

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-515543

(P2020-515543A)

(43) 公表日 令和2年5月28日 (2020.5.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	Z N A N 4 C O 8 4
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 8 5
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	4 H O 4 5
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-552543 (P2019-552543)	(71) 出願人	509012625
(86) (22) 出願日	平成30年3月26日 (2018.3.26)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年10月21日 (2019.10.21)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/024300		
(87) 国際公開番号	W02018/183175	(74) 代理人	110002077
(87) 国際公開日	平成30年10月4日 (2018.10.4)		園田・小林特許業務法人
(31) 優先権主張番号	62/477, 535	(72) 発明者	カーシュナー, ジェフリー
(32) 優先日	平成29年3月28日 (2017.3.28)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1, シー/オー
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(31) 優先権主張番号	62/532, 696		
(32) 優先日	平成29年7月14日 (2017.7.14)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経変性疾患の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、抗 T a u 抗体を用いてタウオパチーを治療する方法を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

T a u タンパク質関連疾患を治療する方法であって、T a u タンパク質関連疾患を有する個体に、ヒトT a u に結合するモノクローナル抗体を225mg～16800mgの用量で投与することを含み、前記抗体が、配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H2、配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、方法。

【請求項 2】

10

前記方法が、前記抗体を、225mg、675mg、1200mg、1500mg、2100mg、4200mg、4500mg、8100mg、8400mg、または16800mgの用量で投与することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記方法が、前記抗体を4000mg～16800mgの用量で投与することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記方法が、前記抗体を4000mg～8500mgの用量で投与することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

20

前記方法が、前記抗体を、225mg～600mg、600mg～1000mg、1000mg～2000mg、2000mg～3000mg、3000mg～4000mg、4000mg～4500mg、4000mg～5000mg、4500mg～5000mg、5000mg～5500mg、5500mg～6000mg、6000mg～6500mg、6500mg～7000mg、7000mg～7500mg、7500mg～8000mg、または8000mg～8500mgの用量で投与することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

前記方法が、前記抗体を50mg/kg～240mg/kgの用量で投与することを含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記方法が、前記抗体を60mg/kg～120mg/kgの用量で投与することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法が、前記抗体を、2.5mg/kg～5mg/kg、5mg/kg～10mg/kg、10mg/kg～15mg/kg、15mg/kg～20mg/kg、20mg/kg～30mg/kg、30mg/kg～40mg/kg、40mg/kg～50mg/kg、50mg/kg～60mg/kg、60mg/kg～70mg/kg、70mg/kg～80mg/kg、80mg/kg～90mg/kg、90mg/kg～100mg/kg、100mg/kg～110mg/kg、または110mg/kg～120mg/kgの用量で投与することを含む、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記方法が、前記抗体を、1、2、4、5、6、7、または8週間毎に1回投与することを含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記方法が、前記抗体を、1、2、4、5、6、7、または8週間毎に2回投与することを含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法が、前記抗体を、皮下投与することを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 12】

前記方法が、前記抗体を、静脈内投与することを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 T a u タンパク質関連疾患が、タウオパチーである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記タウオパチーが、神経変性タウオパチーである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症 / パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia)、17 番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病 (Hallevorden - Spatz disease)、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病 C 型、淡蒼球 - 橋脳 - 黒質変性症 (Pallido - ponto - nigral degeneration)、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーから選択される、請求項 13 または請求項 14 に記載の方法。

10

20

【請求項 16】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病または進行性核上性麻痺である、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病 (AD) である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 AD が、早期、前駆期、前駆期 ~ 軽度、軽度、軽度 ~ 中等度、または中等度である、請求項 17 に記載の方法。

30

【請求項 19】

前記治療することが、前記個体における記憶喪失を減速するか、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能を保持または増加することを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

認知記憶、記憶機能、認知機能、または記憶喪失が、臨床的認知症重症度判定尺度 (Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes) (CDR - SB)、神経心理状態反復性バッテリー (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) (RBANS)、及びアルツハイマー病評価尺度の認知・機能評価尺度 (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale) (ADAS - Cog) のうちの 1 つ以上を使用して評価される、請求項 19 に記載の方法。

40

【請求項 21】

ADAS - Cog が、ADAS - Cog 13 である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記抗体の 1 つ以上の用量の投与後の CDR - SB スコアの減少、または RBANS スコアの増加、または ADAS - Cog スコアの減少が、前記個体における認知記憶力、記憶機能、または認知機能の増加のうちの 1 つ以上を示す、請求項 20 または請求項 21 に記載の方法。

50

【請求項 23】

前記抗体の1つ以上の用量の投与後の安定したCDR-SBスコア、RBANSスコア、またはADAS-Cogスコア、CDR-SBスコアもしくはADAS-Cogスコアの増加の速度の減速、またはRBANSスコアの減少の速度の減速が、前記個体における減速した記憶喪失、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能の保持のうちの1つ以上を示す、請求項20または請求項21に記載の方法。

【請求項 24】

前記CDR-SBスコア、RBANSスコア、またはADAS-Cogスコアが、ベースラインにおけるそれぞれのスコアと比較される、請求項20～23のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 25】

ベースラインは、前記抗体の投与前のものである、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

前記認知記憶、記憶機能、認知機能、または記憶喪失が、前記抗体による治療の開始後、少なくとも13週間、少なくとも24週間、少なくとも25週間、少なくとも37週間、少なくとも49週間、少なくとも61週間、少なくとも69週間、少なくとも73週間、少なくとも85週間、少なくとも97週間、少なくとも109週間、少なくとも121週間、少なくとも133週間、少なくとも145週間、少なくとも157週間、または少なくとも169週間評価される、請求項20～25のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 27】

個体における認知記憶、記憶機能、または認知機能のうちの1つ以上を保持もしくは増加させ、または記憶喪失を減速させる方法であって、Tauタンパク質関連疾患を有する個体に、ヒトTauに結合するモノクローナル抗体を225mg～16800mgの用量で投与することを含み、前記抗体が、配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H2、配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、方法。

【請求項 28】

認知記憶、記憶機能、認知機能、または記憶喪失が、臨床的認知症重症度判定尺度(Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes)(CDR-SB)、神経心理状態反復性バッテリー(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status)(RBANS)、及びアルツハイマー病評価尺度の認知・機能評価尺度(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale)(ADAS-Cog)のうちの1つ以上を使用して評価される、請求項27に記載の方法。

30

【請求項 29】

ADAS-Cogが、ADAS-Cog13である、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

前記抗体の1つ以上の用量の投与後のCDR-SBスコアの減少、またはRBANSスコアの増加、またはADS-Cogスコアの減少が、前記個体における認知記憶力、記憶機能、または認知機能の増加を示す、請求項28または請求項29に記載の方法。

40

【請求項 31】

前記抗体の1つ以上の用量の投与後の安定したCDR-SBスコア、RBANSスコア、もしくはADAS-Cogスコア、CDR-SBスコアもしくはADAS-Cogスコアの増加の速度の減速、またはRBANSスコアの減少の速度の減速が、前記個体における減速した記憶喪失、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能の保持のうちの1つ以上を示す、請求項28または請求項29に記載の方法。

【請求項 32】

50

前記 C D R - S B スコア、R B A N S スコア、または A D S - C o g スコアが、ベースラインにおけるそれぞれのスコアと比較される、請求項 2 8 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

ベースラインが、前記抗体の投与前のものである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記認知記憶、記憶機能、認知機能、または記憶喪失が、前記抗体による治療の開始後、少なくとも 1 3 週間、少なくとも 2 4 週間、少なくとも 2 5 週間、少なくとも 3 7 週間、少なくとも 4 9 週間、少なくとも 6 1 週間、少なくとも 6 9 週間、少なくとも 7 3 週間、少なくとも 8 5 週間、少なくとも 9 7 週間、少なくとも 1 0 9 週間、少なくとも 1 2 1 週間、少なくとも 1 3 3 週間、少なくとも 1 4 5 週間、少なくとも 1 5 7 週間、または少なくとも 1 6 9 週間評価される、請求項 2 7 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

個体における T a u タンパク質、非リン酸化 T a u タンパク質、リン酸化 T a u タンパク質、または高リン酸化 T a u タンパク質のレベルを低下させる方法であって、T a u タンパク質関連疾患を有する個体に、ヒト T a u に結合するモノクローナル抗体を 2 2 5 m g ~ 1 6 8 0 0 m g の用量で投与することを含み、前記抗体が、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、方法。

20

【請求項 3 6】

T a u タンパク質、非リン酸化 T a u タンパク質、リン酸化 T a u タンパク質、または高リン酸化 T a u タンパク質の前記レベルが、陽電子放出断層画像 (P E T) によって、または脳脊髄液の分析によって測定される、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記方法が、前記抗体を、2 2 5 m g、6 7 5 m g、1 2 0 0 m g、1 5 0 0 m g、2 1 0 0 m g、4 2 0 0 m g、4 5 0 0 m g、8 1 0 0 m g、8 4 0 0 m g、または 1 6 8 0 0 m g の用量で投与することを含む、請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記方法が、前記抗体を 4 0 0 0 m g ~ 1 6 8 0 0 m g の用量で投与することを含む、請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 3 9】

前記方法が、前記抗体を 4 0 0 0 m g ~ 8 5 0 0 m g の用量で投与することを含む、請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記方法が、前記抗体を、2 2 5 m g ~ 6 0 0 m g、6 0 0 m g ~ 1 0 0 0 m g、1 0 0 0 m g ~ 2 0 0 0 m g、2 0 0 0 m g ~ 3 0 0 0 m g、3 0 0 0 m g ~ 4 0 0 0 m g、4 0 0 0 m g ~ 4 5 0 0 m g、4 0 0 0 m g ~ 5 0 0 0 m g、4 5 0 0 m g ~ 5 0 0 0 m g、5 0 0 0 m g ~ 5 5 0 0 m g、5 5 0 0 m g ~ 6 0 0 0 m g、6 0 0 0 m g ~ 6 5 0 0 m g、6 5 0 0 m g ~ 7 0 0 0 m g、7 0 0 0 m g ~ 7 5 0 0 m g、7 5 0 0 m g ~ 8 0 0 0 m g、または 8 0 0 0 m g ~ 8 5 0 0 m g の用量で投与することを含む、請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 4 1】

前記方法が、前記抗体を 5 0 m g / k g ~ 2 4 0 m g / k g の用量で投与することを含む、請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記方法が、前記抗体を 6 0 m g / k g ~ 1 2 0 m g / k g の用量で投与することを含む、請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

50

前記方法が、前記抗体を、 $2.5\text{ mg/kg} \sim 5\text{ mg/kg}$ 、 $5\text{ mg/kg} \sim 10\text{ mg/kg}$ 、 $10\text{ mg/kg} \sim 15\text{ mg/kg}$ 、 $15\text{ mg/kg} \sim 20\text{ mg/kg}$ 、 $20\text{ mg/kg} \sim 30\text{ mg/kg}$ 、 $30\text{ mg/kg} \sim 40\text{ mg/kg}$ 、 $40\text{ mg/kg} \sim 50\text{ mg/kg}$ 、 $50\text{ mg/kg} \sim 60\text{ mg/kg}$ 、 $60\text{ mg/kg} \sim 70\text{ mg/kg}$ 、 $70\text{ mg/kg} \sim 80\text{ mg/kg}$ 、 $80\text{ mg/kg} \sim 90\text{ mg/kg}$ 、 $90\text{ mg/kg} \sim 100\text{ mg/kg}$ 、 $100\text{ mg/kg} \sim 110\text{ mg/kg}$ 、または $110\text{ mg/kg} \sim 120\text{ mg/kg}$ の用量で投与することを含む、請求項 27 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記方法が、前記抗体を、1、2、4、5、6、7、または8週間毎に1回投与することを含む、請求項 27 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 45】

前記方法が、前記抗体を、1、2、4、5、6、7、または8週間毎に2回投与することを含む、請求項 27 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記方法が、前記抗体を、皮下投与することを含む、請求項 27 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記方法が、前記抗体を、静脈内投与することを含む、請求項 27 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

20

前記 T a u タンパク質関連疾患が、タウオパチーである、請求項 27 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記タウオパチーが、神経変性タウオパチーである、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia)、17番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病 (Hallervorden-Spatz disease)、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病 C 型、淡蒼球 - 橋脳 - 黒質変性症 (Pallido - ponto - nigral degeneration)、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーから選択される、請求項 48 または請求項 49 に記載の方法。

30

【請求項 51】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病または進行性核上性麻痺である、請求項 48 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 52】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病 (AD) である、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記 AD が、早期、前駆期、前駆期 ~ 軽度、軽度、軽度 ~ 中等度、または中等度である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記方法が、少なくとも1つの追加の療法を施すことを含む、先行請求控のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

50

前記追加の療法が、神経薬、コルチコステロイド、抗生物質、抗ウイルス剤、抗 T a u 抗体、T a u 阻害剤、抗アミロイドベータ抗体、ベータ - アミロイド凝集阻害剤、抗 B A C E 1 抗体、及び B A C E 1 阻害剤から選択される、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記抗体が、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記抗体が、配列番号 2 6 または配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記抗体が、配列番号 2 6 または配列番号 2 7 のアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号 2 8 のアミノ酸配列からなる軽鎖と、を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 5 9】

前記抗体が、I g G 1 または I g G 4 抗体である、請求項 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記抗体が、I g G 4 抗体である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記抗体が、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、及び T 2 5 6 E 変異を含む、請求項 6 0 に記載の方法。

20

【請求項 6 2】

前記抗体が、S 2 2 8 P 変異を含む、請求項 6 0 または請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記抗体が、抗体フラグメントである、請求項 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記抗体が、モノマー T a u、リン酸化 T a u、非リン酸化 T a u、及びオリゴマー T a u のそれぞれに、1 0 0 n M 未満、7 5 n M 未満、または 5 0 n M 未満の K_D で結合する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記抗体が、カニクイザル T a u (配列番号 4) に結合する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6 6】

個体における 1) T a u タンパク質関連疾患の治療、2) T a u タンパク質、非リン酸化 T a u タンパク質、リン酸化 T a u タンパク質、または高リン酸化 T a u タンパク質のレベルの低下、あるいは 3) 記憶喪失の減速、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能の保持または増加のために使用するための、2 2 5 m g ~ 1 6 8 0 0 m g の用量で提供される、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、抗 T a u 抗体。

40

【請求項 6 7】

配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む抗 T a u 抗体の、個体における 1) T a u タンパク質関連疾患の治療、2) T a u タンパク質、非リン酸化 T a u タンパク質、リン酸化 T a u タンパク質、または高リン酸化 T a u タンパク質のレベルの低下、あるいは 3) 記憶喪失の減速、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能の保持または増加のための医薬品の製造での使用であって、前記抗体が、2 2 5 m g ~ 1 6 8 0 0 m g の用

50

量で提供される、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年3月28日に提出された米国仮出願第62/477,535号、2017年7月14日に提出された米国仮出願第62/532,696号、2017年10月26日に提出された米国仮出願第62/577,559号、及び2017年11月1日に提出された米国仮出願第62/580,359号の優先権の利益を主張するものであり、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

本発明は、抗Tau抗体を使用して神経変性疾患を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

神経原線維変化及び神経絨毛系(NT)は、アルツハイマー病(AD)の主要な神経病理学的特徴である。NTは、リン酸化を含む翻訳後修飾を受けた微小管関連Tauタンパク質から構成され、高リン酸化Tauコンフォマーの凝集によって発達する。ADは、多くの神経変性タウオパチーと、特に特定の種類の前頭側頭型認知症(FTD)とこの病理を共有する。Tauタンパク質は、AD及び関連する神経変性タウオパチーにおける認知崩壊における主要な役割を果たすと考えられる。

20

【0004】

Tauタンパク質を標的とする治療アプローチはほとんどなく、主にTauのリン酸化を病理学的レベルまで増加させると考えられるキナーゼの阻害剤、及び高リン酸化Tauタンパク質の細胞質凝集を遮断する化合物を含む。これらのアプローチは、特異性及び有効性についての様々な欠点に悩まされる。神経変性障害を引き起こすことが知られる、または推定される、病理学的タンパク質コンフォマーを標的とする追加の治療剤に対する必要性が存在する。

【0005】

脳内に位置するTauの神経原線維変化及び他の病理学的形態に接近するために、追加の好適な治療剤を見つけ出すことが必要である。治療剤がタンパク質である場合、末梢投与された治療剤のごく一部のみが血液脳関門を通過し、この薬剤が標的とするよう意図した病理学的タンパク質コンフォマーの推定位置に達することができる。したがって、いかなる有害作用も及ぼすことなく、治療有効量の薬剤を送達することが可能な治療計画が必要とされている

30

【0006】

ADの治療において生じた1つの特に懸念されていることは、脳血管性浮腫及び微小出血を表すと考えられるイメージング異常の発生である。これらの異常は、アミロイドベータペプチドを標的とする免疫療法の治験的な使用に関連して報告されており、おそらくは、脳血管内またはその周囲に沈着されたアミロイドベータペプチドと相互作用し、免疫応答を誘発することによる。これらの異常は、用量依存的であることが報告されており、投与される抗体の用量が高くなるにつれてより頻繁に生じる。例えば、Sevigny et al., 2016 Nature, 537:50-6を参照されたい。症状は、このようなイメージング異常に関連して存在する場合、頭痛、認知機能の悪化、意識変容、発作、ふらつき、及び嘔吐を含むことが報告されている(Salloway et al., 2009, Neurology 73:2061-70; Sperling et al., 2011, Alzheimers Dement 7:367-85)。Tau病理は、主として、罹患したニューロンの細胞質において細胞内で発生し(Braak et al., 2006)、及び可溶性細胞外Tauは、脳脊髄液中で見出されている(Blenow及びZetterberg 2009)。Aβとは異なり、Tauは、血管構造内に沈着することが知られていないが、ヒト脳内のTauを標的化することが、特に高用量

40

50

の T a u 免疫療法を施す場合、一部の抗アミロイドベータ免疫療法で観察される用量依存的タイプの副作用を誘発し得るかどうかは知られていない。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、抗 T a u 抗体を用いて神経変性疾患を治療する方法を提供する。本明細書に記載されるように、出願人は、T a u に結合する抗体を用いた免疫療法が、健康なボランティア及び A D を患う患者の両方に高用量で投与される場合であっても、安全かつ忍容性であることを発見した。

【0008】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患を治療する方法は、ヒト T a u に結合する単離抗体を投与することを含み、抗体は、モノマー T a u 、オリゴマー T a u 、非リン酸化 T a u 、及びリン酸化 T a u に結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、成熟ヒト T a u のアミノ酸 2 ～ 24 内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト T a u に結合する抗体フラグメントである。いくつかの実施形態において、ヒト T a u は、配列番号 2 の配列を含む。

10

【0009】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、配列番号 22 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、及び配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む。

20

【0010】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、配列番号 22 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、及び配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む。

【0011】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、を含む。

30

【0012】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号 26 または配列番号 27 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の h M T A U 抗体は、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む。

【0013】

いくつかの実施形態において、ヒト T a u に結合する単離抗体が提供され、抗体は、配列番号 26 または配列番号 27 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む。いくつかの実施形態において、ヒト T a u に結合する単離抗体が提供され、抗体は、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む。いくつかの実施形態において、ヒト T a u に結合する単離抗体が提供され、抗体は、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む。いくつかの実施形態において、ヒト T a u に結合する単離抗体が提供され、抗体は、配列番号 26 または配列番号 27 のアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号 28 のアミノ酸配列からなる軽鎖と、を含む。いくつかの実施形態において、ヒト T a u に結合する単離抗体が提供され、抗体は、配列番号 26 のアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号 28 のアミノ酸配列からなる軽鎖と、を含む。いくつかの実施形態において、ヒト T a u に結合する単離抗体が提供され、抗体は、配列番号 27 のアミ

