

【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】平成24年3月29日 (2012.3.29)

【公開番号】特開2010-187674(P2010-187674A)

【公開日】平成22年9月2日 (2010.9.2)

【年通号数】公開・登録公報2010-035

【出願番号】特願2010-39568(P2010-39568)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 0 7 K 16/18

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 35/00

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成24年2月8日 (2012.2.8)

【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】

任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含むモノクローナル抗体であって、アミロイド単量体ペプチド、特に  $\alpha$ -アミロイド単量体ペプチド、例えばA 単量体ペプチド1~39、1~40、1~41、1~42、または1~43、とりわけA<sub>1~42</sub>単量体ペプチドなどとの共インキュベーションにより、A 単量体の高分子重合体原線維への凝集を抑制する、前記モノクローナル抗体。

【請求項 2】

任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む抗体であって、SEQ ID NO : 7の軽鎖可変領域 (LCVR) およびSEQ ID NO : 8の重鎖可変領域 (HCVR) のCDR領域を含む、前

記抗体。

【請求項 3】

任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む抗体であって、SEQ ID NO : 7のLCVRおよびSEQ ID NO : 8のHCVRのエピトープ結合断片を含む、前記抗体。

【請求項 4】

モノクローナル抗体である、任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む、請求項 2 または 3 記載の抗体。

【請求項 5】

LCVRが、SEQ ID NO : 23のアミノ酸配列を有するLCVR CDR1と、SEQ ID NO : 24のアミノ酸配列を有するLCVR CDR2と、SEQ ID NO : 25のアミノ酸配列を有するLCVR CDR3とを含み、HCVRが、SEQ ID NO : 26のアミノ酸配列を有するHCVR CDR1と、SEQ ID NO : 27のアミノ酸配列を有するHCVR CDR2と、SEQ ID NO : 28のアミノ酸配列を有するHCVR CDR3とを含む、任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 6】

LCVRもしくはHCVRまたはその両方、SEQ ID NO : 7および8でそれぞれ提供されたペプチドのいずれかに対して相同なLCVRおよびHCVRを含む、任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 7】

LCVRが、SEQ ID NO : 7で与えられた配列に対して90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または99 % 同一なアミノ酸配列を有する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 8】

HCVRが、SEQ ID NO : 8で与えられた配列に対して90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または99 % 同一なアミノ酸配列を有する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 9】

LCVRおよびHCVRが共に、SEQ ID NO : 7および8で与えられた配列に対して85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または99 % 同一なアミノ酸配列を有する、任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 10】

前記請求項のいずれかに記載の抗体をコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 11】

請求項10記載のポリヌクレオチドを含む、宿主細胞。

【請求項 12】

宿主細胞が細菌、昆虫細胞、または哺乳類細胞である、請求項11記載の宿主細胞。

【請求項 13】

請求項11または12に記載の宿主細胞を培養する段階を含む、単量体型、オリゴマー型、またはポリマー型のアミロイド に特異的に結合する抗体を産生する方法。

【請求項 14】

請求項1~9のいずれか一項記載の任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む抗体を治療的有效量で含む組成物。

【請求項 15】

薬学的に許容される担体をさらに含む薬学的組成物である、請求項14記載の組成物。

【請求項 16】

アルツハイマー病に關与するA タンパク質などのアミロイドタンパク質またはアミロイド様タンパク質と關連のある一群の疾患および障害であるアミロイドーシスを含む、アミロイドタンパク質もしくはアミロイド様タンパク質によって引き起こされるか、または

それらと関連のある疾患および障害の治療で用いるための、請求項14または15記載の組成物。

【請求項 17】

治療的有效量で、請求項1～9のいずれか一項記載の任意の機能的に等価な抗体またはその機能的部分を含む抗体、ならびに任意で、さらなる生物活性物質、および/または薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または添加剤を含む混合物。

【請求項 18】

金属キレート剤、ピレンゼピンおよび代謝産物、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)、1,3-プロパンジスルホナート(1,3PDS)、タウタンパク質、神経伝達物質、またはタクリン、リバスチグミン、ドネペジル、および/もしくはガラントミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)、および他の薬物、ならびに栄養補給物質からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む、請求項17記載の混合物。

