(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518096
(P2025-518096A)
(43)公表日　令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｇ０１Ｎ　33/53　(2006.01)		Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ　45/06　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｐ　1/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/06		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全95頁）　最終頁に続く

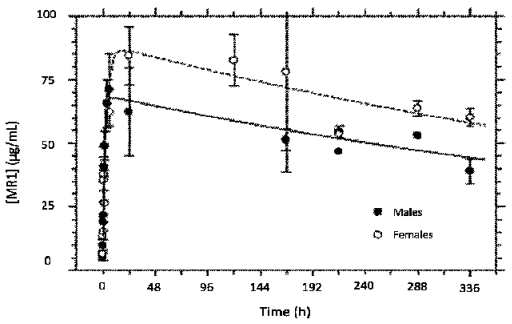
(21)出願番号　特願2024-569771(P2024-569771)
(86)(22)出願日　令和5年5月24日(2023.5.24)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月23日(2025.1.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/067438
(87)国際公開番号　WO2023/230538
(87)国際公開日　令和5年11月30日(2023.11.30)
(31)優先権主張番号　63/365,458
(32)優先日　令和4年5月27日(2022.5.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524433416
エレドン ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９２６１２ アーバイン マッカーサー ブールバード １９８００ スイート ２５０
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　ペリン，スティーブン エヌ．
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　筋萎縮性側索硬化症の治療方法

(57)【要約】
筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、及び脊髄小脳運動失調症などの神経変性疾患を治療する方法及びキットが本明細書において提供される。試料中のバイオマーカーレベルを測定することにより、治療に対する応答を予測又は測定する方法、及びバイオマーカーレベルを調節する方法もまた、提供される。

FIG. 1A



10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
疾患又は障害を有する対象の、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での治療に対する応答を予測する方法であって、
前記対象から試料を採取すること；
前記試料中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を測定することであって、前記少なくとも１種類のバイオマーカーが、ＮＦＬ、ＭＭＰ９、ＭＭＰ３、ＩＬ６、ＩＬ１８、ＩｇＡ、ＴＮＦＲ２、ＴＮＦａ、ＩＬ２ｒａ、第ＶＩＩＩ因子、ＣＲＰ、ＳＡＰ、ＭＣＰ１、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＭＩＧ、ｖＷＦ、ＩｇＥ、ＩＬ８、ＩＰ１０、Ｃ３、及びＭＭＰ２であり；
前記少なくとも１種類のバイオマーカーの前記濃度から、前記対象が、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での前記疾患又は障害に対する治療に応答性である可能性があることが予測される、方法。
【請求項２】
前記疾患又は障害が炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記神経変性疾患又は神経筋疾患が、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記神経変性疾患又は神経筋疾患が筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記対象が哺乳類及び／又はヒトである、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記化合物が、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記化合物がテゴプルバートである、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって：
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することを含み、前記治療上有効な用量の投与によって、前記対象の血漿中の前記化合物が、５～１００μｇ／ｍＬの濃度で；好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬの用量にて維持される、方法。
【請求項１１】
前記疾患又は障害が、炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記神経変性疾患又は神経筋疾患が、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記神経変性疾患又は神経筋疾患が筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】

前記対象が哺乳類及び／又はヒトである、請求項１０に記載の方法。
【請求項１５】
前記化合物が、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、請求項１０に記載の方法。
【請求項１６】
前記化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１７】
前記化合物がテゴプルバートである、請求項１０に記載の方法。
【請求項１８】
前記化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１９】
前記化合物が、少なくとも２週ごとに１回投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項２０】
前記化合物が、少なくとも１２週間の期間投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項２１】
前記化合物が、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量；好ましくは１～８ｍｇ／ｋｇの用量；最も好ましくは、２～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項２２】
第２の薬学的に有効な化合物を投与することをさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項２３】
前記第２化合物が、ＣＤ２８とＣＤ８６の相互作用又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記第２化合物が、インターロイキン、サイトカイン、及び炎症誘発性マーカーからなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１種類を標的化する、請求項２２に記載の方法。
【請求項２５】
前記第２化合物が、ＮＦＬ、ＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０Ｌ、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦ－α、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＴＮＦＲ２、ＩｇＭ、ＩｇＡ、Ｉｌ２ｒ、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ４０、Ｂ２Ｍ、ＶＣＡＭ、Ｉｌ－１８、Ｉｌ－１６、ＳＡＰ、ＭＩＰ１β、ＭＤＣ、Ｃ３、ＣＲＰ、フィブロゲン、ＩｇＥ、ＩＣＡＭ、第ＶＩＩＩ因子、Ｅｎａ－７８、Ｐａｌ１、ランテス、ＴＩＭＰ１、ｖＷＦ、Ｉｌ－６、ＭＣＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ９、及びＭＭＰ２からなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１種類を標的化する、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記第２化合物が、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ融合タンパク質、アバタセプト、ベラタセプト、又はガリキシマブである、請求項２２に記載の方法。
【請求項２７】
前記化合物が、経口、非経口、又は局所投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項２８】
前記化合物が非経口投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記化合物が、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される炎症性若しくは免疫疾患又は障害である、請求項１に記載の方法。
【請求項３１】
前記疾患又は障害が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症

性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病からなる群から選択される自己免疫疾患である、請求項１に記載の方法。
【請求項３２】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する前記化合物が、
（ａ）ｉ）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；及び
ｉｉｉ）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；
を含む重鎖可変領域（V_H）と、
（ｂ）ｉ）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；及び
ｉｉｉ）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；
を含む軽鎖可変領域（V_L）と、
を含む抗体である、請求項１に記載の方法。
【請求項３３】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する前記化合物が、
（ａ）配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）と、
（ｂ）配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）と、
を含む抗体である、請求項１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
対象における少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を調節する方法であって：
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療有効量で前記対象に投与することを含み、前記少なくとも１種類のバイオマーカーが、ＮＦＬ、ＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０Ｌ、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦ－α、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＴＮＦＲ２、ＩｇＭ、ＩｇＡ、Ｉｌ２ｒ、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ４０、Ｂ２Ｍ、ＶＣＡＭ、Ｉｌ－１８、Ｉｌ－１６、ＳＡＰ、ＭＩＰ１β、ＭＤＣ、Ｃ３、ＣＲＰ、フィブロゲン、ＩｇＥ、ＩＣＡＭ、第ＶＩＩＩ因子、Ｅｎａ－７８、Ｐａｌ１、ランテス、ＴＩＭＰ１、ｖＷＦ、Ｉｌ－６、ＭＣＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ９、ＭＣＰ１、ＭＩＧ、ｖＷＦ、Ｉｌ－８、ＩＰ１０、又はＭＭＰ２である、方法。
【請求項３５】
前記少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、前記化合物の投与後に増加する、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、前記化合物の投与後に減少する、請求項３４に記載の方法。
【請求項３７】
前記化合物の投与後に、前記少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が増加し、且つ少なくとも１種類の他のバイオマーカーの濃度が減少する、請求項３４に記載の方法。
【請求項３８】
前記対象が疾患又は障害を有する、請求項３４に記載の方法。
【請求項３９】
前記疾患又は障害が炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記神経変性疾患又は神経筋疾患が、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】

前記神経変性疾患又は神経筋疾患が筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記対象が哺乳類及び／又はヒトである、請求項３４に記載の方法。
【請求項４３】
前記化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、請求項３４に記載の方法。
【請求項４４】
前記化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、請求項３４に記載の方法。
【請求項４５】
前記化合物がテゴプルバートである、請求項３４に記載の方法。
【請求項４６】
前記化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、請求項３４に記載の方法。
【請求項４７】
前記治療上有効な用量の投与によって、前記対象の血漿中の前記化合物が５～１００μｇ／ｍＬの濃度で；好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬの用量にて維持される、請求項３４に記載の方法。
【請求項４８】
前記化合物が、少なくとも２週ごとに１回投与される、請求項３４に記載の方法。
【請求項４９】
前記化合物が、少なくとも１２週間の期間投与される、請求項３４に記載の方法。
【請求項５０】
前記化合物が、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量；好ましくは１～８ｍｇ／ｋｇの用量；最も好ましくは２～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項３４に記載の方法。
【請求項５１】
前記化合物が、経口、非経口、又は局所投与される、請求項３４に記載の方法。
【請求項５２】
前記化合物が非経口投与される、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
前記化合物が、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される炎症性若しくは免疫疾患又は障害である、請求項３４に記載の方法。
【請求項５５】
前記疾患又は障害が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病からなる群から選択される自己免疫疾患である、請求項３４に記載の方法。
【請求項５６】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する前記化合物が、
（ａ）ｉ）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；及び
ｉｉｉ）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；
を含む重鎖可変領域（V_H）と、
（ｂ）ｉ）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；及び
ｉｉｉ）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；