40

50

ノ酸配列からなる重鎖と、配列番号28のアミノ酸配列からなる軽鎖と、を含む。本明細書に記載の単離抗体は、T a u タンパク質関連疾患を治療する方法で使用する事ができる。本明細書に記載の単離抗体は、個体における記憶喪失を減速するか、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能の保持または増加する方法に使用することができる。本明細書に記載の単離抗体は、T a u タンパク質のレベルを低下させる方法で使用する事ができる。

【0014】

本明細書に記載される実施形態のいずれにおいても、抗体は、I g G 1 または I g G 4 抗体であってもよい。本明細書に記載される実施形態のいずれにおいても、抗体は、I g G 4 抗体であってもよい。いくつかのこのような実施形態において、抗体は、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、及び T 2 5 6 E 変異を含む。本明細書に記載される実施形態のいずれにおいても、抗体は、S 2 2 8 P 変異を含んでもよい。本明細書に記載される実施形態のいずれにおいても、抗体は、S 2 2 8 P、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、及び T 2 5 6 E 変異を含んでもよい。本明細書に記載される実施形態のいずれにおいても、抗体は、S 2 2 8 P、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、及び T 2 5 6 E 変異を含む I g G 4 抗体であってもよい。いくつかの実施形態において、抗体は、抗体フラグメントである。本明細書に記載される実施形態のいずれにおいても、抗体は、S 2 2 8 P、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、及び T 2 5 6 E 変異を含み、重鎖定常領域のC末端リジンを欠く I g G 4 抗体であってもよい。重鎖定常領域のC末端リジンは、C末端リジンがコードされないように、例えば、抗体の精製中に、または抗体をコードする核酸の組み換え操作によって、除去されてもよい。

10

20

【0015】

いくつかの実施形態において、ヒト T a u に結合する単離抗体が提供され、抗体は、モノマー T a u、リン酸化 T a u、非リン酸化 T a u、及びオリゴマー T a u のそれぞれに、100 nM 未満、75 nM 未満、または 50 nM 未満の K_D で結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、カニクイザル T a u (配列番号4) に結合する。

【0016】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体、または本明細書に記載される抗体を含む薬学的組成物を、T a u タンパク質関連疾患を有する個体に投与することを含む、T a u タンパク質関連疾患の治療方法が提供される。いくつかの実施形態において、T a u タンパク質関連疾患は、タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、神経変性タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症 / パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia)、17番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病 (Hallervorden-Spatz disease)、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球 - 橋脳 - 黒質変性症 (Pallido-ponto-nigral degeneration)、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーから選択される。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病 (AD) または進行性核上性麻痺である。いくつかの実施形態において、AD は、早期、前駆期、前駆期 ~ 軽度、軽度、軽度 ~ 中等度、または中等度である。

30

40

【0017】

いくつかの実施形態において、T a u タンパク質関連疾患を治療することは、個体における記憶喪失を減速するか、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能を保持または増加することを含む。

50

【0018】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体、または本明細書に記載される抗体を含む薬学的組成物を投与することを含む、個体における記憶喪失を減速させるか、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能を保持または増加させる方法が提供される。

【0019】

いくつかの実施形態において、認知記憶、記憶機能、認知機能、または記憶喪失は、臨床的認知症重症度判定尺度 (Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes) (CDR - SB)、神経心理状態反復性バッテリー (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) (RBANS)、及びアルツハイマー病評価尺度の認知・機能評価尺度 (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale) (ADAS - Cog) のうちの1つ以上を使用して評価される。いくつかの実施形態において、ADAS - Cogは、ADAS - Cog 13である。

10

【0020】

いくつかの実施形態において、抗体の1つ以上の用量の投与後のCDR - SBスコアの減少、またはRBANSスコアの増加、またはADAS - Cogスコアの減少は、個体における認知記憶力の増加を示す。いくつかの実施形態において、抗体の1つ以上の用量の投与後の安定したCDR - SBスコア、RBANSスコア、またはADAS - Cogスコアは、個体における保持された認知記憶、記憶機能、認知機能、または減速された記憶喪失を示す。いくつかの実施形態において、CDR - SBスコアもしくはADAS - Cogスコアの増加の速度の減速、またはRBANSスコアの減少の速度の減速は、個体における保持された認知記憶、記憶機能、認知機能、または減速された記憶喪失を示す。

20

【0021】

いくつかの実施形態において、CDR - SBスコア、RBANSスコア、またはADAS - Cogスコアは、ベースラインにおけるそれぞれのスコアと比較される。いくつかの実施形態において、ベースラインは、抗体の投与前のものである。いくつかの実施形態において、認知記憶、記憶機能、認知機能、または記憶喪失は、抗体による治療の開始後、少なくとも13週間、少なくとも24週間、少なくとも25週間、少なくとも37週間、少なくとも49週間、少なくとも61週間、少なくとも69週間、少なくとも73週間、少なくとも85週間、少なくとも97週間、少なくとも109週間、少なくとも121週間、少なくとも133週間、少なくとも145週間、少なくとも157週間、または少なくとも169週間評価される。

30

【0022】

いくつかの実施形態において、個体におけるTauタンパク質、非リン酸化Tauタンパク質、リン酸化Tauタンパク質、または高リン酸化Tauタンパク質のレベルの低減方法であって、本明細書に記載される抗体、または本明細書に記載される抗体を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【0023】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単離抗体は、医薬品として使用するために提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単離抗体は、個体におけるタウオパチーの治療に使用するために提供される。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、神経変性タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症 (frontotemporal deme

40

50

ntia)、17番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病(Hallervorden-Spatz disease)、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球-橋脳-黒質変性症(Pallido-ponto-nigral degeneration)、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーから選択される。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病(AD)または進行性核上性麻痺である。いくつかの実施形態において、ADは、ADは、早期、前駆期、前駆期～軽度、軽度、軽度～中等度、または中等度である。

【0024】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の単離抗体は、個体における記憶喪失の減速、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能の保持または増加で使用するために提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単離抗体は、個体におけるTauタンパク質、リン酸化Tauタンパク質、非リン酸化Tauタンパク質、または高リン酸化Tauタンパク質のレベルの低減に使用するために提供される。

【0025】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体の使用は、個体におけるTauタンパク質関連疾患の治療のための医薬品を製造するために提供される。いくつかの実施形態において、Tauタンパク質関連疾患は、タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、神経変性タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia)、17番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病(Hallervorden-Spatz disease)、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球-橋脳-黒質変性症(Pallido-ponto-nigral degeneration)、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーから選択される。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病または進行性核上性麻痺である。いくつかの実施形態において、ADは、ADは、早期、前駆期、前駆期～軽度、軽度、軽度～中等度、または中等度である。

【0026】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体の使用は、個体における記憶喪失の減速、または認知記憶、記憶機能、もしくは認知機能の保持または増加のための医薬品の製造のために提供される。

【0027】

いくつかの実施形態において、神経原線維変化、好中球系、または変性神経突起の検出方法であって、試料を本明細書に記載される抗体と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、試料は、脳試料、脳脊髄液試料、または血液試料である。

【0028】

本明細書に記載される実施形態のいずれにおいて、方法または使用は、少なくとも1つの追加の療法と組み合わせて本明細書に記載される抗体を投与することを含んでもよい。追加の療法の非限定的な例としては、神経薬、コルチコステロイド、抗生物質、抗ウイルス剤、及び他の治療剤が挙げられる。このような他の治療剤としては、他の抗Tau抗体、アミロイド-ベータに対する抗体、ベータ-セクレターゼ(「BACE」)に対する抗

10

20

30

40

50

体、例えば、ベータ - セクレターゼ 1 (「BACE 1」) に対する抗体またはベータ - セクレターゼ 2 (「BACE 2」) に対する抗体、及びベータ - セクレターゼの阻害剤、例えば、ベータ - セクレターゼ 1 の阻害剤またはベータ - セクレターゼ 2 の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

いくつかの実施形態において、抗体は、225 mg、675 mg、1200 mg、1500 mg、2100 mg、4200 mg、4500 mg、8100 mg、8400 mg、または16800 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、225 mg ~ 1000 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、225 mg ~ 600 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、600 mg ~ 1000 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、1000 mg ~ 2000 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、2000 mg ~ 3000 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、3000 mg ~ 4000 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、4000 mg ~ 16800 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、4000 mg ~ 8500 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、4000 mg ~ 4500 mg、4000 mg ~ 5000 mg、4500 mg ~ 5000 mg、5000 mg ~ 5500 mg、5500 mg ~ 6000 mg、6000 mg ~ 6500 mg、6500 mg ~ 7000 mg、7000 mg ~ 7500 mg、7500 mg ~ 8000 mg、または8000 mg ~ 8500 mgの用量で投与される。

10

20

【0030】

いくつかの実施形態において、抗体は、2.5 mg/kg ~ 5 mg/kg、5 mg/kg ~ 10 mg/kg、10 mg/kg ~ 15 mg/kg、15 mg/kg ~ 20 mg/kg、20 mg/kg ~ 30 mg/kg、30 mg/kg ~ 40 mg/kg、40 mg/kg ~ 50 mg/kg、50 mg/kg ~ 60 mg/kg、50 mg/kg ~ 240 mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、60 mg/kg ~ 120 mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗体は、60 mg/kg ~ 70 mg/kg、70 mg/kg ~ 80 mg/kg、80 mg/kg ~ 90 mg/kg、90 mg/kg ~ 100 mg/kg、100 mg/kg ~ 110 mg/kg、または110 mg/kg ~ 120 mg/kgの用量で投与される。

30

【0031】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法及び使用は、抗体を、2、4、5、6、7、または8週間毎に1回投与することを含む。場合によっては、抗体は、2、4、5、6、7、または8週間毎に2回投与される。

【0032】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法及び使用は、抗体を、皮下投与することを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法及び使用は、抗体を、静脈内投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0033】

40

【図1】実施例1の臨床試験の単回投与拡大段階及び複数回投与段階を含む全体的な試験デザインを示す。図で使用される略記は、以下の通りである：DLAE；用量を制限する有害事象、HV；健康なボランティア、AD；アルツハイマー病、IV；静脈内、SC；皮下、CSF；脳脊髄液。

【図2】単回投与IVまたはSC投与後の血清中のhMTAUの平均(±SD)濃度 - 時間プロファイルを提供する。

【図3】単回投与2100及び8400 mg IV投与後のCSF中のhMTAUの平均(±SD)濃度 - 時間プロファイルを提供する。

【図4】単回または複数回投与IVまたはSC投与後の血清中のhMTAUの平均(±SD)濃度 - 時間プロファイルを提供する。

50

【図5】単回投与2100及び8400mg IV投与後ならびに複数回投与8400mg IV投与後のCSF中のhMTAUの平均(±SD)濃度-時間プロファイルを提供する。

【図6】hMTAUの8400mg IVでの4週間投与後の、血清中のhMTAUの平均(±SD)濃度-時間プロファイル(左軸)及び血漿中のTAUの平均(±SD)濃度-時間プロファイル(右軸)を提供する。PK(薬物動態)及びPD(薬力学)濃度-時間プロファイルが示されている。AD=アルツハイマー病を有する患者、HV=健康なボランティア。

【図7】前駆期～軽度アルツハイマー病患者におけるhMTAUの臨床試験のためのデザインを示す。

【発明を実施するための形態】

10

【0034】

I. 定義

本明細書の目的での「アクセプターヒトフレームワーク」は、以下に定義されるように、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、軽鎖可変ドメイン(VL)フレームワークまたは重鎖可変ドメイン(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もよく、あるいはアミノ酸配列変化を含有してもよい。いくつかの実施形態において、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。いくつかの実施形態において、VLアクセプターヒトフレームワークは、VL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、配列において同一である。

20

【0035】

「親和性」とは、分子(例えば、抗体)とその結合パートナー(例えば、抗原)との単一結合部位の間の非共有結合相互作用の合計の強度を指す。別途指示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」とは、結合対のメンバー(例えば、抗体及び抗原)間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Xの、そのパートナーYに対する親和性は、一般に、解離定数(K_D)によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載の方法を含む当技術分野で既知の一般的な方法によって測定され得る。結合親和性を測定するための具体的な例証的かつ例示的な実施形態が、以下に記載される。

30

【0036】

「親和性成熟」抗体とは、改変を有しない親抗体と比較して、1つ以上の超可変領域(HVR)に1つ以上の改変を有し、このような改変により抗体の抗原に対する親和性が改善される抗体を指す。

【0037】

「抗Tau抗体」及び「Tauに結合する抗体」という用語は、抗体がTauを標的とする際に診断剤及び/または治療剤として有用になるように十分な親和性でTauに結合することができる抗体を指す。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体が非関連非Tauタンパク質に結合する程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ(RIA)によって測定される、抗体のTauへの結合の約10%未満である。ある特定の実施形態において、Tauに結合する抗体は、 $1\mu\text{M}$ 、 100nM 、 10nM 、 1nM 、 0.1nM 、 0.01nM 、または 0.001nM (例えば 10^{-8}M 以下、例えば、 $10^{-8}\text{M} \sim 10^{-13}\text{M}$ 、例えば、 $10^{-9}\text{M} \sim 10^{-13}\text{M}$)の解離定数(K_D)を有する。ある特定の実施形態において、抗Tau抗体は、異なる種由来のTau間で保存されるTauのエピトープに結合する。本明細書で使用される場合、「抗Tau抗体」及び「Tauに結合する抗体」という用語は、別段具体的に示されない限り、モノマーTau、オリゴマーTau、及び/またはリン酸化Tauに結合する抗体を指す。いくつかのこのような実施形態において、抗Tau抗体は、体外に50倍以下だけ異なる親和性などの同等の親和性で、モノマーTau、オリゴマーTau、非リン酸化Tau、及びリン酸化Tauに結合する。いくつかの実施形態において、モノマーTau、オリゴマーTau、非リ

40

50

ン酸化 T a u、及びリン酸化 T a u に結合する抗体は、「p a n - T a u 抗体」と呼ばれる。

【 0 0 3 8 】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広義に使用され、それらが所望の抗原結合活性を呈する限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体フラグメントを含むが、これらに限定されない様々な抗体構造を包含する。

【 0 0 3 9 】

「抗体フラグメント」は、インタクトな抗体が結合する抗原に結合するインタクトな抗体の一部分を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体フラグメントの例としては、F v、F a b、F a b'、F a b' - S H、F (a b')₂；二重特異性抗体；線状抗体 (l i n e a r a n t i b o d i e s)；1本鎖抗体分子（例えば、s c F v）；及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が、これらに限定されない。

10

【 0 0 4 0 】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」は、競合アッセイにおいて、参照抗体のその抗原への結合を50%以上遮断する抗体、及び逆に、競合アッセイにおいて、抗体のその抗原への結合を50%以上遮断する参照抗体を指す。例示的な競合アッセイが、本明細書に提供される。

【 0 0 4 1 】

「キメラ」抗体という用語は、重鎖及び／または軽鎖の一部が特定の源または種に由来し、一方で重鎖及び／または軽鎖の残りが異なる源または種に由来する抗体を指す。

20

【 0 0 4 2 】

抗体の「クラス」は、その重鎖が所有する定常ドメインまたは定常領域の種類を指す。I g A、I g D、I g E、I g G、及びI g Mが存在し、これらのうちのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、I g G₁、I g G₂、I g G₃、I g G₄、I g A₁、及びI g A₂に更に分類され得る。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、α、δ、ε、γ、及びμと呼ばれる。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される場合、「細胞傷害性剤」という用語は、細胞機能を阻害もしくは防止する、及び／または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害性剤には、放射性同位体（例えば、A t²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、R e¹⁸⁶、R e¹⁸⁸、S m¹⁵³、B i²¹²、P³²、P b²¹²、及びL uの放射性同位体）；化学療法剤もしくは化学療法薬（例えば、メトトレキサート、アドリマイシン、ビンカルカロイド（ピンクリスチン、ピンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシンまたは他の挿入剤）；増殖抑制剤；核酸分解酵素などの酵素及びそれらのフラグメント；抗生物質；細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素（それらのフラグメント及び／または変異体を含む）などの毒素；ならびに下に開示される種々の抗腫瘍または抗癌剤が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【 0 0 4 4 】

「エフェクター機能」は、抗体アイソタイプにより異なる抗体のF c領域に起因し得る生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C 1 q 結合及び補体依存性細胞毒性（C D C）、F c 受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞毒性（A D C C）、食作用、細胞表面受容体（例えば、B 細胞受容体）の下方制御、ならびにB 細胞活性化が挙げられる。

【 0 0 4 5 】

薬剤、例えば、薬学的製剤の「有効量」とは、必要な投与量で必要な期間にわたって所望の治療または予防結果を達成するのに有効な量を指す。

【 0 0 4 6 】

50

本明細書の「Fc領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部を含有する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。本用語は、天然配列Fc領域及び変異型Fc領域を含む。いくつかの実施形態において、ヒトIgG重鎖Fc領域は、Cys226またはPro230から、重鎖のカルボキシル末端に及ぶ。しかしながら、Fc領域のC末端リジン(Lys447)は、存在することもあれば、しないこともある。本明細書において別段明記されない限り、Fc領域または定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991に記載される、EUインデックスとも呼ばれるEU番号付けシステムに従う。

10

【0047】

「フレームワーク」または「FR」は、超可変領域(HVR)残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは一般に、FR1、FR2、FR3、及びFR4の4つのFRドメインからなる。したがって、HVR及びFR配列は、一般に、VH(またはVL)において次の配列中出现する: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0048】

「完全長抗体」、「インタクトな抗体」、及び「全抗体」という用語は、本明細書で、天然抗体構造と実質的に同様の構造を有するか、または本明細書に定義されるFc領域を含有する重鎖を有する抗体を指すように同義に使用される。

20

【0049】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、及び「宿主細胞培養物」という用語は、同義に使用され、外因性核酸が中に導入されている細胞を指し、このような細胞の子孫を含む。宿主細胞には、「形質転換体」及び「形質転換細胞」が含まれ、これらには、初代形質転換細胞及び継代の数に関わらずそれに由来する子孫が含まれる。子孫は、核酸含有量が親細胞と完全に同一ではない場合があるが、突然変異を含み得る。最初に形質転換された細胞についてスクリーニングまたは選択されたものと同じ機能または生物活性を有する変異子孫が、本明細書に含まれる。

【0050】

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞により産生された抗体、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒト源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を保有するものである。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具体的に排除する。

30

【0051】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に関与する抗体の重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメイン(それぞれ、VH及びVL)は一般に、類似の構造を有し、各ドメインが4つの保存フレームワーク領域(FR)及び3つの超可変領域(HVR)を含む(例えば、Kindt et al., Kubly Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91(2007)を参照されたい。)単一のVHドメインまたはVLドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分であり得る。更に、特定の抗原に結合する抗体は、VHドメインまたはVLドメインを使用して抗原に結合する抗体から単離されて、それぞれ相補的VLドメインまたはVHドメインのライブラリをスクリーニングすることができる。例えば、Portolano et al., J. Immunol 150: 880-887(1993)、Clarkson et al., Nature 352: 624-628(1991)を参照されたい。

40

【0052】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンVLまたはVHフレームワーク配列の選択において最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである

50

。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に由来する。一般に、この配列のサブグループは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3において見られるようなサブグループである。いくつかの実施形態において、V Lの場合、サブグループは、Kabat et al. (上記参照)に見られるようなサブグループIである。いくつかの実施形態において、V Hの場合、サブグループは、Kabat et al. (上記参照)に見られるようなサブグループIIである。

【0053】

「ヒト化」抗体は、非ヒトHVRからのアミノ酸残基及びヒトFRからのアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。ある特定の実施形態において、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、及び典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、そのHVR (例えば、CDR)の全てまたは実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、FRの全てまたは実質的に全てがヒト抗体のものに対応する。ヒト化抗体は、任意選択的に、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部分を含み得る。抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化型」は、ヒト化を受けた抗体を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、「超可変領域」または「HVR」という用語は、配列が超可変であり(「相補性決定領域」または「CDR」、及び/または構造的に定義されたループ(「超可変ループ」)を形成し、及び/または抗原接触残基(「抗原接触体」)を含有する、抗体可変ドメインの領域の各々を指す。一般に、抗体は6つのHVRを含み、3つがVH(H1、H2、H3)にあり、3つがVL(L1、L2、L3)にある。本明細書における例示的なHVRは、

