

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7626416号

(P7626416)

(45)発行日 令和7年2月4日(2025.2.4)

(24)登録日 令和7年1月27日(2025.1.27)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

D

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

Z N A

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/28

請求項の数 20 (全62頁)

(21)出願番号 特願2019-566047(P2019-566047)

(73)特許権者 504455148

(86)(22)出願日 平成30年2月20日(2018.2.20)

バクシネックス インコーポレーティッド

(65)公表番号 特表2020-510845(P2020-510845

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ロチェ

A)

スター マウント ホープ アベニュー 1

(43)公表日 令和2年4月9日(2020.4.9)

8 9 5

(86)国際出願番号 PCT/US2018/018794

(74)代理人 100102978

(87)国際公開番号 WO2018/156509

弁理士 清水 初志

(87)国際公開日 平成30年8月30日(2018.8.30)

(74)代理人 100160923

審査請求日 令和3年2月9日(2021.2.9)

弁理士 山口 裕孝

審判番号 不服2022-20408(P2022-20408/J

(74)代理人 100119507

1)

弁理士 刑部 俊

審判請求日 令和4年12月16日(2022.12.16)

(74)代理人 100142929

(31)優先権主張番号 62/461,945

弁理士 井上 隆一

(32)優先日 平成29年2月22日(2017.2.22)

(74)代理人 100148699

(33)優先権主張国・地域又は機関

弁理士 佐藤 利光

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経変性疾患または神経炎症性疾患におけるグリア細胞活性化の早期検出方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を含む、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象を処置するための薬学的組成物であって、

(i) 該薬学的組成物の投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインと比べて、該薬学的組成物の投与後の対象の脳において測定されたグルコース取り込みの、該ベースラインを超える増加が検出された場合に、該薬学的組成物の投与を継続するように用いられる;または

(ii) 該薬学的組成物の投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインと比べて、該薬学的組成物の投与後の対象の脳において測定されたグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、該薬学的組成物の投与を中断するように用いられる

ことを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項2】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片が、SEMA4Dとその受容体との相互作用を阻害する、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

受容体が、プレキシシン-B1、プレキシシン-B2、またはCD72である、請求項2記載の薬学的組成物。

10

20

【請求項 4】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片が、SEMA4Dを介したプレキシン-B1シグナル伝達を阻害する、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片が、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含む可変重鎖領域(VH)およびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む可変軽鎖領域(VL)を含む参照抗体がSEMA4Dと結合しないように競合阻害する、請求項1～4のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片が、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含むVHおよびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むVLを含む参照抗体と同じSEMA4Dエピトープに結合する、請求項1～5のいずれか一項記載の薬学的組成物。

10

【請求項 7】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体がVHおよびVLを含み、VHが3つの相補性決定領域(CDR)HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、VLが3つのCDR LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、かつCDRが、CDRの1つまたは複数にある少なくとも1個または2個の保守的1アミノ酸置換を除いて、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む、請求項5または6記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

20

SEMA4Dアンタゴニスト抗体がVHおよびVLを含み、VHが3つの相補性決定領域(CDR)HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、VLが3つのCDR LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、かつCDRが、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む、請求項5または6記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

VHが、SEQ ID NO:1と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつVLが、SEQ ID NO:5と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、請求項5～8のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

30

VHがアミノ酸配列SEQ ID NO:1を含み、かつVLがアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体が投与され、その後、SEMA4Dアンタゴニスト抗体が、少なくとも1週間に1回、少なくとも2週間に1回、少なくとも3週間に1回、少なくとも1ヶ月に1回、または少なくとも2ヶ月に1回投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

グルコース取り込みのベースラインが、第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体の直前に測定される、請求項11記載の薬学的組成物。

40

【請求項 13】

ベースラインと比べた、該薬学的組成物の投与後のグルコース取り込みの変化が、第1の用量の少なくとも1週間後に、第1の用量の少なくとも2週間後に、第1の用量の少なくとも1ヶ月後に、第1の用量の少なくとも2ヶ月後に、第1の用量の少なくとも3ヶ月後に、第1の用量の少なくとも4ヶ月後に、第1の用量の少なくとも5ヶ月後に、第1の用量の少なくとも6ヶ月後に、またはその任意の組み合わせで測定される、請求項11または12記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

対象の脳におけるグルコース取り込みが、¹⁸F-フルオロデオキシグルコースポジトロン放出断層撮影(FDG-PET)イメージングによって測定される、請求項1～13のいずれか一項

50

記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

対象がヒトである、請求項1～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害が、アルツハイマー病、ハンチントン病、軽度認知障害、またはその組み合わせである、請求項1～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害が、ハンチントン病(HD)である、請求項16記載の薬学的組成物。

10

【請求項 18】

対象が、HDの家族歴または遺伝子検査により、HDを発症するリスクがある、請求項17記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

遺伝子検査が、対象のHTT遺伝子において36個以上のCAG反復を示す、請求項18記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

対象が、HDの前駆症状期、初期前駆期、初期顕性期、または中期顕性期にある、請求項17～19のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2017年2月22日に出願された米国仮特許出願番号62/461,945の恩典を主張する。米国仮特許出願番号62/461,945は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

配列表の記載

5880バイトであり(MS-Windows(登録商標)で測定した)、2018年2月20日に作成された、58008_172847_Seq List_ST25.txtという名前のファイルを収めた配列表は10個の配列を含み、USPTOのEFSシステムを介して本明細書と共に提供された。このファイルは、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

【背景技術】

【0003】

背景

セマフォリン4D(SEMA4D)はCD100とも知られ、セマフォリン遺伝子ファミリーに属する膜貫通タンパク質である。SEMA4Dはホモ二量体として細胞表面に発現しているが、細胞が活性化されるとタンパク質切断を経て細胞表面から放出されて、このタンパク質の可溶性であるsSEMA4Dを生じることができる。sSEMA4Dも生物学的に活性である。Suzuki et al., Nature Rev. Immunol. 3:159-167 (2003) (非特許文献1); Kikutani et al., Nature Immunol. 9:17-23 (2008) (非特許文献2)を参照されたい。

40

【0004】

SEMA4Dは、脾臓、胸腺、およびリンパ節を含むリンパ器官において、ならびに脳、心臓、および腎臓などの非リンパ器官において高レベルで発現している。リンパ器官では、SEMA4Dは休止T細胞の表面で大量発現しているが、休止B細胞および抗原提示細胞(APC)、例えば、樹状細胞(DC)では弱くしか発現していない。しかしながら、これらの細胞では様々な免疫学的刺激によって活性化された後にSEMA4D発現はアップレギュレートされる。細胞活性化によって免疫細胞からの可溶性SEMA4Dの放出も増加する。

【0005】

SEMA4Dは神経変性障害、自己免疫疾患、脱髄疾患、および癌に結び付けられている。

50

中枢神経系(CNS)では、SEMA4Dは、例えば、浸潤性の免疫細胞およびオリゴデンドロサイト前駆細胞の表面に発現しており、その受容体は、例えば、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイト、および内皮細胞の表面に発現している(Okuno, T. et al., *J. Immunol.* 184:1499-1506 (2010) (非特許文献3))。SEMA4Dは軸索ガイダンス分子として働くことができ(Swiercz et al., *Neuron* 35:51-63 (2002) (非特許文献4))、活性の中でも特にGABA作働性およびグルタミン酸作働性のシナプスの発達を媒介することができる(Paradis et al., *Neuron* 53:217-232 (2007) (非特許文献5))。

【0006】

SEMA4Dはまた、ニューロンおよびオリゴデンドロサイト前駆細胞の遊走および分化、CNS炎症、ならびに神経変性において役割を果たすことが示されている。例えば、SEMA4D欠損マウスは実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の発症に対して抵抗性があり(Kumanogoh A. et al., *Immunity* 13:621-631 (2000) (非特許文献6))、SEMA4D遮断はEAEにおけるミクログリア活性化および神経炎症を阻害することができる(Okuno, T. et al., *J. Immunol.* 184:1499-1506 (2010) (非特許文献7))。同様に、内皮細胞をSEMA4Dで刺激すると炎症促進性サイトカインIL-8を産生することができる(Yang, Y.H. et al., *PLoS One* 6:e25826 (2011) (非特許文献8))。

【0007】

ハンチントン病(HD)は、ハンチンチン(HTT)遺伝子のエキソン1にあるポリグルタミンコードCAGトラクトが36個以上の反復にまで病原性伸長(pathogenic expansion)することに起因する遺伝性の致死性神経変性疾患である(Huntington's Disease Collaborative Research Group (HDCRG) *Cell* 72:971-983 (1993) (非特許文献9))。HTTにおける36個以上のグルタミン(伸長ポリQ)は、ある特定のタイプのニューロンが変性する割合を増加させるmHTT(変異HTT)と呼ばれる変化型の産生の原因となる。変性の程度はポリQの長さに関連し、HDの発病年齢および症状の進行速度の多様性の約60%を説明する。HDは常染色体優性遺伝障害であり、両親の片方がHDである場合、1つの変異ハンチンチン遺伝子を、(この遺伝子があるX性染色体またはY性染色体を介して)受け継いで生まれる確率(リスク)は50/50である。この遺伝子を受け継いだ人はだれでも、人生のある時点で、この疾患を発症する。米国立神経疾患・脳卒中研究所(US National Institute of Neurological Disorders and Stroke)(NINDS)によれば、いかなる時点においてもHDに罹患している米国患者は30,000人おり、この疾患を発症するリスクが50%の人はさらに150,000人いる。HDは複雑で、かつひどく衰弱させる不治の病であり、この病の治療法はない。

【0008】

HDは運動障害および認知障害ならびに精神医学的障害を特徴とし、通常、発病後15~20年で死に至る。疾患発病は運動障害が現れたものと临床上定義され、典型的に中年で現れるが、例えば、免疫活性化(Bjorkqvist M. et al., *J. Exp. Med.* 205:1869-1877 (2008) (非特許文献10))、線条体萎縮および脳白質消失(Tabrizi S.J. et al., *Lancet Neurol.* 8:791-801 (2009) (非特許文献11))を含む多くのHD特徴は数年から数十年前に現れることがある。さらに、ヒトHD線条体内のニューロン系列およびオリゴデンドロサイト系列の細胞の入れ替えが著しく低下することがある(Ernst A. et al., *Cell* 156:1072-1083 (2014) (非特許文献12))。転写調節不全が初期のHD特徴になることがある。例えば、SEMA4Dおよびその主要なCNS受容体、プレキシン-B1の発現がHD線条体および皮質において上昇するが、小脳では上昇しないことがある(Hodges et al., *Hum. Mol. Genet.* 15:965-977 (2006) (非特許文献13))。

【0009】

抗SEMA4D処置によるSEMA4Dシグナル伝達障害はHDの新規治療法である。特定の局面において、HDのYAC128トランスジェニックマウスモデルを用いた研究から、抗SEMA4D抗体による処置は、線条体萎縮、皮質萎縮、および脳梁萎縮を含む、ある特定の神経病理学的作用を寛解し、精巣変性を阻止することが証明された。また、抗SEMA4D抗体で処置したYAC128マウスでは、不安に似た行動の低減および認知障害の救出(rescue)を含めて行動症状の一部も改善された。Southwell A.L. et al., *Neurobiol. Dis.* 76:46-56 (2

10

20

30

40

50

015) (非特許文献14) および2016年2月2日に付与された米国特許第9,249,227号 (特許文献1) を参照されたい。測定可能なHD症状の発症およびその症状の軽減に關与する長い期間を考えると、HDを発症する遺伝的素因のある個体において、ある特定の療法、特に、抗SEMA4D処置が有効かどうかを再現可能に早期検出する方法が依然として必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【文献】米国特許第9,249,227号

【非特許文献】

【0011】

【文献】Suzuki et al., Nature Rev. Immunol. 3:159-167 (2003)

【文献】Kikutani et al., Nature Immunol. 9:17-23 (2008)

【文献】Okuno, T. et al., J. Immunol. 184:1499-1506 (2010)

【文献】Swiercz et al., Neuron 35:51-63 (2002)

【文献】Paradis et al., Neuron 53:217-232 (2007)

【文献】Kumanogoh A. et al., Immunity 13:621-631 (2000)

【文献】Okuno, T. et al., J. Immunol. 184:1499-1506 (2010)

【文献】Yang, Y.H. et al., PLoS One 6:e25826 (2011)

【文献】Huntington's Disease Collaborative Research Group (HDCRG) Cell 72:971-983 (1993) 20

【文献】Bjorkqvist M. et al., J. Exp. Med 205:1869-1877 (2008)

【文献】Tabrizi S.J. et al., Lancet Neurol. 8:791-801 (2009)

【文献】Ernst A. et al., Cell 156:1072-1083 (2014)

【文献】Hodges et al., Hum. Mol. Genet. 15:965-977 (2006)

【文献】Southwell A.L. et al., Neurobiol. Dis. 76:46-56 (2015)

【発明の概要】

【0012】

概要

本開示は、セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片が、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害の処置に有効であり得るかどうかを決定するための方法を提供する。

【0013】

一局面において、前記方法は、有効量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;SEMA4Dアンタゴニストの投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;またはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程を含む。

【0014】

別の局面において、前記方法は、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;有効量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を対象に投与する工程;SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片の投与後に、対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;またはベースラインと比べてグルコース

10

20

30

40

50

取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程を含む。

【0015】

別の局面において、前記方法は、開始用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;SEMA4Dアンタゴニストの投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の用量を調整する工程であって、調整が増加レベルに基づいて決定される、工程、またはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程を含む。この局面によれば、前記方法は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の用量を、工程(b)において試験されたものと比べて増加させる工程、および以前に処置されたことがない異なる患者における新たなベースライン、またはその神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害における歴史的欠陥(historical deficit)を蓄積させると決定された期間での同じ患者の処置中止後の同じ患者における新たなベースラインと比べて、グルコース取り込みレベルの変化を再測定する工程、およびさらなる増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の用量をさらに調整する工程をさらに含んでもよい。

10

【0016】

別の局面において、前記方法は、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;開始用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を対象に投与する工程;SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片の投与後に、対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の用量を調整する工程であって、調整が増加レベルに基づいて決定される、工程、またはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程を含む。この局面によれば、前記方法は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の用量を、工程(c)において試験されたものと比べて増加させる工程、および以前に処置されたことがない異なる患者における新たなベースライン、またはその神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害における歴史的欠陥を蓄積させると決定された期間での同じ患者の処置中止後の同じ患者における新たなベースラインと比べてグルコース取り込みレベルの変化を再測定する工程、およびさらなる増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の用量をさらに調整する工程をさらに含んでもよい。

20

30

【0017】

別の局面において、前記方法は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;SEMA4Dアンタゴニストの投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;またはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程を含む。

40

【0018】

別の局面において、前記方法は、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると決定されたか、または有すると疑われる対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその

50

抗原結合断片を対象に投与する工程;SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片の投与後に、対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;またはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程を含む。

【0019】

別の局面において、前記方法は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;SEMA4Dアンタゴニストの投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定することを命令する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;またはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程を含む。

【0020】

別の局面において、前記方法は、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定することを命令する工程;SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を対象に投与する工程;SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片の投与後の対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを再測定することを命令する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;またはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程を含む。

【0021】

別の局面において、前記方法は、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがあると示された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;および医療提供者による、対象へのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片の投与後の対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続するように医療提供者に指示する工程;またはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断するように医療提供者に指示する工程を含む。

【0022】

ある特定の局面において、提供される方法において使用するためのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片は、SEMA4Dと、その受容体、例えば、プレキシシン-B1、プレキシシン-B2、またはCD72との相互作用を阻害する。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片は、SEMA4Dを介したプレキシシン-B1シグナル伝達を阻害する。

【0023】

ある特定の局面において、提供される方法において使用するためのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片は、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含む可変重鎖領域(VH)およびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む可変軽鎖領域(VL)を含む参照抗体がSEMA4Dと結合しないように競合阻害する。ある特定の局面において、提供される方法において使用するためのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片は、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含むVHおよびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むVLを含む参照抗体と同じSEMA4Dエピトープに結合する。

10

20

30

40

50

【0024】

ある特定の局面において、提供される方法において使用するためのSEMA4Dアンタゴニスト抗体はVHおよびVLを有し、VHは3つの相補性決定領域(CDR) HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、VLは3つのCDR LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、かつCDRは、CDRの1つまたは複数にある少なくとも1個または2個の保存的1アミノ酸置換を除いて、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む。ある特定の局面において、提供される方法において使用するためのSEMA4Dアンタゴニスト抗体はVHおよびVLを有し、VHは3つの相補性決定領域(CDR) HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、VLは3つのCDR LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、かつCDRは、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む。ある特定の局面において、VHは、SEQ ID NO:1と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を有し、VLは、SEQ ID NO:5と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を有する。ある特定の局面において、VHはアミノ酸配列SEQ ID NO:1を含み、VLはアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む。

10

【0025】

提供される方法のある特定の局面において、第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体が投与され、その後、SEMA4Dアンタゴニスト抗体は、少なくとも1週間に1回、少なくとも2週間に1回、少なくとも3週間に1回、少なくとも1ヶ月に1回、または少なくとも2ヶ月に1回投与される。

20

【0026】

提供される方法のある特定の局面において、グルコース取り込みのベースライン測定は、第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体の直前に測定される。提供される方法のある特定の局面において、ベースラインと比べたグルコース取り込みの変化は、第1の用量の少なくとも1週間後に、第1の用量の少なくとも2週間後に、第1の用量の少なくとも1ヶ月後に、第1の用量の少なくとも2ヶ月後に、第1の用量の少なくとも3ヶ月後に、第1の用量の少なくとも4ヶ月後に、第1の用量の少なくとも5ヶ月後に、第1の用量の少なくとも6ヶ月後に、またはその任意の組み合わせで測定される。

【0027】

提供される方法のある特定の局面において、対象の脳におけるグルコース取り込みは、¹⁸F-フルオロデオキシグルコースポジトロン放出断層撮影(FDG-PET)イメージングによって測定される。

30

【0028】

提供される方法のある特定の局面において、対象はヒトである。提供される方法のある特定の局面において、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害は、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)、多発性硬化症、(MS)、てんかん、髄膜炎、脳浮腫、脊髄損傷、外傷性脳損傷、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、またはその組み合わせである。

【0029】

40

提供される方法のある特定の局面において、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害はハンチントン病(HD)である。ある特定の局面において、対象は、HDの家族歴または遺伝子検査により、HDを発症するリスクがあり、例えば、遺伝子検査は、対象のHTT遺伝子において36個以上のCAG反復を示す。ある特定の局面において、対象は、軽度運動機能障害、軽度認知障害、または軽度神経精神医学的特徴により、HDを有すると疑われる。ある特定の局面において、対象は、脳萎縮、統一ハンチントン病評価スケールスコア(Uniform Huntington's Disease Rating Scale score)(UHDRS)の上昇、ハンチントン病認知機能評価バッテリー(Huntington's Disease Cognitive Assessment Battery)(HD-CAB)スコアの増加、ハンチントン病定量的運動機能評価スコア(Huntington's Disease Quantitative Motor Assessment score)の増加、またはその組み合わせにより、H

50

Dを有すると診断されている。ある特定の局面において、対象は、HDの前駆症状期(presymptomatic stage)、初期前駆期、後期前駆期、初期顕性期(early manifest stage)、中期顕性期(moderate manifest stage)、または進行顕性期(advanced manifest stage)にある。

[本発明1001]

セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片が神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害の処置に有効であり得るかどうかを決定するための方法であって、以下の工程を含む方法:

(a)有効量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;

(b)SEMA4Dアンタゴニストの投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定する工程;および

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程。

[本発明1002]

セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片が神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害の処置に有効かどうかを決定するための方法であって、以下の工程を含む方法:

(a)神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;

(b)有効量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を対象に投与する工程;

(c)SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片の投与後に、対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;および

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程。

[本発明1003]

神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を処置するために、セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその断片の有効用量を決定するための方法であって、以下の工程を含む方法:

(a)開始用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;

(b)SEMA4Dアンタゴニストの投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定する工程;および

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の用量を調整する工程であって、調整が増加レベルに基づいて決定される、工程;または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程。

10

20

30

40

50

[本発明1004]

SEMA4Dアンタゴニスト抗体の用量を、工程(b)において試験されたものと比べて増加させる工程、および

以前に処置されることがない異なる患者における新たなベースライン、またはその神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害における歴史的欠陥を蓄積させると決定された期間での同じ患者の処置中止後の同じ患者における新たなベースラインと比べてグルコース取り込みレベルの変化を再測定する工程、および

さらなる増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の用量をさらに調整する工程

をさらに含む、本発明1003の方法。

10

[本発明1005]

神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を処置するために、セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその断片の有効用量を決定するための方法であって、以下の工程を含む方法:

(a)神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;

(b)開始用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を対象に投与する工程;

(c)SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片の投与後に、対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;および

20

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の用量を調整する工程であって、調整が増加レベルに基づいて決定される、工程、または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程。

[本発明1006]

SEMA4Dアンタゴニスト抗体の用量を、工程(c)において試験されたものと比べて増加させる工程、および

30

以前に処置されることがない異なる患者における新たなベースライン、またはその神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害における歴史的欠陥を蓄積させると決定された期間での同じ患者の処置中止後の同じ患者における新たなベースラインと比べてグルコース取り込みレベルの変化を再測定する工程、および

さらなる増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の用量をさらに調整する工程

をさらに含む、本発明1005の方法。

[本発明1007]

神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象を処置するための方法であって、以下の工程を含む方法:

40

(a)SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;

(b)SEMA4Dアンタゴニストの投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定する工程;および

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは

50

減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程。

[本発明1008]

神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象を処置するための方法であって、以下の工程を含む方法:

(a)神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると決定されたか、または有すると疑われる対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;

(b)SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を対象に投与する工程;

(c)SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片の投与後に、対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;および

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程。

[本発明1009]

セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片が神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害の処置に有効かどうかを決定するための方法であって、以下の工程を含む方法:

(a)SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;

(b)SEMA4Dアンタゴニストの投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定することを命令する工程;および

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程。

[本発明1010]

セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片が神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害の処置に有効かどうかを決定するための方法であって、以下の工程を含む方法:

(a)神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定することを命令する工程;

(b)SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片を対象に投与する工程;

(c)SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片の投与後の対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを再測定することを命令する工程;および