を含む軽鎖可変領域（V_L）と、
を含む抗体である、請求項３４に記載の方法。
【請求項５７】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する前記化合物が、
（ａ）配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）と、
（ｂ）配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）と、
を含む抗体である、請求項３４に記載の方法。
【請求項５８】
ＡＬＳを有する対象のＡＬＳ－ＦＲＳスコアを維持又は改善する方法であって：
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することを含み、前記治療上有効な用量の投与によって、前記対象の血漿中の前記化合物が５～１００μｇ／ｍＬの濃度で；好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬの用量にて維持される、方法。
【請求項５９】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物で疾患又は障害を有する対象をプレスクリーニング及び処置する方法であって、
前記対象から試料を採取すること；
体液中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を検出することであって、前記少なくとも１種類のバイオマーカーが、ＮＦＬ、ＭＭＰ９、ＭＭＰ３、ＩＬ６、ＩＬ１８、ＩｇＡ、ＴＮＦＲ２、ＴＮＦａ、ＩＬ２ｒａ、第ＶＩＩＩ因子、ＣＲＰ、ＳＡＰ、ＭＣＰ１、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＭＩＧ、ｖＷＦ、ＩｇＥ、ＩＬ８、ＩＰ１０、Ｃ３、又はＭＭＰ２であること；
前記疾患又は障害を持たない対象における前記少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度に対して、前記少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度をスクリーニングすること；
前記対象の血漿が、５～１００μｇ／ｍＬの用量で；好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬの用量で前記化合物の濃度を維持するように、治療上有効な用量で、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を投与すること；
を含む、方法。
【請求項６０】
前記対象における前記少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、疾患又は障害を持たない対象における前記少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度と有意に異なる場合に、前記化合物が投与される、請求項５９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、その全体が参照により組み込まれる、２０２２年５月２７日出願の米国仮特許出願第６３／３６５４５８号への優先権を主張する。
【０００２】
配列表の参照
本出願は、電子形式で配列表と共にファイリングされている。配列表は、２７，０９４バイトのサイズであり、２０２３年４月２０日に作成された「ELDN.010WO.xml」のタイトルのファイルとして提供される。配列表の電子形式の情報は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００３】
背景
本開示は、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患を治療する方法に関する。１つ又は複数のバイオマーカーのレベルの測定など、治療に対する反応を予測し、及び／又は測定

する方法も提供される。実施形態は、１つ又は複数のバイオマーカーのレベルを調節する方法にも関する。

【０００４】

関連技術の説明

ルー・ゲーリック病と呼ばれることもある筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）は、脊柱及び脳における運動神経の変性から生じる筋繊維の萎縮を特徴とする、進行性の致死的神経疾患である。米国民約３０，０００人がＡＬＳに罹患しており、症例の約１０％のみが家族性ＡＬＳとして分類されている。代謝酵素スーパーオキシドジスムターゼ１（ＳＯＤ１）における変異を有する家族性患者のサブセットにおいて、病理学的進行は、酵素の変異型（ＳＯＤ１依存性）と関連する機能の未知の獲得に起因し得る（Rosen, 1993）。しかしながら、ＡＬＳ症例の大部分において、ＳＯＤ１遺伝子は変異を含まず、ＳＯＤ１酵素の活性は正常であり、疾患病理学のメカニズムは分かっていない（ＳＯＤ１非依存性）。したがって、ＡＬＳ症例の残り９０％は、遺伝的要素又は病原が十分に特徴付けられていない、散発性症例として分類される。

【０００５】

散発的に発生する疾患形態の原因が不明であることから、研究者らは、疾患の実験モデルを作成する遺伝子導入ストラテジーに取り掛かっている。ＳＯＤ１遺伝子の役割の特定によって、ＡＬＳの遺伝子導入げっ歯類モデルの世代が導かれている。ヒトＳＯＤ１^{G93A}導入遺伝子の２３コピーを保有する遺伝子導入マウス系統（「Ｇ９３Ａマウス」）は、最も広く使用されているＡＬＳのマウスモデルであり、ＡＬＳ治療研究の標準モデルとして認められている（「Ｇ９３Ａマウス」）（Tu PH et. al.(1996) Proc Natl Acad Sci U S A 93:3155-3160 及びGurney ME (1997) J Neuro Sci 152 Suppl 1: S67-S73参照）。

【０００６】

ＡＬＳは、筋萎縮を生じる、脊髄の運動神経の損失を特徴とするが、その疾患はまた、軸索輸送、タンパク質凝集、興奮毒性、星状細胞増加、ミトコンドリア機能障害、ミクログリア活性化、及びシナプス再構築の変化によって、それ自体が顕在化される。ミクログリア活性化、星状細胞増加、及び末梢からの浸潤性炎症細胞の存在が十分に説明されている。ＡＬＳ患者の脊髄におけるＩｇＧ免疫反応性沈着物の蓄積、ＡＬＳにおける脊髄中へのリンパ球、樹状細胞、単球、及びマクロファージの浸潤がある。浸潤性免疫細胞の役割の理解は不十分であるが、最近の研究によって、浸潤性Ｔ細胞集団が神経保護性であり、細胞毒性ではないことが示唆されている。ＡＬＳは、小膠細胞及び星状膠細胞の活性化によって仲介される免疫成分を有するが、自己免疫疾患であるとは考えられない。特定の免疫調節経路（例えば、共刺激経路）の関与が説明されている、慢性関節リウマチ又は全身性エリテマトーデスなどの疾患と異なり、かかる経路の関与はＡＬＳについて説明されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

現在、医師は、ＡＬＳの治療に対する選択肢が限定されている。現時点で、リルゾールが、ＡＬＳの治療に対してＦＤＡにより承認されている唯一の薬である。臨床試験において、リルゾールは、生存期間のささやかな増加において、わずかな利益のみを示している。したがって、ＡＬＳの有効な治療法が早急に必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での治療に対して、疾患又は障害を有する対象の応答を予測する方法が本明細書において開示される。一部の実施形態において、その方法は、対象から試料を採取すること；試料中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を測定することであって、その少なくとも１種類のバイオマーカーがＮＦＬ、ＭＭＰ９、ＭＭＰ３、ＩＬ６、ＩＬ１８、ＩｇＡ、ＴＮＦＲ２、ＴＮＦａ、ＩＬ２ｒａ、第

ＶＩＩＩ因子、ＣＲＰ、ＳＡＰ、ＭＣＰ１、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＭＩＧ、ｖＷＦ、ＩｇＥ、ＩＬ８、ＩＰ１０、Ｃ３、及びＭＭＰ２であり、その少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を用いた疾患又は障害の治療に対して、対象が応答性である可能性があることを予測すること；を含む。一部の実施形態において、疾患又は障害は、炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である。一部の実施形態において、神経変性疾患又は神経筋疾患は、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である。一部の実施形態において、神経変性疾患又は神経筋疾患は筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である。一部の実施形態において、対象は哺乳類及び／又はヒトである。一部の実施形態において、その化合物は、ＣＤ４０及びＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする。一部の実施形態において、化合物は抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である。一部の実施形態において、化合物はテゴプルバート（tegoprubart）である。一部の実施形態において、化合物はＭＲ１又は５ｃ８である。