(a) アミノ酸残基26~32(L1)、50~52(L2)、91~96(L3)、26~32(H1)、53~55(H2)、及び96~101(H3)で生じる超可変ループ(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987))と、

(b) アミノ酸残基24~34(L1)、50~56(L2)、89~97(L3)、31~35b(H1)、50~65(H2)、及び95~102(H3)で生じるCDR (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(1991))と、

(c) アミノ酸残基27c~36(L1)、46~55(L2)、89~96(L3)、30~35b(H1)、47~58(H2)、及び93~101(H3)で生じる抗原接触体(MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745(1996))と、

(d) HVRアミノ酸残基46~56(L2)、47~56(L2)、48~56(L2)、49~56(L2)、26~35(H1)、26~35b(H1)、49~65(H2)、93~102(H3)、及び94~102(H3)を含む、(a)、(b)、及び/または(c)の組み合わせと、を含む。

【0055】

本明細書で別途示されない限り、可変ドメイン中のHVR残基及び他の残基(例えば、FR残基)は、Kabat et al., (上記参照)に従って本明細書において番号付けされる。

【0056】

「免疫複合体」は、細胞傷害性剤を含むが、これに限定されない1つ以上の異種分子(複数可)に複合体化される抗体である。

【0057】

10

20

30

40

50

「個体」または「対象」または「患者」は、哺乳動物である。哺乳動物には、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、ならびに齧歯類（例えば、マウス及びラット）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、個体または対象は、ヒトである。

【0058】

「単離された」抗体は、その天然環境の構成成分から分離された抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、例えば、電気泳動（例えば、SDS-PAGE、等電点電気泳動法（IEF）、キャピラリー電気泳動法）またはクロマトグラフ（例えば、イオン交換もしくは逆相HPLC）によって決定される、95%または99%を超える純度に精製される。抗体の純度を評定するための方法の概説については、例えば、Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)を参照されたい。

10

【0059】

「単離された」核酸は、その天然環境の成分から分離された核酸分子を指す。単離された核酸は、通常核酸分子を含有する細胞内に含有される核酸分子を含むが、その核酸分子が染色体外に、またはその天然染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

【0060】

「抗Tau抗体をコードする単離核酸」とは、抗体重鎖及び軽鎖（またはそれらのフラグメント）をコードする1つ以上の核酸分子を指し、単一のベクターまたは別個のベクター内のこのような核酸分子（複数可）を含み、このような核酸分子（複数可）は、宿主細胞内の1つ以上の位置に存在する。

20

【0061】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、同一である、及び/または同じエピトープに結合するが、例えば、天然に存在する変異を含有するか、またはモノクローナル抗体調製物の産生中に生じる可能な変異体抗体を除いて、このような変異体は一般に、少量で存在する。異なる決定基（エピトープ）に対して指向された異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して指向される。したがって、「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意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、ハイブリドーマ法、組み換えDNA法、ファージディスプレイ法、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含有するトランスジェニック動物を利用する方法を含むがこれらに限定されない、様々な技法により作製され得、モノクローナル抗体を作製するためのこのような方法及び他の例示的な方法が、本明細書に記載される。

30

【0062】

「ネイキッド抗体」は、異種部分（例えば、細胞傷害性部分）または放射標識に複合体化されていない抗体を指す。ネイキッド抗体は、薬学的製剤中に存在し得る。

【0063】

40

「天然抗体」は、異なる構造を有する天然に存在する免疫グロブリン分子を指す。例えば、天然IgG抗体は、ジスルフィド結合されている2つの同一の軽鎖及び2つの同一の重鎖から構成される、約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。N末端からC末端まで、各重鎖は、可変重ドメインまたは重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VH）を有し、その後3つの定常ドメイン（CH1、CH2、及びCH3）が続く。同様に、N末端からC末端まで、各軽鎖は、可変軽ドメインまたは軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VL）を有し、その後定常軽（CL）ドメインが続く。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる2つの種類のうちの1つに割り当てられ得る。

【0064】

50

「添付文書」という用語は、このような治療製品の適応症、使用法、投薬量、投与、併用療法、禁忌症、及び/またはその使用に関する警告についての情報を含む、治療製品の商業用パッケージに通例含まれる指示書を指すために使用される。

【0065】

基準ポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」は、最大の配列同一性パーセントを達成するように、配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入した後に、かついかなる保存的置換も配列同一性の一部とはみなさずに、候補配列内のアミノ酸残基が、基準ポリペプチド配列内のアミノ酸残基と同一であるパーセンテージとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定するための整列は、当業者が備えている技能の範囲内の様々な方法で、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して達成され得る。当業者であれば、比較されている配列の完全長にわたって最大の整列を達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、本明細書における目的のために、アミノ酸配列同一性%値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を使用して生成される。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc.によって記述され、ソースコードは、ユーザ文書とともにU.S. Copyright Office, Washington D.C. 20559に提出されており、米国著作権番号TXU510087の下に登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc., South San Francisco, Californiaから公的に入手可能であるか、またはソースコードからコンパイルされ得る。ALIGN-2プログラムは、デジタルUNIX V4.0Dを含むUNIXオペレーティングシステムで使用する場合はコンパイルされるべきである。全ての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムにより設定されており、変動しない。

10

20

30

【0066】

ALIGN-2がアミノ酸配列比較に用いられる状況において、所与のアミノ酸配列Bへの、それとの、またはそれに対する、所与のアミノ酸配列Aのアミノ酸配列同一性%(代替的に、所与のアミノ酸配列Bへの、それとの、またはそれに対するある特定のアミノ酸配列同一性%を有するか、または含む所与のアミノ酸配列Aと表現され得る)は、以下、

$$100 \times \text{分数 } X / Y$$

式中、Xは、配列整列プログラムALIGN-2によってそのプログラムのAとBとの整列において完全な一致としてスコア化されたアミノ酸残基の数であり、Yは、Bにおけるアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは等しくない場合、AのBに対するアミノ酸配列同一性%は、BのAに対するアミノ酸配列同一性%とは等しくないことが理解される。別途具体的に示されない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列同一性%値は、直前の段落に記載されるようにALIGN-2コンピュータプログラムを使用して得られる。

40

【0067】

「薬学的製剤」という用語は、その中に含有される活性成分の生物学的活性が有効となるような形態であり、かつ製剤が投与され得る対象に許容できない毒性を有する追加の成分を含むしない、調製物を指す。

【0068】

「薬学的に許容される担体」は、対象にとって無毒である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体には、緩衝液、賦形剤、安定剤、または保存剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0069】

本明細書で使用される場合、「Tau」という用語は、別段示されない限り、霊長類(例えば、ヒト)ならびに齧歯類(例えば、マウス及びラット)などの哺乳動物を含む任意

50

の脊椎動物源由来の任意の天然 T a u タンパク質を指す。この用語は、「完全長」未処理の T a u、ならびに細胞内の処理から生じる T a u の任意の形態を包含する。この用語はまた、T a u の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体または対立遺伝子変異体も包含する。

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用される場合、「p T a u」という用語は、セリン、スレオニンまたはチロシン残基が、共有結合したリン酸基の添加によって、タンパク質キナーゼによりリン酸化される、T a u を指す。いくつかの実施形態において、p T a u は、セリン残基上またはスレオニン残基上でリン酸化される。いくつかの実施形態において、p T a u は、セリン 4 0 9 位及び / またはセリン 4 0 4 位上でリン酸化される。いくつかの実施形態において、p T a u は、セリン 4 0 9 位上でリン酸化される。

10

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用される場合、「可溶性 T a u」または「可溶性 T a u タンパク質」という用語は、完全に可溶化した T a u タンパク質 / ペプチドモノマー、T a u 様ペプチド / タンパク質、または修飾もしくは切断された T a u ペプチド / タンパク質、または T a u ペプチド / タンパク質モノマーの他の誘導体と、T a u タンパク質オリゴマーとの両方からなるタンパク質を指す。「可溶性 T a u」は、神経原線維変化 (N F T) を具体的に除外する。

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用される場合、「不溶性 T a u」という用語は、T a u ペプチドもしくはタンパク質、または T a u 様ペプチド / タンパク質、または修飾もしくは切断された T a u ペプチド / タンパク質、または水性培地中インビトロ及び哺乳動物もしくはヒト体内 (より具体的には脳内) インビボの両方において不溶性であるオリゴマーもしくはポリマー構造を形成する T a u ペプチド / タンパク質の他の誘導体の、複数の凝集したモノマーを指すが、特に、それぞれ、哺乳動物もしくはヒト体内 (より具体的には脳内) で不溶性である、T a u または修飾もしくは切断された T a u ペプチド / タンパク質、あるいはそれらの誘導体の、複数の凝集したモノマーを指す。「不溶性 T a u」は特に、神経原線維変化 (N F T) を含む。

20

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される場合、「モノマー T a u」または「T a u モノマー」という用語は、水性培地中に凝集した複合体を有しない、完全に可溶化した T a u タンパク質を指す。

30

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される場合、「凝集 T a u」、「オリゴマー T a u」及び「T a u オリゴマー」という用語は、T a u ペプチドもしくはタンパク質、または T a u 様ペプチド / タンパク質、または修飾もしくは切断された T a u ペプチド / タンパク質、または水性培地中インビトロ及び哺乳動物もしくはヒト体内 (より具体的には脳内) インビボの両方において不溶性または可溶性であるオリゴマーもしくはポリマー構造を形成する T a u ペプチド / タンパク質の他の誘導体の、複数の凝集したモノマーを指すが、特に、それぞれ、哺乳動物もしくはヒト体内 (より具体的には脳内) で不溶性または可溶性である、T a u または修飾もしくは切断された T a u ペプチド / タンパク質、あるいはそれらの誘導体の、複数の凝集したモノマーを指す。

40

【 0 0 7 5 】

「p T a u P H F」、「P H F」、及び「対らせん状細線維」という用語は、本明細書で同義に使用され、電子顕微鏡上で可視である 1 6 0 n m の周期性でらせん内へと巻きつけられた線維の対を指す。幅は、1 0 ~ 2 2 n m の間で変動する。P H F は、アルツハイマー病 (A D) の神経原線維変化及び神経絨毛系における主構造である。P H F はまた、老人斑に関連する変性神経突起の全てではないがいくつかにも見られることがある。P H F の主要構成成分は、微小管関連タンパク質 T a u の高リン酸化形態である。P H F は一部には、ジスルフィド結合された逆平行高リン酸化 T a u タンパク質から構成され得る

50

。P H F T a u は、その C 末端の 2 0 個のアミノ酸残基が切断され得る。P H F 形成の根底にある機序は不明であるが、T a u の高リン酸化は、それを微小管から開放し、ニューロン内で P H F が形成され得る T a u の可溶性プールを増加させ得る。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用される場合、「治療」（及び「治療する」または「治療すること」などのその文法上の変形）とは、治療されている個体の自然経過を変更することを目的とした臨床介入を指し、予防のために、または臨床病理過程に行われ得る。治療の望ましい効果には、疾患の発生または再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的病理学的帰結の縮小、疾患進行速度の減少、病状の回復または寛解、及び緩解または予後の改善が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の抗体を使用して、疾患の発達を遅延させるか、または疾患の進行を減速させる。

10

【 0 0 7 7 】

治療剤の「固定」または「一定」用量は、患者の体重（W T ）または体表面積（B S A ）に関係なくヒト患者に投与される用量を指す。したがって、この固定用量または一定用量は、m g / k g 用量または m g / m ² 用量として提供されないが、むしろ治療剤の絶対量として提供される。

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用される場合、「初期アルツハイマー病」または「初期 A D 」という用語（例えば、「初期 A D を有すると診断された患者」または「初期 A D を患う患者」）は、記憶欠損などの A D による軽度の認知障害を有する患者、及び A D バイオマーカーを有する患者、例えば、アミロイド陽性患者、陽性フロエウベタビル P E T スキャンを有する患者、または陽性 T a u P E T スキャンを有する患者を含む。

20

【 0 0 7 9 】

「M M S E 」という用語は、1 ~ 3 0 のスコアを提供する簡易知能評価スケールを指す。F o l s t e i n , e t a l . , 1 9 7 5 , J . P s y c h i a t r . R e s . 1 2 : 1 8 9 - 9 8 を参照されたい。2 6 以下のスコアは一般に、欠損を示すとみなされる。M M S E 上の数値スコアがより低ければ低いほど、より低いスコアを有する別の個体に対する試験患者の欠損または障害はより大きい。M M S E スコアの増加は患者の病態の改善を示し得る一方で、M M S E スコアの減少は患者の病態の悪化を意味し得る。

【 0 0 8 0 】

「C D R - S B 」という用語は、臨床的認知症重症度判定尺度（C l i n i c a l D e m e n t i a R a t i n g - S u m o f B o x e s ）を指し、0 ~ 1 8 のスコアを提供する。例えば、O ' B r y a n t e t a l . , 2 0 0 8 , A r c h N e u r o l 6 5 : 1 0 9 1 - 1 0 9 5 を参照されたい。C D R - S B スコアは、患者及び介護者情報提供者の半構造化面接に基づき、認知ベースの機能：記憶、見当識、判断力と問題解決能力、地域社会活動、家庭と趣味、及び介護状況の 6 つの分類項目についての能力の低下を 5 つの程度でもたらす。各分類項目は、0 ~ 3 で採点される（5 つの程度は、0、0 . 5、1、2、及び 3 である）。6 つの分類項目についてのスコアの合計が、C D R - S B スコアとなる。C D R - S B スコアの減少は、患者の状態の改善を示し得る一方で、C D R - S B スコアの増加は、患者の状態の悪化を示し得る。いくつかの実施形態において、安定な C D R - S B スコアは、A D の進行の減速、遅延、もしくは休止、または新たな臨床的、機能的、もしくは認知的な症状または障害の出現の欠如、あるいは疾患活動性の全体的な安定化を示し得る。

30

40

【 0 0 8 1 】

「R B A N S 」という用語は、神経心理状態反復性バッテリー（R e p e a t a b l e B a t t e r y f o r t h e A s s e s s m e n t o f N e u r o p s y c h o l o g i c a l S t a t u s ）を指し、5 つのドメイン（即時記憶、視空間 / 構成、言語、注意、及び遅延記憶）それぞれ 1 つずつに 5 つの指標を提供する 1 2 の下位試験からなる。例えば、R a n d o l p h e t a l . , 1 9 9 8 , J C l i n E x p N e u r o p s y c h o l 2 0 : 3 1 0 - 3 1 9 を参照されたい。広範な規準値が試

50

験マニュアルに提供されている。R B A N Sスコアの増加は患者の病態の改善を示し得る一方で、R B A N Sスコアの減少は患者の病態の悪化を意味し得る。いくつかの実施形態において、安定なR B A N Sスコアは、A Dの進行の減速、遅延、もしくは休止、または臨床的もしくは認知的低下における低減を示し得る。

【0082】

「A D A S - C o g 1 3」という用語は、13項目を含むアルツハイマー病評価尺度の認知・機能評価尺度 (A l z h e i m e r ' s D i s e a s e A s s e s s m e n t S c a l e - C o g n i t i v e S u b s c a l e) の変更型を指す。例えば、R o s e n e t a l . , 1 9 8 4 A m e r . J . P s y c h . 1 4 1 : 1 3 5 6 - 1 3 6 4 ; M o h s e t a l . , 1 9 9 7 , A l z h e i m e r ' s D i s e a s e A s s o c . D i s o r d e r s , 1 1 (2) : S 1 3 - S 2 1 を参照されたい。A D A S - C o g 1 3 は、記憶、物品呼称、喚語、理解力、注意力、見当識、及び自発対話を含む複数の認知ドメインを評価する複数部分認知評価である。A D A S - C o g 1 3 は、A D A S - C o g に基づいており、遅延喚語及びキャンセレーションタスク数を更に含む。A D A S - C o g 1 3 は、最高85点までのスコアを生じる。A D A S - C o g 1 3 スコアの減少は、患者の状態の改善を示し得る一方で、A D A S - C o g 1 3 スコアの増加は、患者の状態の悪化を示し得る。いくつかの実施形態において、安定なA D A S - C o g 1 3 スコアは、A Dの進行の減速、遅延、もしくは休止、または臨床的もしくは認知的低下における低減を示し得る。

10

20

【0083】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、それが結合している別の核酸を運搬することができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、及びそれが導入される宿主細胞のゲノム内に組み込まれたベクターを含む。ある特定のベクターは、それらが作動可能に結合している核酸の発現を誘導することができる。このようなベクターは、本明細書で「発現ベクター」と称される。

【0084】

II. 組成物及び方法

T a u に結合する抗体を用いたタウオパチーの治療方法が提供される。特に、T a u に結合する抗体を用いたタウオパチーの治療方法は、高用量で投与される場合であっても安全かつ忍容性であることが見出されている。したがって、225mg ~ 16800mg の範囲の用量でのT a u に結合する抗体を用いたタウオパチーの治療方法が提供される。いくつかの実施形態において、抗体は、モノマーT a u 、オリゴマーT a u 、非リン酸化T a u 、及びリン酸化T a u に結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、成熟ヒトT a u のアミノ酸2 ~ 24 内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、T a u アミノ酸2 ~ 24 内のエピトープに結合し、かつモノマーT a u 、オリゴマーT a u 、非リン酸化T a u 、及びリン酸化T a u に結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、配列A E P R Q E F E V M E D H A G T Y G L G D R K (配列番号2) を有するか、またはそれからなる、ヒトT a u のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、配列A E P R Q E F D V M E D H A G T Y G L G D R K (配列番号4) を有するか、またはそれからなる、カニクイザルT a u のエピトープに結合する。

30

40

【0085】

A. 例示的な抗T a u 抗体

いくつかの実施形態において、抗T a u 抗体は、(a) 配列番号20のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、(b) 配列番号21のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、及び(c) 配列番号22のアミノ酸配列を含むH V R - H 3を含む。いくつかの実施形態において、抗T a u 抗体は、(a) 配列番号20のアミノ酸配列を含むH V R - H 1と、(b) 配列番号21のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、及び(c) 配列番号22のアミノ酸配列を含むH V R - H 3から選択された少なくとも1つ、2つ、または3つのH V Rを含む。いくつかの実施形態において、抗T a u 抗体は、(a) 配列番号20のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、(b) 配列番号21のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、(c) 配列番号

50

22のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(f)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。

【0086】

いくつかの実施形態において、抗Tau抗体は、(a)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び(c)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-H3を含む。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体は、(a)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-H1と、(b)配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び(c)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-H3から選択された少なくとも1つ、2つ、または3つのHVRを含む。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体は、(a)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号15のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(f)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、抗Tau抗体は、ヒト化されている。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体は、上記の実施形態にあるようにHVRを含み、アクセプターヒトフレームワーク、例えば、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を更に含む。

20

【0088】

いくつかの実施形態において、本抗体は、それぞれ、配列番号18及び配列番号19におけるVH配列及びVL配列を含み、もしあれば、それらの配列の翻訳後修飾を含む。

【0089】

いくつかの実施形態において、本抗体は、それぞれ、配列番号10及び配列番号11におけるVH配列及びVL配列を含み、もしあれば、それらの配列の翻訳後修飾を含む。

【0090】

いくつかの実施形態において、抗Tau抗体であって、配列番号26または配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む、抗Tau抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体であって、配列番号26または配列番号27のアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号28のアミノ酸配列からなる軽鎖と、を含む、抗Tau抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体であって、配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む、抗Tau抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体であって、配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号28のアミノ酸配列からなる軽鎖と、からなる抗Tau抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体であって、配列番号26のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号27のアミノ酸配列からなる軽鎖と、からなる抗Tau抗体が提供される。本発明の更なる一態様において、上記の実施形態のいずれかに従う抗Tau抗体は、キメラ、ヒト化またはヒト抗体を含む、モノクローナル抗体である。一実施形態において、抗Tau抗体は、抗体フラグメント、例えば、Fv、Fab、Fab'、scFv、ダイアボディ、またはF(ab')₂フラグメントである。別の実施形態において、本抗体は、全長抗体、例えば、インタクトなIgG1もしくはIgG4抗体、または本明細書に定義される他の抗体クラスもしくはアイソタイプである。