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続する工程;または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断する工程。

[本発明1011]

セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片が神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害の処置に有効かどうかを決定するための方法であ

10

20

30

40

50

って、以下の工程を含む方法:

(a)神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがあると示された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;および

(b)医療提供者による、対象へのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片の投与後の対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;および

(i)ベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を継続するように医療提供者に指示する工程;または

(ii)ベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合もしくは減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の投与を中断するように医療提供者に指示する工程。

10

[本発明1012]

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片が、SEMA4Dとその受容体との相互作用を阻害する、本発明1001~1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

受容体が、プレキシシン-B1、プレキシシン-B2、またはCD72である、本発明1012の方法。

[本発明1014]

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片が、SEMA4Dを介したプレキシシン-B1シグナル伝達を阻害する、本発明1001~1013のいずれかの方法。

20

[本発明1015]

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片が、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含む可変重鎖領域(VH)およびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む可変軽鎖領域(VL)を含む参照抗体がSEMA4Dと結合しないように競合阻害する、本発明1001~1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片が、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含むVHおよびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むVLを含む参照抗体と同じSEMA4Dエпитープに結合する、本発明1001~1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

SEMA4Dアンタゴニスト抗体がVHおよびVLを含み、VHが3つの相補性決定領域(CDR)HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、VLが3つのCDRLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、かつCDRが、CDRの1つまたは複数にある少なくとも1個または2個の保守的1アミノ酸置換を除いて、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む、本発明1015または1016の方法。

30

[本発明1018]

SEMA4Dアンタゴニスト抗体がVHおよびVLを含み、VHが3つの相補性決定領域(CDR)HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、VLが3つのCDRLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、かつCDRが、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む、本発明1015または1016の方法。

40

[本発明1019]

VHが、SEQ ID NO:1と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつVLが、SEQ ID NO:5と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、本発明1015~1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

VHがアミノ酸配列SEQ ID NO:1を含み、かつVLがアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む、本発明1019の方法。

[本発明1021]

第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体が投与され、その後、SEMA4Dアンタゴニス

50

ト抗体が、少なくとも1週間に1回、少なくとも2週間に1回、少なくとも3週間に1回、少なくとも1ヶ月に1回、または少なくとも2ヶ月に1回投与される、本発明1001～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

グルコース取り込みのベースライン測定が、第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体の直前に測定される、本発明1021の方法。

[本発明1023]

ベースラインと比べたグルコース取り込みの変化が、第1の用量の少なくとも1週間後に、第1の用量の少なくとも2週間後に、第1の用量の少なくとも1ヶ月後に、第1の用量の少なくとも2ヶ月後に、第1の用量の少なくとも3ヶ月後に、第1の用量の少なくとも4ヶ月後に、第1の用量の少なくとも5ヶ月後に、第1の用量の少なくとも6ヶ月後に、またはその任意の組み合わせで測定される、本発明1021または1022の方法。

10

[本発明1024]

対象の脳におけるグルコース取り込みが、18F-フルオロデオキシグルコースポジトロン放出断層撮影(FDG-PET)イメージングによって測定される、本発明1001～1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

対象がヒトである、本発明1001～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害が、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)、多発性硬化症(MS)、てんかん、髄膜炎、脳浮腫、脊髄損傷、外傷性脳損傷、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、またはその組み合わせである、本発明1001～1025のいずれかの方法。

20

[本発明1027]

神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害が、ハンチントン病(HD)である、本発明1026の方法。

[本発明1028]

対象が、HDの家族歴または遺伝子検査により、HDを発症するリスクがある、本発明1027の方法。

30

[本発明1029]

遺伝子検査が、対象のHTT遺伝子において36個以上のCAG反復を示す、本発明1028の方法。

[本発明1030]

対象が、軽度運動機能障害、軽度認知障害、または軽度神経精神医学的特徴により、HDを有すると疑われる、本発明1027～1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

対象が、脳萎縮、統一ハンチントン病評価スケールスコア(UHDRS)の上昇、ハンチントン病認知機能評価バッテリー(HD-CAB)スコアの増加、ハンチントン病定量的運動機能評価スコアの増加、またはその組み合わせにより、HDを有すると診断されている、本発明1027～1030のいずれかの方法。

40

[本発明1032]

対象が、HDの前駆症状期、初期前駆期、後期前駆期、初期顕性期、中期顕性期、または進行顕性期にある、本発明1031の方法。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】シグナル(SIGNAL)臨床研究のコホートAを対象にした処置計画の模式図である。

【図2】シグナル臨床研究のコホートAにおいて比較される様々な患者「群」を示した模式図およびタイムラインである。VV(7-0)は、本試験の最初の6ヶ月の盲検部分の間にVX15で処置した群である。PV(7-0)は、本試験の最初の6ヶ月の盲検部分の間にプラセボで

50

処置した群である。VV(12-7)は、本試験の最初からVX15で処置し、7ヶ月目から11ヶ月までの期間にわたって評価した群である。PV(12-7)は、本試験の最初の6ヶ月間プラセボを与え、次いで、7ヶ月目の最初にクロスオーバーしてVX15を与え、7ヶ月目から11ヶ月までの期間にわたって評価した群である。VV(12-0)は、試験全体にわたってVX15で処置し、0日目から11ヶ月目まで評価した群である。PV(12-0)は、本試験の最初の6ヶ月プラセボを与え、次いで、7ヶ月目の最初にクロスオーバーしてVX15を与え、0日目から11ヶ月目までの期間にわたって評価した群である。

【図3】MRI体積:VV(7-0)とPV(7-0):図3Aは、6ヶ月後のVX15処置群(VV(7-0), n=17)と6ヶ月後のプラセボ処置群(PV(7-0), n=19)の間での、 mm^3 で表した、6ヶ月の処置間の、それぞれの脳関心領域(ROI)のMRI体積変化の最小二乗(LS)平均の差を示す。左半球、右半球を別々に測定し、その脳領域について左半球および右半球を平均した。各点を挟むバーは95%信頼区間である。図3Bは、図3Aと同じ群および脳関心領域のMRI体積変化を示し、各群について処置開始時のベースラインに対する%で表した。

10

【図4】MRI体積:PV(12-7)とPV(7-0):図4Aは、最初の6ヶ月間、プラセボで処置し、次いで、7ヶ月目~11ヶ月目の間にVX15で処置し、7ヶ月目から11ヶ月までの期間にわたって評価した群(PV(12-7), n=19)と、最初の6ヶ月間、プラセボで処置し、0日目から6ヶ月目の終わりまで評価した時の同じ群(PV(7-0), n=19)の間での、 mm^3 で表した6ヶ月の処置間の、それぞれの脳関心領域(ROI)のMRI体積変化の最小二乗(LS)平均の差を示す。左半球、右半球を別々に測定し、左半球および右半球を平均した。各点を挟むバーは95%信頼区間である。図4Bは、各群の評価開始時のベースラインに対する%で表した、図4Aと同じ群および脳関心領域のMRI体積変化を示す。

20

【図5】MRI体積:VV(12-7)とPV(7-0):図5Aは、7ヶ月目から11ヶ月までの期間にわたって評価したVX15処置群(VV(12-7), n=17)と、0日目から6ヶ月目の終わりまで評価した6ヶ月後のプラセボ処置群(PV(7-0), n=19)の間での、 mm^3 で表した、それぞれの脳関心領域(ROI)のMRI体積変化の最小二乗(LS)平均の差を示す。各点を挟むバーは95%信頼区間である。図5Bは、各群の評価開始時のベースラインに対する%で表した、図5Aと同じ群および脳関心領域のMRI体積変化を示す。

【図6】MRI体積:VV(12-0)とPV(12-0):図6Aは、0日目から11ヶ月目までの期間にわたって評価したVX15処置群(VV(12-0), n=17)と、0日目から11ヶ月目までの期間にわたって評価したプラセボ/クロスオーバー処置群(PV(12-0), n=19)の間での、 mm^3 で表した、全11ヶ月の処置にわたる、それぞれの脳関心領域(ROI)のMRI体積変化の最小二乗(LS)平均の差を示す。各点を挟むバーは95%信頼区間である。図6Bは、各群の処置開始時のベースラインに対する%で表した、図6Aと同じ群および脳関心領域のMRI体積変化を示す。

30

【図7】アストロサイトにおけるグルタミン酸取り込みおよび代謝とグルコース輸送および解糖の間の関連性の模式図である。グルタミン酸合成のためにグルタミンがニューロンに輸送されることでサイクルが完了する。

【図8】VV(7-0)とPV(7-0)の間のFDG-PETシグナル変化:図8Aは、6ヶ月後のVX15処置群(VV(7-0), n=11)と6ヶ月後のプラセボ処置群(PV(7-0), n=8)との間での、6ヶ月の処置にわたる、それぞれの脳関心領域(ROI)のSUV(標準取り込み値)で表したFDG-PETシグナル変化の最小二乗(LS)平均の差を示す。ROIを、その対象のMRIのコレジストレーション(co-registration)によって定め、FDG-PETシグナルを参照領域(脳幹)と比べて校正した。皮質ROIについては左半球、右半球を別々に測定し、左半球および右半球を平均した。各点を挟むバーは95%信頼区間である。図8Bは、各群の処置開始時のベースラインに対する%で表した、図8Aと同じ群および脳関心領域のFDG-PETシグナル変化を示す。

40

【図9】PV(12-7)とPV(7-0)の間のFDG-PETシグナル変化:図9Aは、最初の6ヶ月間、プラセボで処置し、次いで、7ヶ月目~11ヶ月目にVX15で処置し、7ヶ月目から11ヶ月までの期間にわたって評価した群(PV(12-7), n=8)と、最初の6ヶ月間、プラセボで処置し、0日目から6ヶ月目の終わりまで評価した時の同じ群(PV(7-0), n=8)の間での、それぞれの脳関心領域(ROI)のFDG-PETシグナル変化の最小二乗(LS)平均の差を示す。各点を挟

50

むバーは95%信頼区間である。図9Bは、各群の評価開始時のベースラインに対する%で表した、図9Aと同じ群および脳関心領域のFDG-PETシグナル変化を示す。

【図10】VV(12-7)とPV(7-0)の間のFDG-PETシグナル変化: 図10Aは、7ヶ月目から11ヶ月までの期間にわたって評価したVX15処置群(VV(12-7), n=11)と、0日目から6ヶ月目の終わりまで評価した6ヶ月後のプラセボ処置群(PV(7-0), n=8)の間での、それぞれの脳関心領域(ROI)のFDG-PETシグナル変化の最小二乗(LS)平均の差を示す。各点を挟むバーは95%信頼区間である。図10Bは、各群の評価開始時のベースラインに対する%で表した、図10Aと同じ群および脳関心領域のFDG-PETシグナル変化を示す。

【図11】VV(12-0)とPV(12-0)の間のFDG-PETシグナル変化: 図12Aは、0日目から11ヶ月目までの期間にわたって評価したVX15処置群(VV(12-0), n=11)と、0日目から11ヶ月目までの期間にわたって評価したプラセボ/クロスオーバー処置群(PV(12-0), n=8)の間での、全11ヶ月の処置にわたる、それぞれの脳関心領域(ROI)のFDG-PETシグナル変化の最小二乗(LS)平均の差を示す。各点を挟むバーは95%信頼区間である。図12Bは、各群の処置開始時のベースラインに対する%で表した、図12Aと同じ群および脳関心領域のFDG-PETシグナル変化を示す。

【図12】MRIおよびFDG-PETによって観察された様々なVX15処置効果の模式図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0031】

詳細な説明

定義

用語「1つの(a)」または「1つの(an)」実体は、その実体の1つまたは複数を指すことに留意しなければならない。例えば、「1つの(a)結合分子」は1つまたは複数の結合分子を表していると理解される。従って、「1つの(a)」(または「1つの(an)」)、「1つまたは複数の」、および「少なくとも1つの」という用語は本明細書において同義に用いることができる。

【0032】

さらに、「および/または」は、本明細書において使用する場合、2つの指定された特徴または成分をそれぞれ、他方と共に、または他方を伴わずに明確に開示すると解釈される。従って、「および/または」という用語は、本明細書において「Aおよび/またはB」などの句において用いられる時、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」(のみ)、および「B」(のみ)を含むことが意図される。同様に、「および/または」という用語は、「A、B、および/またはC」などの句において用いられる時、以下の態様:A、B、およびC;A、B、またはC;AまたはC;AまたはB;BまたはC;AおよびC;AおよびB;BおよびC;A(のみ);B(のみ);ならびにC(のみ)をそれぞれ包含することが意図される。

【0033】

特に定義のない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語は、本開示が関連する当業者に一般的に理解されるものと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; および Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本開示で使用する用語の多くの総合的な辞書を当業者に提供する。

【0034】

単位、接頭辞、および記号は国際単位系(SI)に認められている形式で表される。数の範囲は、その範囲を規定している数字を含む。特に定めのない限り、アミノ酸配列は左から右にアミノからカルボキシ方向に書かれる。本明細書において提供される標題は、本明細書全体を参照することによって持つことができる本開示の様々な局面の限定ではない。従って、すぐ下で定義される用語は、本明細書全体を参照することによってさらに詳細に定義される。

10

20

30

40

50

【0035】

態様が「を含む(comprising)」という言葉を用いて説明されている場合は必ず、「からなる(consisting of)」および/または「から本質的になる(consisting essentially of)」で説明される類似の態様も提供される。

【0036】

アミノ酸は、IUPAC-IUB生化学命名委員会(Biochemical Nomenclature Commission)により勧告された、一般に知られている三文字記号または一文字記号によって本明細書において言及される。同様に、ヌクレオチドは、一般に受け入れられている一文字暗号によって言及される。

【0037】

本明細書で使用する「ポリペプチド」という用語は、単数の「ポリペプチド」ならびに複数の「ポリペプチド」を含むことが意図され、アミド結合(ペプチド結合とも知られる)によって直線的に連結した単量体(アミノ酸)で構成される分子を指す。「ポリペプチド」という用語は2つ以上のアミノ酸からなる任意の鎖を指し、特定の長さの産物を指さない。従って、ペプチド、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチド、「タンパク質」、「アミノ酸鎖」、または2つ以上のアミノ酸からなる鎖を指すために用いられる他の任意の用語は「ポリペプチド」の定義の中に含まれ、「ポリペプチド」という用語はこれらの用語のいずれかの代わりに、または同義に使用することができる。「ポリペプチド」という用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾の産物を指すことも意図される。発現後修飾にはグリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質切断、または非天然アミノ酸による修飾が含まれるが、それに限定されるわけではない。ポリペプチドは生物学的供給源に由来してもよく、組換え技術によって産生されてもよいが、必ずしも、指定された核酸配列から翻訳されるとは限らない。ポリペプチドは化学合成を含む任意のやり方で作製することができる。

【0038】

本明細書において開示されるポリペプチドは、約3以上、5以上、10以上、20以上、25以上、50以上、75以上、100以上、200以上、500以上、1,000以上、または2,000以上アミノ酸のサイズのポリペプチドでもよい。ポリペプチドは、規定された三次元構造を有してもよいが、必ずしも、このような構造を有するとは限らない。規定の三次元構造を有するポリペプチドは折り畳まれていると言われ、規定の三次元構造を有さず、多くの異なるコンホメーションをとることができるポリペプチドは折り畳まれていないと言われる。本明細書で使用する糖タンパク質という用語は、アミノ酸、例えば、セリンまたはアスパラギンの酸素含有側鎖または窒素含有側鎖を介してタンパク質に取り付けられた少なくとも1つの炭水化物部分と結合しているタンパク質を指す。

【0039】

「単離された」ポリペプチドまたはその断片、変種、もしくは誘導体とは、天然環境にはないポリペプチドを意味する。特定のレベルの精製は必要とされない。例えば、単離されたポリペプチドは、その自然または天然の環境から取り出されていてもよい。組換えにより産生され、宿主細胞内で発現されたポリペプチドおよびタンパク質は、本明細書において開示されるように単離されているとみなされ、同様に、任意の適切な技法によって分離されている、分画されている、または部分的もしくは実質的に精製されている自然のポリペプチドまたは組換えポリペプチドも単離されているとみなされる。

【0040】

本明細書で使用する「非天然ポリペプチド」という用語または任意の文法上の変化は、裁判官または行政機関もしくは司法機関によって「天然」だと決定もしくは解釈されるか、または決定もしくは解釈される可能性がある形態のポリペプチドを明確に除外するが、その形態のポリペプチドは除外しない、条件付きの定義である。

【0041】

本明細書において開示される他のポリペプチドは、前述のポリペプチドの断片、誘導体、類似体、または変種、およびその任意の組み合わせである。本明細書において開示され

10

20

30

40

50

る「断片」、「変種」、「誘導体」、および「類似体」という用語は、対応する天然の抗体またはポリペプチドの特性の少なくとも一部を保持している、例えば、抗原に特異的に結合する、任意のポリペプチドを含む。ポリペプチドの断片には、例えば、本明細書の他の箇所でも議論される特異的抗体断片に加えてタンパク質分解断片ならびに欠失断片が含まれる。変種、例えば、ポリペプチドの変種には、上記の断片が含まれ、アミノ酸置換、欠失、または挿入によりアミノ酸配列が変化したポリペプチドも含まれる。ある特定の局面において、変種は非天然でもよい。非天然変種は、当技術分野において公知の変異誘発法を用いて生成することができる。変種ポリペプチドは保存的または非保存的なアミノ酸置換、欠失、または付加を含んでもよい。誘導体は、元々のポリペプチドでは見られない、さらなる特徴を示すように変えられているポリペプチドである。例として融合タンパク質が含まれる。変種ポリペプチドはまた本明細書において「ポリペプチド類似体」とも呼ばれることもある。本明細書で使用する、ポリペプチドの「誘導体」はまた、官能基側鎖の反応によって1つまたは複数のアミノ酸が化学的に誘導体化された本ポリペプチドも指す。20種類の標準アミノ酸のうちの1種類または複数種の誘導体を含むポリペプチドも「誘導体」として含まれる。例えば、プロリンの代わりに4-ヒドロキシプロリンが用いられてもよく、リジンの代わりに5-ヒドロキシリジンが用いられてもよく、ヒスチジンの代わりに3-メチルヒスチジンが用いられてもよく、セリンの代わりにホモセリンが用いられてもよく、リジンの代わりにオルニチンが用いられてもよい。

【0042】

「保存的アミノ酸置換」とは、あるアミノ酸が、類似側鎖を有する別のアミノ酸と交換される置換である。塩基性側鎖(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、無電荷極性側鎖(例えば、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖(例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、分枝側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)、および芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を含む、類似側鎖を有するアミノ酸のファミリーが当技術分野において定義されている。例えば、チロシンをフェニルアラニンで置換するのは保存的置換である。ある特定の態様において、本開示のポリペプチドおよび抗体の配列中に保存的置換があっても、そのアミノ酸配列を含むポリペプチドまたは抗体と、結合分子が結合する抗原との結合は阻害されない。抗原結合を無くさない、ヌクレオチドおよびアミノ酸の保存的置換を特定する方法は当技術分野において周知である(例えば、Brummell et al., *Biochem.* 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi et al., *Protein Eng.* 12(10):879-884 (1999);およびBurks et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997)を参照されたい)。

【0043】

「ポリヌクレオチド」という用語は1つの核酸ならびに複数の核酸を含むことが意図され、単離された核酸分子または構築物、例えば、メッセンジャーRNA(mRNA)、cDNA、またはプラスミドDNA(pDNA)を指す。ポリヌクレオチドは従来のホスホジエステル結合を含んでもよく、従来にはない結合(例えば、アミド結合、例えば、ペプチド核酸(PNA)に見出されるアミド結合)を含んでもよい。「核酸」または「核酸配列」という用語は、ポリヌクレオチドに存在する、任意の1つまたは複数の核酸セグメント、例えば、DNA断片またはRNA断片を指す。

【0044】

「単離された」核酸またはポリヌクレオチドとは、天然環境から分離された任意の形の核酸またはポリヌクレオチドと意図される。例えば、ゲル精製されたポリヌクレオチド、またはベクターに含まれる、ポリペプチドをコードする組換えポリヌクレオチドは「単離された」とみなされるだろう。また、クローニング用制限部位を有するように操作されているポリヌクレオチドセグメント、例えば、PCR産物は「単離された」とみなされる。単離されたポリヌクレオチドのさらなる例には、異種宿主細胞内で維持されている組換えポリヌクレオチド、または緩衝液もしくは食塩水などの非天然溶液中にある(部分的もしくは

10

20

30

40

50

実質的に)精製されたポリヌクレオチドが含まれる。単離されたRNA分子には、ポリヌクレオチドのインビボRNA転写物またはインビトロRNA転写物が含まれ、この場合、上記の転写物は天然では見出されるものではない。さらに、単離されたポリヌクレオチドまたは核酸には、合成により生成されたこのような分子が含まれる。さらに、ポリヌクレオチドまたは核酸は、プロモーター、リボソーム結合部位、または転写ターミネーターなどの調節エレメントでもよく、これを含んでもよい。

【0045】

本明細書で使用する「非天然ポリヌクレオチド」という用語またはその任意の文法上の変化は、裁判官または行政機関もしくは司法機関によって「天然」だと決定もしくは解釈されるか、または決定もしくは解釈される可能性がある形態の核酸またはポリヌクレオチドを明確に除外するが、その形態の核酸またはポリヌクレオチドしか除外しない、条件付きの定義である。

10

【0046】

本明細書で使用する「コード領域」とは、アミノ酸に翻訳されるコドンからなる核酸部分である。「停止コドン」(TAG、TGA、またはTAA)はアミノ酸に翻訳されないが、コード領域の一部とみなされることがある。だが、いかなる隣接配列も、例えば、プロモーター、リボソーム結合部位、転写ターミネーター、イントロンなどはコード領域の一部でない。2種類以上のコード領域が1つのポリヌクレオチド構築物に、例えば、1つのベクターに存在してもよく、別々のポリヌクレオチド構築物に、例えば、別々の(異なる)ベクターに存在してもよい。さらに、任意のベクターが1つのコード領域を含有してもよく、2種類以上のコード領域を含有してもよい。例えば、1個のベクターが、別々に、免疫グロブリン重鎖可変領域と免疫グロブリン軽鎖可変領域をコードしてもよい。さらに、ベクター、ポリヌクレオチド、または核酸は、別のコード領域と融合された状態で、または融合されていない状態で異種コード領域を含んでもよい。異種コード領域には、分泌シグナルペプチドまたは異種機能ドメインなどの特殊なエレメントまたはモチーフをコードする異種コード領域が含まれるが、それに限定されるわけではない。