【０００９】

疾患又は障害を有する対象を治療する方法もまた、本明細書において開示される。一部の実施形態において、その方法は、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することを含み、治療上有効な用量の投与によって、対象の血漿中の化合物が、濃度５～１００μｇ／ｍＬにて；好ましくは、３０～６０μｇ／ｍＬの用量にて維持される。一部の実施形態において、疾患又は障害は、炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である。一部の実施形態において、神経変性疾患又は神経筋疾患は、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である。一部の実施形態において、神経変性疾患又は神経筋疾患は筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である。一部の実施形態において、対象は哺乳類及び／又はヒトである。一部の実施形態において、その化合物は、ＣＤ４０及びＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする。一部の実施形態において、化合物は抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である。一部の実施形態において、化合物はテゴプルバートである。一部の実施形態において、化合物はＭＲ１又は５ｃ８である。一部の実施形態において、化合物は、２週間ごとに少なくとも１回投与される。一部の実施形態において、化合物は、化合物は、少なくとも１２週間の期間、投与される。一部の実施形態において、化合物は、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量で；好ましくは、１～８ｍｇ／ｋｇの用量で；最も好ましくは、２～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態において、その方法はさらに、第２の薬学的に有効な化合物を投与することを含む。一部の実施形態において、第２化合物は、ＣＤ２８とＣＤ８６との相互作用又はＣＤ２８とＣＤ８０との相互作用をブロックする。一部の実施形態において、第２化合物は、インターロイキン、サイトカイン、及び炎症誘発性マーカーからなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１つを標的化する。一部の実施形態において、第２化合物は、ＮＦＬ、ＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０Ｌ、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦ－α、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＴＮＦＲ２、ＩｇＭ、ＩｇＡ、Ｉｌ２ｒ、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ４０、Ｂ２Ｍ、ＶＣＡＭ、Ｉｌ－１８、Ｉｌ－１６、ＳＡＰ、ＭＩＰ１β、ＭＤＣ、Ｃ３、ＣＲＰ、フィブロゲン、ＩｇＥ、ＩＣＡＭ、第ＶＩＩＩ因子、Ｅｎａ－７８、Ｐａｌ１、ランテス（Ｒａｎｔｅｓ）、ＴＩＭＰ１、ｖＷＦ、Ｉｌ－６、ＭＣＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ９、及びＭＭＰ２からなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１つを標的化する。一部の実施形態において、第２化合物は、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ融合タンパク質、アバタセプト、ベラタセプト、又はガリキシマブである。一部の実施形態において、化合物は、経口的、非経口的、又は局所的に投与される。一部の実施形態において、化合物は非経口的に投与される。一部の実施形態において、化合物は、注入によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注入によって投与される。一部の実施形態において、疾患又は障害は、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される、炎症性若しくは免疫疾患又は障害であ

る。一部の実施形態において、疾患又は障害は、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病からなる群から選択される自己免疫疾患である。一部の実施形態において、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物は、（１）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；（２）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；及び（３）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；を含む重鎖可変領域（V_H）を含み、及び（４）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；（５）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；及び（６）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；を含む軽鎖可変領域（V_L）も含む、抗体である。一部の実施形態において、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物は、配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）；及び配列番号５、６、７、又は８．に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）；を含む抗体である。

【００１０】

対象において少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を調節する方法もまた、本明細書に開示される。一部の実施形態において、その方法は、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療有効量で対象に投与することを含み、その少なくとも１種類のバイオマーカーはＮＦＬ、ＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０Ｌ、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦ－α、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＴＮＦＲ２、ＩｇＭ、ＩｇＡ、Ｉｌ２ｒ、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ４０、Ｂ２Ｍ、ＶＣＡＭ、Ｉｌ－１８、Ｉｌ－１６、ＳＡＰ、ＭＩＰ１β、ＭＤＣ、Ｃ３、ＣＲＰ、フィブロゲン、ＩｇＥ、ＩＣＡＭ、第ＶＩＩＩ因子、Ｅｎａ－７８、Ｐａｌ１、ランテス、ＴＩＭＰ１、ｖＷＦ、Ｉｌ－６、ＭＣＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ９、ＭＣＰ１、ＭＩＧ、ｖＷＦ、Ｉｌ－８、ＩＰ１０、又はＭＭＰ２である。一部の実施形態において、少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度は、化合物の投与後に増加する。一部の実施形態において、少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度は、化合物の投与後に低下する。一部の実施形態において、化合物の投与後に、少なくとも１つのバイオマーカーの濃度は増加し、少なくとも１つの他のバイオマーカーの濃度は低下する。一部の実施形態において、対象は疾患又は障害を有する。一部の実施形態において、疾患又は障害は、炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である。一部の実施形態において、神経変性疾患又は神経筋疾患は、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である。一部の実施形態において、神経変性疾患又は神経筋疾患は筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である。一部の実施形態において、対象は哺乳類及び／又はヒトである。一部の実施形態において、化合物はＣＤ４０及びＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする。一部の実施形態において、化合物は抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である。一部の実施形態において、化合物はテゴプルバートである。一部の実施形態において、化合物はＭＲ１又は５ｃ８である。一部の実施形態において、その方法は、治療上有効な用量で投与することを含み、それによって、対象の血漿中の化合物が、濃度５～１００μｇ／ｍＬにて；好ましくは、３０～６０μｇ／ｍＬの用量にて維持される。一部の実施形態において、化合物は、２週間ごとに少なくとも１回投与される。一部の実施形態において、化合物は、少なくとも１２週間の期間投与される。一部の実施形態において、化合物は、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量で；好ましくは１～８ｍｇ／ｋｇの用量で；最も好ましくは２～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態において、化合物は、経口的、非経口的、又は局所的に投与される。一部の実施形態において、化合物は、非経口的に投与される。一部の実施形態において、化合物は、注入によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注入によって投与される。一部の実施形態において、疾患又は障害は、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される、炎症性若しくは免疫疾患又は障害である。一部の実施形態において、疾患又は障害は、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎

症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病からなる群から選択される自己免疫疾患である。一部の実施形態において、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物は、（１）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；（２）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；及び（３）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；を含む重鎖可変領域（V_H）を含み、及び（４）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；（５）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；及び（６）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；を含む軽鎖可変領域（V_L）をさらに含む、抗体である。一部の実施形態において、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物は、配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）；及び配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）；を含む抗体である。

【００１１】

ＡＬＳを有する対象のＡＬＳ－ＦＲＳスコアを維持又は改善する方法も本明細書で開示される。一部の実施形態において、その方法は、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することを含み、その治療上有効な用量を投与することによって、対象の血漿中の化合物が、５μｇ／ｍＬ及び１００μｇ／ｍＬの濃度で；好ましくは、３０μｇ／ｍＬ～６０μｇ／ｍＬの用量で維持される。

【００１２】

ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物で、疾患又は障害を有する対象をプレスクリーニング及び処置する方法もまた、本明細書で開示される。一部の実施形態において、その方法は、対象から試料を採取すること；体液中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を検出することであって、その少なくとも１種類のバイオマーカーがＮＦＬ、ＭＭＰ９、ＭＭＰ３、ＩＬ６、ＩＬ１８、ＩｇＡ、ＴＮＦＲ２、ＴＮＦａ、ＩＬ２ｒａ、第ＶＩＩＩ因子、ＣＲＰ、ＳＡＰ、ＭＣＰ１、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＭＩＧ、ｖＷＦ、ＩｇＥ、ＩＬ８、ＩＰ１０、Ｃ３、又はＭＭＰ２であること；その疾患又は障害を持たない対象における、その少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度に対して、その少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度をスクリーニングすること；及び対象の血漿が、５～１００μｇ／ｍＬである用量にて；好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬである用量にて；化合物の濃度を維持するように、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与すること；を含む。一部の実施形態において、対象におけるその少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、疾患又は障害を持たない対象における少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度と有意に異なる場合に、化合物が対象に投与される。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

図面の簡単な説明

【図１Ａ】線形濃度（Ｙ）軸を用いた、時間の経過によるＭＲ１濃度を示す。

【図１Ｂ】ｌｏｇ濃度（Ｙ）軸を用いた、時間の経過によるＭＲ１濃度を示す。

【図２】対照群及び処置群に関する、４０日目に開始してピーク体重到達までの平均体重測定値のグラフである。

【図３】対照群及び処置群に関する、ピーク体重から死亡までの日平均体重測定値を示す。

【図４】研究開始から神経学的スコア２への進行までの時間に基づく、疾患発症までの時間を示す。

【図５】各群が所定の神経学的スコア０～４にあった年齢中央値（Ｘ軸）、及び各群が所定のスコアで安定であった日数（Ｙ軸）を表すグラフである。

【図６】コックス比例ハザードモデルによって計算される対照群及び処置群に関するカプラン・マイヤー生存プロット（Kaplan Meier Survival Plot）を示す。

