シッディーキー, オメル リズワン		
	アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, スイート 6 0 0, オイスター ポイント ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エルエルシー	
(72)発明者 ワード, マイケル エフ.		
	アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, スイート 6 0 0, オイスター ポイント ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エルエルシー	
(72)発明者 イエ, フェリックス リージア		
	アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, スイート 6 0 0, オイスター ポイント ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エルエルシー	
(72)発明者 ホアン, ジュリー ワイ.		
	アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, スイート 6 0 0, オイスター ポイント ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エルエルシー	
(72)発明者 ワン, ウィディ		
	アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, スイート 6 0 0, オイスター ポイント ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エルエルシー	
(72)発明者 リアオ, イージェ		
	アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, スイート 6 0 0, オイスター ポイント ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エルエルシー	
(72)発明者 マンガル, ブライアン シー.		
	アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サンフランシスコ, スイート 6 0 0, オイスター ポイント ブールヴァード 1 3 1, アレクトル エルエルシー	
F ターム (参考) 2G045 AA13 CA26 DA12 DA36 DA37 FB02 FB03		

F ターム (参考)	4C085	AA14	BB11	BB36	CC23	EE01	GG02
	4H045	AA11	AA30	BA10	DA76	EA21	FA74