

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和3年4月15日(2021.4.15)

【公表番号】特表2020-508666(P2020-508666A)

【公表日】令和2年3月26日(2020.3.26)

【年通号数】公開・登録公報2020-012

【出願番号】特願2019-545918(P2019-545918)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 25/28

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月24日(2021.2.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 配列番号116及び配列番号117から選択される重鎖可変ドメイン；及び

b) 配列番号114、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113及び配列番号103から選択される軽鎖可変ドメイン、を含む抗pSer413タウ抗体。

【請求項2】

a) 配列番号116及び配列番号117から選択される重鎖可変ドメイン；及び

b) 配列番号114、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号1

12、配列番号113及び配列番号103から選択される軽鎖可変ドメインを含む抗pSer413タウ抗体であって、配列番号8のリン酸化ペプチドへの前記抗体の結合親和性の、配列番号69の非リン酸化ペプチドへの前記抗体の結合親和性に対する比が少なくとも約40である、前記抗pSer413タウ抗体。

【請求項3】

前記抗体が、配列番号135、配列番号136、配列番号137、配列番号138、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142及び配列番号143から選択される重鎖定常ドメインを含む、請求項1又は2に記載の抗pSer413タウ抗体。

【請求項4】

前記抗体が、配列番号79及び配列番号80から選択される軽鎖定常ドメインを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗pSer413タウ抗体。

【請求項5】

前記可変軽鎖ドメインが配列番号114を有し、前記可変重鎖ドメインが配列番号116を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗pSer413タウ抗体。

【請求項6】

前記抗体の軽鎖が配列番号184を有し、前記抗体の重鎖が配列番号144を有する、請求項5に記載の抗pSer413タウ抗体。

【請求項7】

前記軽鎖が配列番号184を有し、前記抗体の重鎖が配列番号152を有する、請求項5に記載の抗pSer413タウ抗体。

【請求項8】

前記重鎖及び前記軽鎖が、LC配列番号184及びHC配列番号144；LC配列番号184及びHC配列番号145；LC配列番号184及びHC配列番号146；LC配列番号184及びHC配列番号147；LC配列番号184及びHC配列番号148；LC配列番号184及びHC配列番号149；LC配列番号184及びHC配列番号150；LC配列番号184及びHC配列番号151；LC配列番号184及びHC配列番号152；LC配列番号184及びHC配列番号153；LC配列番号184及びHC配列番号154；LC配列番号184及びHC配列番号155；LC配列番号184及びHC配列番号156；LC配列番号184及びHC配列番号157；LC配列番号184及びHC配列番号158；LC配列番号184及びHC配列番号159；LC配列番号184及びHC配列番号160；LC配列番号184及びHC配列番号161；LC配列番号185及びHC配列番号144；LC配列番号185及びHC配列番号145；LC配列番号185及びHC配列番号146；LC配列番号185及びHC配列番号147；LC配列番号185及びHC配列番号148；LC配列番号185及びHC配列番号149；LC配列番号185及びHC配列番号150；LC配列番号185及びHC配列番号151；LC配列番号185及びHC配列番号152；LC配列番号185及びHC配列番号153；LC配列番号185及びHC配列番号154；LC配列番号185及びHC配列番号155；LC配列番号185及びHC配列番号156；LC配列番号185及びHC配列番号157；LC配列番号185及びHC配列番号158；LC配列番号185及びHC配列番号159；LC配列番号185及びHC配列番号160、ならびにLC配列番号185及びHC配列番号161のペアから選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗pSer413タウ抗体。

【請求項9】

a) 配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号184、及び配列番号185から選択される軽鎖をコードする第1の核酸；ならびに

b) 配列番号 144、配列番号 145；配列番号 146；配列番号 147；配列番号 148；配列番号 149；配列番号 150；配列番号 151；配列番号 152；配列番号 153；配列番号 154；配列番号 155；配列番号 156；配列番号 157；配列番号 158；配列番号 159；配列番号 160 及び配列番号 161 から選択される重鎖をコードする第 2 の核酸を含む、核酸組成物。

【請求項 10】

前記第 1 の核酸が第 1 の発現ベクターに含まれ、前記第 2 の核酸が第 2 の発現ベクターに含まれる、請求項 9 に記載の核酸組成物を含む発現ベクター組成物。