20

【0047】

ある特定の態様において、ポリヌクレオチドまたは核酸はDNAである。DNAの場合、ポリペプチドをコードする核酸を含むポリヌクレオチドは、通常、1つまたは複数のコード領域と機能的に結合した、プロモーターおよび/または他の転写制御エレメントもしくは翻訳制御エレメントを含んでもよい。機能的な結合とは、遺伝子産物の発現を調節配列の影響下または制御下に置くように、遺伝子産物、例えば、ポリペプチドのコード領域が1つまたは複数の調節配列と結合している時の結合である。プロモーター機能が誘導されることで望ましい遺伝子産物をコードするmRNAが転写されるのであれば、かつ2つのDNA断片間の連結の内容が、発現調節配列が遺伝子産物の発現を誘導する能力を妨げない、またはDNA鋳型が転写される能力を妨げないのであれば、2つのDNA断片(例えば、ポリペプチドコード領域と、それに結合しているプロモーター)は「機能的に結合している」。従って、プロモーターが、ポリペプチドをコードする核酸を転写することができれば、プロモーター領域はその核酸と機能的に結合しているだろう。プロモーターは、予め決められた細胞で、かなりのDNA転写を誘導する細胞特異的プロモーターでもよい。細胞特異的転写を誘導するために、プロモーターに加えて、他の転写制御エレメント、例えば、エンハンサー、オペレーター、リプレッサー、および転写終結シグナルを前記ポリヌクレオチドと機能的に結合することができる。

30

40

【0048】

様々な転写制御領域が当業者に公知である。これらには、サイトメガロウイルスに由来するプロモーターおよびエンハンサーセグメント(例えば、最初期プロモーターとイントロン-A)、シミアンウイルス40(例えば、初期プロモーター)、ならびにレトロウイルス(例えば、ラウス肉腫ウイルス)などがあるが、それに限定されない脊椎動物細胞において機能する転写制御領域が含まれるが、それに限定されるわけではない。他の転写制御領域には、アクチン、熱ショックタンパク質、ウシ成長ホルモン、およびウサギ γ -グロビンなどの脊

50

椎動物遺伝子に由来する転写制御領域、ならびに真核細胞において遺伝子発現を制御することができる他の配列が含まれる。さらなる適切な転写制御領域には、組織特異的なプロモーターおよびエンハンサーならびにリンホカイン誘導性プロモーター(例えば、インターフェロンまたはインターロイキンによって誘導されるプロモーター)が含まれる。

【0049】

同様に、様々な翻訳制御エレメントは当業者に公知である。これらには、リボソーム結合部位、翻訳開始コドンおよび終結コドン、ならびにピコルナウイルスに由来するエレメント(特に、内部リボソーム挿入部位、すなわちIRES。CITE配列とも呼ばれる)が含まれるが、これに限定されない。

【0050】

他の態様において、ポリヌクレオチドは、例えば、メッセンジャーRNA(mRNA)、トランスファーRNA、またはリボソームRNAの形をしたRNAでもよい。

【0051】

ポリヌクレオチドおよび核酸コード領域は、本明細書において開示されるポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドの分泌を誘導する分泌ペプチドまたはシグナルペプチドをコードする、さらなるコード領域と結合されてもよい。シグナル仮説によれば、哺乳動物細胞によって分泌されるタンパク質には、粗面小胞体を通る成長中のタンパク質鎖の輸送が開始したら成熟タンパク質から切断されるシグナルペプチド配列または分泌リーダー配列がある。当業者であれば、脊椎動物細胞によって分泌されるポリペプチドには、ポリペプチドのN末端にシグナルペプチドが融合しており、シグナルペプチドは完全な、または「完全長」ポリペプチドから切断されて、分泌型または「成熟」型のポリペプチドとなることを知っている。ある特定の態様において、天然シグナルペプチド、例えば、免疫グロブリン重鎖シグナルペプチドもしくは軽鎖シグナルペプチド、または機能的に結合しているポリペプチドの分泌を誘導する能力を保持している、その配列の機能誘導体が用いられる。または、異種哺乳動物シグナルペプチドまたはその機能誘導体が用いられてもよい。例えば、野生型リーダー配列は、ヒト組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA)またはマウス -グルクロニダーゼのリーダー配列と置換されてもよい。

【0052】

ある特定の結合分子またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体が、本明細書において開示される。フルサイズの抗体について具体的に言及していなければ、「結合分子」という用語は、フルサイズの抗体ならびにこのような抗体の抗原結合サブユニット、断片、変種、類似体、または誘導体、例えば、抗体分子と同様に抗原に結合するが、異なるスキフォールドを用いる操作された抗体分子または断片を含む。

【0053】

本明細書で使用する「結合分子」という用語は、最も広い意味では、受容体、例えば、エピトープまたは抗原決定基に特異的に結合する分子を指す。本明細書においてさらに説明されるように、結合分子は、本明細書に記載の1つまたは複数の「抗原結合ドメイン」を含んでもよい。結合分子の非限定的な例は、抗体、または抗原特異的結合を保持している、その断片、変種、もしくは誘導体である。

【0054】

本明細書で使用する「結合ドメイン」または「抗原結合ドメイン」という用語は、エピトープに特異的に結合するのに必要かつ十分な結合分子領域を指す。例えば、抗体の「Fv」、例えば、可変重鎖および可変軽鎖は、2つの別々のポリペプチドサブユニットであっても単鎖であっても「結合ドメイン」とみなされる。他の結合ドメインには、ラクダ科の動物種に由来する抗体の可変重鎖(VHH)、またはフィブロネクチンスキフォールドの中に発現される6つの免疫グロブリン相補性決定領域(CDR)が含まれるが、それに限定されるわけではない。本明細書に記載の「結合分子」は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、またはそれより多い「抗原結合ドメイン」を含んでもよい。

【0055】

10

20

30

40

50

「抗体」および「免疫グロブリン」という用語は本明細書において同義に使用することができる。抗体(または本明細書において開示される、その断片、変種、もしくは誘導体)は少なくとも重鎖可変ドメインを含むか(ラクダ科の動物種の場合)、または少なくとも重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインを含む。脊椎動物系における免疫グロブリン基本構造はかなりよく理解されている。例えば、Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)を参照されたい。特に定めのない限り、「抗体」という用語は、抗体の小さな抗原結合断片から、フルサイズの抗体、例えば、2本の完全な重鎖と2本の完全な軽鎖を含むIgG抗体、4本の完全な重鎖と4本の完全な軽鎖と、任意でJ鎖および/もしくは分泌成分を含むIgA抗体、または10本もしくは12本の完全な重鎖と10本もしくは12本の完全な軽鎖を含み、任意でJ鎖を含むIgM抗体に及ぶ、どんなものでも含む。

10

【0056】

下記でさらに詳細に議論するように「免疫グロブリン」という用語は、生化学的に区別することができる様々な広範囲のクラスのポリペプチドを含む。当業者は、重鎖が、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロン(γ 、 μ 、 α 、 δ 、 ϵ)と分類され、これらの中にはいくつかのサブクラス(例えば、 $\gamma 1 \sim \gamma 4$ または $\mu 1 \sim \mu 2$)があると理解する。抗体の「クラス」を、それぞれ、IgG、IgM、IgA、IgG、またはIgEと決めるのは、この鎖がどういったものであるかということである。免疫グロブリンサブクラス(アイソタイプ)、例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、IgA₂などははっきり特徴付けられており、機能の専門化を付与することが知られている。本開示を考慮すれば、これらのクラスおよびアイソタイプのそれぞれの改変バージョンは当業者であれば容易に認めることができ、従って、本開示の範囲内である。

20

【0057】

軽鎖はカッパまたはラムダ(κ 、 λ)と分類される。それぞれの重鎖クラスは 軽鎖または 軽鎖と結合することができる。一般的に、軽鎖および重鎖は互いに共有結合しており、免疫グロブリンがハイブリドーマ、B細胞、または遺伝子操作された宿主細胞によって産生された時には、2本の重鎖の「テール」部分はジスルフィド共有結合または非共有結合によって互いに結合している。重鎖のアミノ酸配列は、Y立体配置の二またに分かれた末端にあるN末端から、各鎖の底部にあるC末端まで延びている。ある特定の抗体、例えば、IgG抗体の基本構造は、本明細書では「H2L2」構造とも呼ぶ「Y」構造を形成するようにジスルフィド結合を介して共有結合によりつながった、2つの重鎖サブユニットと2つの軽鎖サブユニットを含む。

30

【0058】

軽鎖および重鎖は両方とも構造および機能に相同性のある領域に分けられる。機能上、「定常」および「可変」という用語が用いられる。これに関して、可変軽鎖部分の可変ドメイン(VL)および可変重鎖部分の可変ドメイン(VH)が抗原認識および特異性を決定すると理解される。逆に、軽鎖の定常ドメイン(CL)および重鎖の定常ドメイン(CH1、CH2、またはCH3)は、分泌、経胎盤移動性、Fc受容体結合、補体結合などの生物学的特性を付与する。きまりによって、定常領域ドメインのナンバリングは、抗体の抗原結合部位またはアミノ末端から離れるにつれて大きくなる。N末端部分は可変領域であり、C末端部分には定常領域がある。CH3(またはIgMの場合にはCH4)およびCLドメインは、実際には、それぞれ、重鎖および軽鎖のカルボキシ末端を構成する。

40

【0059】

前記のように、可変領域(すなわち「結合ドメイン」)があると、結合分子は抗原にあるエピトープを選択的に認識し、抗原にあるエピトープに特異的に結合することが可能になる。すなわち、結合分子、例えば、抗体のVLドメインおよびVHドメインまたは相補性決定領域(CDR)のサブセットが一緒になって、三次元抗原結合部位を規定する可変領域を形成する。さらに具体的には、抗原結合部位は、VH鎖およびVL鎖のそれぞれにある3つのCDRによって規定される。ある抗体は、もっと大きな構造を形成する。例えば、IgAは、2つのH2L2単位、J鎖、および分泌成分を含む分子を形成することができ、これらは全てジ

50

スルフィド結合を介して共有結合している。IgMは、5個または6個のH₂L₂単位と、任意でJ鎖がジスルフィド結合を介して共有結合している五量体分子または六量体分子を形成することができる。

【0060】

抗体抗原結合ドメインに存在する6つの「相補性決定領域」すなわち「CDR」は、抗体が水環境内で三次元立体配置をとる時に結合ドメインを形成するように特異的に配置されている、隣接しない短いアミノ酸配列である。結合ドメインにある残りのアミノ酸は「フレームワーク」領域と呼ばれ、分子内の変化が「CDR」より少ない。フレームワーク領域は主にシートコンホメーションをとり、CDRは、シート構造をつなぐループを形成し、場合によってはシート構造の一部を形成する。従って、フレームワーク領域は、非共有結合性の鎖間相互作用によってCDRを正しい方向に配置する足場を形成するように働く。配置されたCDRによって形成される結合ドメインは、免疫反応性抗原上にあるエピトープに相補的な表面を規定する。この相補的な表面は、抗体とそのコグネイトエピトープとの非共有結合を促進する。CDRを構成するアミノ酸と、フレームワーク領域を構成するアミノ酸はそれぞれ、様々な異なるやり方で規定されているので(その全体が参照により本明細書に組み入れられる、「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, Kabat, E., et al., U.S. Department of Health and Human Services, (1983);およびChothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)を参照されたい)、当業者は、所定の重鎖可変領域または軽鎖可変領域についてCDRを構成するアミノ酸と、フレームワーク領域を構成するアミノ酸を容易に特定することができる。

【0061】

当技術分野において用いられる、および/または受け入れられている用語に2つ以上の定義がある場合、本明細書で使用する用語の定義は、はっきりと反対のことが述べられている場合を除いて、このような全ての意味を含むことが意図される。具体例は、「相補性決定領域」(「CDR」)という用語が、重鎖ポリペプチドおよび軽鎖ポリペプチドの可変領域の中に見られる隣接しない抗原結合部位について述べるために用いられることである。これらの特定の領域は、例えば、参照により本明細書に組み入れられる、Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」(1983)およびChothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)によって説明されている。KabatおよびChothiaの定義は、互いに比較した時にアミノ酸の重複またはサブセットを含む。とは言うものの、抗体またはその変種のCDRを言うために一方の定義(または当業者に公知の他の定義)を用いても、特に定めのない限り、本明細書において定義および使用されるような用語の範囲の中にあると意図される。前記で引用された各参考文献によって定義されたCDRを含む適切なアミノ酸残基を、比較として以下の表1に示した。ある特定のCDRを含む正確なアミノ酸番号は、CDRの配列およびサイズに応じて異なる。当業者は、抗体の可変領域アミノ酸配列があれば、どのアミノ酸が特定のCDRを構成するか日常的に決定することができる。

【0062】

(表1)CDR定義¹

	Kabat	Chothia
VH CDR1	31~35	26~32
VH CDR2	50~65	52~58
VH CDR3	95~102	95~102
VL CDR1	24~34	26~32
VL CDR2	50~56	50~52
VL CDR3	89~97	91~96

10

20

30

40

50

¹表1における全てのCDR定義のナンバリングは、Kabatら(以下を参照されたい)によって示されたナンバリング法によるものである。

【0063】

Kabatらはまた、どの抗体にも適用可能な可変ドメイン配列のナンバリングシステムも定めた。当業者は、配列そのものの他にどの実験データにも頼ることなく、この「Kabatナンバリング」システムを任意の可変ドメイン配列に明確に割り当てることができる。本明細書で使用する「Kabatナンバリング」は、Kabat et al. U.S. Dept. of Health and Human Services, 「Sequence of Proteins of Immunological Interest」(1983)に記載のナンバリングシステムを指す。しかしながら、Kabatナンバリングシステムの使用が明確に述べられていない限り、本開示では全アミノ酸配列に連続ナンバリング(continuous numbering)が用いられる。

10

【0064】

結合分子、例えば、抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体、単鎖抗体、エピトープ結合断片、例えば、Fab、Fab'、およびF(ab')₂、Fd、Fv、単鎖Fv(scFv)、単鎖抗体、ジスルフィド連結Fv(sdFv)、VLドメインもしくはVHドメインのいずれかを含む断片、Fab発現ライブラリーによって作製された断片が含まれるが、これに限定されない。ScFv分子は当技術分野において公知であり、例えば、米国特許第5,892,019号に記載されている。本開示に含まれる免疫グロブリンまたは抗体分子は、任意のタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、およびIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2)、またはサブクラスの免疫グロブリン分子でよい。

20

【0065】

「特異的に結合する」とは、一般的に、結合分子、例えば、抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体はその抗原結合ドメインを介してエピトープに結合し、かつその結合が、抗原結合ドメインとエピトープとの間でいくらかの相補性を必要とすることを意味する。この定義によれば、結合分子は、その抗原結合ドメインを介して、エピトープに結合した時に、ランダムな無関係のエピトープに結合するより容易にエピトープに「特異的に結合する」と言われる。「特異性」という用語は、ある特定の結合分子がある特定のエピトープに結合する相対親和性を評するために本明細書において用いられる。例えば、結合分子「A」は、ある特定のエピトープに対して結合分子「B」より高い特異性を有すると考えられてもよく、結合分子「A」は、関連エピトープ「D」より高い親和性でエピトープ「C」に結合すると言われてもよい。

30

【0066】

本明細書において開示される結合分子、例えば、抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体は、 $5 \times 10^{-2} \text{sec}^{-1}$ 、 10^{-2}sec^{-1} 、 $5 \times 10^{-3} \text{sec}^{-1}$ 、 10^{-3}sec^{-1} 、 $5 \times 10^{-4} \text{sec}^{-1}$ 、 10^{-4}sec^{-1} 、 $5 \times 10^{-5} \text{sec}^{-1}$ 、または 10^{-5}sec^{-1} 、 $5 \times 10^{-6} \text{sec}^{-1}$ 、 10^{-6}sec^{-1} 、 $5 \times 10^{-7} \text{sec}^{-1}$ 、または 10^{-7}sec^{-1} より小さいか、またはそれに等しいオフレート(k(off))で標的抗原に結合すると言うことができる。

【0067】

結合分子、例えば、本明細書において開示される抗体または抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、 $10^3 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、 $5 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、 $10^4 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、 $5 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、 $10^5 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、 $5 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、 $10^6 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、または $5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、または $10^7 \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ より大きい、またはそれに等しいオンレート(k(on))で標的抗原に結合すると言うことができる。

40

【0068】

結合分子、例えば、抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体は、参照抗体または抗原結合断片と、ある特定のエピトープとの結合を、ある程度、ブロックする程度に、ある特定のエピトープに優先的に結合すれば、参照抗体または抗原結合断片と、ある特定のエピトープとの結合を競合阻害すると言われる。競合阻害は、当技術分野において公知の任意の方法、例えば、競合ELISAアッセイによって決定することができる。結合分子は、参

50

照抗体または抗原結合断片とある特定のエピトープとの結合を、少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、または少なくとも50%まで競合阻害することができる。

【0069】

本明細書で使用する「親和性」という用語は、個々のエピトープと1つまたは複数の結合ドメイン、例えば、免疫グロブリン分子の1つまたは複数の結合ドメインとの結合の強度の尺度を指す。例えば、Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)27-28頁を参照されたい。本明細書で使用する「アビディティ」という用語は、結合ドメイン集団と抗原との複合体の全安定性を指す。例えば、Harlowの29-34頁を参照されたい。アビディティは、集団内にある個々の結合ドメインと特定のエピトープとの親和性に関連し、免疫グロブリンおよび抗原の結合価とも関連している。例えば、二価モノクローナル抗体と、ポリマーなどの高反復エピトープ構造を有する抗原との相互作用は高アビディティの相互作用だろう。二価モノクローナル抗体と、細胞表面に高密度で存在する受容体の間の相互作用も高アビディティの相互作用だろう。

10

【0070】

本明細書において開示される結合分子またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体はまた交差反応性の点でも説明または指定することができる。本明細書で使用する「交差反応性」という用語は、ある抗原に特異的な結合分子、例えば、抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体が第2の抗原と反応する能力を指す。これは、2つの異なる抗原性物質間の関連性を示す尺度である。従って、結合分子は、その形成を誘導したエピトープ以外

20

【0071】

結合分子、例えば、抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体はまた、抗原に対する結合親和性の点でも説明または指定することができる。例えば、結合分子は、 $5 \times 10^{-2} \text{M}$ 、 10^{-2}M 、 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 10^{-3}M 、 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 、 10^{-4}M 、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、 10^{-5}M 、 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 10^{-6}M 、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 、 10^{-13}M 、 $5 \times 10^{-14} \text{M}$ 、 10^{-14}M 、 $5 \times 10^{-15} \text{M}$ 、または 10^{-15}M より大きくない解離定数または K_D で抗原に結合することができる。

30

【0072】

単鎖抗体または他の結合ドメインを含む抗体断片は単独で存在してもよく、以下:ヒンジ領域、CH1、CH2、CH3、もしくはCH4ドメイン、J鎖、または分泌成分の1つまたは複数と組み合わせられて存在してもよい。可変領域と、ヒンジ領域、CH1、CH2、CH3、もしくはCH4ドメイン、J鎖、または分泌成分の1つまたは複数との任意の組み合わせを含んでもよい抗原結合断片も含まれる。結合分子、例えば、抗体またはその抗原結合断片は、鳥類および哺乳動物を含む任意の動物に由来してもよい。前記抗体は、ヒト抗体、マウス抗体、ロバ抗体、ウサギ抗体、ヤギ抗体、モルモット抗体、ラクダ抗体、ラマ抗体、ウマ抗体、またはニワトリ抗体でもよい。別の態様において、可変領域は、起源が軟骨魚(condricticthoid)でもよい(例えば、サメに由来してもよい)。本明細書で使用する「ヒト」抗体は、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する抗体を含み、ヒト免疫グロブリンライブラリーから単離された抗体、または下記と、例えば、Kucherlapatiらによる米国特許第5,939,598号に記載のように1種類もしくは複数種のヒト免疫グロブリンを遺伝子導入され、場合によっては、内因性免疫グロブリンを発現し、場合によっては発現しない動物から単離された抗体を含む。

40

【0073】

本明細書で使用する「重鎖サブユニット」という用語は、免疫グロブリン重鎖に由来するアミノ酸配列を含む。重鎖サブユニットを含む結合分子、例えば、抗体は、VHドメイン

50

、CH1ドメイン、ヒンジ(例えば、ヒンジの上部領域、中央領域、および/もしくは下部領域)ドメイン、CH2ドメイン、CH3ドメイン、CH4ドメイン、またはその変種もしくは断片のうち少なくとも1つを含む。例えば、結合分子、例えば、抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体は、VHドメインに加えて、CH1ドメイン;CH1ドメイン、ヒンジ、およびCH2ドメイン;CH1ドメインおよびCH3ドメイン;CH1ドメイン、ヒンジ、およびCH3ドメイン;またはCH1ドメイン、ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含んでもよい。ある特定の局面において、結合分子、例えば、抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体は、VHドメインに加えて、CH3ドメインおよびCH4ドメイン;またはCH3ドメイン、CH4ドメイン、およびJ鎖を含んでもよい。さらに、本開示において使用するための結合分子は、ある特定の定常領域部分、例えば、CH2ドメインの全てまたは一部を欠いてもよい。これらのドメイン(例えば、重鎖サブユニット)は、元々の免疫グロブリン分子に由来するアミノ酸配列の点で異なるように改変することができると当業者に理解される。

10

【0074】

結合分子、例えば、抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の重鎖サブユニットは、様々な免疫グロブリン分子に由来するドメインを含んでもよい。例えば、ポリペプチドの重鎖サブユニットが、IgG1分子に由来するCH1ドメインと、IgG3分子に由来するヒンジ領域を含んでもよい。別の例では、重鎖サブユニットは、一部がIgG1分子に由来し、一部がIgG3分子に由来するヒンジ領域を含んでもよい。別の例では、重鎖サブユニットが、一部がIgG1分子に由来し、一部がIgG4分子に由来するキメラヒンジを含んでもよい。