30

40

【0091】

更なる一態様において、上記の実施形態のいずれかに従う抗Tau抗体は、以下の節1~5に記載される特徴のいずれかを、単独または組み合わせで組み込み得る。

【0092】

1. 抗体親和性

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、1 μ M、100 nM

50

、 10 nM 、 1 nM 、 0.1 nM 、 0.01 nM 、または 0.001 nM （例えば 10^{-8} M 以下、例えば、 $10^{-8}\text{ M} \sim 10^{-13}\text{ M}$ 、例えば、 $10^{-9}\text{ M} \sim 10^{-13}\text{ M}$ ）の解離定数（ K_D ）を有する。

【0093】

いくつかの実施形態において、 K_D は、放射標識抗原結合アッセイ（RIA）によって測定される。いくつかの実施形態において、RIAは、目的とされる抗体のFabバージョン及びその抗原で実行される。例えば、抗原に対するFabの溶液結合親和性は、非標識抗原の一連の滴定の存在下で、Fabを最低濃度の（ ^{125}I ）標識抗原と平衡させ、次いで、抗Fab抗体をコーティングしたプレートで結合した抗体を捕捉することによって測定される（例えば、Chen et al., J. Mol. 293: 865 - 881 (1999)を参照されたい）。アッセイのための条件を確立するために、MICRO TITER（登録商標）マルチウェルプレート（Thermo Scientific）を、 50 mM の炭酸ナトリウム（ $\text{pH } 9.6$ ）中 $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ の捕捉用抗Fab抗体（Cappel Labs）で一晩コーティングし、続いて、室温（約 23°C ）で $2 \sim 5$ 時間、PBS中 2% （ w/v ）のウシ血清アルブミンによってブロッキングする。非吸着性のプレート（Nunc # 269620）中で、 100 pM または 26 pM [^{125}I] - 抗原を、目的とするFabの段階希釈液と混合する（例えば、Presta et al., Cancer Res. 57: 4593 - 4599 (1997)中の抗VEGF抗体、Fab - 12の評価と一致して）。次に、目的とするFabを一晩インキュベートするが、このインキュベーションは、平衡が達成されることを確実にするために、より長い期間（例えば、約 65 時間）継続し得る。その後、混合物を、室温でのインキュベーション（例えば、 1 時間）のため、捕捉プレートに移す。次いで、溶液を除去し、プレートをPBS中 0.1% ポリソルベート 20 （TWEEN - 20（登録商標））で 8 回洗浄する。プレートが乾燥したら、 $150\text{ }\mu\text{L}$ /ウェルのシンチラント（scintillant）（MICROSCINT - 20（商標）；Packard）を付加し、プレートをTOPCOUNT（商標）ガンマ計数器（Packard）上で 10 分間、計数する。 20% 以下の最大結合を付与する各Fabの濃度を競合結合アッセイにおける使用のために選択する。

【0094】

別の実施形態に従うと、 K_D は、BIA CORE（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。例えばBIA CORE（登録商標） - 2000またはBIA CORE（登録商標） - 3000（BIAcore, Inc., Piscataway, NJ）を使用するアッセイを、約 10 の共鳴単位（RU）で、固定化された抗原CM5チップで、 25°C で実行する。いくつかの実施形態において、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサチップ（CM5、BIA CORE, Inc.）を、供給業者の指示書に従って、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩（EDC）及びN - ヒドロキシスクシンイミド（NHS）で活性化する。抗原を、 10 mM の酢酸ナトリウム（ $\text{pH } 4.8$ ）で $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ （約 $0.2\text{ }\mu\text{M}$ ）になるまで希釈した後、 $5\text{ }\mu\text{L}$ /分の流量で注入して、約 10 共鳴単位（RU）のカップリングしたタンパク質を得る。抗原の注射に続いて、 1 M のエタノールアミンを注射して、未反応基を遮断する。動態測定のために、Fabの 2 倍段階希釈液（ $0.78\text{ nM} \sim 500\text{ nM}$ ）を、 25°C の 0.05% ポリソルベート 20 （TWEEN - 20（登録商標））界面活性剤（PBST）を有するPBS中約 $25\text{ }\mu\text{L}$ /分の流量で注入する。会合速度（ k_{on} ）及び解離速度（ k_{off} ）を、会合センサグラム及び解離センサグラムを同時に適合することによって、単純 1 対 1 Langmuir結合モデル（BIA CORE（登録商標）Evaluation Softwareバージョン 3.2 ）を使用して計算する。平衡解離定数（ K_D ）は、 k_{off}/k_{on} 比として計算される。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865 - 881 (1999)を参照されたい。オン速度が、上記の表面プラズモン共鳴アッセイによって、 $10^6\text{ M}^{-1}\text{ s}^{-1}$ を超える場合、オン速度は、攪拌されたキュベットを備えるストップフロー装着分光光度計（Aviv Instruments）または 8000 シリーズSLM - AMINCO（商標）分光光度

計 (ThermoSpectronic) 等の分光計において測定される、漸増濃度の抗原の存在下で、25 でのPBS (pH 7.2) 中の20 nM抗-抗原抗体 (Fab型) の蛍光発光強度 (励起 = 295 nm、発光 = 340 nm、16 nm帯域通過) の増加または減少を測定する、蛍光消光技法を使用することによって、判定することができる。

【0095】

2. 抗体フラグメント

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、抗体フラグメントである。抗体フラグメントとしては、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、及びscFvフラグメント、ならびに以下に記載される他のフラグメントが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の抗体フラグメントの概説については、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003) を参照されたい。scFvのフラグメントの概説については、例えば、Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994) を参照されたく、またWO93/16185、ならびに米国特許第5,571,894号及び同第5,587,458号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、増加したインビボ半減期を有する、Fab及びF(ab')₂フラグメントの考察については、米国特許第5,869,046号を参照されたい。

10

20

【0096】

ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る2つの抗原結合部位を有する抗体フラグメントである。例えば、EP404,097、WO1993/01161、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)、及びHollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993) を参照されたい。トリアボディ及びテトラボディも、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003) を参照されたい。

【0097】

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部、または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部を含む、抗体フラグメントである。ある特定の実施形態において、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である (Domantis, Inc., Waltham, MA; 例えば、米国特許第6,248,516 B1号を参照されたい)。

30

【0098】

抗体フラグメントは、本明細書に記載の、インタクトな抗体のタンパク質消化、ならびに組み換え宿主細胞 (例えば、E. coli またはファージ) による産生を含むが、これらに限定されない、種々の技術によって作製され得る。

【0099】

3. キメラ抗体及びヒト化抗体

特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号、及びMorrisson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984) に記載されている。一例では、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、または非ヒト霊長類、例えばサルに由来する可変領域) 及びヒト定常領域を含む。更なる例では、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のクラスまたはサブクラスから変化した「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。

40

【0100】

ある特定の実施形態において、キメラ抗体はヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、非ヒト親抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を低減さ

50

せるために、ヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、HVR、例えば、CDR（またはその一部）が非ヒト抗体に由来し、及びFR（またはその一部）がヒト抗体配列に由来する1つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、任意選択的に、ヒト定常領域の少なくとも一部も含むことになる。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体中のいくつかのFR残基は、例えば、抗体特異性または親和性を復元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）由来の対応する残基で置換される。

【0101】

ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008) に概説されており、例えば、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)、Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)、米国特許第5,821,337号、同第7,527,791号、同第6,982,321号、及び同第7,087,409号、Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005)（特異性決定領域（SDR）グラフィングについて記載）、Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991)（「表面再構成」について記載）、Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005)（「FRシャッフリング」について記載）、ならびにOsbourne et al., Methods 36:61-68 (2005) 及び Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000)（FRシャッフリングへの「誘導選択」アプローチについて記載）に更に記載されている。

10

20

【0102】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域は、「最良適合」法を使用して選択されるフレームワーク領域（例えば、Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993) を参照されたい）、軽鎖可変領域または重鎖可変領域の特定のサブグループ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)、及び Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993) を参照されたい）、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) を参照されたい）、ならびにFRライブラリのスクリーニングから得られるフレームワーク領域（例えば、Bacsa et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 及び Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996) を参照されたい）を含む。

30

【0103】

4. 多重特異性抗体

特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。ある特定の実施形態において、結合特異性の一方はTauに対するものであり、他方は任意の他の抗原に対するものである。ある特定の実施形態において、結合特異性の一方はTauに対するものであり、他方はアミロイドベータに対するものである。ある特定の実施形態において、二重特異性抗体は、Tauの2つの異なるエピトープに結合することができる。二重特異性抗体はまた、Tauを発現する細胞に細胞傷害性薬剤を局所化させるために使用することができる。二重特異性抗体は、完全長抗体または抗体フラグメントとして調製され得る。

40

【0104】

多重特異性抗体を作製するための技術としては、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組み換え共発現（Milstein and Cuelllo, Nature 305:537 (1983)、WO93/08829、及び Trauneck

50

er et al., EMBO J. 10:3655 (1991) を参照されたい)、及び「ノブインホール」操作 (例えば、米国特許第 5,731,168 号を参照されたい) が挙げられるが、これらに限定されない。多重特異性抗体は、静電ステアリング効果を操作して抗体 Fc-ヘテロ二量体分子を作製すること (WO2009/089004A1)、2 つ以上の抗体またはフラグメントを架橋すること (例えば、米国特許第 4,676,980 号、及び Brennan et al., Science, 229:81 (1985) を参照されたい)、ロイシンジッパーを使用して二重特異性抗体を産生すること (例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992) を参照されたい)、「ダイアボディ」技術を使用して二重特異性抗体フラグメントを作製すること (例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993) を参照されたい)、及び一本鎖 Fv (sFv) 二量体を使用すること (例えば、Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994) を参照されたい)、ならびに三重特異性抗体を調製すること (例えば、Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991) に記載) によっても作製することができる。

10

【0105】

「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された抗体も、本明細書に含まれる (例えば、US2006/0025576A1 を参照されたい)。

【0106】

本明細書における抗体またはフラグメントはまた、Tau ならびに別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む、「二重作用 (Dual Acting) Fab」または「DAF」も含む (例えば、US2008/0069820 を参照されたい)。

20

【0107】

5. 抗体変異体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体のアミノ酸配列変異体が企図される。例えば、抗体の結合親和性及び/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。抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体を符号化するヌクレオチド配列中に適切な修飾を導入することによるか、またはペプチド合成により調製され得る。このような修飾には、例えば、抗体のアミノ酸配列内における、残基からの欠失、及び/または残基への挿入、及び/または残基の置換が含まれる。最終構築物に到達させるために欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせを行うことができるが、最終構築物が所望の特性、例えば、抗原結合を保有することを条件とする。

30

【0108】

a) 置換、挿入、及び欠失変異体

ある特定の実施形態において、1 つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体を提供する。置換変異原性のために対象となる部位は、HVR 及び FR を含む。保存的置換は、表 1 において、「好ましい置換」の見出しの下に示される。より実質的な変化は、表 1 において、「例示的な置換」の見出しの下に提供され、またアミノ酸側鎖クラスを参照して以下に更に記載される通りである。アミノ酸置換が目的とする抗体に導入され、生成物が所望の活性、例えば、抗原結合の保持/改善、免疫原性の低減、または ADCC または CDC の改善についてスクリーニングされ得る。

40

表 1

元の 残基	例示的な 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)	Trp、Leu、Val、Ile、Ala、Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val、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

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って群分けされ得る：

- (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) 鎖配向に影響を及ぼす残基：Gly、Pro；
- (6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

40

【 0 1 0 9 】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの 1 つのメンバーを別のクラスと交換することを伴う。

【 0 1 1 0 】

1 種類の置換変異体は、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の 1 つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般に、更なる試験のために選択される結果として生じる変異体（複数可）は、親抗体と比較してある特定の生物学的特性（例えば、親和性

50

の増加、免疫原性の低減)の修正(例えば、改善)を有し、及び/または実質的に保持された親抗体のある特定の生物学的特性を有する。例示的な置換型変異体は、例えば、本明細書に記載の技術等のファージディスプレイに基づく親和性成熟技術を使用して好都合に生成され得る親和性成熟抗体である。簡潔には、1つ以上のHVR残基が変異され、変異体抗体がファージ上にディスプレイされ、特定の生物学的活性(例えば、結合親和性)についてスクリーニングされる。

【0111】

改変(例えば、置換)は、HVRにおいて、例えば抗体親和性を改善するために行われ得る。このような改変は、HVR「ホットスポット」、即ち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を経るコドンによってコードされる残基(例えば、Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207: 179-196 (2008)を参照されたい)、及び/または抗原と接触する残基で行われ得、結果として得られた変異体VHまたはVLが結合親和性について試験される。二次ライブラリの構築及びそこから再選択による親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178: 1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)に記載されている。親和性成熟のいくつかの実施形態において、多様な方法(例えば、エラープローンPCR、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド指向性変異誘発)のいずれかによって、成熟のために選択される可変遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリが創出される。次いで、ライブラリがスクリーニングされ、所望の親和性を有する任意の抗体変異体を特定する。多様性を導入する別の方法は、いくつかのHVR残基(例えば、一度に4~6つの残基)が無作為化されるHVR指向手法を伴う。抗原結合に關与するHVR残基は、例えば、アラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に特定され得る。特に、CDR-H3及びCDR-L3が標的化されることが多い。

10

20

【0112】

ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、このような改変が抗体の抗原に結合する能力を実質的に低減させない限り、1つ以上のHVR内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低減しない保存的改変(例えば、本明細書に提供されるような保存的置換)がHVR内で行われ得る。このような改変は、例えば、HVR内の抗原接触残基の外側であり得る。上で提供される変異型VH及びVL配列のある一定の実施形態において、各HVRは、改変されていないか、または1つ、2つ、もしくは3つ以下のアミノ酸置換を有するかのいずれかである。

30

【0113】

変異誘発の標的とされ得る抗体の残基または領域の識別のための有用な方法は、「アラニンスキャニング変異誘発」と称され、Cunningham and Wells (1989) Science, 244: 1081-1085に記載されている。この方法において、残基または標的残基群(例えば、arg、asp、his、lys、及びgluなどの荷電残基)が特定され、中性または負荷電アミノ酸(例えば、アラニンまたはポリアラニン)により置き換えられて、抗体と抗原との相互作用に影響が及ぼされたかどうかを決定する。更なる置換は、最初の置換に対する機能感受性を示すアミノ酸位置に導入され得る。代替的に、または付加的に、抗原-抗体複合体の結晶構造は、抗体と抗原との間の接触点を特定する。このような接触残基及び隣接する残基が置換の候補として標的とされてもよく、または排除されてもよい。変異体は、スクリーニングされて、それらが所望の特性を有するかどうか決定され得る。

40

【0114】

アミノ酸配列挿入には、長さが1残基~100以上の残基を含有するポリペプチドの範囲であるアミノ末端及び/またはカルボキシル末端の融合、及び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。末端挿入の例には、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には、酵素(例えば、ADEPTのための)また

50

はポリペプチドへの抗体のN末端もしくはC末端の融合が挙げられ、これは抗体の血清半減期を増加させる。

【0115】

b) グリコシル化変異体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように改変される。抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、1つ以上のグリコシル化部位が作製または除去されるようにアミノ酸配列を改変することによって好都合に達成され得る。

【0116】

抗体がFc領域を含む場合、それに結合した炭水化物が改変され得る。哺乳動物細胞によって産生された天然抗体は、典型的には、N結合によってFc領域のCH2ドメインのAsn297に一般に結合される分岐状の二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Wright et al., TIBTECH 15:26-32 (1997)を参照されたい。オリゴ糖には、様々な炭水化物、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、及びシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」のGlcNAcに結合したフコースが含まれ得る。いくつかの実施形態において、ある特定の改善された特性によって抗体変異体を作製するために、本発明の抗体中にオリゴ糖の修飾が行われ得る。

【0117】

いくつかの実施形態において、Fc領域に（直接または間接的に）結合したフコースを欠く炭水化物構造を有する抗体変異体が提供される。例えば、このような抗体中のフコースの量は、1%~80%、1%~65%、5%~65%、または20%~40%であり得る。フコースの量は、例えば、WO2008/077546で説明されているMALDI-TOF質量分析によって測定される、Asn297に結合した全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造）の合計に対する、Asn297での糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Asn297は、Fc領域の約297位（Fc領域残基のEu付番）に位置するアスパラギン残基を指すが、Asn297はまた、抗体内のわずかな配列変異に起因して、297位から約±3アミノ酸上流または下流、すなわち294~300位の間に位置してもよい。このようなフコシル化変異体は、改善されたADCC機能を有し得る。例えば、米国特許公開第US2003/0157108号（Presta, L.）、同第US2004/0093621号（Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd）を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体変異体に関する出版物の例としては、US2003/0157108、WO2000/61739、WO2001/29246、US2003/0115614、US2002/0164328、US2004/0093621、US2004/0132140、US2004/0110704、US2004/0110282、US2004/0109865、WO2003/085119、WO2003/084570、WO2005/035586、WO2005/035778、WO2005/053742、WO2002/031140、Okazaki et al., J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamanaka 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可能な細胞株の例には、タンパク質フコシル化が欠損したLec13 CHO細胞（Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)、米国特許出願第US2003/0157108A1号、Presta, L.、及びWO2004/056312A1、Adams et al.、特に実施例11）、ならびにアルファ-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細胞等のノックアウト細胞株（例えば、Yamanaka et al., Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)、Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)、及びWO2003/085107を参照され

10

20

30

40

50

たい)が挙げられる。

【0118】

例えば、抗体のFc領域に結合した二分岐オリゴ糖がGlcNAcにより二分される、二分岐オリゴ糖を有する抗体変異体が更に提供される。このような抗体変異体は、低減されたフコシル化及び/または改善されたADCC機能を有し得る。このような抗体変異体の例は、例えば、WO2003/011878 (Jean-Mairet et al.)、米国特許第6,602,684号 (Umana et al.)、及びUS2005/0123546 (Umana et al.)に記載されている。Fc領域に付着しているオリゴ糖内に少なくとも1つのガラクトース残基を含む抗体変異体も提供される。このような抗体変異体は、改善されたCDC機能を有し得る。このような抗体変異体は、例

10

【0119】

c) Fc領域変異体

ある特定の実施形態において、1つ以上のアミノ酸修飾が、本明細書に提供される抗体のFc領域に導入され、それによりFc領域変異体が生成され得る。Fc領域変異体は、1つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾 (例えば、置換) を含むヒトFc領域配列 (例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4 Fc領域) を含み得る。

【0120】

ある特定の実施形態において、本発明は、全てではないが、いくつかのエフェクター機能を所有し、それにより、インビボでの抗体の半減期が重要であるが、更に特定のエフェクター機能 (補体及びADCCなど) が不要であるか、または有害である用途に対して望ましい候補となる、抗体変異体を企図する。インビトロ及び/またはインビボ細胞傷害性アッセイを行って、CDC及び/またはADCC活性の低減/欠乏を確認することができる。例えば、Fc受容体 (FcR) 結合アッセイを実行して、抗体がFcγR結合を欠く (故にADCC活性を欠く可能性が高い) が、FcRn結合能力を保持していることを確実にすることができる。ADCCを媒介するための初代細胞であるNK細胞がFcγRIIのみを発現する一方で、単球は、FcγRI、FcγRII、及びFcγRIIIを発現する。造血細胞でのFcR発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-492 (1991) の464頁の表3に要約されている。目的とする分子のADCC活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号 (例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83: 7059-7063 (1986) を参照されたい)、及びHellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82: 1499-1502 (1985)、米国特許5,821,337号 (Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166: 1351-1361 (1987)) に記載されている。代替的に、非放射性アッセイ法を用いてもよい (例えば、フローサイトメリーののためのACTI (商標) 非放射性細胞傷害性アッセイ (Cell Technology, Inc. Mountain View, CA、及びCytoTox 96 (登録商標) 非放射性細胞傷害性アッセイ (Promega, Madison, WI) を参照されたい)。このようなアッセイに有用なエフェクター細胞には、末梢血単核細胞 (PBMC) 及びナチュラルキラー (NK) 細胞が含まれる。代替的に、または付加的に、目的とする分子のADCC活性は、インビボで、例えば、Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95: 652-656 (1998) に開示される動物モデルにおいて評価することができる。C1q結合アッセイを実行して、抗体がC1qに結合することができないためにCDC活性を欠くことを確認することもできる。例えば、WO2006/029879及びWO2005/100402におけるC1q及びC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するために、CDCアッセイが行われ得る (例えば、Gazz