【請求項 19】

アルツハイマー病(AD)、ならびに例えば、軽度認知障害(MCI)、レーヴィ小体認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型);グアム・パーキンソン認知症複合;ならびに進行性核上麻痺、多発性硬化症などのアミロイド様タンパク質に基づくかまたは関連のある他の疾患;クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、封入体筋炎(IBM)、成人発症型糖尿病;老人性心アミロイドーシス;内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含む他のものといった認知記憶能力の損失を特徴とする疾患または病状などの神経疾患を非限定的に含む疾患などの続発性アミロイドーシスおよび加齢性アミロイドーシスを含んだ、アミロイド斑形成と関連のある一群の疾患および障害であるアミロイドーシスを治療するためまたはその影響を緩和するための薬物の調製のための、請求項1～8のいずれか一項記載のモノクローナル抗体および/もしくはその機能的部分、または請求項14～16のいずれか一項記載の組成物、または請求項17または18記載の混合物、の使用。

【請求項 20】

アルツハイマー病(AD)、ならびに例えば、軽度認知障害(MCI)、レーヴィ小体認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型);グアム・パーキンソン認知症複合;ならびに進行性核上麻痺、多発性硬化症などのアミロイド様タンパク質に基づくかまたは関連のある他の疾患;クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、封入体筋炎(IBM)、成人発症型糖尿病;老人性心アミロイドーシス;内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含む他のものといった認知記憶能力の損失を特徴とする疾患または病状などの神経疾患を非限定的に含む疾患などの続発性アミロイドーシスおよび加齢性アミロイドーシスを含んだ、アミロイド斑形成と関連のある一群の疾患および障害であるアミロイドーシスの治療またはその影響を緩和において使用するための、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物、または請求項14～16のいずれか一項記載の組成物、または請求項17または18記載の混合物、の調製方法であって、該抗体を薬学的に許容される形態に製剤化する段階を含む、前記方法。

【請求項 21】

アミロイド関連疾患または病状に罹患した動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳内の斑負荷を減らす、斑量を減らす際に、もしくは量を減らす際に使用するため;またはアミロイド関連疾患または病状に罹患した動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳内の斑量を減らすための、請求項14または15記載の組成物。

【請求項 22】

アミロイド関連疾患または病状に罹患した動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳内の可溶性A の総量を減少させる際に使用するための、請求項14または15記載の組成物。

【請求項 23】

アルツハイマー病(AD)、ならびに例えば、軽度認知障害(MCI)、レーヴィ小体認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型);グアム・パーキンソン認知症複合;ならびに進行性核上麻痺、多発性硬化症などのアミロイド様タンバ

ク質に基づくかまたは関連のある他の疾患；クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、封入体筋炎（IBM）、成人発症型糖尿病；老人性心アミロイドーシス；内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含む他のものといった認知記憶能力の損失を特徴とする疾患または病状などの神経疾患を非限定的に含む疾患などの続発性アミロイドーシスおよび加齢性アミロイドーシスを含んだ、アミロイド斑形成と関連のある一群の疾患および障害であるアミロイドーシスを予防する、治療する、またはその影響を緩和するための、請求項14または15記載の組成物。

【請求項24】

アミロイドに関連した疾患または病状を呈している哺乳動物における認知記憶能力を保持または向上させる際に使用するための、請求項14または15記載の組成物。

【請求項25】

請求項1～9のいずれか一項記載の抗体を産生するという点で特徴づけられるハイブリドーマ細胞株。

【請求項26】

試料中のアミロイドタンパク質のエピトープに対する抗体またはその活性断片の免疫特異的結合を検出することを含む、患者におけるアミロイドに関連した疾患または病状の診断の方法であって、

（a）アミロイド抗原を含むことが疑われる試料を、請求項1～9のいずれか一項記載の抗体と接触させる段階であって、該抗体がアミロイドタンパク質のエピトープと結合する、前記段階；