20

【0075】

本明細書で使用する「軽鎖サブユニット」という用語は、免疫グロブリン軽鎖に由来するアミノ酸配列を含む。軽鎖サブユニットは、VLまたはCL(例えば、C またはC)ドメインの少なくとも1つを含む。

【0076】

結合分子、例えば、抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、これらが認識するか、または特異的に結合する、エピトープまたは抗原部分の点で説明または指定することができる。抗体の抗原結合ドメインと特異的に相互作用する標的抗原部分は「エピトープ」、すなわち「抗原決定基」である。標的抗原は1つのエピトープまたは少なくとも2つのエピトープを含んでもよく、抗原のサイズ、コンホメーション、およびタイプに応じて任意の数のエピトープを含んでもよい。

30

【0077】

前記で示したように、様々な免疫グロブリンクラスの定常領域のサブユニット構造および三次元立体配置が周知である。本明細書で使用する「VHドメイン」という用語は免疫グロブリン重鎖のアミノ末端可変ドメインを含み、「CH1ドメイン」という用語は免疫グロブリン重鎖の最初の(最もアミノ末端側にある)定常領域ドメインを含む。CH1ドメインはVHドメインに隣接しており、典型的な免疫グロブリン重鎖分子のヒンジ領域のアミノ末端側にある。

【0078】

本明細書で使用する「CH2ドメイン」という用語は、例えば、従来のナンバリングの手法を用いてIgG抗体の約アミノ酸244～アミノ酸360(アミノ酸244～360、Kabatナンバリングシステム;およびアミノ酸231～340、EUナンバリングシステム;Kabat EA et al. 前掲書を参照されたい)に及ぶ重鎖分子部分を含む。CH3ドメインはCH2ドメインからIgG分子のC末端に及んでおり、約108個のアミノ酸を含む。ある特定の免疫グロブリンクラス、例えば、IgMはCH4領域をさらに含む。

40

【0079】

本明細書で使用する「ヒンジ領域」という用語は、CH1ドメインとCH2ドメインをつなぐ重鎖分子部分を含む。このヒンジ領域は約25個の残基を含み、可動性があり、従って、2つのN末端抗原結合領域は独立して動くことができる。

【0080】

50

本明細書で使用する「ジスルフィド結合」という用語は、2個の硫黄原子間で形成された共有結合を含む。アミノ酸システインは、ジスルフィド結合を形成するか、もう1つのチオール基と架橋することができるチオール基を含む。ある特定のIgG分子において、CH1領域およびCL領域はジスルフィド結合によって連結され、2本の重鎖は、Kabatナンバリングシステムを用いた場合、239および242に対応する位置(位置226または229、EUナンバリングシステム)にある2個のジスルフィド結合によって連結されている。

【0081】

本明細書で使用する「キメラ抗体」という用語は、免疫反応性領域または免疫反応性部位が第1の種から得られているか、または由来し、定常領域が第2の種から得られている(インタクトでもよく、部分的なものでもよく、改変されてもよい)抗体を指す。一部の態様において、標的結合領域または標的結合部位は非ヒト供給源に由来し(例えば、マウスまたは霊長類)、定常領域はヒトである。

【0082】

「多重特異性抗体」または「二重特異性抗体」という用語は、1つの抗体分子の中に2つ以上の異なるエピトープに対する結合ドメインを有する抗体を指す。古典的な抗体構造に加えて、2つの特異性を有する他の結合分子を構築することができる。二重特異性抗体または多重特異性抗体によるエピトープ結合は同時でもよく、連続してもよい。トリオマーおよびハイブリッドハイブリドマーは、二重特異性抗体を分泌することができる細胞株の2つの例である。二重特異性抗体はまた組換え手段でも構築することができる(Strohlein and Heiss, *Future Oncol.* 6:1387-94 (2010); Mabry and Snaveley, *IDrugs.* 13:543-9 (2010))。二重特異性抗体はダイアボディでもよい。

【0083】

本明細書で使用する「操作された抗体」とは、重鎖もしくは軽鎖またはその両方にある可変ドメインが、CDRまたはフレームワーク領域の1つまたは複数のアミノ酸の少なくとも部分的置換によって変えられている抗体を指す。ある特定の局面において、既知の特異性の抗体に由来する全てのCDRを異種抗体のフレームワーク領域に移植することができる。代替のCDRが、フレームワーク領域が得られた抗体と同じクラスさらにはサブクラスの抗体に由来してもよいが、CDRはまた、異なるクラスの抗体から、例えば、異なる種に由来する抗体に由来してもよい。既知の特異性の非ヒト抗体に由来する1つまたは複数の「ドナー」CDRがヒト重鎖フレームワーク領域または軽鎖フレームワーク領域に移植されている操作された抗体は本明細書では「ヒト化抗体」と呼ばれる。ある特定の局面において、CDRの全てが、ドナー可変ドメインに由来する完全なCDRと交換されるわけではないが、それでもなお、ドナーの抗原結合能力をレシピエント可変ドメインに移すことができる。例えば、米国特許第5,585,089号、同第5,693,761号、同第5,693,762号、および同第6,180,370号に示された説明を考えると、日常的な実験を行うことで、または試行錯誤して試験することで、機能的な操作された抗体またはヒト化抗体を得ることは当業者の能力の十分に範囲内である。

【0084】

本明細書で使用する「操作された」という用語は、合成手段による(例えば、組換え法、インビトロペプチド合成、ペプチドの酵素的結合もしくは化学的結合またはこれらの技法の何らかの組み合わせによる)核酸またはポリペプチド分子の操作を含む。

【0085】

本明細書で使用する「連結された」、「融合された」、もしくは「融合」という用語または他の文法上の相当語句は同義に用いることができる。これらの用語は、化学的結合または組換え手段を含むどんな手段であっても、2つ以上の要素または成分を一緒に結び付けることを指す。「インフレーム融合」は、2つ以上のポリヌクレオチドオープンリーディングフレーム(ORF)を結び付けて、元々のORFの翻訳読み枠を維持するように、連続したさらに長いORFを形成することを指す。従って、組換え融合タンパク質は、元々のORFによってコードされるポリペプチドに対応する2つ以上のセグメントを含有する1つのタンパク質である(これらのセグメントは、通常、天然では、このようにつながっていない)。

従って、読み枠は融合セグメント全体を通して連続しているが、セグメントは、例えば、インフレーションリンカー配列によって物理的または空間的に分離されてもよい。例えば、免疫グロブリン可変領域のCDRをコードするポリヌクレオチドはインフレーションで融合しているが、「融合された」CDRが連続したポリペプチドの一部として同時翻訳される限り、少なくとも1つの免疫グロブリンフレームワーク領域またはさらなるCDR領域をコードするポリヌクレオチドによって分離することができる。

【0086】

ポリペプチドの文脈において、「直鎖配列」または「配列」は、配列内で互いに隣接するアミノ酸がポリペプチドの一次構造において連続している、アミノ末端からカルボキシル末端方向へのポリペプチド内のアミノ酸の順序である。ポリペプチドの別の部分に対して「アミノ末端側」または「N末端側」のポリペプチド部分は、連続したポリペプチド鎖の中で先にくる部分である。同様に、ポリペプチドの別の部分に対して「カルボキシル末端側」または「C末端側」のポリペプチド部分は、連続したポリペプチド鎖の中で後にくる部分である。例えば、典型的な抗体では、可変ドメインは定常領域の「N末端側」にあり、定常領域は可変ドメインの「C末端側」にある。

【0087】

本明細書で使用する「発現」という用語は、遺伝子が、生化学的因子、例えば、ポリペプチドを産生するプロセスを指す。このプロセスは、遺伝子ノックダウンならびに一過的発現および安定発現を含むが、それに限定されるわけではない、細胞内での遺伝子の機能的存在の任意の現れを含む。「発現」は、遺伝子からメッセンジャーRNA(mRNA)への転写、およびこのようなmRNAからポリペプチドへの翻訳を含むが、それに限定されるわけではない。望ましい最終産物が生化学的因子であれば、発現は、この生化学的因子および任意の前駆体の生成を含む。遺伝子発現によって「遺伝子産物」が産生される。本明細書で使用する遺伝子産物は、核酸、例えば、遺伝子の転写によって生成されるメッセンジャーRNAでもよく、転写物から翻訳されたポリペプチドでもよい。さらに、本明細書に記載の遺伝子産物は、転写後修飾、例えば、ポリアデニル化が加えられた核酸、または翻訳後修飾、例えば、メチル化、グリコシル化、脂質の付加、他のタンパク質サブユニットとの結合、タンパク質切断などが加えられたポリペプチドを含む。

【0088】

本明細書で使用する「神経炎症」という用語は、中枢神経系(CNS)において生じる炎症を指し、アストロサイトおよびミクログリア細胞の活性化、活性酸素種の発生、ならびに脳における炎症性サイトカインの発現、例えば、過剰発現を特徴とする。代表的な炎症性サイトカインにはインターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-1ベータ(IL-1 β)、および腫瘍壊死因子(TNF α)が含まれるが、これに限定されない。神経炎症は、疾患、障害、または傷害、例えば、多発性硬化症(MS)、髄膜炎、脳浮腫、脊髄損傷、外傷性脳損傷、ウイルス感染または細菌感染、環境曝露、例えば、汚染または毒素、加齢、またはその組み合わせによって引き起こされ得る。場合によっては、神経炎症は、脳に対する、その後の神経変性の原因となる可能性があり、他の場合では、神経炎症は神経変性の結果であり得る。

【0089】

本明細書で使用する「神経変性」という用語は、CNSおよび脳における細胞の実際の破壊、損傷、または死、ニューロンまたは他の脳細胞の構造および/または機能の喪失を指す。神経変性は神経炎症の結果および/または神経炎症の原因であり得る。

【0090】

本明細書で使用する「神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害」という用語は、最終的に神経炎症または神経変性になる、疾患、障害、または傷害の全範囲を指す。例には、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)、多発性硬化症、(MS)、てんかん、髄膜炎、脳浮腫、脊髄損傷、外傷性脳損傷、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、またはその組み合わせが含まれるが、それに限定されるわけではない。

10

20

30

40

50

【0091】

「処置する」または「処置」または「処置するために」または「軽減する」または「軽減するために」などの用語は、診断された既存の病理学的な状態または障害を治癒する、減速する、その症状を和らげる、および/またはその進行を止めるか、もしくは遅らせる治療的措置を指す。「予防する」、「予防」、「回避する」、「抑止」などの用語は、診断されていない、標的とされた病理学的な状態または障害の発症を阻止する予防的措置または防止的措置を指す。従って、「処置を必要とする」は、障害が既にある人;障害にかかりやすい人;および障害を予防しようとする人を含んでもよい。

【0092】

「治療的有効量」という用語は、対象または哺乳動物において疾患、障害、または傷害を「処置する」のに有効な抗体、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、有機低分子、または他の薬物の量を指す。癌の場合、治療的有効量の薬物は、癌細胞の数を低減する;癌細胞分裂を遅延させる、もしくは止める、腫瘍サイズの増加を低減する、もしくは遅延させる;例えば、軟部組織および骨への癌の拡大を含む、末梢臓器への癌細胞浸潤を阻害する、例えば、抑制する、遅延させる、阻止する、止める、遅らせる、もしくは逆転させる;腫瘍の転移を阻害する、例えば、抑制する、遅延させる、阻止する、縮小する、止める、遅らせる、もしくは逆転させる;腫瘍成長を阻害する、例えば、抑制する、遅延させる、阻止する、止める、遅らせる、もしくは逆転させる;癌に関連する症状の1つもしくは複数がある程度、緩和する、罹患率および死亡率を下げる;生活の質を改善することが可能であるか、またはこのような効果の組み合わせが可能である。薬物が増殖を阻止する、および/または既存の癌細胞を死滅させるのであれば、細胞分裂停止性および/または細胞傷害性と呼ばれることがある。

【0093】

「対象」または「個体」または「動物」または「患者」または「哺乳動物」とは、診断、予後、または療法が望まれる任意の対象、特に、哺乳動物対象を意味する。哺乳動物対象には、ヒト、家畜(domestic animal)、家畜(farm animal)、および動物園、スポーツ、またはペットの動物、例えば、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ブタ、ウシ、クマなどが含まれる。

【0094】

本明細書で使用する「療法から利益を得ると思われる対象」および「処置を必要とする動物」という句は、本明細書に記載の療法の投与から利益を得ると思われる対象、例えば、哺乳動物対象を含む。

【0095】

本明細書で使用する「医療提供者」という用語は、生きている対象、例えば、ヒト患者と直接やりとりをする、および/または生きている対象、例えば、ヒト患者に療法を投与する人または組織を指す。医療提供者の非限定的な例には、医師、看護師、技師、療法士、薬剤師、相談員、代替医療を行う人、医療施設、診察室、病院、緊急治療室、診療所、緊急医療センター、代替医療クリニック/施設、ならびに一般治療、専門治療、外科的処置、および/または他の任意のタイプの処置、評価、維持、療法、薬物療法、および/または助言を含むが、これに限定されない、患者の健康状態の全てまたは任意の部分に関連する、一般的な処置および/もしくは専門的な処置、評価、維持、療法、薬物療法、ならびに/または助言を提供する他の任意の実体が含まれる。

【0096】

本明細書で使用する「臨床検査室」という用語は、データ取得および/もしくは検査、ならびに/または生きている対象から得られたデータおよび/もしくは生きている対象、例えば、ヒトから得られた材料の処理のための施設を指す。処理の非限定的な例には、対象の放射線撮影(例えば、X線)、蛍光間接撮影、断層撮影(例えば、ポジトロン放出断層撮影もしくはPETスキャン)、または磁気共鳴(MRI)イメージング、データまたは情報を提供することを目的とした、例えば、生きている対象、例えば、ヒトの健康の任意の疾患もしくは機能低下の診断、予防、もしくは処置、または生きている対象、例えば、ヒトの健康の評

10

20

30

40

50

価のための、ヒト身体に由来する材料の生物学検査、生化学検査、血清学検査、化学検査、免疫血液学検査、血液学検査、生物物理学検査、細胞学検査、病理学検査、遺伝子検査、または他の検査が含まれる。これらの検査は、対象のイメージングデータを取得するための手順、試料を収集するか、別のやり方で取得する手順、生きている対象、例えば、ヒトの身体、または生きている対象、例えば、ヒトの身体から得られた試料の中にある様々な物質を調製するか、このような物質の存在または非存在を決定するか、測定するか、または別のやり方で表すための手順を含んでもよい。

【0097】

本明細書で使用する「医療給付提供者(healthcare benefits provider)」という用語は、1つもしくは複数の医療給付、給付計画、健康保険、および/もしくは医療費勘定プログラム(healthcare expense account program)を提供する、提示する、提案する、全部もしくは一部支払う、または1つもしくは複数の医療給付、給付計画、健康保険、および/もしくは医療費勘定プログラムへの患者アクセスを与えることと他のやり方で関連付けられる、個々の団体、組織、またはグループを含む。

10

【0098】

一部の局面において、医療提供者は、特定の疾患、障害、もしくは傷害を処置するために療法を投与することができるか、または療法を投与するように別の医療提供者に指示することができる。医療提供者は、第1の医療提供者の管理の下で、以下の行動を行うように:イメージング研究を受けるように、または患者に対してイメージング研究を行うように、試料を入手するように、試料を処理するように、試料を送るように、試料を受け取るように、試料を転送するように、試料を分析または測定するように、試料を定量するように、試料を分析/測定/定量した後に得られた結果を提供するように、試料を分析/測定/定量した後に得られた結果を受信するように、1つまたは複数の試料を分析/測定/定量した後に得られた結果を比較/スコア付けするように、1つまたは複数の試料からの比較/スコアを提供するように、1つもしくは複数の試料からの比較/スコアを取得するように、療法を投与するように(例えば、ベースラインイメージング結果を、処置レジメン後に得られた結果と比較するように)、療法の投与を開始するように、療法の投与を中止するように、療法の投与を継続するように、療法の投与を一時中断するように、投与された治療剤の量を増加させるように、投与された治療剤の量を減少させるように、ある量の治療剤の投与を継続するように、治療剤の投与の頻度を増加させるように、治療剤の投与の頻度を減少させるように、治療剤の同じ投薬頻度を維持するように、療法または治療剤を少なくとも別の療法または治療剤と取り替えるように、療法または治療剤を少なくとも別の療法またはさらなる治療剤と組み合わせるように実行することができるか、または別の医療提供者もしくは患者に指示することができる。

20

30

【0099】

一部の局面において、医療給付提供者は、例えば、イメージング研究、試料の収集、試料の処理、試料の提出、試料の受け取り、試料の転送、試料の分析もしくは測定、試料の定量、試料を分析/測定/定量した後に得られた結果の提供、試料を分析/測定/定量した後に得られた結果の転送、1つもしくは複数の試料を分析/測定/定量した後に得られた結果の比較/スコアリング、1つもしくは複数の試料からの比較/スコアの転送、療法もしくは治療剤の投与、療法もしくは治療剤の投与の開始、療法もしくは治療剤の投与の中止、療法もしくは治療剤の投与の継続、療法もしくは治療剤の投与の一時中断、投与された治療剤の量の増加、投与された治療剤の量の減少、ある量の治療剤の投与の継続、治療剤の投与の頻度の増加、治療剤の投与の頻度の減少、治療剤の同じ投薬頻度の維持、療法もしくは治療剤と少なくとも別の療法もしくは治療剤との取り替え、または療法もしくは治療剤と少なくとも別の療法もしくはさらなる治療剤との組み合わせを承認または否認することができる。ある特定の局面において、医療給付提供者は、コンパニオン診断アッセイ、例えば、ある特定の療法が、ある特定の患者個人において有効かどうかを示すイメージング研究の結果に基づいて処置を承認または否認することができる。

40

【0100】

50

一部の局面において、臨床検査室は、例えば、医療提供者からの命令の下で患者に対してイメージング研究を行うことができる、ベースラインイメージング研究と、ある特定の療法が投与された後の後続のイメージング研究を比較することができる、試料を収集および取得することができる、試料を処理することができる、試料を送ることができる、試料を受け取ることができる、試料を転送することができる、試料を分析または測定することができる、試料を定量することができる、試料を分析/測定/定量した後に得られた結果を提供することができる、試料を分析/測定/定量した後に得られた結果を受信することができる、1つまたは複数の試料を分析/測定/定量した後に得られた結果を比較/スコア付けることができる、1つまたは複数の試料からの比較/スコアを提供することができる、1つもしくは複数の試料または他の関連する活動からの比較/スコアを取得することができる。臨床検査室は、典型的には、医療提供者または医療給付提供者によって命じられた検査を行い、典型的には、医療提供者および/もしくは医療給付提供者の管理の下で、または医療提供者および/もしくは医療給付提供者との共同事業において働く。

10

【0101】

標的ポリペプチドの説明-SEMA4D

本明細書で使用する「セマフォリン-4D」、「SEMA4D」、および「SEMA4Dポリペプチド」という用語は同義に用いられ、「SEMA4D」および「Sema4D」も同様に用いられる。ある特定の態様において、SEMA4Dは細胞表面に発現しているか、または細胞によって分泌される。別の態様において、SEMA4Dは膜に結合している。別の態様において、SEMA4Dは可溶性であり、例えば、sSEMA4Dである。別の態様において、SEMA4Dは、フルサイズのSEMA4Dもしくはその断片またはSEMA4D変種ポリペプチドを含んでもよく、SEMA4DまたはSEMA4D変種ポリペプチドの断片はフルサイズのSEMA4Dのいくつかの、または全ての機能特性を保持している。

20

【0102】

フルサイズのヒトSEMA4Dタンパク質は、2本の150kDaポリペプチド鎖からなるホモ二量体膜貫通タンパク質である。SEMA4Dは細胞表面受容体のセマフォリンファミリーに属し、CD100とも呼ばれる。ヒトおよびマウスSEMA4D/Sema4Dは両方とも膜貫通型からタンパク分解によって切断され120kDa可溶型を生じ、これにより2種類のSema4Dアイソフォームが生まれる(Kumanogoh et al., J. Cell Science 116(7):3464 (2003))。セマフォリンは、ニューロンと、その適切な標的との間の正確な接続を確立するのに重要な役割を果たす軸索ガイダンス因子と当初、定義された、可溶性タンパク質と膜結合タンパク質からなる。構造について考えられたクラスIVセマフォリンであるSEMA4Dは、アミノ末端シグナル配列と、それに続く、17個の保存されたシステイン残基を含有する特徴的な「Sema」ドメイン、Ig様ドメイン、リジンリッチ領域、疎水性膜貫通領域、および細胞質テールからなる。

30

【0103】

SEMA4Dポリペプチドは、約13アミノ酸のシグナル配列と、それに続く、約512アミノ酸のセマフォリンドメイン、約65アミノ酸の免疫グロブリン様(Ig様)ドメイン、104アミノ酸のリジンリッチ領域、約19アミノ酸の疎水性膜貫通領域、および110アミノ酸の細胞質テールを含む。細胞質テールにあるチロシンリン酸化のコンセンサス部位から、SEMA4Dとチロシンキナーゼとの予測された結合が裏付けられる(Schlossman et al., Eds. (1995) Leucocyte Typing V (Oxford University Press, Oxford)。

40

【0104】

SEMA4Dは、少なくとも3種類の機能的受容体であるプレキシン-B1、プレキシン-B2、およびCD72を有することが知られている。プレキシン-B1は非リンパ系組織において発現しており、SEMA4Dに対する高親和性(1nM)受容体であることが示されている(Tamagnone et al., Cell 99:71-80 (1999))。プレキシンB1シグナル伝達のSEMA4D刺激はニューロンの成長円錐崩壊を誘導し、オリゴデンドロサイトの突起伸張(process extension)崩壊およびアポトーシスを誘導することが示されている(Giraudon et al., J. Immunol. 172:1246-1255 (2004); Giraudon et al., NeuroMolecular Med. 7:207-216 (2005))。