【請求項 11】

前記第 1 の核酸及び前記第 2 の核酸が発現ベクターに含まれる、請求項 9 に記載の核酸組成物を含む発現ベクター組成物。

【請求項 12】

請求項 10 または 11 に記載の発現ベクター組成物を含む宿主細胞。

【請求項 13】

前記抗体を発現させ、前記抗体を回収する条件下で請求項 12 に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗 p S e r 4 1 3 タウ抗体の作製方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗 p S e r 4 1 3 タウ抗体を対象に投与することを含む、前記対象におけるタウオパチーの治療方法。

【請求項 15】

a) 配列番号 86 を有する v h C D R 1、配列番号 115 を有する v h C D R 2、及び配列番号 88 を有する v h C D R 3 を含む重鎖可変ドメイン；ならびに

b)

i) 配列番号 102 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

i i) 配列番号 91 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

i i i) 配列番号 92 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

i v) 配列番号 93 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

v) 配列番号 94 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

v i) 配列番号 95 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

v i i) 配列番号 96 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

v i i i) 配列番号 97 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

i x) 配列番号 98 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

x) 配列番号 99 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

x i) 配列番号 100 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；ならびに

x i i) 配列番号 101 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3

からなる群から選択される一組の v l C D R を含む軽鎖可変ドメイン、を含む抗 p S e r 4 1 3 タウ抗体。

【請求項 16】

a) 配列番号 86 を有する v h C D R 1、配列番号 115 を有する v h C D R 2、及び配列番号 88 を有する v h C D R 3 を含む重鎖可変ドメイン；ならびに

b)

i) 配列番号 102 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

i i) 配列番号 91 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

i i i) 配列番号 92 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

i v) 配列番号 93 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

v) 配列番号 94 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

v i) 配列番号 95 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

v i i) 配列番号 96 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

v i i i) 配列番号 97 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

i x) 配列番号 98 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

x) 配列番号 99 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；

x i) 配列番号 100 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3；ならびに

x i i) 配列番号 101 を有する v l C D R 1、配列番号 82 を有する v l C D R 2、及び配列番号 83 を有する v l C D R 3

からなる群から選択される一組の v l C D R を含む軽鎖可変ドメイン、を含む抗 p S e r 4 1 3 タウ抗体であって、

配列番号 8 のリン酸化ペプチドへの前記抗体の結合親和性の、配列番号 69 の非リン酸化ペプチドへの前記抗体の結合親和性に対する比が少なくとも約 40 である、前記抗 p S e r 4 1 3 タウ抗体。

【請求項 17】

少なくとも配列番号 1 の S e r 4 1 3 に対応するアミノ酸残基上でリン酸化されたタウタンパク質またはタウペプチドと抗原 - 抗体反応を引き起こす、ヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 18】

前記タウタンパク質またはタウペプチドに対して $1 \cdot 86 \times 10^{-8} M$ 以下の平衡解離定数を有する、請求項 17 に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 19】

非リン酸化タウタンパク質またはタウペプチドに比べて前記リン酸化タウタンパク質またはタウペプチドに対する選択的親和性が向上した、請求項 17 または 18 に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 20】

血中に投与した場合の脳への進入能力が向上した、請求項 17 ~ 19 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 21】

可変重鎖相補性決定領域 (v h C D R) v h C D R 1 配列として、配列 1 M (配列番号 10) と 80 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列； v h C D R 2 配列として、配列 2 M (配列番号 11) または配列 2 H 1 (配列番号 12) と 84 % 以上の相同性を有するアミ

ノ酸配列；v h C D R 3 配列として、配列 3 M（配列番号 1 3）と 8 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列；v l C D R 1 配列として、配列 4 L 1（配列番号 1 4）または配列 4 M（配列番号 1 5）と 8 7 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列；v l C D R 2 配列として、配列 5 M（配列番号 1 6）と 8 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列；ならびに v l C D R 3 配列として、配列 6 M（配列番号 1 7）と 7 7 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 2 2】

v h C D R 1 配列として、配列 1 M（配列番号 1 0）のアミノ酸配列；v h C D R 2 配列として、配列 2 H 1（配列番号 1 2）のアミノ酸配列、または 1 5 位の A l a が A s p に置換されているという点で配列 2 H 1（配列番号 1 2）と異なるアミノ酸配列；v h C D R 3 配列として、配列 3 M（配列番号 1 3）のアミノ酸配列；v l C D R 1 配列として、配列 4 L 1（配列番号 1 4）のアミノ酸配列、または 5 位の S e r が A s n に置換されているという点で配列 4 L 1（配列番号 1 4）と異なるアミノ酸配列；v l C D R 2 配列として、配列 5 M（配列番号 1 6）のアミノ酸配列；ならびに v l C D R 3 配列として、配列 6 M（配列番号 1 7）のアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 2 3】