【図７Ａ】対照群及びＭＲ１処置群に関する、４０日目に開始してピーク体重到達までの

平均体重測定値のグラフである。
【図７Ｂ】対照群及びＭＲ１処置群に関する、ピーク体重から死亡までの日平均体重測定値を示すグラフである。
【図７Ｃ】対照群及びＭＲ１処置群における神経学的スコア２への進行までの時間に基づく、疾患発症までの時間を示す。
【図７Ｄ】対照群及びＭＲ１処置群に関する、ピーク体重から死亡までの日平均体重測定値を示す。
【図８】ＪＢ５抗体（●，破線）、ｈｕ５ｃ８抗体（■－実線）、及び対照ＣＴＬＡ４－ＩｇＧ１（▼）の、ヒトＣＤ４０Ｌへの相対的結合性を示すグラフである。
【図９】ｈｕ５ｃ８及びＪＢ５ ＶＬ領域（配列番号１）、ｈｕ５ｃ８及びＪＢ５ ＶＨ領域（配列番号２）、Ｆｃ領域（配列番号３）、ＪＢ５ Ｆｃ領域（配列番号４）、ＪＢ５－Ｒ２８Ｋ ＶＬ領域（配列番号５）、ＪＢ５－Ｋ７４Ｒ ＶＨ領域のアミノ酸配列（配列番号６）、及びＪＢ５軽鎖アミノ酸配列（配列番号７）を提供する。
【図１０】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５をコードする軽鎖合成ヌクレオチド配列（配列番号８）を提供し、大文字は合成遺伝子のエクソンを表し、小文字は合成遺伝子のイントロン配列を表し、及び抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５の重鎖アミノ酸配列（配列番号９）も提供する。
【図１１】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５の重鎖をコードする合成核酸配列（配列番号１０）を提供し、大文字は合成遺伝子のエクソンを表し、小文字は合成遺伝子のイントロン配列を表す。
【図１２】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５－Ｒ２８Ｋのアミノ酸配列（配列番号１１）、抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５－Ｒ２８Ｋの軽鎖をコードする合成核酸配列（配列番号１２）を提供し、大文字は合成遺伝子のエクソンを表し、小文字は合成遺伝子のイントロン配列を表し、及び抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５－Ｋ７４Ｒの重鎖アミノ酸配列（配列番号１３）も提供する。
【図１３】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５－Ｋ７４Ｒの重鎖をコードする合成核酸配列（配列番号１４）を提供し、大文字は合成遺伝子のエクソンを表し、小文字は合成遺伝子のイントロン配列を表す。
【図１４】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５の重鎖及び軽鎖のＣＤＲのアミノ酸配列（それぞれ、配列番号１５～２０）、並びにｈｕ５Ｃ８重鎖のアミノ酸配列（配列番号２１）を提供する。
【図１５Ａ】抗ＣＤ４０Ｌ抗体５ｃ８に対する１６抗体クローンのランク付けされた力価を示す棒グラフである。ランク付け力価は、ＩＣ５０クローン／５ｃ８のＩＣ５０×１００である。
【図１５Ｂ】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＡＴ－１５０１に対する１６抗体クローンのランク付け力価を示す棒グラフである。ランク付け力価は、ＩＣ５０クローン／ＡＴ－１５０１のＩＣ５０×１００である。
【図１６Ａ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｂ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｃ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｄ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｅ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｆ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｇ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。

【図１６Ｈ】ＡＴ－１５０１及び５ｃ８の結合曲線を示す。
【図１６Ｉ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｊ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｋ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｌ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｍ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｎ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｏ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｐ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ｑ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ａ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｂ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｃ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｄ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｅ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｆ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｇ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｈ】ＡＴ－１５０１及び５ｃ８の結合曲線を示す。
【図１７Ｉ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｊ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｋ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｌ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｍ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｎ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｏ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１７Ｐ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。

【図１７Ｑ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１８Ａ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩへの結合を示すグラフである。有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体である。
【図１８Ｂ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩへの結合を示すグラフである。有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体である。
【図１９Ａ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩａへの結合を示すグラフである。有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体である。
【図１９Ｂ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩａへの結合を示すグラフである。有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体である。
【図２０Ａ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合を示すグラフである。抗体のいずれも、ＦｃγＲＩＩＩａへの有意な結合を示さなかった。
【図２０Ｂ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩへの結合を示すグラフである。抗体のいずれも、ＦｃγＲＩＩＩａへの有意な結合を示さなかった。
【図２０Ｃ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩＩｂへの結合を示すグラフである。抗体のいずれも、ＲＩＩＩｂへの有意な結合を示さなかった。
【図２０Ｄ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩＩｂへの結合を示すグラフである。抗体のいずれも、ＲＩＩＩｂへの有意な結合を示さなかった。
【図２１Ａ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、Ｃ１ｑへの結合を示すグラフである。Ｃ１ｑへの有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体であった。
【図２１Ｂ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、Ｃ１ｑへの結合を示すグラフである。Ｃ１ｑへの有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体であった。
【図２２】実施例１に概要が述べられる臨床試験の一部として、ヒト対象にＡＴ－１５０１が投与された時点の略図を示す。対象は、－２８～－４日目での「プレスクリーニング」ベースライン評価のために血液（生体試料）が採取され、次いで、２週ごとに１回、合計１０１日間、対象に投薬が行われた。各投薬日に、薬物投与前にプレスクリーニングのために血液が採取され、注入後２時間で再び採取された。
【図２３】１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、又は８ｍｇ／ｋｇのいずれかで投与された対象における、時間の経過によるＡＴ－１５０１の濃度を示す。Ｘ軸は初回投与からの日数であり、Ｙ軸は、血漿中に存在するＡＴ－１５０１の濃度（μｇ／ｍＬ）である。
【図２４Ａ】９つのＡＤＡ陽性試料、血液中のＡＴ－１５０１の濃度、及びＡＤＡが検出される時点（○）を示す。患者１０３２０２（図２４Ａ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。
【図２４Ｂ】患者１０４２０２（図２４Ｂ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。
【図２４Ｃ】患者１０５２０２（図２４Ｃ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。
【図２４Ｄ】患者１０５２０５（図２４Ｄ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。
【図２４Ｅ】患者１０５２０６（図２４Ｅ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。
【図２４Ｆ】患者１０８２０２（図２４Ｆ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。
【図２４Ｇ】患者１０８２０３（図２４Ｇ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。