20

30

40

50

ano - Santoro et al., J. Immunol. Methods 202 : 163 (1996)、Cragg, M. S. et al., Blood 101 : 1045 - 1052 (2003)、及びCragg, M. S. and M. J. . Glennie, Blood 103 : 2738 - 2743 (2004)を参照されたい)。FcRn結合及びインビボクリアランス/半減期決定もまた、当該技術分野において既知である方法を使用して実行することができる(例えば、Petkova, S. B. et al., Int'l. Immunol. 18 (12) : 1759 - 1769 (2006)参照されたい)。

【0121】

低下したエフェクター機能を有する抗体としては、Fc領域残基238、265、269、270、297、327、及び329のうちの1つ以上の置換を有するものが挙げられる(米国特許第6,737,056号)。このようなFc変異体としては、アミノ酸265、269、270、297、及び327位のうちの2つ以上での置換を有するFc変異体、例えば、残基265及び297のアラニンへの置換を有するいわゆる「DANA」Fc変異体が挙げられる(米国特許第7,332,581号)。

【0122】

FcRへの結合が改善または低減されたある特定の抗体変異体が記載されている。(例えば、米国特許第6,737,056号、WO2004/056312、及びShields et al., J. Biol. Chem. 9(2) : 6591 - 6604 (2001)を参照されたい。)

【0123】

ある特定の実施形態において、抗体変異体は、ADCCを改善する1つ以上のアミノ酸置換、例えば、Fc領域の298、333、及び/または334位(残基のEU番号付け)での置換を有するFc領域を含む。

【0124】

いくつかの実施形態において、例えば、米国特許第6,194,551号、WO99/51642、及びIdusogie et al., J. Immunol. 164 : 4178 - 4184 (2000)に記載されるように、Fc領域でもたらされた改変の結果、改変された(すなわち、改善または低減のいずれか)C1q結合及び/または補体依存性細胞毒性(CDC)をもたらす。

【0125】

母体IgGの胎児への移入に関与する、半減期が増加し、かつ新生児型Fc受容体(FcRn)への結合が改善された抗体(Guyer et al., J. Immunol. 117 : 587 (1976)及びKim et al., J. Immunol. 24 : 249 (1994))は、US2005/0014934A1(Hinton et al.)に記載されている。それらの抗体は、FcRnへのFc領域の結合を改善する、1つ以上の置換を内部に有するFc領域を含む。このようなFc変異体は、Fc領域残基：238、252、254、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、または434のうちの1つ以上での置換、例えば、Fc領域残基434の置換を有するものを含む(例えば、米国特許第7,371,826号)。

【0126】

Fc領域変異体の他の例に関して、Duncan & Winter, Nature 322 : 738 - 40 (1988)、米国特許第5,648,260号、米国特許第5,624,821号、及びWO94/29351も参照されたい。

【0127】

d) システイン操作された抗体変異体

ある特定の実施形態において、抗体の1つ以上の残基がシステイン残基で置換されているシステイン操作された抗体、例えば、「thioMAb」を作製することが望ましい場合がある。特定の実施形態において、置換された残基は、抗体の利用しやすい部位で生じ

10

20

30

40

50

る。それらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基が抗体のアクセス可能な部位に位置付けられ、それを使用して、抗体を他の部分（薬物部分またはリンカー - 薬物部分など）に複合体化して、本明細書に更に記載される免疫複合体を作製することができる。ある特定の実施形態において、以下の残基のうちの任意の1つ以上を、システインで置換することができる：軽鎖のV205（Kabab番号付け）、重鎖のA118（EU番号付け）、及び重鎖Fc領域のS400（EU番号付け）。システイン操作された抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号で説明されているように生成し得る。

【0128】

e) 抗体誘導体

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される抗体は、当該技術分野で既知であり、容易に入手可能な追加の非タンパク質性部分を含有するように更に修飾され得る。抗体の誘導体化に好適な部分には、水溶性ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（PEG）、エチレングリコール/プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン/無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストランまたはポリ（n-ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレングリコールホモポリマー、プロリプロピレンオキシド/エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造時に有利であり得る。ポリマーは、いずれの分子量のものであってもよく、分岐状であっても非分岐状であってもよい。抗体に結合するポリマーの数は異なり得、2つ以上のポリマーが結合する場合、それらは同じ分子であっても異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数及び/または種類は、改善される抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体が定義された条件下である療法に使用されるかなどを含むが、これらに限定されない、考慮すべき事項に基づいて決定され得る。

【0129】

別の実施形態において、放射線への曝露によって選択的に加熱され得る、抗体及び非タンパク質性部分の複合体が提供される。いくつかの実施形態において、非タンパク質性部分は、カーボンナノチューブである（Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:11600-11605 (2005)）。放射線は、いずれの波長のものであってもよく、通常の細胞を傷つけないが、抗体-非タンパク質性に近接する細胞が殺滅される温度まで非タンパク質性部分を加熱する波長を含むが、これらに限定されない。

【0130】

B. 組み換え方法及び組成物

抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号に記載の組み換え方法及び組成物を使用して産生され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗Tau抗体をコードする単離核酸が提供される。このような核酸は、抗体のVLを含むアミノ酸配列及び/または抗体のVHを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の軽鎖及び/または重鎖）をコードし得る。更なる一実施形態において、このような核酸を含む1つ以上のベクター（例えば、発現ベクター）が提供される。更なる実施形態において、このような核酸を含む宿主細胞が提供される。このような一実施形態において、宿主細胞は、（1）抗体のVLを含むアミノ酸配列及び抗体のVH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VL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、及び抗体のVH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、それらで形質転換されている）。いくつかの実施形態において、宿主細胞は、真核

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。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体を作製する方法であって、上記に提供される抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を、その抗体の発現に好適な条件下で培養することと、任意選択的に、抗体を宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から回収することと、を含む、方法が提供される。

【0131】

抗Tau抗体の組み換え産生のために、例えば、上記のものなどの、抗体をコードする核酸が単離され、宿主細胞内での更なるクローニング及び／または発現のために、1つ以上のベクター中に挿入される。このような核酸は、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖及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

10

【0132】

抗体をコードするベクターのクローン化または発現に好適な宿主細胞には、本明細書に記載される原核生物細胞または真核生物細胞が含まれる。例えば、抗体は、特にグリコシル化及びFcエフェクター機能が必要とされない場合に、細菌中で産生され得る。細菌における抗体フラグメント及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第5,648,237号、同第5,789,199号、及び同第5,840,523号を参照されたい。（また、E.coli中での抗体フラグメントの発現を記載する、Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C.Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245 - 254も参照されたい。発現後、抗体は、可溶性画分中で細菌細胞ペーストから単離され得、更に精製され得る。

20

【0133】

原核生物に加えて、糸状菌または酵母などの真核微生物は、抗体をコードするベクターにとって好適なクローニングまたは発現宿主であり、そのグリコシル化経路が「ヒト化」されており、部分的または完全なヒトグリコシル化パターンを有する抗体の産生をもたらす、真菌及び酵母株を含む。Gerngross, Nat. Biotech. 22: 1409 - 1414 (2004)、及びLi et al., Nat. Biotech. 24: 210 - 215 (2006)を参照されたい。

【0134】

グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物細胞及び昆虫細胞が挙げられる。特にSpodoptera frugiperda細胞のトランスフェクションのために昆虫細胞と組み合わせて使用され得る、多数のパキューロウイルス株が特定されている。

30

【0135】

植物細胞培養物もまた、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第5,959,177号、同第6,040,498号、同第6,420,548号、同第7,125,978号、及び同第6,417,429号（トランスジェニック植物において抗体を産生するためのPLANT BODIES（商標）を記載する）を参照されたい。

【0136】

脊椎動物細胞もまた、宿主として使用することができる。例えば、懸濁液中で成長するように適合される哺乳動物細胞株が、有用であり得る。有用な哺乳類宿主細胞株の他の例は、SV40 (COS-7) で形質転換されたサル腎臓CV1株、ヒト胚腎臓株（例えば、Graham et al., J. Gen. Virol. 36: 59 (1977)に記載されている293または293細胞）Error! Bookmark not defined.、ベビーハムスター腎臓細胞（BHK）、マウスセルトリ細胞（例えば、Mather, Biol. Reprod. 23: 243 - 251 (1980) Error! Bookmark not defined.に記載されるTM4細胞）、サル腎臓細胞（CV1）、アフリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76）、ヒト子宮頸癌細胞（HEL4）、イヌ腎臓細胞（MDCK、バッファローラット肝臓細胞（BRL 3A）、ヒト肺細胞（W138）、ヒト肝癌細胞（Hep G2）、マウ

40

50

ス乳腺腫瘍 (MMT 060562)、例えば、Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383: 44-68 (1982) に記載される TRI 細胞、MRC5 細胞及び FS4 細胞である。他の有用な哺乳類宿主細胞株には、DHFR⁻CHO 細胞 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980))、及び Y0、NS0、ならびに Sp2/0 などの骨髓腫細胞株が挙げられる。抗体産生に好適なある特定の哺乳類宿主細胞株の概説については、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) を参照されたい。

【0137】

C. アッセイ

本明細書に提供される抗 Tau 抗体は、それらの物理的 / 化学的特性及び / または生物学的活性について、当該技術分野において既知である様々なアッセイによって、特定され、スクリーニングされ、または特性評価されてもよい。

【0138】

1. 結合アッセイ及び他のアッセイ

一態様において、本発明の抗体は、例えば、ELISA、ウェスタンブロット法等の既知の方法によって、その抗原結合活性について試験される。

【0139】

別の態様で、競合アッセイを使用して、Tau への結合について、本明細書に記載される抗体と競合する抗体を特定することができる。ある特定の実施形態において、このような競合抗体は、MTAU または hMTAU により結合されるのと同じエピトープ (例えば、線状または立体構造エピトープ) に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示の方法が、Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ) に提供されている。

【0140】

例示的な競合アッセイにおいて、固定化された Tau (例えば、モノマー Tau) は、Tau に結合する第 1 の標識抗体 (例えば、MTAU または hMTAU などの本明細書に記載のいずれかの抗体) 及び Tau への結合について第 1 の抗体と競合するその能力について試験されている第 2 の未標識抗体を含む溶液中でインキュベートされる。第 2 の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在し得る。対照として、固定化された Tau を、第 1 の標識された抗体を含むが第 2 の非標識抗体を含まない溶液中でインキュベートする。第 1 の抗体の Tau への結合を許容する条件下でのインキュベーションの後、過剰な未結合抗体を除去し、固定化された Tau に関連する標識の量を測定する。固定化された Tau に関連する標識の量が、対照試料と比較して試験試料中で実質的に低減される場合、それは、第 2 の抗体が Tau への結合について第 1 の抗体と競合していることを示す。Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY) を参照されたい。

【0141】

2. 活性アッセイ

一態様において、生物学的活性を有するその抗 Tau (例えば、pan-Tau) 抗体を特定するためのアッセイが提供される。生物学的活性としては、例えば、複数の形態の Tau (例えば、モノマー Tau、オリゴマー Tau、非リン酸化 Tau、及びリン酸化 Tau) へのそのような抗体の結合、ならびに Tau タンパク質 (例えば、脳内、例えば、脳皮質及び / または海馬内の、総 Tau、総可溶性 Tau、可溶性非リン酸化 Tau、可溶性リン酸化 Tau、総不溶性 Tau、不溶性非リン酸化 Tau、不溶性リン酸化 Tau、高リン酸化 Tau、または高リン酸化 Tau を含有する対らせん状細線維) のレベル

10

20

30

40

50

の低減を挙げることができる。このような生物学的活性をインビボ及び／またはインビトロで有する抗体も提供される。

【0142】

ある特定の実施形態において、本発明の抗体は、このような生物学的活性について試験される。例えば、T a uトランスジェニックマウス（例えば、P 3 0 1 L）などのタウオパチーの動物モデルを使用して、脳切片への、例えば、トランスジェニックマウスの脳内の神経原線維変化への、抗T a u抗体の結合を検出することができる。更に、T a uトランスジェニックマウス（例えば、P 3 0 1 L）などのタウオパチーの動物モデルを抗T a u抗体で治療することができ、当該技術分野において既知である実験的技法を使用して、そのような治療が、マウス脳内（例えば、脳皮質及び／または海馬内の）のT a uタンパク質（例えば、総T a u、総可溶性T a u、可溶性リン酸化T a u、可溶性非リン酸化T a u、総不溶性T a u、不溶性リン酸化T a u、不溶性非リン酸化T a u、高リン酸化T a u、または高リン酸化T a uを含有する対らせん状細線維）のレベルを低減するかどうかを評価することができる。

10

【0143】

D．免疫複合体

本発明はまた、1つ以上の他の治療剤または放射性同位体に複合体化される本明細書の抗T a u抗体を含む免疫複合体も提供する。

【0144】

別の実施形態において、免疫複合体は、放射性原子に複合体化されて放射性複合体を形成する、本明細書に記載される抗体を含む。放射性複合体の産生には、様々な放射性同位体が利用可能である。例としては、A t ²¹¹、I ¹³¹、I ¹²⁵、Y ⁹⁰、R e ¹⁸⁶、R e ¹⁸⁸、S m ¹⁵³、B i ²¹²、P ³²、P b ²¹²及びL uの放射性同位元素が挙げられる。放射性複合体が検出のために使用される場合、それは、シンチグラフィー研究のための放射性原子、例えば、t c 9 9 mもしくはI 1 2 3、または核磁気共鳴（N M R）画像法（別名、磁気共鳴画像法、m r i）のためのスピン標識、例えば、この場合もやはりヨウ素 - 1 2 3、ヨウ素 - 1 3 1、インジウム - 1 1 1、フッ素 - 1 9、炭素 - 1 3、窒素 - 1 5、酸素 - 1 7、ガドリニウム、マンガン、もしくは鉄を含み得る。

20

【0145】

抗体の複合体は、N - サクシニミジル - 3 - （2 - ピリジルジチオ）プロピオン酸塩（S P D P）、サクシニミジル - 4 - （N - マレイミドメチル）シクロヘキサン - 1 - カルボン酸塩（S M C C）、イミノチオラン（I T）、イミドエステルの二官能性誘導体（アジプイミド酸ジメチルH C lなど）、活性エステル（スベリン酸ジサクシニミジルなど）、アルデヒド（グルタルアルデヒドなど）、ビス - アジド化合物（ビス（p - アジドベンゾイル）ヘキサジアミンなど）、ビス - ジアゾニウム誘導体（ビス - （p - ジアゾニウムベンゾイル） - エチレンジアミンなど）、ジイソシアネート（トルエン2, 6 - ジイソシアネートなど）、及びビス - 活性フッ素化合物（1, 5 - ジフルオロ - 2, 4 - ジニトロベンゼンなど）などの様々な二官能性タンパク質カップリング剤を使用して作製することができる。例えば、リシン免疫毒素を、V i t e t t a e t a l . , S c i e n c e 2 3 8 : 1 0 9 8 (1 9 8 7) に記載されるように調製することができる。炭素 - 1 4 で標識された1 - イソチオシアナトベンジル - 3 - メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸（M X - D T P A）は、放射性ヌクレオチドの抗体への複合体化のための例示的なキレート剤である。W O 9 4 / 1 1 0 2 6を参照されたい。リンカーは、細胞内において細胞傷害性薬物の放出を容易にする「切断可能リンカー」であってもよい。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカー、またはジスルフィド含有リンカー（C h a r i e t a l . , C a n c e r R e s . 5 2 : 1 2 7 - 1 3 1 (1 9 9 2)、米国特許第5, 2 0 8, 0 2 0号）を使用してもよい。

30

40

【0146】

本明細書の免疫抱合体またはA D Cは、市販されている（例えば、P i e r c e B i o t e c h n o l o g y , I n c . , R o c k f o r d , I L . , U . S . Aから）、B

50

M P S、E M C S、G M B S、H B V S、L C - S M C C、M B S、M P B H、S B A P、S I A、S I A B、S M C C、S M P B、S M P H、スルホ - E M C S、スルホ - G M B S、スルホ - K M U S、スルホ - M B S、スルホ - S I A B、スルホ - S M C C、及びスルホ - S M P B、ならびに S V S B (サクシニミジル - (4 - ビニルスルホン) 安息香酸塩) を含むが、これらに限定されない架橋剤試薬で調製されるかかる抱合体を明示的に企図するが、これらに限定されない。

【0147】

E. 薬学的製剤

本明細書に記載される抗 T a u 抗体の薬学的製剤は、所望される程度の純度を有するような抗体と、1つ以上の任意選択的な薬学的に許容される担体、希釈剤、及び/または賦形剤とを混合することによって (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で調製される。薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤は一般に、用いられる投薬量及び濃度でレシピエントに対して無毒であり、それらには、無菌水、緩衝剤 (リン酸、クエン酸、及び他の有機酸など) ; アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤 ; 保存剤 (塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム ; 塩化ヘキサメトニウム ; 塩化ベンザルコニウム ; 塩化ベンゼトニウム ; フェノール ; プチルもしくはベンジルアルコール ; メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン ; カテコール ; レゾルシノール ; シクロヘキサノール ; 3 - ペンタノール ; 及び m - クレゾールなど) ; 低分子量 (約 10 残基未満) のポリペプチド ; 血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質 ; ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー ; グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸 ; 単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物 ; E D T A などのキレート剤 ; スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖類 ; ナトリウムなどの塩形成対イオン ; 金属複合体 (例えば、Z n - タンパク質複合体) 、及び/またはポリエチレングリコール (P E G) などの非イオン性界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書における例示的な薬学的に許容される担体は、可溶性の中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質 (s H A S E G P) 、例えば、r H u P H 2 0 (H Y L E N E X (登録商標) 、B a x t e r I n t e r n a t i o n a l , I n c .) などのヒト可溶性 P H - 2 0 ヒアルロニダーゼ糖タンパク質などの介在性薬物分散剤を更に含む。r H u P H 2 0 を含む、ある特定の例示的な s H A S E G P 及び使用方法は、米国特許公開第 2 0 0 5 / 0 2 6 0 1 8 6 号及び同第 2 0 0 6 / 0 1 0 4 9 6 8 号に記載されている。一態様において、s H A S E G P は、コンドロイチナーゼなどの 1 つ以上の追加のグリコサミノグリカナーゼと組み合わせられる。

【0148】

例示的な凍結乾燥抗体製剤は、米国特許第 6 , 2 6 7 , 9 5 8 号に記載されている。水性抗体製剤には、米国特許第 6 , 1 7 1 , 5 8 6 号及び W O 2 0 0 6 / 0 4 4 9 0 8 に記載されるものが含まれ、後者の製剤は、ヒスチジン - 酢酸緩衝液を含む。

【0149】

本明細書における製剤はまた、治療される特定の適応症に必要な 2 つ以上の活性成分、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有するものを含有してもよい。このような活性成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせて好適に存在する。

【0150】

活性成分は、例えば、コアセルベーション技術によって、もしくは界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチンマイクロカプセル及びポリ - (メチルメタクリレート) マイクロカプセルにより、コロイド薬物送達系 (例えば、リボソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロ乳濁液、ナノ粒子、及びナノカプセル) 内、またはマクロ乳濁液中にも取り込まれ得る。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Science

