

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年11月24日 (2017.11.24)

【公表番号】特表2017-502920(P2017-502920A)

【公表日】平成29年1月26日 (2017.1.26)

【年通号数】公開・登録公報2017-004

【出願番号】特願2016-524999(P2016-524999)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 21/02

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月13日 (2017.10.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経変性障害を有する対象において症状を軽減するための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物。

【請求項 2】

神経炎症性障害もしくは神経変性障害を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象においてアストロサイト活性化を防止するための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物であって、該抗体またはその抗原結合断片が、

アストロサイトによって媒介される血液脳関門の完全性の維持をモジュレートする、薬学的組成物。

【請求項 3】

神経炎症性障害もしくは神経変性障害を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象において、アストロサイトによって媒介されるオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）の栄養サポートを維持するかまたは回復させるための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物であって、該抗体またはその抗原結合断片が、アストロサイト突起の退縮および傷害領域へのOPCの走化性移動を防止する、薬学的組成物。

【請求項 4】

神経変性障害を有する対象のための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物であって、SEMA4Dとの結合が、該障害に関連した症状を軽減するよう作用する、薬学的組成物。

【請求項 5】

神経変性障害を有する対象において症状を軽減するための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物であって、該抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO 6、7、および8をそれぞれ含むVHCDR1～3を含む可変重鎖（VH）、ならびにSEQ ID NO 14、15、および16をそれぞれ含むVLCDR1～3を含む可変軽鎖（VL）を含む参照モノクローナル抗体を競合的に阻害する、薬学的組成物。

【請求項 6】

神経変性障害を有する対象において有髄化を促進するための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物であって、該抗体またはその抗原結合断片が、アストロサイトによって媒介されるオリゴデンドロサイト-ミエリン機能の活性をモジュレートする、薬学的組成物。

【請求項 7】

神経変性障害を有する対象において神経細胞死を防止するための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物であって、該抗体またはその抗原結合断片が、アストロサイトによって媒介されるシナプス活性をモジュレートする、薬学的組成物。

【請求項 8】

神経炎症性障害または神経変性障害を有する対象において血液脳関門に対する損傷を防止するための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物であって、該抗体またはその抗原結合断片が、アストロサイトによって媒介される血液脳関門の完全性の維持をモジュレートする、薬学的組成物。

【請求項 9】

初期アルツハイマー病を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象における、初期アルツハイマー病において抑制性ニューロンを変性から保護するための処置において使用するための、セマフォリン-4Dに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含む薬学的組成物であって、該抗体またはその抗原結合断片が、対象におけるソマトスタチン陽性ニューロン、NYP陽性ニューロン、またはその両方の数を回復させる、薬学的組成物。

【請求項 10】

抗体またはその抗原結合断片が、SEMA4Dのその受容体またはその受容体の一部分との相互作用を阻害する、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記受容体が、プレキシン-B1およびプレキシン-B2からなる群より選択される、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項12】

抗体またはその抗原結合断片が、SEMA4Dによって媒介されるプレキシン-B1シグナル伝達を阻害する、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項13】

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO 6、7、および8をそれぞれ含むVHCDR1～3を含む可変重鎖（VH）、ならびにSEQ ID NO 14、15、および16をそれぞれ含むVLCDR1～3を含む可変軽鎖（VL）を含む参照モノクローナル抗体と同一のSEMA4Dエпитープに特異的に結合する、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項14】

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO 6、7、および8をそれぞれ含むVHCDR1～3を含む可変重鎖（VH）、ならびにSEQ ID NO 14、15、および16をそれぞれ含むVLCDR1～3を含む可変軽鎖（VL）を含む参照モノクローナル抗体を競合的に阻害する、請求項1～4または6～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項15】

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO 6、7、および8をそれぞれ含むVHCDR1～3を含む可変重鎖（VH）、ならびにSEQ ID NO 14、15、および16をそれぞれ含むVLCDR1～3を含む可変軽鎖（VL）を含むモノクローナル抗体である、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項16】