【図２４Ｈ】患者１０８２０４（図２４Ｈ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。
【図２４Ｉ】患者１０８２０５（図２４Ｉ）の血漿中のＡＤＡ力価の陽性検出を示す。
【図２５】１、２、４、又は８ｍｇ／ｋｇのＡＴ－１５０１に曝露した後の、対象のタンパク質の変化についてのヒートマップを示す。
【図２６Ａ】ベースラインと比較された、ＡＴ－１５０１　１、２、４、又は８ｍｇ／ｋｇに曝露された後の、４、６、８、１０、及び１２週時点でのヒト対象におけるバイオマーカーＣＸＣＬ１３の変化パーセントを示す。
【図２６Ｂ】１２週でのデータのクローズアップ図である。
【図２７Ａ】ベースラインと比較された、ＡＴ－１５０１　１、２、４、又は８ｍｇ／ｋｇに曝露された後の、４、６、８、１０、及び１２週時点でのヒト対象におけるバイオマーカーＣＤ４０Ｌの変化パーセントを示す。「＊」は０．０５～０．０１のｐ値を示し；「＊＊」は０．０１～０．００１のｐ値を示し；「＊＊＊」は０．００１未満のｐ値を示す。
【図２７Ｂ】１２週でのデータのクローズアップ図である。
【図２８Ａ】ベースラインと比較された、ＡＴ－１５０１　１、２、４、又は８ｍｇ／ｋｇに曝露された後の、４、６、８、１０、及び１２週時点でのヒト対象におけるバイオマーカーＣＤ４０の変化パーセントを示す。「＊」は０．０５～０．０１のｐ値を示し；「＊＊」は０．０１～０．００１のｐ値を示し；「＊＊＊」は０．００１未満のｐ値を示す。
【図２８Ｂ】１２週でのデータのクローズアップ図である。
【図２９Ａ】ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ４０を標的化する化合物での治療の１２週間後の、ヒト対象の血漿中のタンパク質濃度の変化パーセントを示す。各グラフは、ＡＴ－１５０１　１、２、４、又は８ｍｇ／ｋｇを投与された患者におけるタンパク質の平均変化を示す。グラフはそれぞれ、ＣＤ４０Ｌ（図２９Ａ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。「＊」は０．０５～０．０１のｐ値を示し；「＊＊」は０．０１～０．００１のｐ値を示し；「＊＊＊」は０．００１未満のｐ値を示す。
【図２９Ｂ】グラフは、ＣＸＣＬ１３（図２９Ｂ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｃ】グラフは、ＣＸＣＬ９（図２９Ｃ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｄ】グラフは、ＴＮＦ－α（図２９Ｄ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｅ】グラフは、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ（図２９Ｅ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｆ】グラフは、ＴＮＦＲ２（図２９Ｆ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｇ】グラフは、ＩｇＭ（図２９Ｇ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｈ】グラフは、ＩｇＡ（図２９Ｈ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｉ】グラフは、Ｉｌ２ｒ（図２９Ｉ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｊ】グラフは、ＣＸＣＬ１０（図２９Ｊ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｋ】グラフは、ＣＤ４０（図２９Ｋ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図２９Ｌ】グラフは、Ｂ２Ｍ（図２９Ｌ）について評価されるタンパク質からの総タンパク質濃度の最も多い減少を示す。
【図３０Ａ】ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ４０を標的化する化合物での治療の１２週間後の、ヒト対象の血漿中のタンパク質濃度の変化パーセントを示す。各グラフは、ＡＴ－１５０１　１、２、４、又は８ｍｇ／ｋｇを投与された患者におけるタンパク質の平均変化を示す。グ

ラフは、ＶＣＡＭ（図３０Ａ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。「＊」は０．０５～０．０１のｐ値を示し；「＊＊」は０．０１～０．００１のｐ値を示し；「＊＊＊」は０．００１未満のｐ値を示す。
【図３０Ｂ】グラフは、ＩＬ－１８（図３０Ｂ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｃ】グラフは、ＩＬ－１６（図３０Ｃ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｄ】グラフは、ＳＡＰ（図３０Ｄ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｅ】グラフは、ＭＩＰ１－β（図３０Ｅ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｆ】グラフは、ＭＤＣ（図３０Ｆ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｇ】グラフは、Ｃ３（図３０Ｇ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｈ】グラフは、ＣＲＰ（図３０Ｈ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｉ】グラフは、フィブリノゲン（図３０Ｉ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｊ】グラフは、ＩｇＥ（図３０Ｊ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｋ】グラフは、ＩＣＡＭ（図３０Ｋ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３０Ｌ】グラフは、ＭＣＰ１（図３０Ｌ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。
【図３１Ａ】ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ４０を標的化する化合物での治療の１２週間後の、ヒト対象の血漿中のタンパク質濃度の変化パーセントを示す。各グラフは、ＡＴ－１５０１　１、２、４、又は８ｍｇ／ｋｇを投与された患者におけるタンパク質の平均変化を示す。グラフは、ＩＬ－６（図３１Ａ）に関する総タンパク質濃度の減少を示す。「＊」は０．０５～０．０１のｐ値を示し；「＊＊」は０．０１～０．００１のｐ値を示し；「＊＊＊」は０．００１未満のｐ値を示す。
【図３１Ｂ】グラフは、ＥＮＡ－７８（図３１Ｂ）に関する総タンパク質濃度の増加を示す。
【図３１Ｃ】グラフは、ランテス（図３１Ｃ）に関する総タンパク質濃度の増加を示す。
【図３１Ｄ】グラフは、ＭＭＰ３（図３１Ｄ）に関する総タンパク質濃度の増加を示す。
【図３１Ｅ】グラフは、ＭＭＰ９（図３１Ｅ）に関する総タンパク質濃度の増加を示す。
【図３２】投薬量１、２、４、又は８ｍｇ／ｋｇのいずれかでの、ＡＴ－１５０１での治療の１２週間後の、ヒト対象の血漿中のＮＦＬの濃度の変化パーセントを示す。
【図３３Ａ】図３３Ａ～Ｄは、１１週間にわたるヒト対象コホートに関するＡＬＳ－ＦＲＳの総変化を示す。ＡＬＳ－ＦＲＳスコアは臨床家によって評価された。データは、ＡＴ－１５０１の１ｍｇ／ｋｇ処置、ＡＴ－１５０１の２ｍｇ／ｋｇ処置、ＡＴ－１５０１の４ｍｇ／ｋｇ処置、ＡＴ－１５０１の８ｍｇ／ｋｇ処置を受けたコホート、又は無処置「プロアクト（Ｐｒｏａｃｔ）」のコホートによって分けられる。図３３Ａは。臨床試験に関与するすべての患者の合計スコアである。
【図３３Ｂ】登録基準をもはや満たさない患者のスコアを排除した。
【図３３Ｃ】処置に関連する有害作用が報告された患者のスコアを排除した。
【図３３Ｄ】処置に対して最も良く応答した患者を除いて、すべての患者のスコアを排除した。
【図３４】７週間にわたるヒト対象に関するＡＬＳ－ＦＲＳスコアの変化を示す。この場合には、対象を組み合わせず、ＡＴ－１５０１での処置に対するレスポンダー（グレー）及びノンレスポンダー（ダークグレー）でデータがグループ分けされる。
【図３５】処置前の対象のタンパク質濃度（ｌｏｇ２）についてのネストドットプロットを示す。タンパク質のタイプ（Ｘ軸）によって、並びに後のＡＴ－１５０１での処置に対するノンレスポンダー（左，ライトグレー）及びレスポンダー（右，ダークグレー）に対して、データが分けられる。各クラスターにおける水平線は、そのクラスターの平均値を示す。
【発明を実施するための形態】

【００１４】
詳細な説明
以下の詳細な説明において、本明細書の一部を形成する添付の図面が参照される。図面において、文脈で特に指定がない限り、同様な記号によって通常、同様な構成要素が識別される。詳細な説明、図面、及び特許請求の範囲に記載の例証的な実施形態は、限定的であることを意味するものではない。他の実施形態が用いられ得て、本明細書に示す主題の精神又は範囲から逸脱することなく、他の変更が加えられ得る。一般に本明細書に記述され、及び図面で説明される、本開示の態様は、多種多様な構成で配置し、置換し、組み合わせ、分離し、及びデザインすることができ、そのすべてが本明細書において明確に企図されることは容易に理解されるだろう。本明細書に記載のすべての参考文献は、その全体が参照により本明細書に、及び本明細書で参照される具体的な開示について、明示的に組み込まれる。
【００１５】
本開示は、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする化合物を治療有効量で投与することによって、神経変性疾患又は神経筋疾患を有する患者を治療する方法を説明する。本開示は、ＣＤ２８とＣＤ８６、又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする化合物と共に、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする化合物を同時投与することによって、患者を治療する方法も記述する。一部の実施形態は、１つ又は複数のバイオマーカーのレベルの測定など、処置に対する応答を予測、及び／又は測定する方法に関する。実施形態は、１つ又は複数のバイオマーカーのレベルを調節する方法にも関する。
【００１６】
略語及び定義
特に定義されていない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、当業者によって通常理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で参照されるすべての特許、特許出願、公開出願及び他の出版物は、別段の指定がない限り、その全体が参照により組み込まれる。本明細書における用語の定義が複数ある場合には、別段の指定がない限り、このセクションの用語が支配的である。
【００１７】
具体的に例示される以外の、出発原料、生物学的及び化学的材料、生物学的及び化学的試薬、合成方法、精製方法、分析方法、アッセイ法、及び生物学的方法を、過度な実験に頼ることなく、実施形態の実施において用いることができることは、当業者には理解されよう。いずれかのかかる材料及び方法の当技術分野で既知のすべての機能的等価物は、本開示内容に包含されることが意図される。
【００１８】
本明細書で使用される、「１つ」又は「１種類」は、１つ又は複数を意味し得る。
【００１９】
本明細書で使用される、「約」又は「およそ」という用語は、当業者によって理解されるその通常の意味を有し、したがって、値は、値の決定に用いられる方法の誤差の固有の変動、又は複数の決定の中に存在する変動を含むことを意味する。
【００２０】
接続詞「又は」の使用は、「のうちの少なくとも１つ」と区別なく使用される。例えば、組成物がＡ又はＢを含む場合、その方法は、Ａ及びＢのうちの少なくとも１つを含まなければならないが、ＡとＢの両方もまた、含み得る。同様に、「Ａ、Ｂ、Ｃ又はＤ」を含む組成物は、Ａ、Ｂ、Ｃ又はＤのグループのうちの少なくとも１つを含まなければならないが、Ａ、Ｂ、Ｃ又はＤのすべて、又はいずれかの組み合せもまた含み得る。
【００２１】
アミノ酸置換は、本来のアミノ酸、指定される配列のアミノ酸及び置換アミノが同定される規則によって示され、例えば、Ｃ１１Ｓは、ポリペプチド配列の１１位のシステインがセリンで置換されていることを示す。
【００２２】