50

05))。SEMA4Dと結合した後に、プレキシシン B1シグナル伝達はR-Ras不活性化を媒介し、それにより、インテグリンを介した細胞外マトリックスへの付着が減少し、RhoAが活性化され、細胞骨格が再編成されることで細胞が崩壊する。Kruger et al., *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 6:789-800 (2005); Pasterkamp, *TRENDS in Cell Biology* 15:61-64 (2005))を参照されたい。プレキシシン-B2はSEMA4Dに対して中間の親和性を有し、最近の報告から、PLXNB2はケラチノサイト上で発現し、SEMA4D陽性 T細胞を活性化して上皮修復に寄与することが分かっている(Witherden et al., *Immunity*. 2012 Aug 24;37(2):314-25)。

【 0 1 0 5 】

リンパ系組織において、CD72は低親和性(300nM)SEMA4D受容体として利用される(Kumanogoh et al., *Immunity* 13:621-631 (2000))。B細胞および抗原提示細胞(APC)はCD72を発現し、抗CD72抗体は、CD40によって誘導されるB細胞応答の強化およびCD23のB細胞脱落(shedding)などのsSEMA4Dと同じ作用の多くを有する。CD72は、多くの抑制性受容体と結合することができるチロシンホスファターゼSHP-1を動員することによって負のB細胞応答制御因子として作用すると考えられている。SEMA4DとCD72が相互作用するとSHP-1が解離し、この負の活性化シグナルは消失する。SEMA4DはインビトロでT細胞刺激ならびにB細胞の凝集および生存を促進することが示されている。SEMA4D発現細胞またはsSEMA4Dを添加すると、インビトロでは、CD40によって誘導されるB細胞増殖および免疫グロブリン産生が強化され、インビボ抗体応答が促進される(Ishida et al., *Inter. Immunol.* 15:1027-1034 (2003); Kumanogoh and H. Kukutani, *Trends in Immunol.* 22:670-676 (2001))。sSEMA4Dは、補助刺激分子のアップレギュレーションおよびIL-12分泌の増加を含めて、CD40によって誘導されるDC成熟が強化される。さらに、sSEMA4Dは免疫細胞遊走を阻害することができ、これは抗SEMA4Dマウス遮断抗体を添加することによって逆転することができる(Elhabazi et al., *J. Immunol.* 166:4341-4347 (2001); Delaire et al., *J. Immunol.* 166:4348-4354 (2001))。

【 0 1 0 6 】

Sema4Dは、脾臓、胸腺、およびリンパ節を含むリンパ器官において、ならびに脳、心臓、および腎臓を含む非リンパ器官において高レベルで発現している。リンパ器官では、Sema4Dは休止T細胞の表面で大量発現しているが、休止B細胞および抗原提示細胞(APC)、例えば、樹状細胞(DC)では弱く発現しているだけである。

【 0 1 0 7 】

細胞が活性化されるとSEMA4Dの表面発現が増加し、可溶性SEMA4D(sSEMA4D)が生成される。SEMA4Dの発現パターンから、SEMA4Dは免疫系において重要な生理学的役割ならびに病理学的役割を果たすことが示唆される。SEMA4Dは、B細胞の活性化、凝集、および生存を促進する;CD40によって誘導される増殖および抗体産生を強化する;T細胞依存性抗原に対する抗体応答を強化する;T細胞増殖を増加させる;樹状細胞成熟およびT細胞刺激能力を強化することが示されており、脱髄および軸索変性に直接結び付けられている(Shi et al., *Immunity* 13:633-642 (2000); Kumanogoh et al., *J Immunol* 169:1175-1181 (2002);およびWatanabe et al., *J Immunol* 167:4321-4328 (2001))。

【 0 1 0 8 】

抗SEMA4D抗体

SEMA4Dに結合する抗体は当技術分野において説明されている。例えば、米国特許出願公開番号2008/0219971A1、US2010/0285036A1、およびUS2006/0233793A1、国際特許出願WO93/14125、WO2008/100995、およびWO2010/129917、ならびにHerold et al., *Int. Immunol.* 7(1): 1-8(1995)を参照されたい。これらのそれぞれが、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。ある特定の局面において、本明細書において提供される抗体は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体である。というのも、SEMA4Dアンタゴニスト抗体は、SEMA4Dの1つまたは複数の活性または機能を妨害するか、阻害するか、ブロックするか、または破壊するからである。

【 0 1 0 9 】

ある特定の態様において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体は、SEMA4Dと、その受容体の1つまたは複数、例えば、プレキシシン-B1、プレキシシン-B2、および/またはCD72との相互作用をブロックする。これらの特性を有する抗SEMA4D抗体は、本明細書において提供される方法において使用することができる。使用することができる抗体には、US2010/0285036A1およびUS2008/0219971A1において十分に説明されている、Mab VX15/2503、67、76、2282、およびその抗原結合断片、変種、または誘導体が含まれるが、これに限定されない。Mab VX15/2503は本明細書中では「VX15」とも呼ばれ、これらの用語は同義に使用することができる。VX15は、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を有する重鎖可変領域およびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を有する軽鎖可変領域を含む。本明細書において提供される方法において使用することができる、さらなる抗体には、US2006/0233793 A1に記載のBD16抗体ならびにその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体;またはUS2008/0219971A1において説明されるような、Mab301、Mab1893、Mab657、Mab1807、Mab1656、Mab1808、Mab59、Mab2191、Mab2274、Mab2275、Mab2276、Mab2277、Mab2278、Mab2279、Mab2280、Mab2281、Mab2282、Mab2283、Mab2284、およびMab2285のいずれか、ならびにその任意の断片、変種、または誘導体が含まれる。ある特定の態様において、本明細書において提供される方法において使用するための抗SEMA4D抗体は、ヒトSEMA4Dに結合するか、マウスSEMA4Dに結合するか、またはヒトSEMA4DとマウスSEMA4Dの両方に結合する。前述の抗体、および/または前述の抗体のいずれかの結合または活性を競合阻害する抗体のいずれかと同じエピトープに結合する抗体も有用である。

10

20

【0110】

ある特定の態様において、本明細書において提供される方法において有用な、抗SEMA4D抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、参照抗SEMA4D抗体分子、例えば、前記の抗SEMA4D抗体分子のアミノ酸配列と少なくとも約80%、約85%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、または約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。さらなる態様において、結合分子は、参照抗体と少なくとも約96%、約97%、約98%、約99%、または100%の配列同一性を共有する。

【0111】

ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、SEMA4Dと、その受容体、例えば、プレキシシン-B1、プレキシシン-B2、またはCD72との相互作用を阻害することができる。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、SEMA4Dを介したプレキシシン-B1シグナル伝達を阻害することができる。

30

【0112】

ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含む可変重鎖領域(VH)およびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む可変軽鎖領域(VL)を含む参照抗体がSEMA4Dと結合しないように競合阻害する。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含むVHおよびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むVLを含む参照抗体と同じSEMA4Dエピトープに結合する。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体のVHは3つの相補性決定領域(CDR) HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含み、VLは3つのcCDR LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、かつCDRは、CDRの1つまたは複数にある少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、または6個の保守的1アミノ酸置換を除いて、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む。ある特定の局面において、CDRは、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む。

40

【0113】

ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種

50

、もしくは誘導体のVHは、SEQ ID NO:1と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含み、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体のVLは、SEQ ID NO:5と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含む。またはVHは、SEQ ID NO:9と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含み、VLは、SEQ ID NO:10と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含む。ある特定の局面において、VHはアミノ酸配列SEQ ID NO:1を含み、VLはアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む。または、VHはアミノ酸配列SEQ ID NO:9を含み、VLはアミノ酸配列SEQ ID NO:10を含む。

【0114】

本明細書において提供される方法において使用するために、本明細書に記載の抗SEMA4D抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体をコードするポリペプチド、このようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、このようなポリヌクレオチドをコードするベクター、およびこのようなベクターまたはポリヌクレオチドを含む宿主細胞も含まれ、これらは全て、本明細書に記載の方法において使用するための、抗SEMA4D抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体を生成するためのものである。

【0115】

本開示のSEMA4Dアンタゴニスト抗体の適切な生物学的に活性な変種は本開示の方法において使用することができる。このような変種は親抗SEMA4D抗体の望ましい結合特性を保持している。抗体変種を作製する方法は一般的に当技術分野において利用可能である。

【0116】

変異誘発およびヌクレオチド配列変化のための方法は当技術分野において周知である。例えば、Walker and Gaastra, eds. (1983) *Techniques in Molecular Biology* (MacMillan Publishing Company, New York); Kunkel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:488-492 (1985); Kunkel et al., *Methods Enzymol.* 154:367-382 (1987); Sambrook et al. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor, N.Y.); 米国特許第4,873,192号; およびその中で引用された参考文献を参照されたい。これらは参照により本明細書に組み入れられる。関心対象のポリペプチドの生物学的活性に影響を及ぼさない適切なアミノ酸置換に関するガイダンスは、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、Dayhoff et al. (1978) in *Atlas of Protein Sequence and Structure* (Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.), 345-352頁のモデルの中に見つけることができる。Dayhoffらのモデルでは、適切な保存的アミノ酸置換を決定するためにポイントアクセプティッドミューテーション(Point Accepted Mutation)(PAM)アミノ酸類似性マトリクス(PAM250マトリクス)を用いる。ある特定の局面において、保存的置換、例えば、あるアミノ酸から類似の特性を有する別のアミノ酸への交換が用いられる。DayhoffらのモデルのPAM250マトリクスによって開示されるような保存的アミノ酸置換の例には、Gly Ala、Val Ile Leu、Asp Glu、Lys Arg、Asn Gln、およびPhe Trp Tyrが含まれるが、これに限定されない。

【0117】

SEMA4Dアンタゴニスト結合分子、例えば、関心対象の抗体またはその抗原結合断片、ポリペプチドの変種を構築する際には、変種が望ましい特性を有し続けるように、例えば、SEMA4D、例えば、ヒトSEMA4D、マウスSEMA4D、またはヒトSEMA4DとマウスSEMA4Dの両方に、例えば、細胞表面に発現しているSEMA4Dまたは細胞によって分泌されたSEMA4Dに特異的に結合することができ、かつ本明細書に記載のようにSEMA4Dブロック活性を有するように改変が加えられる。ある特定の局面において、変種ポリペプチドをコードするDNAにおいてなされる変異は読み枠を維持し、mRNA二次構造を生じ得る相補領域を作り出さない。EP特許出願公開第75,444号を参照されたい。

【0118】

抗SEMA4D結合分子、例えば、抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の結合特異性を測定するための方法には、標準的な競合的結合アッセイ、T細胞またはB細胞

10

20

30

40

50

による免疫グロブリン分泌をモニタリングためのアッセイ、T細胞増殖アッセイ、アポトーシスアッセイ、ELISAアッセイなどが含まれるが、これに限定されない。例えば、WO93/14125; Shi et al., Immunity 13:633-642 (2000); Kumanogoh et al., J Immunol 169:1175-1181 (2002); Watanabe et al., J Immunol 167:4321-4328 (2001); Wang et al., Blood 97:3498-3504 (2001);およびGiraudon et al., J Immunol 172(2):1246-1255 (2004)に開示されるようなアッセイを参照されたい。これらは全て参照により本明細書に組み入れられる。

【0119】

抗SEMA4D抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の抗血管新生能力を測定するための方法は当技術分野において周知である。

【0120】

本明細書において開示された定常領域、CDR、VHドメイン、またはVLドメインを含む任意の特定のポリペプチドが、別のポリペプチドと少なくとも約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、さらには約100%同一かどうかは本明細書において議論された時に、BESTFITプログラム(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, Wis. 53711)などがあるが、これに限定されない当技術分野において公知の方法およびコンピュータプログラム/ソフトウェアを用いて%同一性を求めることができる。BESTFITでは、2つの配列間の最も良い相同性セグメントを見つけるためにSmith and Waterman(1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489の局所相同性アルゴリズムを用いる。特定の配列が、例えば、本開示の参照配列と95%同一かどうかを決定するためにBESTFITまたは他の任意の配列アラインメントプログラムを使用した場合、パラメータは、もちろん、参照ポリペプチド配列の完全長にわたって同一性パーセントが計算され、参照配列におけるアミノ酸総数の5%までの相同性ギャップが許容されるように設定される。

【0121】

本開示の目的のために、パーセント配列同一性は、Smith-Waterman相同性検索アルゴリズムを使用し、アフィンギャップ(affine gap)検索とギャップオープンペナルティ12およびギャップ延長ペナルティ2、BLOSUMマトリックス62を用いて求めることができる。Smith-Waterman相同性検索アルゴリズムはSmith and Waterman(1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489において開示されている。変種は、例えば、参照抗SEMA4D抗体(例えば、MAb VX15/2503、67、76、または2282)と、1~15アミノ酸残基と少ないアミノ酸残基分だけ、6~10アミノ酸残基などの1~10アミノ酸残基、5アミノ酸残基、4アミノ酸残基、3アミノ酸残基、2アミノ酸残基、さらには1アミノ酸残基と少ないアミノ酸残基分だけ異なってもよい。

【0122】

抗SEMA4D抗体の定常領域は、多くのやり方でエフェクター機能を変えるように変異することができる。例えば、米国特許第6,737,056B1および米国特許出願公開第2004/0132101A1号を参照されたい。これらは、Fc受容体との抗体結合を最適化するFc変異を開示している。

【0123】

本明細書において提供される方法において有用な、ある特定の抗SEMA4D抗体またはその断片、変種、または誘導体において、Fc部分は、当技術分野において公知の技法を用いてエフェクター機能を弱めるように変異することができる。例えば、(点変異または他の手段によって)定常領域ドメインを欠失または不活性化することで、改変された循環抗体のFc受容体結合を弱め、それによって、腫瘍局在化を増大することができる。他の場合では、本開示と一致する、定常領域の改変は補体結合を緩和し、従って、血清半減期を短くする。定常領域のさらに他の改変を用いてジスルフィド結合またはオリゴ糖部分を改変することができる。ジスルフィド結合またはオリゴ糖部分を改変すると、抗原特異性または抗体可動性が増大することにより局在化が増大する。結果として生じた改変の生理学的プロフ

10

20

30

40

50

ファイル、バイオアベイラビリティ、および他の生化学的作用、例えば、腫瘍局在化、生体内分布、および血清半減期は、過度の実験なく、周知の免疫学的技法を用いて容易に測定および定量することができる。

【0124】

本明細書において提供される方法において使用するための抗SEMA4D抗体は、改変された誘導体、例えば、共有結合によって抗体とそのコグネイトエピトープとの特異的な結合が妨げられないように、任意のタイプの分子を抗体に共有結合することによって改変された誘導体を含む。例えば、限定されるわけではないが、抗体誘導体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質との連結などによって改変されている抗体を含む。特異的な化学切断、アセチル化、ホルミル化などを含むが、これに限定されない公知の技法によって、非常に多くの化学修飾のうちどれでも行うことができる。さらに、誘導体は1つまたは複数の非古典的のアミノ酸を含有してもよい。

10

【0125】

「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が、電荷が似ている側鎖を有するアミノ酸残基と交換される置換である。電荷が似ている側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖を有するアミノ酸(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖を有するアミノ酸(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、無電荷極性側鎖を有するアミノ酸(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖を有するアミノ酸(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、分枝側鎖を有するアミノ酸(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)、および芳香族側鎖を有するアミノ酸(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)が含まれる。または、変異は、例えば、飽和変異誘発によってコード配列の全てまたは一部に沿ってランダムに導入することができる。活性(例えば、抗SEMA4Dポリペプチドに結合する能力、またはSEMA4Dとその受容体との相互作用をブロックする能力)を保持している変異体を特定するために、結果として得られた変異体の生物学的活性をスクリーニングすることができる。

20

【0126】

例えば、抗体分子のフレームワーク領域にのみ、またはCDR領域にのみ変異を導入することは可能である。導入された変異はサイレントでもよく、ミスセンス中立変異、すなわち、抗体が抗原に結合する能力に影響を及ぼさないか、またはほとんど影響を及ぼさない変異でもよい。これらのタイプの変異はコドン使用頻度(codon usage)を最適化するのに有用なものでよく、ハイブリドーマの抗体産生を最適化するのに有用なものでよい。または、非ミスセンス中立変異によって、抗体が抗原に結合する能力を変えることができる。当業者であれば、抗原結合活性が変化しない、または結合活性が変化する(例えば、抗原結合活性が改善するか、または抗体特異性が変化する)などの望ましい特性を有する変異分子を設計および試験することができるだろう。変異誘発後に、コードされているタンパク質を日常的に発現することができ、コードされているタンパク質の機能的活性および/または生物学的活性(例えば、SEMA4Dポリペプチドの少なくとも1つのエピトープに免疫特異的に結合する能力)を、本明細書に記載の技法を用いて、または当技術分野において公知の技法を日常的に改良することによって決定することができる。

30

40

【0127】

ある特定の態様において、本明細書において提供される方法において使用するためのSEMA4Dアンタゴニスト抗体は、少なくとも1つの最適化された相補性決定領域(CDR)を含む。「最適化されたCDR」とは、最適化されたCDRを含む抗SEMA4D抗体に付与される結合親和性および/または抗SEMA4D活性を改善するようにCDRが改変および最適化されていることを意味する。「抗SEMA4D活性」または「SEMA4Dブロック活性」は、SEMA4Dに関連する以下の活性の1つまたは複数:B細胞の活性化、凝集、および生存;CD40によって誘導される増殖および抗体産生;T細胞依存性抗原に対する抗体応答;T細胞または他の

50

免疫細胞の増殖;樹状細胞の成熟;脱髄および軸索変性;多能性神経前駆体および/またはオリゴデンドロサイトのアポトーシス;内皮細胞遊走の誘導;自発的単球遊走の阻害;腫瘍細胞の増殖または転移、細胞表面プレキシシンB1もしくは他の受容体への結合、または可溶性SEMA4DもしくはSEMA4D+細胞表面で発現しているSEMA4Dに関連した他の任意の活性の阻害、遅延、または低減を調整する活性を含んでもよい。特定の態様において、抗SEMA4D活性には、原発性腫瘍細胞増殖および腫瘍転移の阻害、遅延、もしくは低減と組み合わせた、または原発性腫瘍細胞増殖および腫瘍転移とは独立した腫瘍転移の阻害能力、遅延能力、または低減能力が含まれる。抗SEMA4D活性はまた、リンパ腫を含む、ある特定のタイプの癌、自己免疫疾患、中枢神経系(CNS)および末梢神経系(PNS)炎症性疾患を含む炎症性疾患、移植片拒絶、ならびに浸潤性血管形成を含むが、これに限定されない、SEMA4D発現に関連する疾患の発生率または重篤度の減少にも起因し得る。マウス抗SEMA4D MAb BD16をベースとする最適化された抗体の例は米国特許出願公開番号2008/0219971 A1、国際特許出願WO93/14125、およびHerold et al., *Int. Immunol.* 7(1): 1-8 (1995)に記載されている。これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。改変は、抗SEMA4D抗体が、SEMA4D抗原に対する特異性を保持しており、改善された結合親和性および/または改善された抗SEMA4D活性を有するような、CDR内でのアミノ酸残基の交換を伴ってもよい。

【0128】

アストロサイトおよびアストロサイト活性化

アストロサイトは、血流、体液/イオン/pH/神経伝達物質ホメオスタシス、シナプス形成/機能、エネルギーおよび代謝、ならびに血液脳関門維持の調節を含む、健康なCNSにおける多くの複雑で必要不可欠な機能を果たす特殊なグリア細胞である(Barres BA, *Neuron* 60:430-440 (2008))。重要なことに、アストロサイトは、反応性アストログリオーシス(reactive astrogliosis)と呼ばれるプロセスによってCNS傷害にตอบสนองし、その結果、「反応性アストロサイト」または「アストロサイト活性化」が生じる。「反応性アストロサイト」または「アストロサイト活性化」という用語は本明細書において同義に用いられる。反応性アストログリオーシスは神経炎症性疾患および神経変性疾患の大きな病理学的特徴として働き得る。増え続ける証拠は、反応性アストログリオーシスが正常なアストロサイト機能の消失または異常活性の獲得を介してCNS障害において主な役割、または寄与する役割を果たす可能性を示唆している。多くのCNS疾患における中心的な役割を考えると、疾患進行を効果的に遅らせるか、または逆転さえするために、正常なアストロサイト機能を回復させる新たな分子標的を特定し、厳しく試験することが大いに必要とされている。アストロサイトがCNS疾患に影響を及ぼし得る、可能性のある、いくつかの経路がある。

【0129】

アストロサイトは、エネルギー基質を循環からニューロンに分配することで(例えば、毛細血管からグルコースを取り込むことで)ニューロン活動に影響を及ぼすことにより脳機能において中心的な役割を果たしている。www.cosbi.eu/research/publications?pdf=5041において入手可能な、P. Lecca, Technical Report CoSBI 07/2007, University of Trento Centre for Computational and Systems Biologyを参照されたい(2017年1月30日に最後に訪問した)。Leccaは、ニューロンが最大で大脳皮質体積の50%を占め、アストロサイトがニューロンの数より多いことを報告している(同上)。1個のアストロサイトは多くの細胞と接触することができる。アストロサイトは、多くの微細な突起をもつ星形の細胞であり、脳に栄養を与える毛細血管の表面全体を覆っている。従って、アストロサイトは、脳実質に進入したグルコースが遭遇する最初の細胞障壁を形成する。従って、アストロサイトは、CNSにおける主なグルコース取り込み部位である(同上)。

【0130】

アストロサイトにおけるグルコース取り込みはグルタミン酸によって誘発される(Raichle ME and Mintun MA, *Ann. Rev. Neurosci.* 29:449-76 (2006)からの図7を参照されたい)。RaichleおよびMintunは、グルタミン酸が取り込まれると、アストロサイトに

10

20

30

40

50

おける非酸化了的グルコース利用(好氣的解糖)と、グルコース輸送体GLUT1を介した循環からのグルコース取り込みが誘発されると述べている。グルタミン酸は大脳皮質の主な興奮性神経伝達物質である(図7)。Hertz, L et al., *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 27:219-249 (2007)、およびKasischke, HD, et al., *Science* 305:99-103 (2004)も参照されたい。アストロサイトの突起はニューロン間のシナプスを支え、遊離グルタミン酸を取り込み、それをグルタミンに変換することができる(Maragakis, NJ and JD Rothstein *Nature Clinical Practice/Neurology* 2:679-689 (2006))。この取り込みと変換はエネルギーを必要とし、1個のグルタミン酸を取り込むのに2個のATP分子が必要とされる。過剰な興奮性伝達物質が興奮毒性および神経変性を誘発し得るので、シナプスでのグルタミン酸レベルの調節は重要である。