VHおよびVLが、それぞれ、SEQ ID NO:9およびSEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:10およびSEQ ID NO:18を含む、請求項15記載の薬学的組成物。

【請求項17】

神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ダウン症候群、運動失調、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型認知症（FTD）、HIV関連認知障害、CNSループス、軽度認知障害、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項18】

症状が、精神神経症状、認知症状、運動機能障害、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項1、4、または5のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項19】

精神神経症状が、不安様行動の低下、空間記憶の改善、自発運動の増加、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項18記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

神経変性障害もしくは神経炎症性障害を有する対象を処置するか、または神経変性障害もしくは神経炎症性障害を有する対象において所望の転帰をもたらす追加的な方法が、本明細書において提供される。セマフォリン-4D（SEMA4D）に特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害を有する対象を処置する方法であって、SEMA4Dとの結合が、障害に関連した症状を軽減するよう作用するものが提供される。SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害を有する対象において有髄化を促進する方法であって、結合分子が、アストロサイトによって媒介されるオリゴデンドロサイト-ミエリン機能の活性をモジュレートするものが提供される。SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害を有する対象において神経細胞死を防止する方

法であって、結合分子が、アストロサイトによって媒介されるシナプス活性をモジュレートするものが提供される。SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経炎症性障害または神経変性障害を有する対象において血液脳関門に対する損傷を防止する方法であって、結合分子が、アストロサイトによって媒介される血液脳関門の完全性の維持をモジュレートするものが提供される。SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経炎症性障害もしくは神経変性障害を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象においてアストロサイト活性化を防止する方法であって、結合分子が、アストロサイトによって媒介される血液脳関門の完全性の維持をモジュレートするものが提供される。SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経炎症性障害もしくは神経変性障害を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象においてアストロサイトによって媒介されるオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）の栄養サポートを維持するかまたは回復させる方法であって、結合分子が、アストロサイト突起の退縮および傷害領域へのOPCの走化性移動を防止するものが提供される。SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を、初期アルツハイマー病を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象に投与する段階を含む、初期アルツハイマー病において抑制性ニューロンを変性から保護する方法であって、結合分子が、対象におけるソマトスタチン陽性ニューロン、NYP陽性ニューロン、またはその両方の数を回復させるものが提供される。前記方法のある特定の態様において、結合分子は、SEMA4Dのその受容体またはその受容体の一部分との相互作用を阻害する。前記方法のある特定の態様において、受容体は、プレキシン-B1およびプレキシン-B2からなる群より選択される。前記方法のある特定の態様において、結合分子は、SEMA4Dによって媒介されるプレキシン-B1シグナル伝達を阻害する。前記方法のある特定の態様において、単離された結合分子は、VX15/2503または67からなる群より選択される参照モノクローナル抗体と同一のSEMA4Dエピトープに特異的に結合する。前記方法のある特定の態様において、単離された結合分子は、VX15/2503または67からなる群より選択される参照モノクローナル抗体がSEMA4Dに特異的に結合することを競合的に阻害する。前記方法のある特定の態様において、単離された結合分子は、抗体またはその抗原結合断片を含む。前記方法のある特定の態様において、抗体またはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体VX15/2503または67である。前記方法のある特定の態様において、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO 6、7、および8をそれぞれ含むVHCDR1~3を含む可変重鎖（VH）、ならびにSEQ ID NO 14、15、および16をそれぞれ含むVLCDR1~3を含む可変軽鎖（VL）を含む。前記方法のある特定の態様において、VHおよびVLは、それぞれ、SEQ ID NO:9およびSEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:10およびSEQ ID NO:18を含む。前記方法のいずれかのある特定の態様において、神経変性障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ダウン症候群、運動失調、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型認知症（FTD）、HIV関連認知障害、CNSループス、軽度認知障害、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される。前記方法のある特定の態様において、神経変性障害は、アルツハイマー病またはハンチントン病である。前記方法のある特定の態様において、方法によって軽減される対象の症状は、精神神経症状、認知症状、運動機能障害、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される。前記方法のある特定の態様において、方法によって軽減される対象の精神神経症状は、不安様行動の低下、空間記憶の改善、自発運動の増加、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される。前記方法のある特定の態様において、対象は、対象に由来する試料または画像を処理することによって、神経変性障害を有すると決定される。