(a) v h C D R 1 配列として、 1 M（配列番号 1 0）のアミノ酸配列；v h C D R 2 配列として、 2 H 1（配列番号 1 2）のアミノ酸配列；v h C D R 3 配列として、 3 M（配列番号 1 3）のアミノ酸配列；v l C D R 1 配列として、 4 L 1（配列番号 1 4）のアミノ酸配列；v l C D R 2 配列として、 5 M（配列番号 1 6）のアミノ酸配列；及び v l C D R 3 配列として、 6 M（配列番号 1 7）のアミノ酸配列、または

(b) v h C D R 1 配列として、 1 M（配列番号 1 0）のアミノ酸配列；v h C D R 2 配列として、 2 H 1（配列番号 1 2）のアミノ酸配列；v h C D R 3 配列として、 3 M（配列番号 1 3）のアミノ酸配列；v l C D R 1 配列として、 4 M（配列番号 1 5）のアミノ酸配列；v l C D R 2 配列として、 5 M（配列番号 1 6）のアミノ酸配列；及び v l C D R 3 配列として、 6 M（配列番号 1 7）のアミノ酸配列、または

(c) v h C D R 1 配列として、 1 M（配列番号 1 0）のアミノ酸配列；v h C D R 2 配列として、 2 M（配列番号 1 1）のアミノ酸配列；v h C D R 3 配列として、 3 M（配列番号 1 3）のアミノ酸配列；v l C D R 1 配列として、 4 M（配列番号 1 5）のアミノ酸配列；v l C D R 2 配列として、 5 M（配列番号 1 6）のアミノ酸配列；及び v l C D R 3 配列として、 6 M（配列番号 1 7）のアミノ酸配列、を含む請求項 2 1 または 2 2 に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 2 4】

重鎖可変領域として、配列 V H 1 1、V H 1 2、V H 4 7、V H 6 1、V H 6 2、V H 6 4、及び V H 6 5 から選択される配列と 9 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列；ならびに

軽鎖可変領域として、配列 V L 1 5、V L 3 6、V L 4 6、V L 4 7、V L 4 8、及び V L 5 0 から選択される配列と 9 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 2 5】

重鎖可変領域として、配列 V H 6 5 のアミノ酸配列、または：

2 8 位（K a b a t ナンバリング：H 2 8）の A l a から T h r への置換、

3 0 位（K a b a t ナンバリング：H 3 0）の A s n から S e r への置換、

4 9 位（K a b a t ナンバリング：H 4 9）の V a l から G l y への置換、

6 4 位（K a b a t ナンバリング：H 6 1）の A l a から A s p への置換、及び

7 8 位（K a b a t ナンバリング：H 7 5）の G l n から L y s への置換

からなる群から選択される 1 つ以上の置換を含むという点で配列 V H 6 5 と異なるアミノ酸配列；ならびに

軽鎖可変領域として、配列 V L 4 7 のアミノ酸配列、または：

- 1 7 位 (K a b a t ナンバリング : L 1 7) の A s p から G l u への置換、
- 2 8 位 (K a b a t ナンバリング : L 2 7 A) の S e r から A s n への置換、
- 4 2 位 (K a b a t ナンバリング : L 3 7) の G l n から L e u への置換、
- 5 0 位 (K a b a t ナンバリング : L 4 5) の G l n から A r g への置換、及び
- 5 1 位 (K a b a t ナンバリング : L 4 6) の A r g から L e u への置換

からなる群から選択される 1 つ以上の置換を含むという点で配列 V L 4 7 と異なるアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 2 6】