ヒト化抗体は、ヒトにおいて天然に産生される抗体バリアントに対するその類似性を高めるように、そのタンパク質配列が修飾されている、非ヒト種から産生される抗体である。「ヒト化」のプロセスは、ヒトに投与されるために開発されたモノクローナル抗体（例えば、抗癌薬として開発された抗体）に適用される。

【００２３】

現在、非ヒト動物で作られた抗体からの関連するＣＤＲの、ヒト抗体「足場」への挿入によって、非ヒト抗体をヒト化することは一般的である。ヒト化抗体の「直接的」作成は、適切なＣＤＲコーディングセグメント（所望の結合特性を担う）をヒト抗体「足場」に挿入することによって達成することができる。これは、適切なベクターを使用して哺乳類細胞で発現させる組換えＤＮＡ法によって達成される。つまり、抗体がマウス（又は他の非ヒト）において所望の特性を有するように開発された後、その抗体をコードするＤＮＡを単離し、ベクターにクローニングし、配列を決定することができる。その後、抗体のＣＤＲに相当するＤＮＡ配列を決定することができる。所望のＣＤＲの正確な配列が分かった時点で、ヒト抗体バリアントのためのＤＮＡを含有する構築物に適切に、これらの配列を挿入するための戦略を考案することができる。足場への挿入の前に、例えば、特異性が高められるように、ＣＤＲが変更されてもよい。

【００２４】

「ヒト」抗体という用語は、ヒトによって産生される抗体の配列に相当するアミノ酸配列を保有する抗体、及び／又はヒト抗体を作製する任意の技術を用いて作製されている抗体を意味する。ヒト抗体のこの定義によって、非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体は明確に除外される。

【００２５】

本明細書で使用される「バリアント」という用語は、野生型配列の修飾形又は改変形として定義され、例えば、その場合、１つ又は複数のアミノ酸が、機能に実質的に影響を及ぼさない他のアミノ酸又は非アミノ酸で置換され得る。いくつかの実施形態において、バリアントは、少なくとも１つのアミノ酸残基に関して改変された側鎖を含有し得る。

【００２６】

本明細書で使用される「抗原」という用語は、抗体の産生を刺激することができ、それらと特異的に結合することができる実体（ｅｎｔｉｔｙ）、及び／又は免疫系応答を誘発する実体として定義される。例えば、細胞表面タンパク質又はその特定の直鎖状若しくは非直鎖状部分である。本明細書でその用語は、「Ａｇ」と略され得る。

【００２７】

「抗原結合性抗体断片」とは、インタクト抗体が結合する、抗原に結合するインタクト抗体の一部を含むインタクト抗体以外の分子を意味する。抗体断片の例としては、限定されないが、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｄ断片、ｄＡｂ断片、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）２；二重特異性抗体；トリアボディ（ｔｒｉａｂｏｄｙ）；直鎖状抗体；単鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体、抗体の超可変領域を模倣するアミノ酸残基からなる最小認識単位（例えば、ＣＤＲ３ペプチドなどの単離された相補性決定領域（ＣＤＲ））が挙げられる。本出願に開示される抗原結合性断片は抗原ＣＤ４０Ｌに結合する。

【００２８】

抗体の抗原結合性断片は一般に、少なくとも１つの可変ドメインを含む。可変ドメインは、いずれかのサイズ又はアミノ酸組成であり得て、一般に、１つ又は複数のフレームワーク配列を有するフレームに隣接するか、又はフレーム内にある、少なくとも１つのＣＤＲを含む。ＶＬドメインと会合したＶＨドメインを有する抗原結合性断片では、ＶＨドメイン及びＶＬドメインは、適切な配置で互いに対して位置し得る。例えば、可変領域は二量体であり得て、ＶＨ－ＶＨ、ＶＨ－ＶＬ又はＶＬ－ＶＬという二量体を含有し得る。その代わりに、抗体の抗原結合性断片は、単量体ＶＨドメイン又はＶＬドメインを含有し得る。

【００２９】

単離抗体としては、抗体の各アーム又は抗原結合性断片が異なる標的又はエピトープに結合する、二重特異性抗体が挙げられる。

【００３０】

「完全長抗体」、「インタクト抗体」及び「全抗体」という用語は、本明細書において区別なく使用され、天然の抗体構造に実質的に類似の構造を有するか、又はＦｃ領域を含有する重鎖を有する抗体を意味する。

【００３１】

「５ｃ８」とは、ＣＤ４０Ｌに結合し、及び受入番号ＨＢ１０９１６を有するＡＴＣＣから入手可能であり、米国特許第５，４７４，７７１号に記載される、ハイブリドーマによって産生されるマウス抗ヒト抗体を意味する。「ｈｕ５ｃ８」とは、５ｃ８のヒト化バージョンを意味し、その配列はKarpusas, et al.,Structure vol.9, pp 321-329,(2001)に開示されている。

【００３２】

「特異的に結合する」という用語等は、抗体又はその抗原結合性断片が、生理学的条件下にて比較的安定な抗原との複合体を形成することを意味する。特異的結合は、平衡解離定数（ＫＤ）約３０００ｎＭ以下（つまり、ＫＤが小さいほど結合が強いことを意味する）、約２０００ｎＭ以下、約１０００ｎＭ以下、約５００ｎＭ以下、約３００ｎＭ以下、約２００ｎＭ以下、約１００ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約１ｎＭ以下、又は約０．５ｎＭを特徴とし得る。

【００３３】

特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、少なくとも約1×10^{-4}Ｍ、少なくとも約1×10^{-5}Ｍ、少なくとも約1×10^{-6}Ｍ、少なくとも約1×10^{-7}Ｍ、少なくとも約1×10^{-8}Ｍ、少なくとも約1×10^{-9}Ｍ、その代わりとして少なくとも約1×10^{-10}Ｍ、少なくとも約1×10^{-11}Ｍ、少なくとも約1×10^{-12}Ｍ、又はそれ以上の、抗原又はエピトープに対するＫＤを有する抗体によって示され得て、ＫＤは特定の抗体－抗原相互作用の平衡解離定数を示す。通常、抗原に特異的に結合する抗体は、その抗原又はエピトープと比べて対照分子に対して、２０倍、５０倍、１００倍、５００倍、１０００倍、５，０００倍、１０，０００倍、又はそれ以上のＫＤを有する。また、特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、対照と比べてエピトープに対して少なくとも２０倍、５０倍、１００倍、５００倍、１０００倍、５，０００倍、１０，０００倍、又はそれ以上の抗原又はエピトープに対するＫａを有する抗体によって示され得て、Ｋａとは、特定の抗体－抗原相互作用の会合速度を意味する。

【００３４】

「中和抗体」という用語は、ＣＤ４０Ｌの生物活性を阻害及び／中和することができる抗体、例えば、ＣＤ４０ＬへのＣＤ４０Ｌの結合を阻害又は予防又は低減し、したがってＣＤ４０Ｌにより誘因されるシグナル伝達経路を阻害若しくは低減し、及び／又はＣＤ４０ＬへのＣＤ４０Ｌの結合を阻害若しくは低減する、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原断片を包含する。