[本発明1001]

セマフォリン-4D（SEMA4D）に特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害を有する対象において症状を軽減する方法。

[本発明1002]

SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、

神経炎症性障害もしくは神経変性障害を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象においてアストロサイト活性化を防止する方法であって、該結合分子が、アストロサイトによって媒介される血液脳関門の完全性の維持をモジュレートする、方法。

[本発明1003]

SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経炎症性障害もしくは神経変性障害を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象において、アストロサイトによって媒介されるオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）の栄養サポートを維持するかまたは回復させる方法であって、該結合分子が、アストロサイト突起の退縮および傷害領域へのOPCの走化性移動を防止する、方法。

[本発明1004]

セマフォリン-4D（SEMA4D）に特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害を有する対象を処置する方法であって、SEMA4Dとの結合が、該障害に関連した症状を軽減するよう作用する、方法。

[本発明1005]

SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害を有する対象において症状を軽減する方法であって、該結合分子が、VX15/2503または67からなる群より選択される参照モノクローナル抗体がSEMA4Dに特異的に結合することを競合的に阻害する、方法。

[本発明1006]

SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害を有する対象において有髄化を促進する方法であって、該結合分子が、アストロサイトによって媒介されるオリゴデンドロサイト-ミエリン機能の活性をモジュレートする、方法。

[本発明1007]

SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害を有する対象において神経細胞死を防止する方法であって、該結合分子が、アストロサイトによって媒介されるシナプス活性をモジュレートする、方法。

[本発明1008]

SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を対象に投与する段階を含む、神経炎症性障害または神経変性障害を有する対象において血液脳関門に対する損傷を防止する方法であって、該結合分子が、アストロサイトによって媒介される血液脳関門の完全性の維持をモジュレートする、方法。

[本発明1009]

SEMA4Dに特異的に結合する単離された結合分子の有効量を、初期アルツハイマー病を有するか、それを有すると決定されたか、またはそれを有すると推測される対象に投与する段階を含む、初期アルツハイマー病において抑制性ニューロンを変性から保護する方法であって、該結合分子が、対象におけるソマトスタチン陽性ニューロン、NYP陽性ニューロン、またはその両方の数を回復させる、方法。

[本発明1010]

前記結合分子が、SEMA4Dのその受容体またはその受容体の一部分との相互作用を阻害する、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

前記受容体が、プレキシン-B1およびプレキシン-B2からなる群より選択される、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1012]

前記結合分子が、SEMA4Dによって媒介されるプレキシン-B1シグナル伝達を阻害する、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1013]

単離された結合分子が、VX15/2503または67からなる群より選択される参照モノクローナル抗体と同一のSEMA4Dエピトープに特異的に結合する、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1014]

単離された結合分子が、VX15/2503または67からなる群より選択される参照モノクローナル抗体がSEMA4Dに特異的に結合することを競合的に阻害する、本発明1001～1004または1006～1009のいずれかの方法。

[本発明1015]

単離された結合分子が、抗体またはその抗原結合断片を含む、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1016]

抗体またはその抗原結合断片が、モノクローナル抗体VX15/2503または67である、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1017]

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO 6、7、および8をそれぞれ含むVHCDR1～3を含む可変重鎖（VH）、ならびにSEQ ID NO 14、15、および16をそれぞれ含むVLCDR1～3を含む可変軽鎖（VL）を含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

VHおよびVLが、それぞれ、SEQ ID NO:9およびSEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:10およびSEQ ID NO:18を含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ダウン症候群、運動失調、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型認知症（FTD）、HIV関連認知障害、CNSループス、軽度認知障害、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1020]

症状が、精神神経症状、認知症状、運動機能障害、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1001、1004、または1005のいずれかの方法。

[本発明1021]

精神神経症状が、不安様行動の低下、空間記憶の改善、自発運動の増加、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1020の方法。