10

【0131】

しかしながら、反応性アストログリオーシス中にアストロサイトは突起を引き戻し、もはやシナプスを支えないか、または過剰なグルタミン酸を取り込まないことがある。従って、アストロサイトにおけるグルコース代謝、特に、毛細血管からのグルコースの取り込みは低減することがある。反応性アストロサイトはグルタミン酸受容体と、関連する解糖およびグルコース輸送をダウンレギュレートし、これはFDG-PETシグナルの低下として検出することができる。反応性アストログリオーシスは神経炎症性疾患および神経変性疾患の大きな病理学的特徴である。増え続ける証拠は、反応性アストログリオーシスが正常なアストロサイト機能の消失または異常活性の獲得を介してCNS障害において主な役割、または寄与する役割を果たす可能性を示唆している。多くのCNS疾患における中心的な役割を考えると、疾患進行を効果的に遅らせるか、または逆転させるために、正常なアストロサイト機能を回復させる新たな分子標的を特定し、厳しく試験することが大いに必要とされている。アストロサイトがCNS疾患に影響を及ぼし得る、可能性のある、いくつかの経路がある。

20

【0132】

アストロサイトおよびオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)の支持

多発性硬化症などの神経炎症性疾患で起こる脱髄は、オリゴデンドロサイト系列を含む細胞の著しい破壊と消失に関連している(Ozawa K, et al. *Brain* 117:1311-1322 (1994))。OPCが成熟した有髄化オリゴデンドロサイトに完全に分化できないことが一因で、内因性の再有髄化機構が回復相の間に働かなくなる(Wolswijk G. *Brain* 123:105-115 (2000))。他の実験的に誘導された脱髄モデルから得られたデータから、回復相の間の再有髄化には、生き残っている成熟したオリゴデンドロサイトとは対照的に、新たに成熟しているOPCが必要なことが分かっている(Levine JM, Reynolds R. *Exp Neurol.* 160:333-347 (1999))。アストロサイトはオリゴデンドロサイト系列の機能および生存の支持に重大な役割を果たすことが示されている。例えば、Talbotと同僚らは、臭化エチジウムによって誘導された脱髄病変部において、Nkx2.2+/Olig2+ OPCがオリゴデンドロサイトに完全に分化し、再有髄化するためにはアストロサイトが必要なことを示した(Talbot, J F, et al., *Exp Neurol.* 192:11-24 (2005))。AraiおよびLoは、アストロサイトを酸化ストレス増加から保護するOPCに、アストロサイトが可溶性栄養因子支持を提供することをインビトロで証明した(Arai, K. and Lo, E. H. *J. Neurosci. Res.* 88: 758-763 (2010))。他の人たちは、実験的自己免疫性脳脊髄炎、実験的視神経炎、および脊髄損傷の状況でのアストロサイト活性化の障害が再有髄化プロファイルおよび機能的転帰尺度の改善につながることを示している(Brambilla R, et al., *J Immunol* 182:2628-2640 (2009); Brambilla R, et al., *J Neuroinflammation* 9:213; Brambilla R, et al, *J Exp Med* 202:145-156 (2005))。

30

40

【0133】

アストロサイトがOPCの生存および機能の促進において果たす役割を考えると、SEMA4Dを発現するOPCとSEMA4D受容体を発現するアストロサイトが隣接することは、疾患に関連するアストロサイト活性化と、プレキシン-B受容体およびSEMA4Dシグナル伝達に関連するアップレギュレーションがOPC機能に影響を及ぼし得ることを示唆している。

50

【0134】

アストロサイトおよびニューロン支持

蓄積し続ける証拠は、アストロサイトが、グルタミン酸、プリン(ATPおよびアデノシン)、GABA、およびD-セリンを含む、シナプスにおいて活性のある分子の調節された放出を通じてシナプス伝達において役割を果たすことを示している(Halassa MM et al., *Trends Mol Med* 13:54-63 (2007); Nedergaard M et al. *Trends Neurosci* 26:523-530 (2003))によって概説される)。このようなグリオトランスミッターの放出はニューロンシナプス活動の変化にตอบสนองして起こり、アストロサイトカルシウムシグナル伝達の増加によって反映されるようにアストロサイト興奮性を伴い、ニューロン興奮性を変えることができる(同上)。アストロサイトは、グリオトランスミッター放出を介してシナプス活動に直接影響を及ぼすことに加えて、増殖因子および関連分子の放出を通じてシナプス機能に強力な、かつ長期の影響を及ぼす可能性をもつ(Barres BA *Neuron* 60:430-440 (2008))。

10

【0135】

アストロサイトおよび血液脳関門(BBB)の完全性

アストロサイトは、血液脳関門(BBB)の形成と、正しいニューロン機能にとって重大な意味を持つホメオスタシスプロセスであるBBB通過輸送の調節において必要不可欠な役割を果たしている。BBBは、周皮細胞、アストロサイト、および内皮細胞で構成される分化した神経血管系の高度に複雑な脳内皮構造である。BBBの欠陥は、髄膜炎、脳浮腫、てんかん、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、および多発性硬化症(MS)を含む多くの神経変性疾患に結び付けられてきた。(Zlokovic BV *Nat Rev Neurosci*. 12:723-738 (2011))によって概説される。

20

【0136】

アストロサイトは、特定の細胞タイプと相互作用するユニークな細胞機構および膜成分で構成される特殊な膜突起を広げるという点で「分極した」細胞である。例えば、脳微小血管または軟膜に近いアストロサイト突起は、高密度の水チャネルであるアクアポリン4(Aqp4)によって特徴付けられる(Neely JD, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 98:14108-14113 (2001); Amiry-Moghaddam M, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 100:2106-2111 (2003))。対照的に、シナプス領域に向いているアストロサイト突起はグルタミン酸輸送体が豊富にあるのに対して、Aqp4密度は比較的少ない(Nielsen S et al., (1997) *J Neurosci* 17:171-180 (1997); Chaudhry FA et al., *Neuron* 15:711-720 (1995))。アストロサイトの分極は、神経変性を受けている脳では破壊されている。例えば、アルツハイマー病の状況においてAqp4染色強度は、かなりのアミロイド斑量(amyloid plaque burden)のある領域では大幅に減少する。実際に、Yangと同僚らは、tg-ArcSwe ADマウスにおけるアミロイド病変の蓄積がアストロサイト分極の消失と時間的および空間的に結び付けられていることを示した(Yang JL, et al., *J Alzheimer's Dis.* 27:711-22 (2011))。

30

【0137】

アストロサイト活性化および反応性アストログリオシスの促進におけるSEMA4Dシグナル伝達の役割。SEMA4D受容体発現とアストロサイト活性化マーカーGFAPの関連を考えると、SEMA4Dシグナル伝達はアストロサイト活性化を増強し、それによって疾患状態の間に「フィードフォワード」機構を提供できるという可能性が存在する。例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第9249227号を参照されたい。

40

【0138】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体処置効力の早期指標としての脳領域におけるグルコース取り込み増加

【0139】

本開示は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体処置が、対象において神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害を処置するのに有効な可能性が高いかどうかを決定するための早期バイオマーカー試験を提供する。この試験は、患者における脳グルコース取り込みのベースラインレベルを、例えば、¹⁸F-フルオロデオキシグルコースポジトロン放出断層

50

撮影(FDG-PET)イメージングによって測定する工程、1つまたは複数の初回用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体を対象に投与する工程、次いで、対象脳におけるグルコース取り込みを再測定する工程を伴う。グルコース取り込みを、例えば、FDG-PETを介して再測定することでベースライン測定と比較して増加したことが分かった場合、例えば、本明細書の他の箇所で説明されるような疾患病変における反応性アストロサイトの蓄積による、脳グルコース取り込みの歴史的欠陥と本明細書において呼ばれる時もある蓄積された欠陥に苦しんでいる患者は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体を用いた療法に応答する。このことから、グルコース取り込みの欠陥は、SEMA4Dアンタゴニストによって逆転可能な発症機構に関連すると分かるだろう。グルコース取り込みの欠陥は、処置開始前の数週間、数ヶ月、または数年の期間にわたって成長してきた可能性がある。FDG-PETシグナルの増加が観察されなかったら、患者には脳グルコース取り込みの欠陥がないか、またはこの疾患において、このような欠陥の発症基盤がないために患者はSEMA4Dアンタゴニスト抗体療法に応答しないと結論を出すことができる、あるいは患者はSEMA4Dアンタゴニスト療法によって逆転できないと結論を下すことができる。どちらにしても、次に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体による処置を調整することができるか、または中断することができるだろう。

【0140】

ある特定の局面において、本開示は、セマフォリン4D(SEMA4D)アンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体が、定義された、または特定の神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害の処置に有効かどうかを決定するための方法であって、神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に有効量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体を投与する工程;SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の投与を継続する工程;あるいはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合または減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の投与を中断または調整する工程を含む、方法を提供する。

【0141】

ある特定の局面では、脳グルコース取り込み測定は、例えば、臨床検査室によって、医療提供者の明確な指揮および管理の下で行うことができる。ある特定の局面では、医療提供者は、グルコース取り込み測定が行われるように命じることができる。ある特定の局面では、臨床検査室が脳グルコース取り込み測定を行うことができ、次いで、医療提供者に対象または患者の最良の処置を指示するか、または医療提供者に対象または患者に最良の処置を知らせることができる。例えば、前記方法は、例えば、臨床検査室によって、神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがあると示された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程;次いで、医療提供者による、対象へのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の投与後に、対象の脳におけるグルコース取り込みのレベルを再測定する工程;次いで、ベースラインを超える脳グルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の投与を継続するように医療提供者に指示する工程;あるいはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合または減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の投与を中断するように医療提供者に指示する工程を含んでもよい。ある特定の局面では、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の投与および対象の脳におけるグルコース取り込みの測定は、同じ人または施設によって行うことができる。ある特定の局面では、医療給付提供者が、SEMA4Dアンタゴニスト抗体を用いた、さらなる処置の支払いを承認する前に、本明細書において提供される方法を命じることができる。

【 0 1 4 2 】

当業者に理解されるように、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の「有効用量」は、1人1人の対象または患者の間で異なる場合がある。本開示は、対象個人の有効用量を決定する方法をさらに提供する。対象個人の脳におけるグルコース取り込みの変化を測定することで、医療提供者は、ある特定の対象にとって最も有効な用量を見つけるために、本明細書において提供される方法を用いて投薬を調整することができる。例えば、SEMA4Dアンタゴニスト抗体のある特定の投与後に、ベースラインを超えるグルコース取り込みの変化が認められなかったら、またはごくわずかな変化しか認められなかったら、抗体の投与量を増やし、その後に、対象の脳におけるグルコース取り込みを再測定することができる。次いで、変化が認められたら、医療提供者は、その投与量で対象の処置を継続することができる。ある特定の局面では、ある特定の対象または患者にとって最適なSEMA4Dアンタゴニスト抗体投与量を「微調整する(fine-tune)」ためにグルコース取り込みを複数回測定することができる。しかしながら、SEMA4Dアンタゴニスト処置による逆転をうけやすい可能性がある、歴史的欠陥または現代的欠陥(contemporary deficit)が蓄積するのに十分な時間の余裕があるように注意しなければならない。これは、処置の再開を、数ヶ月から、非常にゆっくりと進行する疾患では数年遅らせることで、関心対象の各疾患について確立することができる。

10

【 0 1 4 3 】

さらに、本開示は、神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害を有するか、有すると疑われるか、もしくは発症するリスクがある対象を処置するための方法であって、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体を、神経変性もしくは神経炎症性の疾患、障害、もしくは傷害を有するか、有すると疑われるか、または発症するリスクがある対象に投与する工程;例えば、FDG-PETによって、投与前に測定された対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルと比べて対象の脳におけるグルコース取り込みレベルを測定する工程;およびベースラインを超えるグルコース取り込みの増加が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の投与を継続する工程;あるいはベースラインと比べてグルコース取り込みの変化が検出されなかった場合または減少が検出された場合に、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の投与を中断または調整する工程を含む、方法を提供する。さらに、処置方法は、対象の脳におけるグルコース取り込みのベースラインレベルを測定する工程を含んでもよく、または一部の局面では、このようなベースライン測定は以前に実施されていてもよい。

20

30

【 0 1 4 4 】

上記のように、さらに、処置方法は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の投薬の調整後に、対象の脳におけるグルコース取り込みの追加測定によって「微調整」ことができる。さらに、処置のグルコース取り込み測定は、例えば、臨床検査室によって、医療提供者の明確な指揮および管理の下で行うことができる。ある特定の局面において、医療提供者は、グルコース取り込み測定が処置レジメンの一環として行われるように命じることができる。ある特定の局面では、臨床検査室が脳グルコース取り込み測定を行うことができ、次いで、医療提供者に対象または患者の処置を指示するか、または医療提供者に対象または患者の処置を知らせることができる。ある特定の局面では、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の投与および対象の脳におけるグルコース取り込みの測定は同じ人または施設によって行うことができる。ある特定の局面では、医療給付提供者が、SEMA4Dアンタゴニスト抗体を用いた、さらなる処置の支払いを承認する前に、本明細書において提供される方法を命じることができる。

40

【 0 1 4 5 】

ある特定の局面において、本明細書において提供される方法において使用するためのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体は、SEMA4Dと、その受容体、例えば、プレキシシン-B1、プレキシシン-B2、またはCD72との相互作用を阻害することができる。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、

50

変種、もしくは誘導体はSEMA4Dを介したプレキシシン-B1シグナル伝達を阻害することができる。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体はSEMA4Dアンタゴニスト抗体VX15に関連する。例えば、ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体は、VX15、すなわち、アミノ酸配列SEQ ID NO:1を含む可変重鎖領域(VH)およびアミノ酸配列SEQ ID NO:5を含む可変軽鎖領域(VL)を含む参照抗体がSEMA4Dと結合しないように競合阻害するか、あるいはVX15と同じエピトープに結合することができる。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体は、3つの相補性決定領域(CDR) HCDR1、HCDR2、およびHCDR3があるVHと、3つのCDR LCDR1、LCDR2、およびLCDR3があるVLを有し、かつCDRは、CDRの1つまたは複数にある少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、または6個の保存的1アミノ酸置換を除いて、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体は、3つの相補性決定領域(CDR) HCDR1、HCDR2、およびHCDR3があるVHと、3つのCDR LCDR1、LCDR2、およびLCDR3があるVLを有し、かつCDRは、それぞれ、アミノ酸配列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、およびSEQ ID NO:8を含む。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体のVHは、SEQ ID NO:1と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一のアミノ酸配列を有し、SEMA4Dアンタゴニスト抗体のVLは、SEQ ID NO:5と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一のアミノ酸配列を有する。またはVHは、SEQ ID NO:9と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一のアミノ酸配列を有し、VLは、SEQ ID NO:10と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一のアミノ酸配列を有する。ある特定の局面において、SEMA4Dアンタゴニスト抗体のVHはアミノ酸配列SEQ ID NO:1を有し、SEMA4Dアンタゴニスト抗体のVLはアミノ酸配列SEQ ID NO:5を有する。または、SEMA4Dアンタゴニスト抗体のVHはアミノ酸配列SEQ ID NO:9を有し、SEMA4Dアンタゴニスト抗体のVLはアミノ酸配列SEQ ID NO:10を有する。

【0146】

本明細書において提供される方法に従って、第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体を投与することができ、その後、さらなる用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体を、例えば、少なくとも1週間に1回、少なくとも2週間に1回、少なくとも3週間に1回、少なくとも1ヶ月に1回、または少なくとも2ヶ月に1回など投与することができる。処置が、本明細書において提供される方法に従って有効なことが判明したら、SEMA4D抗体の投与を、必要とされるだけ長く、場合によっては、対象もしくは患者の一生涯を通じて、または他の場合では、対象もしくは患者の神経炎症性もしくは神経変性の疾患、障害、または傷害が管理下になるまで、治癒するまで、もしくは症状が寛解するまで不連続の期間にわたって継続することができる。

【0147】

本明細書において提供される方法に従って、対象の脳におけるグルコース取り込みのベースライン測定は、典型的には、第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体の直前に測定されるが、ある特定の場では、もっと早く行われてもよく、ある特定の場では、第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体の直後に行われてもよい。投与量の調整が評価されている方法では、第1の用量の後、疾患進行速度に応じて数ヶ月から数年としばらくしてから新たな「ベースライン」を測定することができる。ベースライン測定と比べた、SEMA4Dアンタゴニスト抗体による有効な処置のマーカーであるグルコース取り込みの蓄積された欠陥または「歴史的」欠陥の回復は、第1の用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体の後、急速に現れるか、または利用可能な技術、例えば、FDG-PETを用いて観察可能になるのに一定期間、すなわち、複数用量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体を要することがある。従

って、ベースラインと比べた対象の脳におけるグルコース取り込みの再測定は、例えば、第1の用量の少なくとも1週間後に、第1の用量の少なくとも2週間後に、第1の用量の少なくとも1ヶ月後に、第1の用量の少なくとも2ヶ月後に、第1の用量の少なくとも3ヶ月後に、第1の用量の少なくとも4ヶ月後に、第1の用量の少なくとも5ヶ月後に、第1の用量の少なくとも6ヶ月後に、さらにそれより遅く、またはその任意の組み合わせで行われてもよい。

【0148】

ある特定の局面において、本明細書において提供される方法を受けている患者または対象は、哺乳動物対象、例えば、げっ歯類、非ヒト霊長類、またはヒト対象である。

【0149】

本明細書において提供される方法に従ってSEMA4Dアンタゴニスト抗体の投与から利益を得る可能性がある、神経変性または神経炎症性の疾患、障害、または傷害は、例えば、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)、多発性硬化症、(MS)、てんかん、髄膜炎、脳浮腫、脊髄損傷、外傷性脳損傷、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、またはその組み合わせでもよい。

【0150】

ある特定の局面において、疾患は、本明細書の他の箇所に記載のようにハンチントン病(HD)である。ある特定の局面において、対象は、HDの家族歴または遺伝子検査により、HDを発症するリスクがある。例えば、検査により、対象のHTT遺伝子は36個以上のCAG反復を含むことが分かる。本明細書において提供される方法の利益は、このような対象が、多くの場合、HDの外面的な症状を示さないが、はっきりとリスクがあることである。実施例に示したように、早期処置は、もっと後の処置を上回る利益を提供することができ、このような個体が外面的な症状を示すよりずっと前に、本明細書において提供される方法に従うSEMA4Dアンタゴニスト抗体による処置から利益を得る可能性があるかどうか評価することができる。ある特定の局面において、対象は、例えば、軽度運動機能障害、軽度認知障害、または軽度神経精神医学的特徴により、HDを有すると疑われる。このような軽度機能不全を決定するための検査は当業者に周知であり、文献において、例えば、Bates, GP, et al., Nature Reviews/Disease Primers 1:1-21 (2015)において利用可能である。ある特定の局面において、対象は、例えば、統一ハンチントン病評価スケールスコア(UHDRS)の上昇、ハンチントン病認知機能評価バッテリー(HD-CAB)スコア、定量的運動機能評価、またはその組み合わせの増加により、HDを有すると既に診断されている。HDのリスクがあると分かっている対象において、対象は、HDの前駆症状期、HDの初期前駆期、HDの後期前駆期にあってもよく、診断後は、HDの初期顕性期、HDの中期顕性期、またはHDの進行顕性期にあってもよい。HDの様々な段階の徴候および症状は、例えば、Bates, GP, et al., Nature Reviews/Disease Primers 1:1-21 (2015)で見られる。

【0151】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体を用いた処置方法

本開示の診断方法は、神経炎症性もしくは神経変性の疾患、障害、もしくは傷害を有する対象を処置するための、または対象がSEMA4Dアンタゴニスト抗体による処置から利益を得るかどうか評価するための、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の抗原結合断片、変種、および誘導体を含むSEMA4Dアンタゴニスト抗体の使用に関する。以下の議論はSEMA4Dアンタゴニスト抗体の投与について言及しているが、本明細書に記載の方法はまた、本開示のSEMA4Dアンタゴニスト抗体の望ましい特性を保持している、例えば、SEMA4D、例えば、ヒトSEMA4D、マウスSEMA4D、またはヒトSEMA4DとマウスSEMA4Dに特異的に結合することができる、SEMA4D中和活性を有することができる、ならびに/またはSEMA4Dと、その受容体、例えば、プレキシシン-B1との相互作用をブロックすることができる、SEMA4Dアンタゴニスト抗体の抗原結合断片、変種、および誘導体、または他の生物製剤もしくは低分子にも適用することができる。

【0152】

一局面において、本開示は、神経炎症性もしくは神経変性の疾患、障害、もしくは傷害を有するか、有すると疑われるか、もしくはこれを発症するリスクを有する患者への、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその抗原結合断片、または本明細書に記載のようにSEMA4Dに結合し、中和する他の生物製剤もしくは低分子の投与を提供する。別の局面において、処置はまた、神経炎症性もしくは神経変性の疾患、障害、もしくは傷害を有するか、有すると疑われるか、もしくはこれを発症するリスクを有する患者への、SEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその抗原結合断片を含む薬学的組成物の投与を含むことも意図される。

【0153】

本明細書に記載のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその結合断片は、様々な神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害の処置に有用である。一部の局面において、処置は、前記の疾患、障害、または傷害に関連する症状の改善を誘導することが意図される。他の態様において、処置は、症状発現の増加を低減する、遅延させる、または止めることが意図される。他の局面において、処置は、症状発現を阻害する、例えば、抑制する、遅延させる、阻止する、止める、または逆転させることと意図される。他の局面において、処置は、前記の障害に関連する症状の1つまたは複数を、ある程度まで緩和することが意図される。これらの状況において、症状は、例えば、神経精神医学的症状、認知症状、および/または運動機能障害でもよい。他の局面において、処置は罹患率および死亡率を下げることを意図される。他の局面において、処置は生活の質を改善することが意図される。

【0154】

一局面において、本開示は、障害に関連する症状を改善するための、医用薬剤としてのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の使用、特に、様々な神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害の処置において使用するためのSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の使用に関する。