【００３５】

「アンタゴニスト（antagonistic）抗体」又は「アンタゴニスト（antagonist）抗体」という用語は、本明細書において等しく使用され、上記の中和抗体について説明されるように、ＣＤ４０Ｌの生物学的シグナル伝達活性を阻害及び／又は中和することができる抗体を包含する。

【００３６】

本明細書で用いられている用語及び表現は、限定的ではなく説明的な用語として使用されており、かかる用語及び表現の使用に際し、示され、記載される特徴のいかなる同等物又はその一部も除外することを意図しないが、請求される本発明の範囲内で様々な修飾が可能であると認識される。したがって、本開示の態様が、好ましい実施形態、例示的実施形態、及び任意の特徴が含まれ得る様々な実施形態によって具体的に開示されているが、本明細書に開示される概念の修飾及び変更が当業者によって加えられ得ることが理解され

るべきである。かかる修飾及び変更は、添付の特許請求の範囲に記載され、及び添付の特許請求の範囲によって定義され得る、本開示の実施形態の範囲内であるとみなされる。

【００３７】

本明細書では、ポリペプチド又はアミノ酸配列間の同一性パーセントに言及する。２つの配列間の同一性パーセントは、配列によって共有される同一位置の数の関数であり、ギャップ数及び各ギャップ長さを考慮に入れ、２つの配列の最適アラインメントのために導入する必要がある。同一性は、「局所的同一性」又は「全体的同一性」として測定することができる。局所的同一性とは、ポリペプチド間の配列関連性の程度を意味し、かかる配列の文字列間の一致によって決定される。全体的同一性とは、参照ポリペプチドの全長と比較した、ポリペプチドの配列関連性の程度を意味する。別段の指定がない限り、本明細書で使用される、同一性とは、全体的同一性を意味する。本開示の目的では、ギャップペナルティ１２、ギャップ伸長ペナルティ４、及びフレームシフトギャップペナルティ５のBlossum 62スコアマトリックスを使用したNeedleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)アルゴリズムを用いて、全体的同一性のパーセンテージが計算される。例えば、ＧＣＧソフトウェアパッケージのＧＡＰプログラムなど、Needleman and Wunschアルゴリズムが組み込まれた公的に利用可能なソフトウェアプログラムが多数ある。

【００３８】

ＣＤ４０Ｌは、ＣＤ１５４、ｇｐ３９、Ｔ－ＢＡＭ、５ｃ８抗原、又はＴＮＦ関連活性化タンパク質（ＴＲＡＰ）としても知られる。

【００３９】

本明細書全体を通して、文脈で特に必要とされない限り、「含む（comprise）」「含む（comprises）」、及び「含む（comprising）」という単語は、指定の工程若しくは要素、又は工程若しくは要素のグループの包含を意味するが、他のいずれかの工程若しくは要素、又は工程若しくは要素のグループの排除を意味するわけではないことを理解されよう。「からなる（consisting of）」とは、「からなる（consisting of）」というフレーズに続く何でも、を含むことを意味し、及びそのレーズに続く何でも、に限定される。したがって、「からなる（consisting of）」というフレーズは、挙げられる要素が必要とされるか、又は必須であること、及び他の要素が存在し得ないことを意味する。「から本質的になる（consisting essentially of）」とは、フレーズの後に挙げられる要素を含むことを意味し、挙げられる要素に関する開示内容に指定の活性若しくは作用に干渉しない、又は寄与する、他の要素に限定される。したがって、「から本質的になる（consisting essentially of）」というフレーズは、挙げられる要素が必要とされるか、又は必須であることを示すが、他の要素は任意であり、及び挙げられる要素の活性若しくは作用に実質的に影響するか否かに応じて、存在してもよいし、又は存在しなくてもよい。

【００４０】

本明細書で使用される「機能」及び「機能性」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、生物学的、酵素的、又は治療的機能を意味する。

【００４１】

本明細書で使用される、いずれかの所定の物質、化合物、又は物質の「収率」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、予想される総量に対する物質、化合物、又は材料の実際の総量を意味する。例えば、物質、化合物、又は材料の収率は、期待される総量の８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％、期待される総量の約８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％、期待される総量の少なくとも８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％、期待される総量の少なくとも約８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１

、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％、期待される総量の８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％以下、期待される総量の約８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％以下であり、数値間のすべての小数を含む。収率は、反応若しくはプロセスの効率、不要な副反応、分解、投入物質、化合物、若しくは材料の品質、又は製造工程中の所望の物質、化合物若しくは材料の損失によって影響を受ける場合がある。

【００４２】

本明細書で使用される、「単離された」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、（１）最初に生成された時（天然で、及び／又は実験セッティングで生成されるかどうかにかかわらず）にそれと会合された成分の少なくとも一部から分離されている、及び／又は（２）人の手によって生成、調製、及び／又は製造されている、物質及び／又は実体を意味する。単離された物質及び／又は実体は、それらが最初に会合されていた他の成分から１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、９９％で、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％で、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、９９％で、少なくとも約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％で、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、９９％以下で、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％以下で、実質的に１００％で、又は１００％（前述の値を含む、及び／又は前述の値をまたがる範囲）で分離され得る。一部の実施形態において、単離される作用物質（ａｇｅｎｔ）は、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の純度であり、約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の純度であり、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の純度であり、少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の純度であり、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以下の純度であり、又は約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以下の純度であり、実質的に１００％の純度、又は１００％の純度である（前述の値を含む、及び／又は前述の値をまたがる範囲）。本明細書で使用される、「単離された」物質は、「純粋」であり得る（例えば、他の成分を実質的に含有しない）。本明細書で使用される、「単離細胞」という用語は、多細胞生物又は組織に含有されない細胞を意味し得る。

【００４３】

「単離されたタンパク質」又は「単離されたポリペプチド」という用語（例えば、単離された抗体又は単離された抗原結合性断片）は、その起源又は由来によって、その天然状態ではそれに付随する、天然に会合された成分と会合していない、タンパク質又はポリペプチド；同一種由来の他のタンパク質を実質的に含まないタンパク質又はポリペプチド；異なる種由来の細胞によって発現されるタンパク質又はポリペプチド；若しくは天然で存在しないタンパク質又はポリペプチドである。したがって、化学的に合成されるポリペプチド、又はそれが天然に生じる細胞と異なる細胞系で合成されるポリペプチドは、その天然に会合された成分から「単離されている」。タンパク質は、当技術分野でよく知られているタンパク質精製技術を用いて単離することによって、天然に会合された成分を実質的に含有しないようにすることもできる。

【００４４】

本明細書で使用される、「生体内で（ｉｎ ｖｉｖｏ）」は、本明細書に鑑みて理解される、

その明白な、及び通常の意味と考えられ、及び組織抽出物若しくは死んだ生物と対照的に、生きている生物、通常、動物、ヒトなどの哺乳動物、及び植物、又はこれらの生きている生物を構成する生細胞内の方法の実行を意味する。

【００４５】

本明細書で使用される、「生体外で（ex vivo）」は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味と考えられ、及び天然条件の変更がほとんど加えられていない、生きている生物外の方法の実施を意味する。

【００４６】

本明細書で使用される、「インビトロ（in vitro）」は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味と考えられ、及び例えば、ペトリ皿又は試験管における生物学的条件外の方法の実施を意味する。