10

20

30

40

50

es 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

【0151】

徐放性調製物が調製され得る。徐放性調製物の好適な例としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、これらのマトリックスは、成形物品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。

【0152】

インビボ投与に使用される製剤は一般に、滅菌される。滅菌性は、例えば、滅菌ろ過膜を通したる過によって容易に達成され得る。

【0153】

F. 治療法及び組成物

本明細書に提供される抗Tau抗体のいずれも、治療方法において使用することができる。

【0154】

一態様において、医薬品として使用するための抗Tau抗体が提供される。更なる態様において、Tauタンパク質関連疾患または障害の治療に使用するための抗Tau抗体が提供される。いくつかの実施形態において、神経原線維変化または神経絨毛系の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連付けられる疾患または障害の治療に使用するための抗Tau抗体が提供される。特定の実施形態において、神経変性タウオパチーなどのタウオパチーの治療に使用するための抗Tau抗体が提供される。抗Tau抗体で治療され得る例示的なTauタンパク質関連疾患または障害としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球-橋脳-黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーが非限定的に挙げられる。いくつかの実施形態において、アルツハイマー病(AD)の治療に使用するための抗Tau抗体が本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、中等度のAD、軽度~中等度のAD、軽度のAD、初期AD、または前駆期のADの治療に使用するための抗Tau抗体が本明細書に提供される。更に、抗Tau抗体で治療され得るTauタンパク質関連疾患または障害としては、推理力、状況判断力、認知記憶、学習、及び/または空間進路決定を含む、認知機能の障害または喪失において顕在化される疾患または障害が挙げられる。ある特定の実施形態において、治療方法に使用するための抗Tau抗体が提供される。ある特定の実施形態において、本発明は、上記のTau関連疾患または障害のいずれか1つを有する個体の治療方法に使用するための抗Tau抗体を提供し、本方法は、有効量の抗Tau抗体を個体に投与することを含む。1つのこのような実施形態において、本方法は、例えば、以下に記載のような、有効量の少なくとも1つの追加の治療薬を個体に投与することを更に含む。

【0155】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、16~28、16~18、16~20、20~30、20~26、24~30、21~26、22~26、22~28、23~26、24~26、または25~26のMMSEスコアを有する個体を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、患者は、22~26の間のMMSEスコアを有する。本明細書で使用される場合、2つの数字間のMMSEスコアは、その範囲の両端の数字を含む。例えば、22~26の間のMMSEスコアは、22及び26のMMSEスコアを含む。

10

20

30

40

50

【0156】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、『t a u 陽性』である個体、例えば、T a u タンパク質関連障害に典型的である脳 T a u 沈着物を有する患者、例えば、陽性の T a u 陽電子放出断層画像 (P E T) スキャンを有する患者を治療するために使用される。

【0157】

更なる実施形態において、本発明は、個体における T a u タンパク質 (例えば、総 T a u、総可溶性 T a u、可溶性リン酸化 T a u、総不溶性 T a u、凝集 T a u、不溶性リン酸化 T a u、高リン酸化 T a u、または高リン酸化 T a u を含有する対らせん状細線維) のレベルの低減に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、T a u P E T スキャンによって測定される、個体における T a u タンパク質 (例えば、総 T a u、総可溶性 T a u、可溶性リン酸化 T a u、総不溶性 T a u、凝集 T a u、不溶性リン酸化 T a u、高リン酸化 T a u、または高リン酸化 T a u を含有する対らせん状細線維) のレベルの低減に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。例えば、このような低減は、脳内 (例えば、脳皮質及び / または海馬内) で生じ得る。いくつかの実施形態において、本発明は、可溶性リン酸化 T a u を含むリン酸化 T a u のレベルの低減に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、凝集 T a u のレベルの低減に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、不溶性 T a u (例えば、不溶性リン酸化 T a u) のレベルの低減に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、高リン酸化 T a u のレベルの低減に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、脳組織内 (例えば、脳皮質及び / または海馬内) の対らせん状細線維 (例えば、高リン酸化 T a u を含有する対らせん状細線維) のレベルの低減に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。ある特定の実施形態において、本発明は、個体における脳内 (例えば、脳皮質及び / または海馬内) の T a u タンパク質 (例えば、総 T a u、総可溶性 T a u、可溶性リン酸化 T a u、総不溶性 T a u、不溶性リン酸化 T a u、高リン酸化 T a u、または高リン酸化 T a u を含有する対らせん状細線維) のレベルの低減方法であって、有効量の抗 T a u 抗体を個体に投与して、T a u タンパク質のレベルを低減させることを含む、方法に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。上記のどの実施形態に従う「個体」も、哺乳動物、好ましくはヒトである。いくつかの実施形態において、T a u タンパク質のレベルは、T a u 病理及び / または凝集 T a u の密度及び / または範囲を測定することによって決定される。故に、T a u 病理及び / または凝集 T a u の低減した密度もしくは範囲は、T a u のレベルの低減を示すものとみなされる。T a u タンパク質、非リン酸化 T a u タンパク質、リン酸化 T a u タンパク質、または高リン酸化 T a u タンパク質のレベルは、陽電子放出断層画像 (P E T) によって、または腰椎穿刺を介して得られた脳脊髄液などの脳脊髄液の分析によって測定される。いくつかの実施形態において、T a u タンパク質のレベルは、T a u フラグメントのレベルを測定することによって決定される。

【0158】

いくつかの実施形態において、本発明は、例えば、個体の脳内 (例えば、脳皮質及び / または海馬内) の T a u タンパク質 (例えば、総 T a u、総可溶性 T a u、可溶性リン酸化 T a u、総不溶性 T a u、凝集 T a u、不溶性リン酸化 T a u、高リン酸化 T a u、または高リン酸化 T a u を含有する対らせん状細線維) のレベルの調節に使用するための抗 T a u 抗体を提供する。

【0159】

更なる一態様において、本発明は、医薬品の製造または調製における抗 T a u 抗体の使用を提供する。いくつかの実施形態において、医薬品は、T a u タンパク質関連疾患または障害の治療のためのものである。T a u タンパク質関連疾患または障害は、神経原線維変化または神経絨毛系の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連付けられる疾患または障害であり得る。いくつかの実施形態において、医薬品は、神経変性タウオパチ

ーなどのタウオパチーの治療のためのものである。特定の実施形態において、医薬品は、アルツハイマー病（A D）、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スバッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球-橋脳-黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーからなる群から選択される疾患または障害の治療のためのものである。いくつかの実施形態において、医薬品は、A Dの治療のためのものである。いくつかの実施形態において、医薬品は、推理力、状況判断力、認知記憶、学習、または空間進路決定などの認知機能の障害または喪失において顕在化されるT a u関連疾患または障害の治療のためのものである。更なる実施形態において、医薬品は、上記に列挙される疾患（例えば、A Dなどのタウオパチー）の治療方法であって、このような疾患を有する個体に有効量の医薬品を投与することを含む、方法に使用するためのものである。1つのこのような実施形態において、本方法は、例えば、以下に記載のような、有効量の少なくとも1つの追加の治療薬を個体に投与することを更に含む。

10

20

30

40

50

【0160】

更なる実施形態において、医薬品は、T a uタンパク質（例えば、総T a u、総可溶性T a u、可溶性非リン酸化T a u、可溶性リン酸化T a u、総不溶性T a u、凝集T a u、不溶性リン酸化T a u、不溶性非リン酸化T a u、高リン酸化T a u、または高リン酸化T a uを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減のためのものである。例えば、T a uタンパク質のこのような低減は、個体の脳内（例えば、脳皮質及び／もしくは海馬内）または脳脊髄液中で観察され得る。いくつかの実施形態において、医薬品は、対らせん状細線維のレベルの低減のためのものである。更なる実施形態において、医薬品は、個体におけるT a uタンパク質（例えば、総T a u、総可溶性T a u、可溶性リン酸化T a u、総不溶性T a u、凝集T a u、不溶性リン酸化T a u、高リン酸化T a u、または高リン酸化T a uを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減方法であって、有効量の医薬品を個体に投与して、T a uタンパク質のレベルを低減させることを含む、方法に使用するためのものである。上記の実施形態のいずれに従う「個体」も、哺乳動物、好ましくはヒトである。

【0161】

更なる一態様において、本発明は、T a uタンパク質関連疾患または障害の治療方法を提供する。本明細書に提供される方法に従って治療され得るT a uタンパク質関連疾患または障害としては、神経原線維変化または神経絨毛系の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連付けられる疾患または障害が挙げられる。特定の実施形態において、本発明は、神経変性タウオパチーなどのタウオパチーの治療方法を提供する。特定の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スバッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球-橋脳-黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーからなる群から選択される疾患または障害の治療方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、アルツハイマー病（A D）の治療方法を提供する。特定の実施形態において、本

発明は、推理力、状況判断力、認知記憶、学習、または空間進路決定を含む、認知機能の障害または喪失において顕在化される T a u 関連疾患または障害の治療方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、有効量の抗 T a u 抗体を、上記の疾患または障害を有する個体に投与することを含む。1つのこのような実施形態において、本方法は、例えば、以下に記載のような、有効量の少なくとも1つの追加の治療薬を個体に投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、本方法は、有効量の抗 T a u 抗体を、本明細書に記載される疾患のうちの1つを有する個体に投与することを含む。1つのこのような実施形態において、本方法は、以下に記載されるように、有効量の少なくとも1つの追加の治療剤を個体に投与することを更に含む。上記の実施形態のいずれかによる「個体」は、ヒトであり得る。

10

【0162】

更なる一態様において、本発明は、個体における T a u タンパク質（例えば、総 T a u 、総可溶性 T a u 、可溶性リン酸化 T a u 、総不溶性 T a u 、凝集 T a u 、不溶性リン酸化 T a u 、高リン酸化 T a u 、または高リン酸化 T a u を含有する対らせん状細線維）のレベルの低減方法を提供する。例えば、T a u タンパク質のレベルのそのような低減は、個体の脳内（例えば、脳皮質及び／もしくは海馬）または脳脊髄液中で観察され得る。いくつかの実施形態において、本発明は、対らせん状細線維のレベルの低減方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、有効量の抗 T a u 抗体を個体に投与して、T a u タンパク質のレベルを低減させることを含む。上記の実施形態のいずれかによる「個体」は、ヒトであり得る。

20

【0163】

いくつかの態様において、本発明は、T a u タンパク質関連疾患もしくは障害の1つ以上の症状の緩和方法、またはT a u タンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ADなど）の1つ以上の症状を緩和するための、抗 T a u 抗体もしくは抗 T a u 抗体を含む医薬品を提供する。いくつかの態様において、本発明は、T a u タンパク質関連疾患もしくは障害の症状の数または1つ以上の症状の重症度の低減方法、あるいはT a u タンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ADなど）の症状の数または1つ以上の症状の重症度を低減するための、抗 T a u 抗体または抗 T a u 抗体を含む医薬品を提供する。特定の実施形態において、T a u タンパク質関連疾患または障害の症状は、認知障害である。特定の実施形態において、T a u タンパク質関連疾患または障害の症状は、学習及び／または記憶障害である。特定の実施形態において、T a u タンパク質関連疾患または障害の症状は、長期記憶喪失である。特定の実施形態において、T a u タンパク質関連疾患または障害の症状は、認知症である。いくつかの実施形態において、T a u タンパク質関連疾患または障害の症状は、錯乱、易刺激性、攻撃性、気分変動、または言語障害である。いくつかの実施形態において、T a u タンパク質関連疾患または障害の症状は、推理力、状況判断力、認知記憶、及び／または学習などの1つ以上の認知機能の障害または喪失である。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗 T a u 抗体を、（例えば、T a u タンパク質関連疾患または障害の1つ以上の症状を提示する）個体に投与することを含む。

30

40

【0164】

特定の態様において、本発明は、認知記憶、記憶機能、または認知機能の保持もしくは増加方法、またはT a u タンパク質関連疾患もしくは障害に関連付けられる記憶喪失の減速方法、あるいは認知記憶、記憶機能、または認知機能の保持もしくは増加、またはT a u タンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ADなど）に関連付けられる記憶喪失の減速のための、抗 T a u 抗体または抗 T a u 抗体を含む医薬品を提供する。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗 T a u 抗体を、（例えば、記憶喪失または記憶容量の減少の1つ以上の症状を提示する）個体に投与することを含む。

50

【0165】

いくつかの態様において、本発明は、T a u タンパク質関連疾患もしくは障害の進行速度の減少方法、またはT a u タンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、A D など）の進行速度の減少のための、抗T a u 抗体もしくは抗T a u 抗体を含む医薬品を提供する。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗T a u 抗体を、（例えば、T a u タンパク質関連疾患または障害の1つ以上の症状を提示する）個体に投与することを含む。

【0166】

いくつかの態様において、本発明は、T a u タンパク質関連疾患もしくは障害の発症の予防方法、またはT a u タンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、A D など）の発症を予防するための、抗T a u 抗体もしくは抗T a u 抗体を含む医薬品を提供する。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗T a u 抗体を、（例えば、T a u タンパク質関連疾患または障害のリスクにある）個体に投与することを含む。

10

【0167】

いくつかの態様において、本発明は、T a u タンパク質関連疾患もしくは障害の発症の遅延方法、またはT a u タンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、A D など）の発症を遅延させるための、抗T a u 抗体もしくは抗T a u 抗体を含む医薬品を提供する。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗T a u 抗体を、（例えば、T a u タンパク質関連疾患または障害の1つ以上の症状を提示する）個体に投与することを含む。

20

【0168】

更なる態様において、本発明は、例えば、上記の治療方法のいずれかに使用するための、本明細書に提供される抗T a u 抗体のいずれかを含む、薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態において、薬学的製剤は、本明細書に提供される抗T a u 抗体のいずれかと、薬学的に許容される担体と、を含む。別の実施形態において、薬学的製剤は、本明細書に提供される抗T a u 抗体のいずれかと、例えば、以下に記載される少なくとも1つの追加の治療剤と、を含む。

【0169】

本発明の抗体は、治療において単独で、または他の薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、本発明の抗体は、少なくとも1つの追加の治療剤と同時投与され得る。

30

【0170】

例えば、本発明に従う組成物は、例えば、タウオパチー及び/またはアミロイドーシスの薬物療法、アミロイド及びアミロイド様タンパク質（アルツハイマー病に関連するアミロイドβタンパク質など）に関連する疾患及び障害の群において使用される既知の化合物などの生物活性物質または化合物などの追加の治療剤を含む、他の組成物と組み合わせて投与されてもよい。

【0171】

一般に、他の生物活性化合物は、ニューロン-伝達エンハンサー、心理療法薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、生体アミン、ベンゾジアゼピン精神安定剤、アセチルコリン合成、貯蔵もしくは放出エンハンサー、アセチルコリンシナプス後受容体アゴニスト、モノアミン酸化酵素AもしくはB阻害剤、N-メチル-D-アスパラギン酸グルタミン酸受容体アンタゴニスト、非ステロイド性抗炎症薬、酸化防止剤、セロトニン受容体アンタゴニスト、または他の治療剤を含み得る。特に、生物活性剤または化合物は、酸化ストレスに対する化合物、抗アポトーシス性化合物、金属キレート剤、DNA修復の阻害剤（ピレンゼピン及び代謝物など）、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸（3APS）、1,3-プロパンジスルホン酸（1,3PDS）、セクレターゼ活性化剤、ベータ-及びガンマ-セクレターゼ阻害剤、T a u タンパク質、抗T a u 抗体（WO2012049570、WO2014028777、WO2014165271、WO2014100600、WO2015200806、US8980270、及びUS8980271に開示される抗体を含むが、これらに限定されない）、神経伝達物質、ペ

40

50

ータ・シートブレーカー、抗炎症性分子、「非定型抗精神病薬」（例えば、クロザピン、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾールもしくはオランザピンなど）、またはコリンエステラーゼ阻害剤（ChEI）（タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、及び／もしくはガランタミンなど）、ならびに他の薬物及び栄養素補助剤（例えば、ビタミンB12、システイン、アセチルコリンの前駆体、レシチン、コリン、イチョウ、アシエチル（acyetyl）-L-カルニチン、イデベノン、プロペントフィリン、もしくはキサントニン誘導体など）、ならびに本発明に従う結合ペプチド（抗体、特にモノクローナル抗体及びそれらの活性断片を含む）、ならびに任意選択的に薬学的に許容される担体及び／または希釈剤及び／または賦形剤から選択される少なくとも1つの化合物と、疾患の治療の指示書とを含み得る。

10

【0172】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、神経薬と組み合わせて投与されてもよい。そのような神経薬としては、ベータセクレターゼ、プレセニリン、アミロイド前駆体タンパク質またはその部分、アミロイドベータペプチドまたはそれらのオリゴマーもしくは原線維、細胞死受容体6（DR6）、終末糖化産物の受容体（RAGE）、パーキン、及びハンチンチン；NMDA受容体アンタゴニスト（すなわち、メマンチン）、モノアミン枯渇剤（すなわち、テトラベナジン）；メシル酸エルゴロイド；抗コリン抗パーキンソン症候群剤（すなわち、プロシクリジン、ジフェンヒドラミン、トリヘキシルフェニジル、ベンズトロピン、ピペリデン及びトリヘキシフェニジル）；ドバミン系抗パーキンソン症候群剤（すなわち、エンタカボン、セレギリン、プラミペキソール、プロモクリプチン、ロチゴチン、セレギリン、ロピニロール、ラサギリン、アボモルヒネ、カルビドパ、レボドパ、ペルゴリド、トルカボン及びアマンタジン）；テトラベナジン；抗炎症剤（非ステロイド性抗炎症薬（すなわち、インドメチシン（indomethicin）及び上記に列挙される他の化合物）を含むが、これらに限定されない）；ホルモン（すなわち、エストロゲン、プロゲステロン及びリユープロリド）；ビタミン（すなわち、葉酸及びニコチンアミド）；ディメボリン（dimebolin）；ホモタウリン（すなわち、3-アミノプロパンスルホン酸、3APS）；セロトニン受容体活性調節剤（すなわち、キサリプロデン）；インターフェロン、ならびにグルココルチコイドまたはコルチコステロイドから選択される標的に特異的に結合する、抗体または他の結合分子（小分子、ペプチド、アプタマー、もしくは他のタンパク質結合剤を含むが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。「コルチコステロイド」という用語は、フルチカゾン（プロピオン酸フルチカゾン（FP）を含む）、ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、モメタゾン、フルニソリド、ベータメサゾン及びトリアムシノロンを含むが、これらに限定されない。「吸入可能コルチコステロイド」とは、吸入による送達に好適なコルチコステロイドを意味する。例示的な吸入可能コルチコステロイドは、フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデノシド、フロ酸モメタゾン、シクレソニド、フルニソリド、及びトリアムシノロンアセトニドである。

20

30

【0173】

いくつかの実施形態において、1つ以上の抗アミロイドベータ（抗Abeta）抗体が、本明細書に提供される抗Tau抗体とともに投与されてもよい。このような抗Abeta抗体の非限定的な例としては、クレネズマブ、ソラネズマブ、バビネオズマブ、アデュカヌマブ、ガンテネルマブ、及びBAN-2401（Biogen, Eisai Co., Ltd.）が挙げられる。いくつかの実施形態において、1つ以上のベータ・アミロイド凝集阻害剤が、本明細書に提供される抗Tau抗体とともに投与されてもよい。非限定的な例示的ベータ・アミロイド凝集阻害剤としては、ELND-005（AZD-103またはシロ・イノシトールとも呼ばれる）、トラミプロセート、及びPTI-80（Exebryl-1（登録商標）；、ProteoTech）が挙げられる。いくつかの実施形態において、1つ以上のBACE阻害剤が、本明細書に提供される抗Tau抗体とともに投与されてもよい。このようなBACE阻害剤の非限定的な例としては、E-2609（Biogen, Eisai Co., Ltd.）、AZD3293（LY33148