【0155】

本開示の方法によれば、少なくとも1種類のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体、あるいは本明細書の他の箇所で定義されるような他の生物製剤または低分子が、神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害に関するプラスの治療応答を促進するのに使用することができる。神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害に関する「プラスの治療応答」は、障害に関連する症状の改善を含むことが意図される。このようなプラスの治療応答は投与経路に限定されず、ドナー、ドナー組織(例えば、臓器灌流)、宿主、その任意の組み合わせなどへの投与を含んでもよい。特に、本明細書において提供される方法は、患者における神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害の進行を阻害する、阻止する、低減する、軽減する、または弱めることに向けられる。従って、例えば、障害の改善は、臨床的に観察可能な症状が無いこと、臨床的に観察可能な症状の発生率が減少すること、または臨床的に観察可能な症状が変化することと特徴付けることができる。

【0156】

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体、あるいは他の生物製剤または低分子は、神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害に対する少なくとも1以上の他の処置と併用することができ、さらなる療方は、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の療法の前に、その間に、またはその後投与される。従って、併用療方が、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の投与と、別の治療剤の投与の組み合わせを含む場合、本開示の方法は、別個の製剤または1種類の薬学的製剤を用いた同時投与と、同時に行われる投与、またはどちらかの順序での連続投与を含む。

【0157】

ある特定の局面において、神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害は、例

10

20

30

40

50

例えば、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、多発性硬化症、てんかん、髄膜炎、またはその組み合わせでもよい。前述の手順のいずれかの、ある特定の局面において、神経変性疾患はハンチントン病である。

【0158】

一部の局面において、医療提供者は有効量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体を含む療法を投与することができるか、または有効量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体を含む療法を投与するように別の医療提供者に指示することができる、対象は、神経炎症性もしくは神経変性の疾患、障害、もしくは傷害を有するか、有すると疑われるか、またはそれに罹患するリスクがある。医療提供者は、以下の活動を行うように：試料または画像を取得するように、試料または画像を処理するように、試料または画像を送信するように、試料または画像を受信するように、試料または画像を転送するように、試料または画像を分析または測定するように、試料または画像を定量するように、試料または画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を提供するように、試料または画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を受信するように、1つまたは複数の試料または画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を比較/スコア付けするように、1つまたは複数の試料からの比較/スコアを提供するように、1つまたは複数の試料または画像からの比較/スコアを取得するように、療法、例えば、有効量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体を投与するように、療法の投与を開始するように、療法の投与を中止するように、療法の投与を継続するように、療法の投与を一時中断するように、投与された治療剤の量を増加させるように、投与された治療剤の量を減少させるように、ある量の治療剤の投与を継続するように、治療剤の投与の頻度を増加させるように、治療剤の投与の頻度を減少させるように、治療剤の同じ投薬頻度を維持するように、療法または治療剤を少なくとも別の療法または治療剤と取り替えるように、療法または治療剤を少なくとも別の療法またはさらなる治療剤と組み合わせるように実行することができるか、または別の医療提供者もしくは患者に指示することができる。

【0159】

一部の局面において、医療給付提供者は、例えば、イメージングの実施、試料もしくは画像の収集、試料もしくは画像の処理、試料もしくは画像の提出、試料もしくは画像の受け取り、試料もしくは画像の転送、試料もしくは画像の分析もしくは測定、試料もしくは画像の定量、試料もしくは画像を分析/測定/定量した後に得られた結果の提供、試料もしくは画像を分析/測定/定量した後に得られた結果の転送、1つもしくは複数の試料もしくは画像を分析/測定/定量した後に得られた結果の比較/スコアリング、1つもしくは複数の試料もしくは画像からの比較/スコアの転送、療法もしくは治療剤の投与、療法もしくは治療剤の投与の開始、療法もしくは治療剤の投与の中止、療法もしくは治療剤の投与の継続、療法もしくは治療剤の投与の一時中断、投与された治療剤の量の増加、投与された治療剤の量の減少、ある量の治療剤の投与の継続、治療剤の投与の頻度の増加、治療剤の投与の頻度の減少、治療剤の同じ投薬頻度の維持、療法もしくは治療剤と少なくとも別の療法もしくは治療剤との取り替え、または療法もしくは治療剤と少なくとも別の療法もしくはさらなる治療剤との組み合わせを承認または否認することができる。

【0160】

さらに、医療給付提供者は、例えば、療法の処方承認または否認、療法の範囲の承認または否認、療法の費用の払い戻しの承認または否認、療法の適格性の決定または否認などを行うことができる。

【0161】

一部の局面において、臨床検査室は、例えば、試料または画像を収集または取得することができる、試料または画像を処理することができる、試料または画像を送信することができる、試料または画像を受信することができる、試料または画像を転送することができる、試料または画像を分析または測定することができる、試料または画像を定量することができる、試料または画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を提供することができる、試料または画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を受信することができる、1

10

20

30

40

50

つまたは複数の試料または画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を比較/スコア付けすることができる、1つまたは複数の試料または画像からの比較/スコアを提供することができる、1つもしくは複数の試料もしくは画像または他の関連する活動からの比較/スコアを取得することができる。

【0162】

ある特定の局面では、前述のどの手順も、対象に神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害があるかどうかを決定するのに使用することができ、この場合、グルコース取り込みの変化が、SEMA4Dアンタゴニストによる処置の影響を受ける発症要因になり得る。

【0163】

一部の局面において、医療提供者、臨床検査室、または他の実体は、例えば、画像を収集または取得する、画像を処理する、画像を送信する、画像を受信する画像を転送する、画像を分析または測定する、画像を定量する、画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を提供する、画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を受信する、1つまたは複数の画像を分析/測定/定量した後に得られた結果を比較/スコア付けする、1つまたは複数の画像からの比較/スコアを提供する、1つもしくは複数の画像または他の関連する活動からの比較/スコアを取得することができる。このような局面において使用することができる画像には、血管造影、超音波、コンピュータ断層撮影(CT)、磁気共鳴画像法(MRI)、ポジトロン放出断層撮影(PET)、例えば、FDG-PET、光干渉断層撮影(OCT)、近赤外線分光法(NIRS)、およびNIR蛍光によって得られる画像が含まれるが、これに限定されない。ある特定の態様では、文献に記載されているイメージング技法を使用することができる(Tardif et al. Circ Cardiovasc Imaging 4:319-333 (2011))。

【0164】

薬学的組成物および投与方法

SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体を調製する方法、およびこれらを必要とする対象に投与方法は当業者に周知であるか、または当業者によって容易に決定される。SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の投与経路は、例えば、経口経路、吸入による非経口経路、または局所経路でもよい。本明細書で使用する非経口という用語は、例えば、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、または腔投与を含む。これらの全ての形の投与がはっきりと本開示の範囲内だと意図されるが、投与の形の一例は注射用溶液、特に、静脈内または動脈内の注射用または点滴用の溶液であろう。注射に適切な薬学的組成物は、緩衝液(例えば、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはクエン酸緩衝液)、界面活性剤(例えば、ポリソルベート)、任意で、安定剤(例えば、ヒトアルブミン)などを含んでもよい。しかしながら、本明細書における開示と適合した他の方法では、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体を有害細胞集団の部位に直接送達し、それによって、治療剤への罹患組織の曝露を高めることができる。

【0165】

本明細書において議論されるように、神経炎症性または神経変性の疾患、障害、または傷害をインビボで処置するために、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、薬学的に有効な量で投与することができる。これに関して、開示されるSEMA4Dアンタゴニスト抗体は、投与を容易にし、活性薬剤の安定性を促進するように処方できることが理解される。ある特定の態様において、本開示による薬学的組成物は、薬学的に許容される、無毒で、無菌の担体、例えば、生理食塩水、無毒の緩衝液、防腐剤などを含む。本願の目的のために、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の薬学的に有効な量とは、標的と効果的に結合し、利益を得るのに十分な量、例えば、神経変性障害に関連する症状を改善するのに十分な量を意味するとみなされるものとする。本明細書において提供される診断方法を用いると、当業者は、任意の対象または患者1人1人についてSEMA4Dアンタゴニスト抗体もしくはその断片の有効量を決定する、および/または「微調整する」ことが可能になる。

【0166】

本開示において用いられる薬学的組成物は、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂を含む、薬学的に許容される担体を含む。

10

【0167】

非経口投与用の調製物には、無菌の水溶液または非水溶液、懸濁液、およびエマルジョンが含まれる。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えば、オリーブ油、および注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルである。水性担体には、例えば、食塩水および緩衝化培地を含む、水、アルコール溶液/水溶液、エマルジョン、または懸濁液が含まれる。本開示において、薬学的に許容される担体には、0.01~0.1M、例えば、約0.05Mのリン酸緩衝液または0.8%食塩水が含まれるが、これに限定されない。他の一般的な非経口ビヒクルには、リン酸ナトリウム溶液、リンガー液デキストロース(Ringer's dextrose)、デキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸加リンガー液、または不揮発性油が含まれる。静脈内ビヒクルには、体液補充薬および栄養分補充薬、電解質補充薬、例えば、リンガー液デキストロースをベースとするものなどが含まれる。防腐剤および他の添加剤、例えば、殺菌剤、抗酸化物質、キレート剤、および希ガスなども存在してよい。

20

【0168】

さらに具体的には、注射使用に適した薬学的組成物には、滅菌した水溶液(水溶性の場合)または分散液、および滅菌した注射液または分散液を即時調製するための滅菌散剤が含まれる。このような場合、組成物は滅菌されていなければならない、容易な注射可能性(syringability)が存在する程度まで液状であるべきである。これは製造および保管の条件下で安定でなければならない、細菌および菌類などの微生物の汚染作用を防ぐように保存することができる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、ならびにその適切な混合物を含有する溶媒または分散媒でもよい。例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、分散液の場合では必要とされる粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって適切な流動性を維持することができる。本明細書において開示される治療方法において使用するのに適した製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 16th ed.(1980)に記載されている。

30

【0169】

微生物の活動は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって阻止することができる。多くの場合、等張性薬剤、例えば、糖、多価アルコール、例えば、マンニトール、ソルビトール、または塩化ナトリウムを含めることができる。注射用組成物の長期吸収は、吸収遅延剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物に含めることによって可能になる。

40

【0170】

どのような場合でも、必要とされる量の活性化化合物(例えば、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体単独、または他の活性薬剤との組み合わせ)を、必要に応じて本明細書において列挙された成分の1つまたは組み合わせと共に適切な溶媒に溶解して組み込み、その後ろ濾過滅菌することによって、滅菌注射液を調製することができる。一般的に、分散液は、活性化化合物を、基本分散媒および前記で列挙された成分に由来する必要とされる他の成分を含有する無菌ビヒクルに組込むことによって

50

調製される。滅菌注射液を調製するための滅菌散剤の場合、調製方法は真空乾燥および凍結乾燥を含む。真空乾燥および凍結乾燥によって、活性成分と任意のさらなる望ましい成分の予め濾過滅菌された溶液から、活性成分と任意のさらなる望ましい成分の散剤が得られる。注射用の調製物は加工され、アンプル、バック、瓶、注射器、またはバイアルなどの容器に入れられ、当技術分野において公知の方法に従って無菌条件下で密封される。さらに、調製物はキットの形で包装および販売することができる。このような製造物品には、関連した組成物が、疾患もしくは障害に罹患している、または疾患もしくは障害の素因のある対象の処置に有用なことを示すラベルまたは添付文書があってもよい。

【0171】

非経口製剤は単一ボラス量でもよく、注入液でもよく、または負荷ボラス量の後に維持量が続いてよい。これらの組成物は、特定の決まった間隔で、または変化する間隔で、例えば、1日に1回、または「必要に応じて」投与されてもよい。

【0172】

本開示において用いられる、ある特定の薬学的組成物は、例えば、カプセル、錠剤、水性懸濁液、または溶液を含む許容可能な剤形にして経口投与することができる。ある特定の薬学的組成物はまた鼻用エアゾール剤または吸入によって投与することもできる。このような組成物は、ベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを高める吸収促進剤、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて食塩水に溶解した溶液として調製することができる。

【0173】

1つの剤形を生成するために担体材料と組み合わせられる、SEMA4Dアンタゴニスト抗体、またはその断片、変種、もしくは誘導体の量は、処置される宿主および特定の投与方法に応じて異なり、本明細書において提供される方法に従って決定することができる。前記組成物は、単回投与、複数回投与として、または注入中に所定の期間にわたって投与することができる。望ましい最適の応答(例えば、治療応答または予防応答)が得られるように投与計画も調整することができる。

【0174】

本開示の範囲に合わせて、上述の処置方法に従って、治療効果を生じるのに十分な量のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体をヒトまたは他の動物に投与することができる。SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体は、公知の技法に従って、本開示の抗体と従来の薬学的に許容される担体または希釈剤とを組み合わせることによって調製された従来の剤形にして、このようなヒトまたは他の動物に投与することができる。薬学的に許容される担体または希釈剤の形および特徴は、組み合わせられる活性成分の量、投与経路、および他の周知の変数によって決まることが当業者に認識される。さらに、当業者は、本開示のSEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその抗原結合断片、変種、もしくは誘導体の1つまたは複数の種を含むカクテルを使用できることを理解する。

【0175】

投与しようとする、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその結合断片、変種、もしくは誘導体の量は、本開示に従って当業者によって容易に求められる。投与方法、ならびにSEMA4Dアンタゴニスト抗体、その抗原結合断片、変種、または誘導体のそれぞれの量に影響を及ぼす要因には、疾患の重篤度、病歴、ならびに療法を受けている個体の年齢、身長、体重、健康状態、および身体状態が含まれるが、これに限定されない。同様に、投与しようとする、SEMA4Dアンタゴニスト抗体またはその断片、変種、もしくは誘導体の量は、投与方法、および対象がこの薬剤の単回投与または複数回投与を受けるかどうかによって左右される。

【0176】

本開示の実施では、特に定めのない限り、当業者の技術の範囲内にある、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組換えDNA、および免疫学の従来法を用いる。このような技法は文献において十分に説明されている。例えば、Sa

10

20

30

40

50

mbrook et al., ed. (1989) *Molecular Cloning A Laboratory Manual* (2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook et al., ed. (1992) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) *DNA Cloning*, Volumes I and II; Gait, ed. (1984) *Oligonucleotide Synthesis*; Mullis et al. 米国特許第4,683,195号; Hames and Higgins, eds. (1984) *Nucleic Acid Hybridization*; Hames and Higgins, eds. (1984) *Transcription And Translation*; Freshney (1987) *Culture Of Animal Cells* (Alan R. Liss, Inc.); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986); Perbal (1984) *A Practical Guide To Molecular Cloning*; the treatise, *Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells*, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu et al., eds., *Methods In Enzymology*, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) *Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology* (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) *Handbook Of Experimental Immunology*, Volumes I-IV; *Manipulating the Mouse Embryo*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986);および Ausubel et al. (1989) *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.)を参照されたい。

【 0 1 7 7 】

抗体工学の一般原則は、Borrebaeck, ed. (1995) *Antibody Engineering* (2nd ed.; Oxford Univ. Press)に示されている。タンパク質工学の一般原則は、Rickwood et al., eds. (1995) *Protein Engineering, A Practical Approach* (IRL Press at Oxford Univ. Press, Oxford, Eng.)に示されている。抗体および抗体-ハプテン結合の一般原則は、Nisonoff (1984) *Molecular Immunology* (2nd ed.; Sinauer Associates, Sunderland, Mass.);および Steward (1984) *Antibodies, Their Structure and Function* (Chapman and Hall, New York, N.Y.)に示されている。さらに、一般的には、*Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York; Stites et al., eds. (1994) *Basic and Clinical Immunology* (8th ed; Appleton & Lange, Norwalk, Conn.)および Mishell and Shiigi (eds) (1980) *Selected Methods in Cellular Immunology* (W.H. Freeman and Co., NY)に記載のように、当技術分野において公知であり、具体的に説明されていない免疫学における標準方法に従う。

【 0 1 7 8 】

免疫学の一般原理を示した標準的な参考図書には、*Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York; Klein (1982) J., *Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination* (John Wiley & Sons, NY); Kennett et al., eds. (1980) *Monoclonal Antibodies, Hybridoma: A New Dimension in Biological Analyses* (Plenum Press, NY); Campbell (1984) 「*Monoclonal Antibody Technology*」 in *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, ed. Burden et al., (Elsevier, Amsterdam); Goldsby et al., eds. (2000) *Kuby Immunology* (4th ed.; H. Freeman and & Co.); Roitt et al. (2001) *Immunology* (6th ed.; London: Mosby); Abbas et al. (2005) *Cellular and Molecular Immunology* (5th ed.; Elsevier Health Sciences Division); Kontermann and Dubel (2001) *Antibody Engineering* (Springer Verlag); Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Press); Lewin (2003) *Genes VIII* (Prentice Hall 2003); Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Press); Dieffenbach and Dveksler (2003) *PCR Primer* (Cold Spring Harbor Press)が含まれる。

【 0 1 7 9 】

上記で引用された全ての参考文献ならびに本明細書において引用された全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【 0 1 8 0 】

10

20

30

40

50

以下の実施例は例示として提供され、限定として提供されない。

【実施例】

【0181】

実施例1:臨床プロトコール

シグナル臨床試験のコホートAのプロトコールを図1に示した。後期前駆HD(200より大きなCAG-年齢産物(age product)スコア(CAPスコア)および2もしくは3の診断信頼レベル(Diagnostic Confidence Level)(DCL))または初期顕性HD(11以上の全機能(Total Functional Capacity)(TFC))に罹患している21才以上の36人をシグナルコホートAに登録した。登録された対象は全員、遺伝子検査も受けており、既知のCAG反復が36個以上であった。対象は全員、試験参加のためにインフォームド Consent が可能であり、かつインフォームド Consent に同意した。対象を無作為化し、17人の患者をVX15処置群に割り当て、19人の患者をプラセボ処置群に割り当てた。21人の前駆状態の対象および15人の初期顕性状態の対象を登録した。本試験に登録した患者の概要を表2に示した。

【0182】

(表2)患者データ

		合計	HD 状態	
			後期前駆 HD	初期顕性 HD
性別				
女性	N	22	15	7
	%	61.1	71.4	46.7
男性	N	14	6	8
	%	38.9	28.6	53.3
ヒスパニック				
いいえ	N	36	21	15
	%	100.0	100.0	100.0
白人				
はい	N	36	21	15
	%	100.0	100.0	100.0
黒人またはアフリカ系アメリカ人				
いいえ	N	36	21	15
	%	100.0	100.0	100.0

10

20

30

40

50

		合計	HD 状態	
			後期前駆 HD	初期顕性 HD
アジア人		36	21	15
いいえ	N			
	%	100.0	100.0	100.0
ハワイ先住民または他の太平洋諸島の住民		36	21	15
いいえ	N			
	%	100.0	100.0	100.0
アメリカ先住民またはアラスカ先住民		36	21	15
いいえ	N			
	%	100.0	100.0	100.0
他の人種		36	21	15
いいえ	N			
	%	100.0	100.0	100.0
年齢	N	36	21	15
	平均	46.78	42.57	52.67
	Std	12.68	12.68	10.41
	Min	22.00	22.00	32.00
	Max	68.00	64.00	68.00
発病年齢	N			15
	平均			49.93
	Std			11.36
	Min			31.54
	Max			63.81
発病からの年数	N			15
	平均			3.25
	Std			3.23
	Min			0.05
	Max			9.84

10

20

30

40

50

		合計	HD 状態	
			後期前駆 HD	初期顕性 HD
教育年数	N	36	21	15
	平均	14.44	14.05	15.00
	Std	2.21	1.80	2.65
	Min	9.00	12.00	9.00
	Max	20.00	18.00	20.00
モントリオール認知	N	36	21	15
	平均	26.61	26.95	26.13
	Std	1.82	1.80	1.81
	Min	23.00	23.00	23.00
	Max	30.00	30.00	28.00
TFC	N	36	21	15
	平均	12.03	12.29	11.67
	Std	0.88	0.85	0.82
	Min	11.00	11.00	11.00
	Max	13.00	13.00	13.00
機能評価	N	36	21	15
	平均	24.17	24.10	24.27
	Std	1.08	1.26	0.80
	Min	21.00	21.00	23.00
	Max	25.00	25.00	25.00
Q69:独立性(Independence)	N	36	21	15
	平均	93.89	96.19	90.67
	Std	6.67	6.10	6.23
	Min	80.00	80.00	80.00
	Max	100.00	100.00	100.00

10

20

30

40

		合計	HD 状態	
			後期前駆	初期顕性
			HD	HD
全運動(Total Motor)	N	36	21	15
	平均	14.72	10.43	20.73
	Std	8.95	4.07	10.50
	Min	4.00	4.00	10.00
	Max	47.00	20.00	47.00
問題行動評価	N	36	21	15
	平均	7.50	8.76	5.73
	Std	7.73	8.81	5.71
	Min	0.00	0.00	0.00
	Max	29.00	29.00	19.00
診断信頼レベル				
異常は50%～89%の確度でHD徴候である可能性がある	N	18	18	
	%	50.0	85.7	.
異常は90%～98%の確度でHD徴候である可能性が高い	N	3	3	.
	%	8.3	14.3	.
異常は、>99%の確度で疑いの余地なくHD徴候である	N	15	.	15
	%	41.7	.	100.0
アレル1(Labから)	N	36	21	15
	平均	42.56	43.00	41.93
	Std	2.96	3.13	2.69
	Min	38.00	38.00	38.00
	Max	52.00	52.00	49.00
アレル2(Labから)	N	36	21	15
	平均	18.39	17.29	19.93
	Std	3.65	2.70	4.30
	Min	9.00	9.00	15.00
	Max	30.00	23.00	30.00

10

20

30

40

50

		合計	HD 状態	
			後期前駆	初期顕性
			HD	HD
CAP (年齢*(アレル 1-33.66))	N	36	21	15
	平均	388.2		
		9	366.57	418.71
	Std	78.00	63.56	87.98
	Min	195.3		
		0	247.38	195.30
	Max	569.7		
		4	485.68	569.74