（b）抗体をアミロイド抗原と結合させて、免疫複合体を形成させる段階；

（c）免疫複合体の形成を検出する段階；ならびに

（d）試料における、免疫複合体の有無とアミロイド抗原の有無とを相関づける段階を含む、前記方法。

【請求項27】

組織中のアミロイド生成斑の負荷（burden）の程度を決定する方法であって、

（a）調査中の組織を代表する試料を入手する段階；

（b）該試料を、請求項1～9のいずれか一項記載の抗体を用いて、アミロイド抗原の存在に関して検査する段階；

（c）抗原と結合した抗体の量を決定する段階；および

（d）組織中の斑負荷を計算する段階

を含む、前記方法。

【請求項28】

段階(c)における免疫複合体の形成が、免疫複合体の有無がアミロイド抗原の有無と相関するように決定される、請求項26記載の方法。

【請求項29】

試料中のアミロイドタンパク質のエピトープに対する抗体またはその活性断片の免疫特異的結合を検出することを含む、患者におけるアミロイドに関連した疾患または病状に対する素因を診断するための方法であって、

（a）アミロイド抗原を含むことが疑われる試料を、請求項1～9のいずれか一項記載の抗体と接触させる段階であって、該抗体がアミロイドタンパク質のエピトープと結合する、段階；

（b）抗体をアミロイド抗原と結合させて、免疫複合体を形成させる段階；

（c）免疫複合体の形成を検出する段階；ならびに

（d）試料における、免疫複合体の有無とアミロイド抗原の有無とを相関づける段階；

（e）該免疫複合体の量を正常対照値と比較する段階、

を含み、該凝集物の量が正常対照値と比較して多いことにより、該患者がアミロイドに関連した疾患もしくは病状に、罹患しているかまたはそれを発症するリスクを有することが示される、前記方法。

【請求項30】

前記請求項のいずれか一項記載の抗体またはワクチン組成物による治療後の患者における微小残存病変(minimal residual disease)をモニタリングするための方法であって、

(a) アミロイド抗原を含むことが疑われる試料を、請求項1～9のいずれか一項記載の抗体と接触させる段階であって、該抗体がアミロイドタンパク質のエピトープと結合する、前記段階；

(b) 抗体をアミロイド抗原と結合させて、免疫複合体を形成させる段階；

(c) 免疫複合体の形成を検出する段階；ならびに

(d) 試料における、免疫複合体の有無とアミロイド抗原の有無とを相関づける段階；

(e) 該免疫複合体の量を正常対照値と比較する段階

を含み、該凝集物の量が正常対照値と比較して多いことにより、該患者がさらに微小残存病変に罹患していることが示される、前記方法。

【請求項31】

前記請求項のいずれか一項記載の抗体またはワクチン組成物によって治療された患者の反応性を予測するための方法であって、

(a) アミロイド抗原を含むことが疑われる試料を、請求項1～9のいずれか一項記載の抗体と接触させる段階であって、該抗体がアミロイドタンパク質のエピトープと結合する、前記段階；

(b) 抗体をアミロイド抗原と結合させて、免疫複合体を形成させる段階；

(c) 免疫複合体の形成を検出する段階；ならびに

(d) 試料における、免疫複合体の有無とアミロイド抗原の有無とを相関づける段階；

(e) 治療の開始の前および後の該免疫複合体の量を比較する段階

を含み、該凝集物の量が減少することにより、該患者が治療に反応する高い可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項32】

請求項1～9のいずれか一項記載の抗体を含む、アミロイドに関連した疾患および病状の検出および診断のための検査キット。

【請求項33】

アミロイド関連疾患または病状が以下からなる群から選択される、請求項21、22、および24のいずれか一項記載の組成物、または請求項26または29記載の方法：

アルツハイマー病(AD)、ならびに例えば、軽度認知障害(MCI)、レーヴィ小体認知症、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)；グアム・パーキンソン認知症複合；ならびに進行性核上麻痺、多発性硬化症などのアミロイド様タンパク質に基づくかまたは関連のある他の疾患；クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV関連認知症、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、封入体筋炎(IBM)、成人発症型糖尿病；老人性心アミロイドーシス；内分泌腫瘍、および黄斑変性症を含む他のものといった認知記憶能力の損失を特徴とする疾患または病状などの神経疾患を非限定的に含む疾患などの続発性アミロイドーシスおよび加齢性アミロイドーシスを含んだ、アミロイド斑形成と関連のある一群の疾患および障害であるアミロイドーシス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2010187674000001.app