40

50

14、AstraZeneca, Eli Lilly & Co.としても知られる)、MK-8931 (Verubecestat)、及びJNJ-54861911 (Janssen, Shionogi Pharma)が挙げられる。いくつかの実施形態において、1つ以上のTau阻害剤が、本明細書に提供される抗Tau抗体とともに投与されてもよい。そのようなTau阻害剤の非限定的な例としては、メチルチオニウム、LMTX (ロイコ-メチルチオニウムまたはTrx-0237、TauRx Therapeutics Ltd.としても知られる)、Remember (商標) (メチレンブルーまたは塩化メチルチオニウム [MTC]、Trx-0014、TauRx Therapeutics Ltd)、PBT2 (Prana Biotechnology)、及びPTI-51-CH3 (TauPro (商標)、ProteoTech)が挙げられる。いくつかの実施形態において、1つ以上の他の抗Tau抗体が、本明細書に提供される抗Tau抗体とともに投与されてもよい。このような他の抗Tau抗体の非限定的な例としては、BIB092またはBMS-986168 (Biogen, Bristol-Myers Squibb)及びABBV-8E12またはC2N-8E12 (AbbVie, C2N Diagnostics, LLC)が挙げられる。いくつかの実施形態において、NPT088 (NeuroPhage Pharmaceuticals)などの一般的なミスフォールディング阻害剤は、本明細書に提供される抗Tau抗体とともに投与されてもよい。

10

【0174】

いくつかの実施形態において、本発明に従う組成物は、抗体、特にモノクローナル抗体及びそれらの活性断片を含む、本発明に従うキメラ抗体またはヒト化抗体とともに、ナイアシンまたはメマンチンと、任意選択的に薬学的に許容される担体及び/または希釈剤及び/または賦形剤とを含み得る。

20

【0175】

いくつかの実施形態において、本発明に従うキメラ抗体もしくはヒト化抗体、またはそれらの活性断片とともに、例えば、クロザピン、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾールもしくはオランザピンなどの、陽性及び陰性精神病症状 (幻覚、妄想、思考障害 (著しい思考散乱、脱線、脱線思考によって顕在化される)、ならびに奇異挙動または混乱挙動、ならびに快感消失、平坦化情動、感情鈍麻、及び引きこもりを含む) の治療のための「非定型抗精神病薬」と、任意選択的に薬学的に許容される担体及び/または希釈剤及び/または賦形剤と、を含む、組成物が提供される。

30

【0176】

本発明に従うキメラ抗体またはヒト化抗体に加えて、組成物中で好適に使用され得る他の化合物は、治療薬標的 (36~39頁)、アルカンスルホン酸及びアルカノール硫酸 (39~51頁)、コリンエステラーゼ阻害剤 (51~56頁)、NMDA受容体アンタゴニスト (56~58頁)、エストロゲン (58~59頁)、非ステロイド性抗炎症薬 (60~61頁)、酸化防止剤 (61~62頁)、ペルオキシソーム増殖因子-活性化受容体 (PPAR) アゴニスト (63~67頁)、コレステロール低下剤 (68~75頁); アミロイド阻害剤 (75~77頁)、アミロイド形成阻害剤 (77~78頁)、金属キレート剤 (78~79頁)、抗精神病剤及び抗鬱剤 (80~82頁)、栄養補助剤 (83~89頁)、及び脳内で生物活性物質の利用能を増加させる化合物 (89~93頁を参照されたい) ならびにプロドラッグ (93及び94頁) を含む、例えば、WO2004/058258 (特に16及び17頁を参照されたい) に開示されるものであり、この文書は、参照により本明細書に組み込まれるが、特に当該化合物が、上記に示される頁に言及されている。

40

【0177】

上述のかかる併用療法は、併用投与 (同じまたは別個の製剤中に2つ以上の治療薬が含まれる) 及び別個の投与を包含し、別個の投与の場合、本発明の抗体の投与は、追加の治療薬 (複数可) の投与前、投与と同時に、及び/または投与後に行われ得る。いくつかの実施形態において、抗Tau抗体の投与及び追加の治療剤の投与は、互いの約1ヶ月以内

50

、または約 1 週間、2 週間もしくは 3 週間以内、または約 1、2、3、4、5、もしくは 6 日以内に生じる。

【0178】

本発明の抗体（及び任意の追加の治療剤）は、非経口、肺内、及び鼻腔内、ならびに局所治療で所望の場合、病変内投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与を含む。投薬は、部分的には、投与が短時間であるか、または慢性的であるかに応じて、例えば、任意の好適な経路によるもの、例えば、静脈内注射または皮下注射などの注射によるものであり得る。単回または様々な時点にわたる複数回投与、ポーラス投与、及びパルス注入を含むがこれらに限定されない、様々な投薬スケジュールが本明細書で企図される。

10

【0179】

いくつかの実施形態において、ある用量の M T A U または h M T A U が投与される。いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U の用量は、225 mg ~ 16800 mg である。いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U の用量は、225 mg、675 mg、1200 mg、1500 mg、2100 mg、4200 mg、4500 mg、8100 mg、8400 mg、または 16800 mg である。

【0180】

いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U の用量は、400 mg、4100 mg、4200 mg、4300 mg、4400 mg、4500 mg、4600 mg、4700 mg、4800 mg、4900 mg、5000 mg、5100 mg、5200 mg、5300 mg、5400 mg、5500 mg、5600 mg、5700 mg、5800 mg、5900 mg、6000 mg、6100 mg、6200 mg、6300 mg、6400 mg、6500 mg、6600 mg、6700 mg、6800 mg、6900 mg、7000 mg、7100 mg、7200 mg、7300 mg、7400 mg、7500 mg、7600 mg、7700 mg、7800 mg、7900 mg、8000 mg、8100 mg、8200 mg、8300 mg、8400 mg、または 8500 mg である。

20

【0181】

いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U は、200 mg、700 mg、1200 mg、1500 mg、1700 mg、2200 mg、2700 mg、3200 mg、3700 mg、9000 mg、9500 mg、10000 mg、10500 mg、11000 mg、11500 mg、12000 mg、12500 mg、13000 mg、13500 mg、14000 mg、14500 mg、15000 mg、15500 mg、16000 mg、または 16500 mg である。

30

【0182】

いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U の用量は、225 mg、725 mg、1225 mg、1725 mg、2225 mg、2725 mg、3225 mg、3725 mg、4225 mg、4725 mg、5225 mg、5725 mg、6225 mg、6725 mg、7225 mg、7725 mg、8225 mg、8725 mg、9225 mg、9725 mg、10225 mg、10725 mg、11225 mg、11725 mg、12225 mg、12725 mg、13225 mg、13725 mg、14225 mg、14725 mg、15225 mg、15725 mg、16225 mg、または 16725 mg である。

40

【0183】

いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U の用量は、1000 mg ~ 2000 mg である。いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U の用量は、4000 mg ~ 16800 mg である。いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U の用量は、4000 mg ~ 5000 mg である。いくつかの実施形態において、投与される M T A U または h M T A U の用量は、400

50

30

40

50

【0185】

いくつかの実施形態において、投与されるhMTAUの用量は、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、110mg/kg、120mg/kg、130mg/kg、140mg/kg、150mg/kg、160mg/kg、170mg/kg、または180mg/kgである。いくつかの実施形態において、投与されるhMTAU用量は、150mg/kgである。いくつかの実施形態において、投与されるhMTAU用量は、180mg/kgである。

【0186】

本発明の抗体は、良好な医療行為と一致する様式で、製剤化され、投薬され、及び投与されるだろう。これに関連して考慮すべき要素には、治療される特定の疾患、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療従事者に既知である他の因子が含まれる。本明細書で使用される場合、「分割用量」は、単回単位用量または総一日用量の2回以上用量への分割、例えば、単回単位用量の2回以上の投与である。本抗体は、「分割用量」として投与されてもよい。

10

【0187】

抗体は、必ずしもそうである必要はないが、任意選択的に、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つ以上の薬剤とともに製剤化される。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、障害または治療の種類、及び上で考察される他の要因に左右される。これらは、一般に、本明細書に記載のものと同一投薬量で、本明細書記載の投与経路によって、または本明細書に記載の投薬量の約1~99%、または適切であると経験的/臨床的に決定される任意の投薬量及び任意の経路で使用される。いくつかの実施形態において、抗体は、即時放出用の製剤で提供され、他の薬剤は、持続放出用に製剤化され、または逆もまた同様である。

20

【0188】

抗体は、一度に、または一連の治療にわたって患者に好適に投与される。いくつかの実施形態において、hMTAUは、4週間毎に1回投与される。いくつかの実施形態において、hMTAUは、1、2、4、5、6、7、または8週間毎に1回投与される。いくつかの実施形態において、hMTAUは、1、2、4、5、6、7、または8週間毎に2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14回投与される。

30

【0189】

いくつかの実施形態において、hMTAUは静脈内投与される。いくつかの実施形態において、hMTAUは皮下投与される。いくつかの実施形態において、hMTAUは、1200mgの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態において、hMTAUは、225mg、675mg、1500mg、2100mg、4200mg、4500mg、8100mg、8400mg、または16800mgの用量で静脈内投与される。

【0190】

G. 治療処置に対する応答のモニタリング/評価

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体で処置される患者は、モニタリングまたは評価され、患者が治療から効果を得ているかどうかを判定する。いくつかの実施形態において、治療効果は、ADの進行の減速、遅延、もしくは休止、または臨床的、機能的、もしくは認知的低下における低減である。例えば、効果としては、(1)進行の減速及び完全な停止を含む疾患進行のある程度までの阻害、(2)プラークの量の低減もしくは脳アミロイド沈着の低減及び/または神経原線維変化の低減及び/または脳Tau沈着の低減、(3)CDR-SB、RBANS、及び/またはADAS-Cog13スコアが挙げられるが、これらに限定されない1つ以上の評価指標における改善、(4)患者の日常の機能における改善、(5)脳脊髄液中のAβまたはTauなどのADを示すバイオマーカーの減少、及び(6)ADの改善を示すバイオマーカーの増加を挙げることができるが、これらに限定されない。患者は、患者に対する有益性を検出することができる任意の尺度を用いて評価されてもよい。

40

50

【0191】

いくつかの実施形態において、患者の認知能力及び／または日常の機能は、本明細書に記載の抗体による治療過程の前、治療過程中、及び／または治療過程後に評価される。様々な認知及び機能評価ツールが、当該技術分野において既知であり、精神機能、認知、及び／または神経障害を評価し、診断し、及び／または採点するために使用されてもよい。例示的なツールとしては、ADAS-Cog (ADAS-Cog 12、ADAS-Cog 13、及びADAS-Cog 14を含む)、CDR-SB、MMSE、手段的日常生活動作 (Instrumental Activities of Daily Living) (iADL)、アルツハイマー病共同研究日常生活動作スケール (Alzheimer's Disease Cooperative Study Group - Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL)、及びRBANSが挙げられるが、これらに限定されない

10

【0192】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体で処置された患者は、ベースライン (例えば、処置前、または処置中のより早期の時点) と比べて、患者のCDR-SBスコアにおける改善 (すなわち、減少) を示す。いくつかの実施形態において、患者のCDR-SBスコアは、少なくとも15%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%減少する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体で処置された患者は、少なくとも15%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%の彼らのCDR-SBスコアの増加の速度の減速を示す。いくつかの実施形態において、ベースライン (例えば、処置前、または処置中のより早期の時点) と比べての安定なCDR-SBスコアは、ADの進行の減速、遅延、もしくは休止、または新たな臨床的、機能的、もしくは認知的な症状または障害の出現の欠如、あるいは疾患活動性の全体的な安定化を示し得る。

20

【0193】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体で処置された患者は、ベースライン (例えば、処置前、または処置中のより早期の時点) と比べて、患者のRBANSスコアにおける改善 (すなわち、増加) を示す。いくつかの実施形態において、患者のRBANSスコアは、少なくとも15%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%増加する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体で処置された患者は、少なくとも15%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%の彼らのRBANSスコアの減少の速度の減速を示す。いくつかの実施形態において、ベースライン (例えば、処置前、または処置中のより早期の時点) と比べての安定なRBANSスコアは、ADの進行の減速、遅延、もしくは休止、または臨床的もしくは認知的低下の低減を示し得る。

30

【0194】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体で処置された患者は、ベースライン (例えば、処置前、または処置中のより早期の時点) と比べて、患者のADAS-Cogスコア (ADAS-Cog 13など) における改善 (すなわち、減少) を示す。いくつかの実施形態において、患者のADAS-Cogスコアは、少なくとも15%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%減少する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体で処置された患者は、少なくとも15%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%の彼らのADAS-Cog 13スコアの増加の速度の減速を示す。

40

50

いくつかの実施形態において、ベースライン（例えば、処置前、または処置中のより早期の時点）と比べての安定な A D A S - C o g 1 3 スコアは、A D の進行の減速、遅延、もしくは休止、または臨床的もしくは認知的低下の低減を示し得る。

【0195】

様々な実施形態において、患者は、本明細書に記載の抗体による治療の開始後、少なくとも13週間、少なくとも24週間、少なくとも25週間、少なくとも37週間、少なくとも49週間、少なくとも61週間、少なくとも69週間、少なくとも73週間、少なくとも85週間、少なくとも97週間、少なくとも109週間、少なくとも121週間、少なくとも133週間、少なくとも145週間、少なくとも157週間、または少なくとも169週間評価される。様々な実施形態において、ベースラインは、本明細書に提供される治療の前のものである。「治療前」とは、本明細書で使用される場合、疾患（A D など）の診断から本明細書に提供される治療の施与までのいずれかの時間を意味する。いくつかの実施形態において、治療前は、治療開始前12ヶ月間、6ヶ月間、3ヶ月間、2ヶ月間、1ヶ月間、3週間、2週間、または1週間以内である。いくつかの実施形態において、ベースラインは、本明細書に提供される治療中のより早期の時点である。いくつかの実施形態において、ベースラインと患者が治療効果について評価される時点とは、少なくとも13週間、少なくとも24週間、少なくとも25週間、少なくとも37週間、少なくとも49週間、少なくとも61週間、少なくとも69週間、少なくとも73週間、少なくとも85週間、少なくとも97週間、少なくとも109週間、少なくとも121週間、少なくとも133週間、少なくとも145週間、少なくとも157週間、または少なくとも169週間離れている。

10

20

【0196】

H . 製造品

本発明の別の態様では、上述の障害の治療、予防、及び/または診断に有用な材料を含む製造物品が提供される。製造物品は、容器と、容器上のもしくは容器に関連するラベルまたは添付文書と、を含む。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、静脈注射用溶液バッグなどが挙げられる。これらの容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。容器は、それ自体で、または別の組成物との組み合わせで、病態の治療、予防、及び/または診断に有効である組成物を保持し、滅菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、静脈注射用溶液バッグまたは皮下注射針によって穿孔可能な栓を有するバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも1つの活性薬剤は、本発明の抗体である。ラベルまたは添付文書は、組成物が、選択される病態を治療するために使用されることを示す。更に、本製造物品は、（a）本発明の抗体を含む組成物を内部に収容した第1の容器と、（b）更なる細胞傷害性薬剤、またはさもなければ治療薬を含む組成物を内部に収容した第2の容器とを含み得る。本発明のこの実施形態における製造物品は、組成物が特定の病態を治療するために使用され得ることを示す添付文書を更に含み得る。代替的に、または付加的に、製造物品は、注射用静菌水（B W F I）、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液、及びデキストロス溶液等の薬学的に許容される緩衝剤を含む第2の（または第3の）容器を更に含み得る。製造品は、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む、商業的観点及びユーザの観点から望ましい他の材料を更に含み得る。

30

40

【0197】

上記の製造物品のいずれも、抗 T a u 抗体の代わりに、またはそれに加えて本発明の免疫複合体を含み得ることが理解される。

【0198】

I I I . 実施例

以下は、本発明の方法及び組成物の例である。上述の概要を考慮すると、様々な他の実施形態が実施され得ることを理解する。

【0199】

実施例1：ヒト化抗 T a u モノクローナル抗体の安全性及び忍容性を健康なボランティア

50

及び軽度～中等度のアルツハイマー病を有する患者において評価するための臨床試験

I相の無作為化プラセボ対照二重盲検試験を、ヒト化抗T a uモノクローナル抗体(h M T A U)の安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を健康なボランティア及び軽度～中等度のアルツハイマー病(A D)を有する患者において評価するように設計した。健康なボランティアは、18～80歳の年齢であって、かつ認知機能低下の症状を示さない人であった。A D患者は、50～80歳の年齢であって、ミニメンタルステート検査(M i n i - M e n t a l S t a t u s E x a m i n a t i o n)(M M S E; F o l s t e i n e t a l . , 1975, J P s y c h i a t r . R e s . 12:189-98)の16～18のスコア、臨床認知症評価(C D R; M o r r i s , 1993, N e u r o l o g y 43:2412-4)の0.5、1、または2の総得点、及び視覚的読み取りにより脳アミロイドに対して陽性であった¹⁸ F - フロルベタピルP E T スキャンでほぼ確実なA Dの診断を有していた(N I A - A A基準によって)。

10

【0200】

試験は、健康なボランティアにおける単回用量エスカレーション(S D)ステージ、続いて健康なボランティア及びA D患者における複数用量ステージ(M D)を含んだ。試験は、h M T a uを静脈内(I V)または皮下(S C)のいずれかで投与された健康なボランティアにおけるおよそ7つのS Dコホート、h M T a uを毎週1回の静脈内投与を4回受けた(Q 1 W)×4健康なボランティアの1つ以上のM Dコホート及びh M T a uを毎週1回の静脈内投与を4回受けた(Q 1 W)×4 A D患者の参加者における1つ以上のM Dコホートを含んだ。健康なボランティアの単回用量漸増試験は、h M T a uの単回用量を、静脈内(I V; 225mg～16,800mgの用量範囲)または皮下(S C; 1,200mg)のいずれかを受容した。各S D I Vコホートは、活性物質h M T A Uで処置された6人の健康なボランティア及びマッチングプラセボで単回用量レベルにおいて処置した2人の参加者を含んだ。S D S Cコホートは、生物学的利用能及びS C忍容性を評価するように設計した。S D S Cコホートは、活性物質h M T A Uで処置された12人の健康なボランティアを含み、プラセボ群は含まなかった。S Dステージの設計を、図1に描写している。

20

【0201】

およそ10人の健康なボランティアが、M Dコホート(I V投与)に登録し、およそ10人のA Dを有する参加者が、M Dコホート(I V投与)に登録した。M Dコホートは、健康なボランティアまたはA Dを有する参加者のいずれかからなった。各M D I Vコホートは、活性物質h M T A Uで処置された8人の参加者及びマッチングプラセボで処置した2人の参加者を含んだ。健康なボランティア及びA Dを有する参加者におけるM Dコホートは、交互に平行して登録された。表2は、処置コホートの詳細を提供する。

30

【0202】

表 2

	コホー トA 225mg IV×1	コ ホ ートB 675mg IV×1	コ ホ ートC 2100m g IV ×1	コ ホ ートD 4200m g IV ×1	コ ホ ートE 8400m g IV ×1	コホー トH 1 6800mg IV×1	コ ホ ー トG 12 00mg S C×1	コホー トF 8 400mg IV QW ×4	ADコホ ート 8400mg IV QW ×4
N (活 性物 質： プラ セ ボ)	3(2:1)	8(6: 2)	8(6: 2)	8(6: 2)	8(6: 2)	8(6:2)	12(12: 0)	10(8: 2)	10(8: 2)