10

【 0 1 8 3 】

図1に示したように、コホートA対象をVX15またはプラセボで6ヶ月間処置し、次いで、対象全員を、VX15でさらに5ヶ月間処置し、その後に、3ヶ月間経過観察した。

20

【 0 1 8 4 】

コホートAの患者を20mg/kgのVX15(n=17)またはプラセボ(n=19)の6ヶ月間静脈内投薬で処置した。この試験部分を盲検化した。最初の6ヶ月の後、コホートAに登録した対象全員は試験を継続し、VX15/2503でさらに5ヶ月間の非盲検処置を行った。様々な試験群および処置のタイムラインを図2に示した。図2はまた、異なる処置レジメンと時間枠を表すために、下記で用いられる名称も示している。例えば、PV(7-0)は、最初の6ヶ月間、プラセボ(P)で処置し、次の5ヶ月間、VX15(V)で処置した群を示しており、試験開始時のベースラインである0回目の来診と、6ヶ月の終了時の7回目の来診との間(7-0)のMRI体積またはFDG-PETシグナルの変化に焦点を当てている。これは、他の全ての5ヶ月または6ヶ月VX15処置期間と比較するために用いた対照である。毎月の来診ごとに、患者を安全性、忍容性、および効力についてスクリーニングした。血液試料を全血清可溶性SEMA4D (sSEMA4D)について検査した。毎月の来診の間に効力評価を定期的に施した。これらはハンチントン病認知機能評価バッテリー(HD-CAB)と定量的運動機能(Q-Motor)バッテリーを含んだ。HD-CABは対照、HD前、および初期のHD対象を区別することができる。このバッテリーは疾患状態に対する感度が高く、有効サイズが大きく、信頼性が高く、精神測定および練習効果(practice effect)が良く特徴付けられている(Stout JC, et al., Mov Disord. 29:1281-1288 (2014)。HDの運動症状はQ-運動機能評価を用いて客観的に評価することができる。Q-運動機能バッテリーには、機能的に関係のある日常作業に関連する様々な運動作業の評価が含まれる(例えば、Tabrizi SJ, et al., Lancet Neurol. 8:791-801 (2009)を参照されたい)。ベースライン時、t=0において、および6ヶ月の処置の終了時にある7回目の毎月の来診(v7)と、11ヶ月の処置の終了時にある12回目の来診(v12)の間に、患者全員がMRIイメージングを受け、患者の一部がFDG-PETイメージングを受けた。MRIおよびFDG-PETシグナルが変化するかどうか複数の脳領域を分析した。MRIの一次脳関心領域(ROI)を表3および表4に示し、FDG-PETの一次脳関心領域(ROI)を表5に示した。適用可能な場合は、左半球および右半球を別々に測定し、これらの平均も計算した。

30

40

【 0 1 8 5 】

(表3)MRI皮質体積測定

50

先例 関心*	ROI
一次	中心前回
一次	縁上回
一次	上側頭回
一次	中側頭回
一次	吻側中前頭回
二次	尾側中前頭回
二次	弁蓋部
二次	三角部
二次	眼窩部
二次	下側頭回
二次	横側頭皮質
二次	上前頭回
二次	中心傍小葉
二次	中心後回
二次	楔前部皮質
二次	舌状回
二次	鳥距周囲(pericalcarine)皮質
二次	楔部皮質
二次	外側後頭皮質
二次	吻側前側帯状回皮質
二次	尾側前側帯状回皮質
二次	後帯状回皮質
二次	下頭頂
二次	上頭頂
二次	内側前頭眼窩

10

20

30

40

【 0 1 8 6 】

(表 4) MRI 体積測定

50

先例 関心*	ROI
一次	尾状核
一次	被殻
一次	全白質
二次	海馬
二次	扁桃体
二次	淡蒼球
二次	視床

* ハンチントン病の自然経過の先行研究に基づく
【 0 1 8 7 】
(表 5)FDG-PET取り込み測定のための脳ROI

10

20

30

40

50

皮質下FDG取り込み測定:	視床	10
	尾状核	
	被殻	
	淡蒼球	
	海馬	
	扁桃体	
	腹側間脳	
	脳幹	
	側脳室	
	下側脳室	
	第三脳室	
	第四脳室	
	第五脳室	
皮質FDG取り込み測定:	嗅内皮質	20
	紡錘状	
	下頭頂	
	下側頭	
	中側頭	
	海馬傍回	
	上前頭	
	上頭頂	
	上側頭	30
	側頭極	
全体FDG取り込み測定:	前脳実質	40
	頭蓋内体積	
	小脳白質	
	小脳灰白質	
	皮質白質	
	白質ハイポインテンシティ (White matter hypointensity)	

【 0 1 8 8 】

コホートA対象全員を6ヶ月間、盲検処置した後、コホートAの二重盲式部分の一次データの分析を完了した。コホートA対象全員が11ヶ月の処置を完了した後、イメージングデータの分析を完了した。

【 0 1 8 9 】

この処置は忍容性が良く、服薬率(compliance)が優れていた。安全性に関するシグナルは特定されなかった。

【 0 1 9 0 】

統計手法解析は治療企図(Intention To Treat)(ITT)の原則に従い、標準的な統計手法

、カテゴリーデータについてはフィッシャー直接確率法、カイ二乗、およびロジスティック回帰分析、連続データについては二標本t検定、共分散分析、およびMMRM(mixed-effect model with repeated measures)を使用した。

【0191】

コホートAのMRI結果を図3～6に示した。これらの結果は、下記で詳述するように、VX15処置対象およびプラセボ処置対象における比較可能な長さの異なる時点間での、異なる脳ROIのMRI検出体積変化の平均を示す。MRI体積を、当業者がよく知っている方法で求めた時に mm^3 で表した。最初の6ヶ月のプラセボ処置、PV(7-0)の間で観察されたMRI体積低下と比較して、他の全ての5～6ヶ月時間枠でのVX15処置、VV(7-0)、PV(12-7)、およびVV(12-7)は、ROIの大半において、疾患に関連する脳体積低下を阻止したか、または最小限にした。それぞれの、このような比較について、ゼロ差あたりのランダム分布の帰無仮説は、カイ二乗統計検定によって求めた時に有意性 $P = 0.001$ で棄却することができる。図6では、6ヶ月後に、7回目の来診時に初めてVX15処置とクロスオーバーしたプラセボ群(PV(12-0))におけるMRI体積変化と、期間全体を通してVX15処置を受けた群(VV(12-0))におけるMRI体積変化を比較した結果から、全11ヶ月間、VX15療法を受けた群と比較して、プラセボ群において6ヶ月後に遅れて処置を開始しても、プラセボ単独による最初の6ヶ月の処置間のMRI体積低下を埋め合わせないことが証明された。これにより、早期に処置を開始する予防的利益が証明され、VX15が疾患修飾治療であることが示唆される。これを図12の上半分に模式的に示した。

【0192】

FDG-PETイメージングにおいて観察された結果を図8～11に示した。それぞれの処置レジメンと観察された期間について、FDG-PETを、参照領域である脳幹、(SUVR)と比べた、それぞれの脳ROIのSUV(標準取り込み値)で表した。試験の前半において、SEMA4D処置(VV(7-0))群では、対照プラセボ処置(PV(7-0))群と比較して規定数を上回るグルコース取り込み増加が観察された(図8)。すなわち、VX15処置VV(7-0)群の脳ROIの大半におけるFDG-PETシグナル増加の平均は、同じ期間の間、同じROIについてプラセボPV(7-0)群において観察された減少の平均より大きかった。同様に、処置の最初の6ヶ月におけるプラセボ処置患者(PV(7-0))と、試験の最後の5ヶ月の間にVX15で処置した時の同じ患者(PV(12-7))のFDG-PETイメージングと比較すると、グルコース取り込みの規定数を上回る相対的増加が示された(図9)。両方の場合において、ゼロ差あたりのランダム分布の帰無仮説は、カイ二乗統計検定を用いて $p = 0.001$ で棄却することができる。対照的に、最初の6ヶ月の間にVX15で以前に処置した患者からの、最後の5ヶ月の間に得られたFDG-PETシグナルの平均(VV(12-7))と、試験の最初の部分の間のプラセボ群(PV(7-0))を比較すると、同じカイ二乗検定によってゼロあたりのランダム分布から有意差は示されなかった(図10)。同様に、全11ヶ月の処置にわたって、VX15処置群(VV(12-0))とプラセボ処置群(PV(12-0))との間で有意差は観察されなかった(図11)。

【0193】

比較がVV(7-0)とPV(7-0)またはPV(12-7)とPV(7-0)であっても、最初の6ヶ月の処置期間の間にプラセボ群において観察された減少と比べて、VX15処置によってFDG-PETシグナルは明らかに規定数を上回って増加した。しかしながら、次の5ヶ月の間のVX15による継続処置VV(12-7)は同じ大きな処置効果を繰り返さず、さらなるFDG-PETシグナル低下を阻止するか、または最小限にするだけのように見られる。特定の理論に拘束されるものではないが、最初のVX15処置の規定数を上回る利益の妥当な解釈は、最初のVX15処置が、処置を開始する前に蓄積したグルコース取り込みの歴史的欠陥を逆転させるということである。これは、蓄積した反応性アストロサイトから、グルタミン酸輸送およびグルコース取り込みおよび解糖の増加を含む正常なアストロサイト機能への逆転を反映している可能性がある。しかしながら、この利益がVV(7-0)の間にVX15処置によって捕らえられたら、VV(12-7)の間の継続処置によって繰り返されない。この効果を図12の下半分に模式的に示した。このグルコース取り込みの歴史的欠陥の訂正が観察されることは、処置効果の早期バイオマーカーとなり得る。

【 0 1 9 4 】

本開示の広さおよび範囲は、上記の如何なる例示的な態様によっても限定されてはならず、添付の特許請求の範囲およびその均等物に従う場合にのみ規定されるべきである。

【 0 1 9 5 】

(表 6) 配列

SEQ ID NO	説明	配列
1	VX15/2503 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFSDYYMHW VRQAPGQGLEWMGQINPTTGGASYNQKFKGKATITVD KSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARYYYGRHFDVWGQ GTTVTVSS
2	VX15/2503 HCDR1	GYSFSDYYMH
3	VX15/2503 HCDR2	QINPTTGGASYNQKFKG
4	VX15/2503 HCDR3	YYYGRHFDV
5	VX15/2503 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGD SYMN WYQQKPGQPPLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK
6	VX15/2503 LCDR1	KASQSVDYDGD SYMN
7	VX15/2503 LCDR2	AASNLES
8	VX15/2503 LCDR3	QQSNEDPYT
9	Mab 67 VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFSDYYMHWV KQSPENSLEWIGQINPTTGGASYNQKFKGKATLTVDKS SSTAYMQLKSLTSEESAVYYCTRYYYGRHFDVWGQGT TVTVSS
10	Mab 67 VL	DIVMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYMN WYQQKPGQPPLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIK

10

20

30

40

50

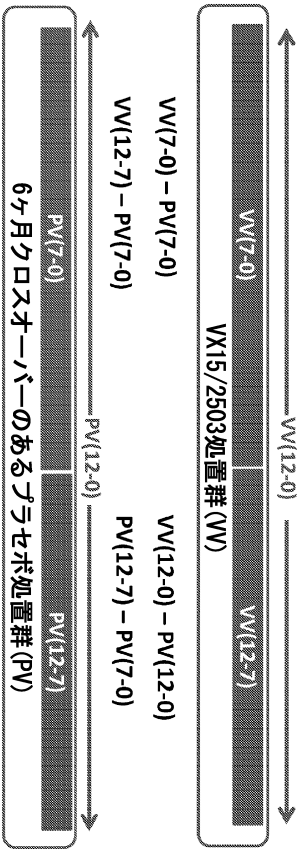
10

20

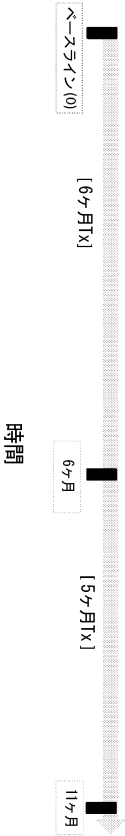
30

40

50

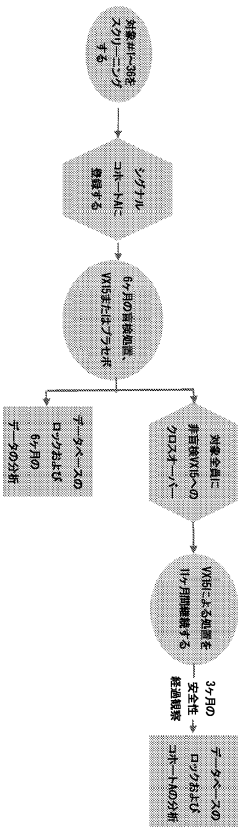


【図 2】

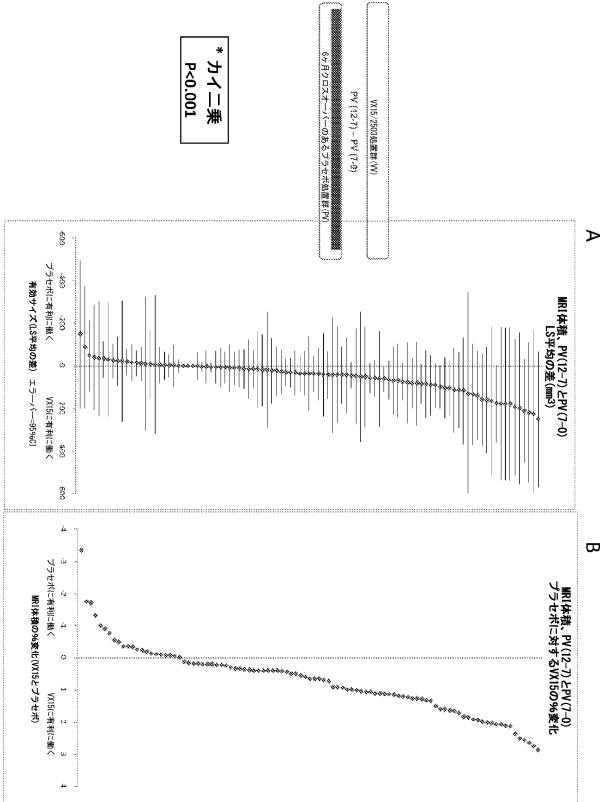


【図面】

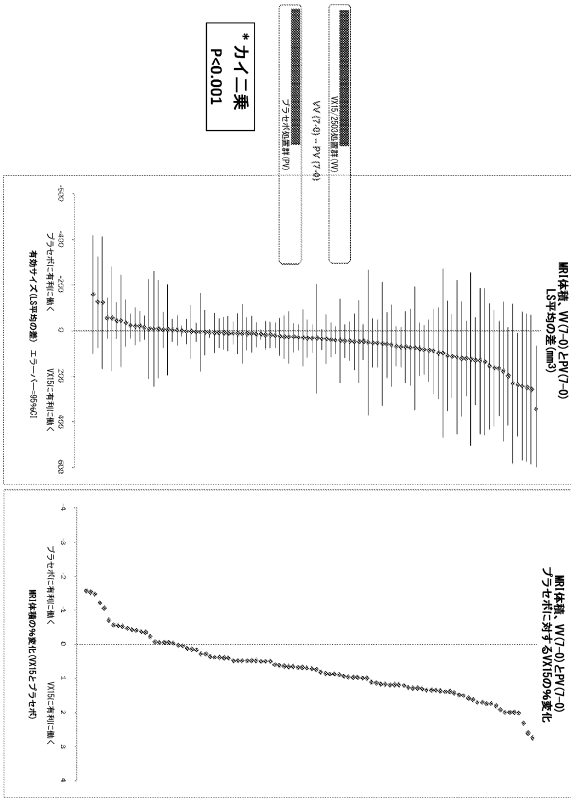
【図 1】



【図 4】



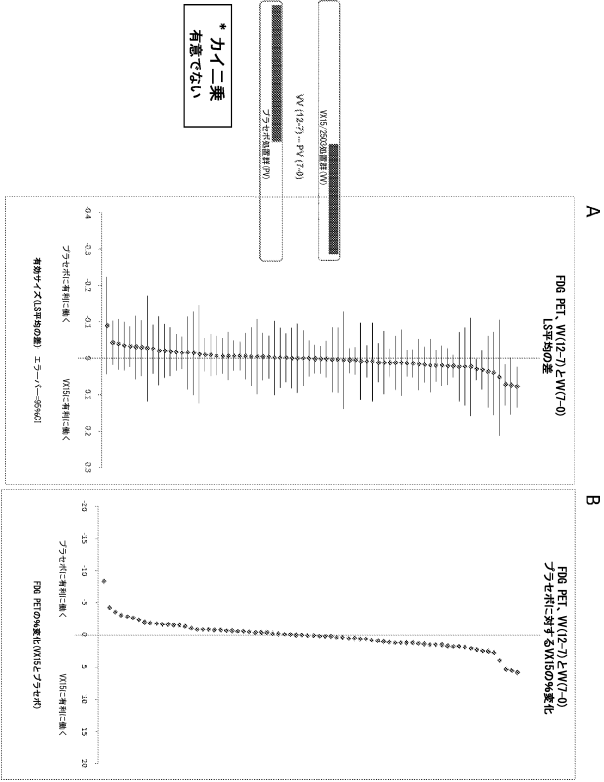
【図 3】



10

20

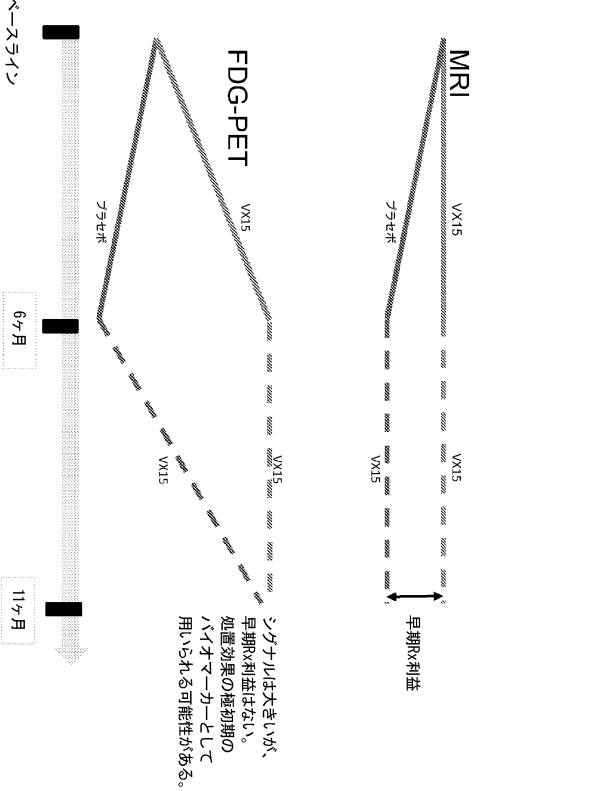
【 10 】



30

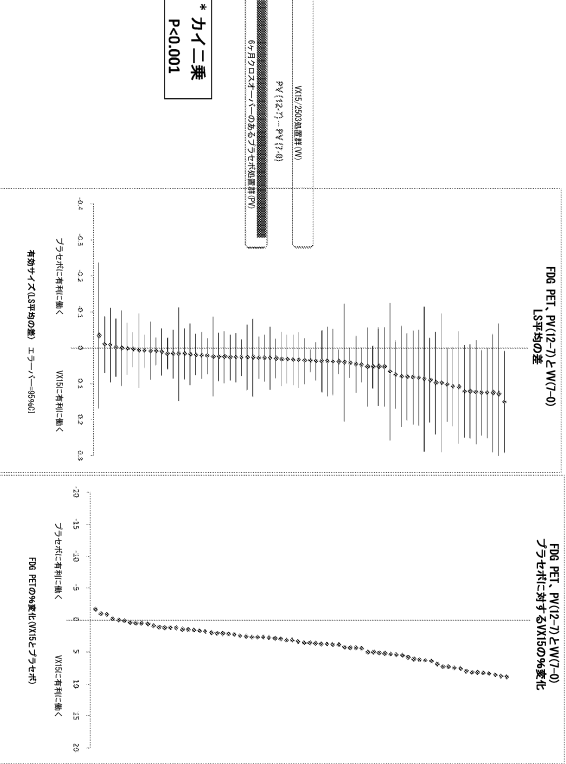
40

【 12 】

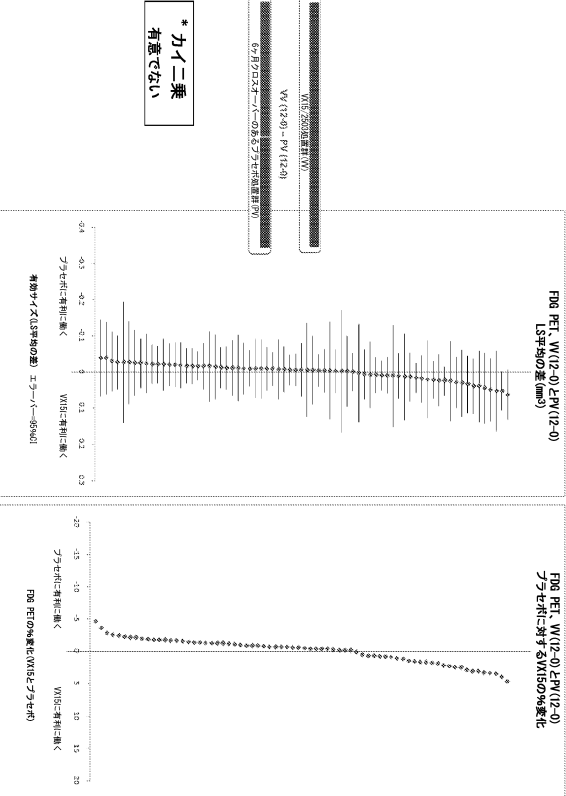


50

【 9 】



【 11 】



【配列表】
0007626416000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

米国(US)
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 ザウダラー モーリス
アメリカ合衆国 1 4 5 3 4 ニューヨーク州 ピッツフォード ウッドランド ロード 4 4
合議体
審判長 吉田 佳代子
審判官 富永 みどり
審判官 伊藤 幸司
(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 0 2 9 2 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 7 - 5 0 2 9 2 0 (W O , A 1)
University of Trento Centre for Computational and Systems Biology, No. TR-07-2007, URL:
<http://eprints.biblio.unitn.it/1711/1/TR-07-2007.pdf> [2020年1月28日検索]
脳循環代謝, 2015年, Vol. 26, pp. 67-75
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)