以下のいずれかの配列の組み合わせ：

- (a) 重鎖可変領域として配列 V H 1 1 及び軽鎖可変領域として配列 V L 1 5 ；
- (b) 重鎖可変領域として配列 V H 1 1 及び軽鎖可変領域として配列 V L 3 6 ；
- (c) 重鎖可変領域として配列 V H 1 1 及び軽鎖可変領域として配列 V L 4 6 ；
- (d) 重鎖可変領域として配列 V H 1 1 及び軽鎖可変領域として配列 V L 4 7 ；
- (e) 重鎖可変領域として配列 V H 1 1 及び軽鎖可変領域として配列 V L 4 8 ；
- (f) 重鎖可変領域として配列 V H 1 1 及び軽鎖可変領域として配列 V L 5 0 ；
- (g) 重鎖可変領域として配列 V H 1 2 及び軽鎖可変領域として配列 V L 4 8 ；
- (h) 重鎖可変領域として配列 V H 4 7 及び軽鎖可変領域として配列 V L 4 8 ；
- (i) 重鎖可変領域として配列 V H 6 1 及び軽鎖可変領域として配列 V L 4 8 ；
- (j) 重鎖可変領域として配列 V H 6 2 及び軽鎖可変領域として配列 V L 4 8 ；
- (k) 重鎖可変領域として配列 V H 6 4 及び軽鎖可変領域として配列 V L 4 7 ；
- (l) 重鎖可変領域として配列 V H 6 4 及び配列 V L 4 8 ；
- (m) 重鎖可変領域として配列 V H 6 5 及び配列 V L 4 7

を含む、請求項 2 4 または 2 5 に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体。

【請求項 2 7】

請求項 1 7 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体を含む、認知症の治療薬または予防薬。

【請求項 2 8】

前記認知症がタウオパチーである、請求項 2 7 に記載の認知症の治療薬または予防薬。

【請求項 2 9】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、ピック病、嗜銀顆粒性認知症（嗜銀顆粒病）、初老性認知症を伴う多系統タウオパチー（M S T D）、第 1 7 番染色体に連鎖しパーキンソンニズムを伴う家族性前頭側頭型認知症（F T D P - 1 7）、神経原線維変化を伴う認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病（D N T C）、球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー（W M T - G G I）、またはタウ病理学を伴う前頭側頭葉変性症（F T L D - タウ）である、請求項 2 7 に記載の認知症の治療薬または予防薬。

【請求項 3 0】

請求項 1 7 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 1】

請求項 1 7 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体のタンパク質をコードする核酸分子。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の核酸分子を含むベクターまたはプラスミド。

【請求項 3 3】

請求項 3 1 に記載の核酸分子または請求項 3 2 に記載のベクターまたはプラスミドで形質転換した宿主細胞。

【請求項 3 4】

前記宿主細胞が、細菌細胞、または哺乳類細胞、昆虫細胞、酵母細胞、及び植物細胞から選択される真核細胞である、請求項 33 に記載の宿主細胞。

【請求項 35】

前記ヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体を製造するのに適切な条件下で、請求項 33 または 34 に記載の宿主細胞を培養することを含む、請求項 17 ~ 26 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体の製造方法。

【請求項 36】

前記ヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体を前記宿主細胞から単離することをさらに含む、請求項 35 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

IV. 発明の背景

認知障害、すなわち認知症は、発達した知能が何らかの後天的原因により悪化し、その結果、社会的適応に支障をきたす病態である。認知障害は、神経変性疾患、血管性認知疾患、プリオン病、感染症、代謝性/内分泌疾患、精神的外傷及び脳外科疾患、中毒性疾患に分類される (Toshifumi Kishimoto & Shigeki Takahashi (Edit.), "STEP Series Seishinka" (Japanese document), 2th Edition, Kaibashobo, 2008, pp. 103 - 104 参照)。2010年の時点で日本には約210万人の認知症患者がおり、罹患率は約8~10%、または65歳超の高齢者の間で10%超である。このことは、世界的な高齢化社会における深刻な問題として認識されている (Takashi Asada, "Igaku no Ayumi" (Japanese document), supplementary volume, "Cognitive disorders", Ishiyaku Publishing, 2011, pp. 5 - 10)。認知障害の基礎疾患に関するデータは、大多数がアルツハイマー病 (AD) 及び前頭側頭葉変性症 (FTLD) などの神経変性疾患であり、約35%がADであり、約15%がADと脳血管疾患の併発であり、5%がFTLD (同上) であることを示す。神経変性疾患に関連する認知障害は、少なくとも6ヶ月以上の期間にわたって進行する記憶障害及び/または人格の変化の潜行性の発症を特徴とする。神経変性プロセスは、認知機能の障害の程度と高度に相関し、そしてそれに含まれる一貫した特徴は、神経原線維変化 (NFT) の存在である (Alistair Burns et al. (Edit.), Dementia, 3rd Edition, 2005, CRC Press, pp. 408 - 464)。