10

20

【 0 2 0 3 】

評価を以下の通りに行った。スクリーニング時及び事前指定された時点での臨床的評価ならびに安全性評価は、バイタルサイン、身体検査ならびに神経学的検査、実験室内試験、ECG、血清ならびに（一部のコホートでは）脳脊髄液（CSF）薬物動態、血漿ならびに（一部のコホートでは）CSFのTauレベルを含んだ。継続中の安全性モニタリング委員会見直し安全性データ、及び中止規則ならびに用量制限有害事象に従う容量漸増の決定は、プロトコールに定義される通りである。用量制限有害事象（DLAE）とみなされる事象については、これが、DLAEウィンドウ中に発生していなければならず、治験薬以外に他の明白に起因する原因がなく、以下の：神経学的カテゴリーにおける重症、グレード3以上、グレード2、またはグレード2及び輸注/注射関連のもののうちの少なくとも1つでなければならない。

30

【 0 2 0 4 】

55人の健康なボランティアを、単回用量のコホートに登録した。単回漸増用量ステージにおいて、初期評価からの予備データは、原因が何であれ、最も頻繁に報告された有害事象（AE）は、頭痛（n=6）吐き気（n=3）、輸注部位の紫斑（n=2）ならびに血腫（n=1）、及び尿路感染症（n=3）であった。治験薬処置に起因するAEは、注射部位反応（注射部位の紫斑（n=2）及び注射部位の痛み（n=1））であった。1人の患者で、追加の関連AEが報告された（ALT/ASTの増加、吐き気、異常感、疲労、頭痛、下痢、関節痛）。更なる時点での単回用量コホートの評価において、データは、有害事象が、>1人の参加者で報告され、これらが、頭痛（n=6）、注射/輸注部位反応（n=6）、上気道感染症（n=3）、吐き気（n=3）、嘔吐（n=2）、及びGIウイルス感染症（n=2）を含むことを示した。複数回用量コホートでは、>1人の参加者で報告された有害事象は、血管穿刺部位合併症（n=2）及び体位性めまい（n=2）を含んだ。9人（12%）の参加者（全て単回用量コホート）は、治験薬に関連するものとして報告された有害事象を経験し、グレード1の注射部位反応が、>1人の参加者における唯一の有害事象であった（n=3、紫斑を報告した2人の被験者及び注射部位の痛みを報告した1人の被験者を含み、全ての3つの事象は処置をすることなく解消した）。データ評価時に、32人（43%）の参加者が、治験責任医師評価による因果関係に無関係に有害事象を経験し、単回用量コホートでは23人/55人（42%）であり、複数回用

40

50

量コホートでは9人/20人(45%)(HVの40%及びAD患者の50%)であった。

【0205】

全体として、試験は、hMTAUが十分に忍容性であることを示した。試験中の予備評価において、AEは深刻ではないグレード1~2であって、3のグレードのAEは報告されなかった。用量制限有害事象(DLE)または治療からの撤退、もしくは用量の変更または投与の中断につながるAEはなかった。コホートD(4200mg IV)の1人の被験者は、個人的な決定によって、試験57日目に試験から撤退した。試験された最高の用量であっても、重篤なAEまたは死亡は報告されなかった。結論として、予備データは、最高16,800mgのhMTAUの単回IV及びSC用量が、健康なボランティアにおいて、安全かつ忍容性が高いことを示した。

10

【0206】

hMTAUは、試験された用量範囲(225mg~16,800mg)に対して、血清中で用量比例及び2-コンパートメント薬物動態を呈した。hMTAUの終末相半減期は、約30日間であって、中央値hMTAU終末相 $t_{1/2}$ は32.3日間であった(単回IV用量後に23~46日間の範囲)。図4皮下製剤(1200mg)について推定された生物学的利用能は、約70%であった。hMTAUはCSF中で検出可能であって、0.15~0.2%のCSF/血清を有した。図2~図5は、示された用量において、かつ示された経路を介しての単回用量投与後の、血清中(図2ならびに図4)及びCSF中(図3ならびに図5)のhMTAUの平均濃度を示す。全体として、hMTAUの薬物動態は、用量比例性を呈し、標的分子を介した薬物消失の証拠はなかった。加えて、hMTAUは、CSF中で検出可能であって、抗体へのCNS曝露を確立した。

20

【0207】

したがって、hMTAUは、ヒトボランティアにおいて最高16,800mg IVの単回用量で、及びヒトボランティアならびにADの患者において、8,400mgのQ1W×4の複数回用量で、安全かつ忍容性が高かった。hMTAUは、用量比例的PKならびに32.3日間の中央値 $t_{1/2}$ 、及びおよそ70%のSC生物学的利用能を呈した。hMTAUはCSF中で検出可能であって、CNS曝露を示した。

【0208】

薬物動態(PK)及び薬力学(PD)プロファイルを、hMTAUの8,400mg IVでの4週間投与後に、8人のアルツハイマー病(AD)患者及び7人の健康なボランティア(HV)において評価した。1人の健康なボランティアに、4200mgのhMTAUの間違った用量を投与したために、曝露分析からは除外した。図6に示すように、予備結果は、hMTAUへの同様な曝露にも関わらず、健康なボランティア(HV)と比べて、アルツハイマー病(AD)患者において、よりロバストなPD応答が見られた。HVと比較して、AD患者は、hMTAU投与後に、血漿Tauの2倍大きいレベルを呈した。PK応答は、AD患者とHVとの間で同様であった。予備試験は、ベースライン血漿Tauレベルが、AD患者で(平均値=26.3536pg/mL;中央値=24.806pg/mL)、HVと比較して(平均値=16.4181pg/mL;中央値=15.0045pg/mL)、高いことを示した。

30

40

【0209】

実施例2:ヒト化抗Tauモノクローナル抗体の3つの異なる用量を前駆期~軽度のアルツハイマー病を有する患者において評価するための臨床試験

図7は、ヒト化抗Tauモノクローナル抗体(hMTAU)の3つの異なる用量を前駆期~軽度のアルツハイマー病患者において評価するための臨床試験についての試験設計を示す。360人の患者を、以下の登録基準のうちの1つ以上に従って登録する:(1)20~30のミニメンタルステート検査(MMSE)スコア、(2)0.5~1の臨床認知症評価-総得点(CDR-GS)、(3)85の神経心理状態反復性バッテリー(RBAN)遅延再生スコア、及び/または(4)アミロイド-PET陽性もしくはCSF Aβ陽性。hMTAUを1、3、及び5週間投与し、次いでそれ以降、およそ4週間毎に

50

投与する。試験の過程に、患者はMRI、 $[^{18}\text{F}]\text{GTP1 Tau PET}$ 画像撮影、MMSE、CDR-GS、RBANS、及びCSF A β スクリーニングのうちの1つ以上を受ける。

【0210】

前述の発明は、明確な理解のために例証及び例によっていくらか詳細に記載されているが、説明及び例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。明示的に別段の規定がない限り、本明細書に記載の全ての範囲（例えば、「4000mg～16800mgの間」）は、範囲の端点を包含する。本明細書で引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。

配列表

配 列 番 号	説明	配列
2	ヒトTauエピトープ (2～24)	AEPRQEFVEMDHAGTYGLGDRK
4	カニクイザルTauエピトープ (2～24)	AEPRQEFDMEDHAGTYGLGDRK
10	MTAU重鎖可変領域 (VH)	EVQLVESGGD LAKPGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLE WVAT INSGGTYTTY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
11	MTAU軽鎖可変領域 (VL)	DDLITQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPG QSPK LLIYKVS NRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLG V YYCFQGS LVP WTFGGGTKLE IK
12	MTAU HVR-H1	SYGMS
13	MTAU HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
14	MTAU HVR-H3	SYSGAMDY
15	MTAU HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
16	MTAU HVR-L2	KVSNRFS
17	MTAU HVR-L3	FQGSLVPWT
18	hMTAU重鎖可変領域 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLE WVAT INSGGTYTTY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
19	hMTAU軽鎖可変領域 (VL)	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPG QSPQ LLIYKVS NRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVG V YYCFQGS LVP WTFGGGTKVE IK
20	hMTAU HVR-H1	SYGMS
21	hMTAU HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
22	hMTAU HVR-H3	SYSGAMDY
23	hMTAU HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
24	hMTAU HVR-L2	KVSNRFS
25	hMTAU HVR-L3	FQGSLVPWT

10

20

30

40

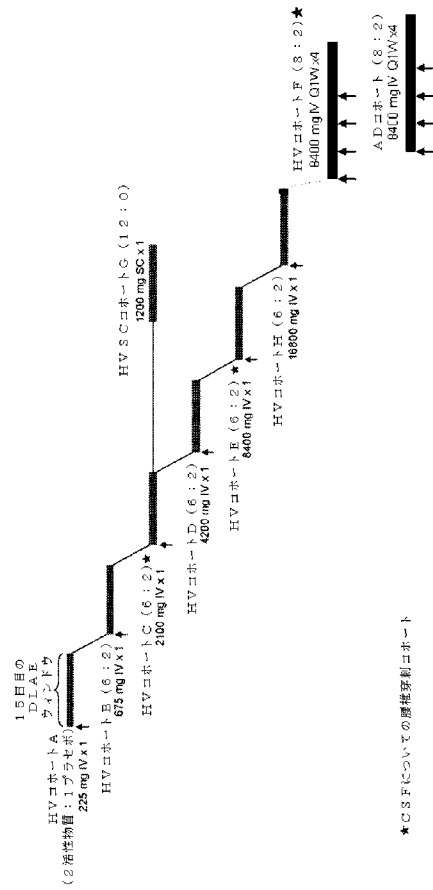
26	hMTAU重鎖変形型1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLE WVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTS ESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPC PAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEY KCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS FFLYSR LTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
27	hMTAU重鎖変形型2	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLE WVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTS ESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPC PAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEY KCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS FFLYSR LTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG
28	hMTAU軽鎖	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNNGTYLEW YLQKPG QSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTAS VVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNREGC

10

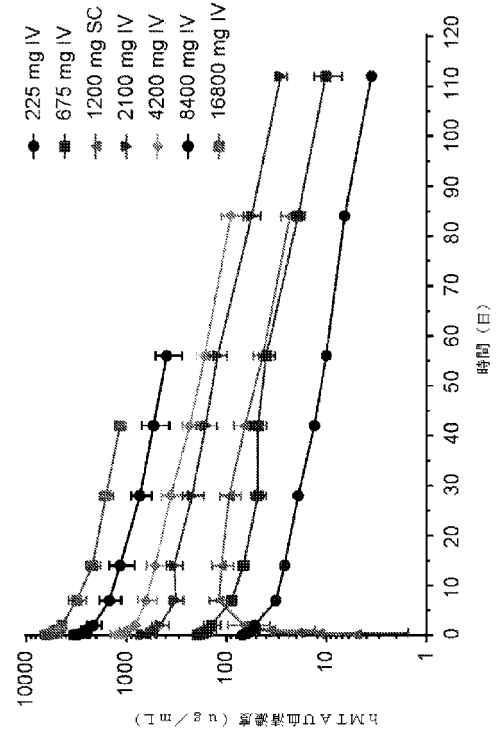
20

30

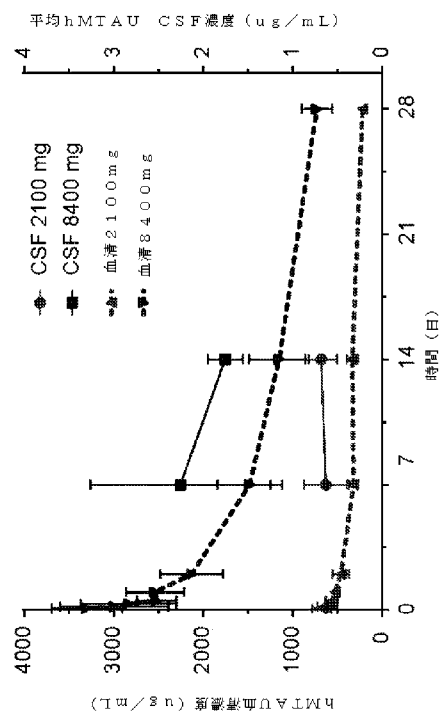
【図 1】



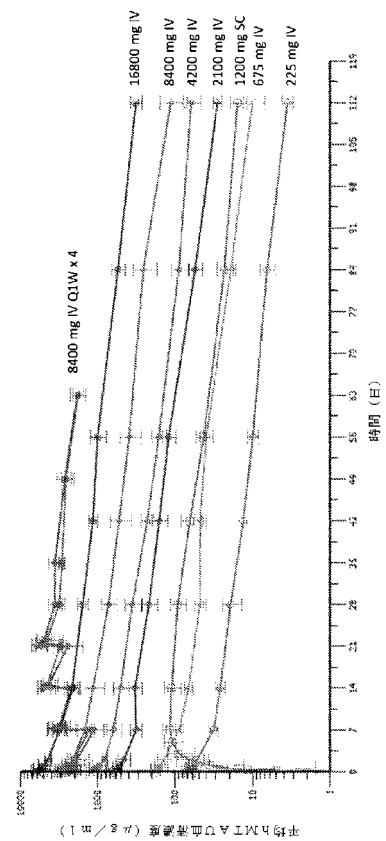
【図 2】



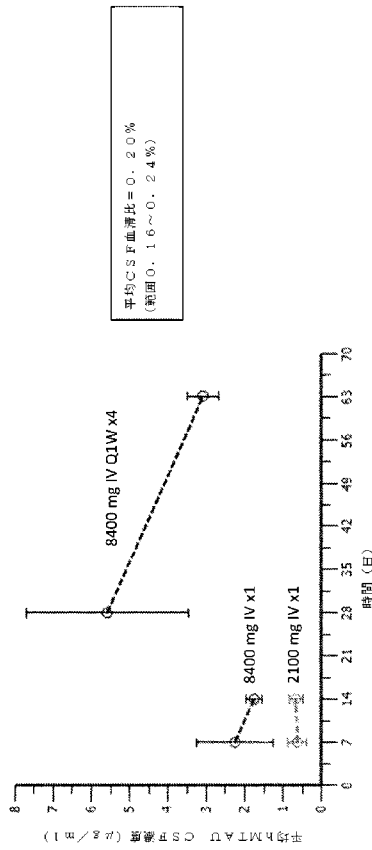
【図 3】



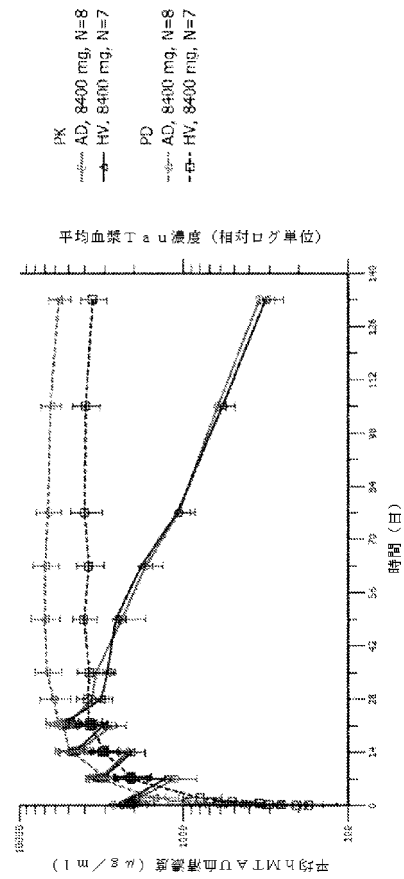
【図 4】



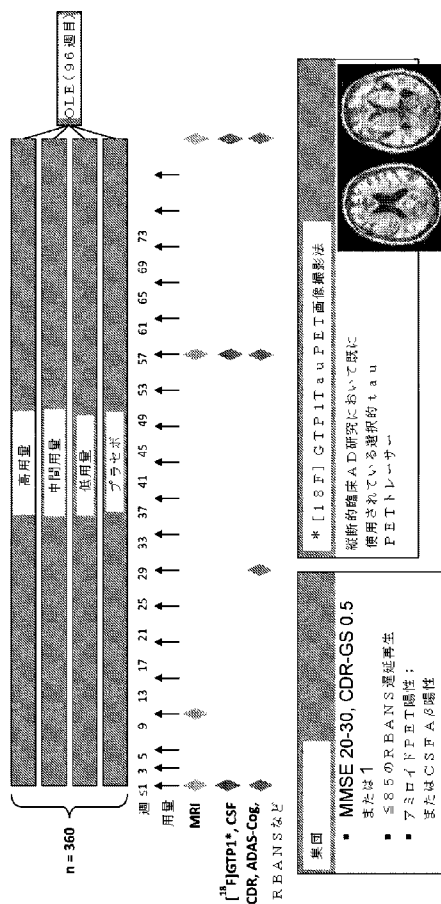
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【配列表】

2020515543000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/024300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/18 A61K39/00
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)

C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, Sequence Search, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/196726 A1 (GENENTECH INC [US]; AC IMMUNE SA [CH]) 8 December 2016 (2016-12-08)	1,2,5,6, 8-19,27, 35-37, 40,41, 43-67
Y	paragraphs [0031] - [0033], [0360], [0054] - [0050]; figures 10,19-24 paragraph [00428] paragraph [00442]; examples 10,13 ----- -/--	3,4,7, 20-26, 28-34, 38,39,42

☒ 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

"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

8 June 2018

Date of mailing of the international search report

29/06/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Renggli-Zulliger, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/024300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	C2n Diagnostics: "C2N Diagnostics Reports Phase 1 Study Results of C2N-8E12 (ABBV-8E12) - Anti-Tau Antibody-diagnostics-reports-phase-1-study-results-of-c2n-8e", 9 December 2016 (2016-12-09), XP055482394, Retrieved from the Internet: URL:http://www.c2ndiagnostics.com/2016/12/c2n-diagnostics-reports-phase-1-study-results-of-c2n-8e12-abbv-8e12-anti-tau-antibody-in-subjects-with-progressive-supranuclear-palsy/ [retrieved on 2018-06-08] the whole document	3,4,7, 20-26, 28-34, 38,39,42
Y	SCHROEDER SULANA K ET AL: "Tau-Directed Immunotherapy: A Promising Strategy for Treating Alzheimer's Disease and Other Tauopathies", JOURNAL OF NEUROIMMUNE PHARMACOLOGY, SPRINGER US, BOSTON, vol. 11, no. 1, 4 November 2015 (2015-11-04), pages 9-25, XP035941060, ISSN: 1557-1890, DOI: 10.1007/S11481-015-9637-6 [retrieved on 2015-11-04] abstract	3,4,7, 20-26, 28-34, 38,39,42
Y	Y. JOY YU ET AL: "Developing Therapeutic Antibodies for Neurodegenerative Disease", NEUROTHERAPEUTICS, vol. 10, no. 3, 3 April 2013 (2013-04-03), pages 459-472, XP55107976, ISSN: 1933-7213, DOI: 10.1007/s13311-013-0187-4 abstract	3,4,7, 20-26, 28-34, 38,39,42
X,P	T West ET AL: "Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies", J Prev Alz Dis, 27 September 2017 (2017-09-27), pages 236-241, XP055482213, DOI: 10.14283/jpad.2017.36 Retrieved from the Internet: URL:http://www.jpreventionalzheimers.com/download.html?type=pdf&id=362 [retrieved on 2018-06-07] abstract; figure 2	1-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/024300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016196726 A1	08-12-2016	AR 104875 A1	23-08-2017
		AU 2016270858 A1	18-01-2018
		CA 2986942 A1	08-12-2016
		CN 107849124 A	27-03-2018
		EP 3303386 A1	11-04-2018
		KR 20180014764 A	09-02-2018
		PE 03172018 A1	09-02-2018
		TW 201713687 A	16-04-2017
		US 2016376351 A1	29-12-2016
		WO 2016196726 A1	08-12-2016

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
C 0 7 K 16/18 (2006.01)		C 0 7 K 16/18		

(31)優先権主張番号 62/577,559

(32)優先日 平成29年10月26日(2017.10.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/580,359

(32)優先日 平成29年11月1日(2017.11.1)

(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, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . U N I X

(72)発明者 テン , エドモンド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 , サウス サンフランシスコ , ディーエヌエー
ウェイ 1 , シーノオー ジェネンテック , インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA14 ZA021 ZA151 ZA161 ZA181 ZC751 ZC752

4C085 AA14 CC23 DD62 GG02 GG04

4H045 AA10 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 FA74