【００４７】

本明細書で使用される、「核酸」、「核酸分子」又は「ヌクレオチド」とは、ポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド、例えばデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）又はリボ核酸（ＲＮＡ）、オリゴヌクレオチド、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により産生される断片、及びライゲーション、切断、エンドヌクレアーゼ作用、エキソヌクレアーゼ作用のいずれかにより、及び合成的産生により産生される断片を意味する。核酸分子は、天然ヌクレオチド（ＤＮＡ及びＲＮＡなど）又は天然ヌクレオチドの類似体（例えば、天然ヌクレオチドの鏡像異性体型）、又は両方の組み合わせであるモノマーで構成され得る。修飾ヌクレオチドは、糖部位において、及び／又はピリミジン若しくはプリン塩基部位において変更を有し得る。糖の修飾としては、例えば、ハロゲン、アルキル基、アミン、及びアジド基での１つ又は複数のヒドロキシル基の置換が挙げられ、若しくはエーテル又はエステルとして官能基化され得る。さらに、糖部位全体が、アザ糖及び炭素環式糖類似体など、立体的及び電子的に類似の構造で置換され得る。塩基部位における修飾の例としては、アルキル化プリン及びピリミジン、アシル化プリン若しくはピリミジン、又は他の既知の複素環式置換が挙げられる。核酸モノマーは、リン酸ジエステル結合又はかかる結合の類似体によって連結することができる。リン酸ジエステル結合の類似体としては、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホロアニリデート（phosphoranilidate）、ホスホロアミダート等が挙げられる。「核酸分子」という用語は、ポリアミド主鎖に結合された天然又は修飾核酸塩基を含む、いわゆる「ペプチド核酸」も包含する。核酸は一本鎖又は二本鎖のいずれかであり得る。

【００４８】

本明細書で使用される、「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、及びペプチド結合により連結されたアミノ酸で構成される巨大分子を意味する。ペプチド、ポリペプチド、及びタンパク質の多くの機能は当技術分野で公知であり、限定されないが、酵素、構造、輸送、防御、ホルモン、又はシグナル伝達が挙げられる。ペプチド、ポリペプチド、及びタンパク質は、常にではないが、しばしば、核酸鋳型を用いてリボソーム複合体により生物学的に産生されるが、化学的合成も利用可能である。核酸鋳型を操作することによって、ペプチド、ポリペプチド、及びタンパク質の変異、例えば置換、欠失、トランケーション、付加、重複、又は複数のペプチド、ポリペプチド、若しくはタンパク質の融合が実施され得る。複数のペプチド、ポリペプチド、若しくはタンパク質のこれらの融合は、同じ分子において隣接して、若しくは例えば、リンカー、反復配列、エピトープ、若しくはタグの間に、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００塩基長である、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００

、若しくは３００塩基長である、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００塩基長である、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００塩基長である、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００以下の塩基長である、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００以下の塩基長又は前述の長さのいずれか２つにより定義される範囲内のいずれかの長さの塩基長である他のいずれかの配列の間に、余分なアミノ酸と連結され得る。本明細書で使用される、ポリペプチドの「下流」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、及び先の配列のＣ末端の後にある配列を意味する。本明細書で使用される、ポリペプチドの「上流」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、及び後の配列のＮ末端の前にある配列を意味する。

【００４９】

本明細書で使用される、「遺伝子」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、及びタンパク質又は機能性ＲＮＡをコードする核酸の一部を一般に意味し；しかしながら、その用語は任意に、調節配列を包含する。「遺伝子」という用語は、遺伝子調節配列（例えば、プロモーター、エンハンサー等）及び／又はイントロン配列を含み得ることは、当業者によって理解されよう。遺伝子の定義は、タンパク質をコードしないが、ｔＲＮＡ及びｍｉＲＮＡなどの機能性ＲＮＡ分子をコードする核酸の言及を含むことはさらに理解されよう。場合によっては、遺伝子は、転写、又はメッセージ産生又は組成に関与する調節配列を含む。他の実施形態において、遺伝子は、タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドをコードする転写配列を含む。本明細書に記載の専門用語を踏まえて、「単離された遺伝子」は、他の天然遺伝子、調節配列、ポリペプチド、又はペプチドコード配列等の、他のかかる配列から実質的に離れて単離された、転写核酸（１つ又は複数）、調節配列、コード配列等を含み得る。この点で、「遺伝子」という用語は、転写されたヌクレオチド配列、及びその相補的配列を含む核酸を意味するために簡潔に使用される。当業者によって理解されるように、「遺伝子」というこの機能的用語は、両方のゲノム配列、ＲＮＡ若しくはＤＮＡ配列、又は遺伝子の非転写部分の核酸セグメントを含む、より小さな操作された核酸セグメント、限定されないが、遺伝子の非転写プロモーター若しくはエンハンサー領域などを含む。より小さな操作遺伝子核酸セグメントが発現し得て、又は核酸操作技術を用いて、タンパク質、ポリペプチド、ドメイン、ペプチド、融合タンパク質、変異体及び／又はその類のものを発現するように適応され得る。

【００５０】

本明細書で使用される「個人」、「対象」、「宿主」又は「患者」という用語は、当業者によって理解される、その通常の意味を有し、したがってヒト又は非ヒト哺乳動物を含む。「哺乳動物」という用語は、その通常の生物学的意味で使用される。したがって、それは具体的に、限定されないが、霊長類、例えばサル（Simian）（チンパンジー、類人猿（ape）、サル（monkey））、ヒト、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、げっ歯類、ラット、マウス、又はモルモットを含む。

【００５１】

本明細書に開示される寸法（dimension）及び値は、記載の正確な数値に厳密に制限されると理解すべきではない。代わりに、別段の指定がない限り、かかる各寸法は、記載

の値、及びその値周囲の機能的に等しい範囲のどちらも意味することが意図される。例えば、「２０ｍｍ」と開示される寸法は、「約２０ｍｍ」を意味することが意図される。

【００５２】

以下の略語が本明細書で使用される：筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）；スーパーオキシドジスムターゼ１（ＳＯＤ１）；Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）；主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）抗原提示細胞（ＡＰＣ）；リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）。「ＩＰ」は腹腔内を意味し、「ＩＶ」は静脈内を意味する。

【００５３】

ＭＲ１は、マウスＣＤ４０リガンドに結合するハムスターモノクローナル抗体である。本明細書で使用される「野生型」とは、非遺伝子導入マウスを意味する。本明細書で使用される「小分子」とは、２０００ダルトン未満の分子量を有する化合物を意味する。本明細書で使用される「処置（治療）」又は「処置（治療）する」は、予防的及び治療的処置を含む。「治療有効量」というフレーズは、特定の対象又は対象母集団において、単独での、又は別の医薬品若しくは処置と組み合わせての投与によって、処置される障害若しくは症状を抑制、又は改善させるのに十分な、化合物又はその薬剤として許容される塩の量を意味する。

【００５４】

作用薬（agent）、例えば医薬製剤の「有効量」とは、所望の治療的又は予防的結果を達成するのに、必要な投薬量及び期間にて、有効な量を意味する。

【００５５】

「親和性」とは、分子の単一結合部位（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との非共有結合的相互作用の総和の強さを意味する。特に指定がない限り、本明細書で使用される、「結合親和性」とは、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）間での１：１相互作用を反映する固有の結合親和性を意味する。そのパートナーＹに対する分子Ｘの親和性は一般に、抗体とその抗原との間の平衡解離定数（ＫＤ）、k_{off}／k_{on}比によって表され得る。ＫＤ及び親和性は反比例する。Ｋ値は、抗体の濃度（特定の実験に必要な抗体の量）に関係し、ＫＤ値が低いほど（濃度が低いほど）、抗体の親和性は高くなる。親和性は、本明細書に記載の方法など、当技術分野で公知の一般的な方法によって測定され得る。結合親和性を測定するための具体的な、説明的及び例示的な実施形態は、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、BIAcore（登録商標）装置（GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland）での表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって、検体としてヒトＣＤ４０リガンドポリペプチドを使用して、タンパク質Ａ結合ＣＭ５研究グレードセンサーチップ（GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland；ＢＲ－１０００－１４）上に抗体を捕捉することにより測定され得る。他の方法としては、ラジオイムノアッセイ、及び結合平衡除外法が挙げられる。結合平衡除外法は、抗原／抗体相互作用に関する平衡解離定数、並びに会合及び解離速度定数を測定することができる汎用イムノアッセイプラットフォームである。

【００５６】

「ＡＬＳ－ＴＤＩ」は、ＡＬＳ療法開発研究所（ALS Therapy Development Institute）の略称である。「ｈＳＯＤ１Ｇ９３Ａ前臨床マウスモデル」、「ｈＳＯＤ１Ｇ９３Ａマウスモデル」、「Ｇ９３Ａ前臨床マウスモデル」及び「Ｇ９３Ａマウスモデル」は、本明細書において同じ意味を有する。「ｈＳＯＤ１Ｇ９３Ａマウス」及び「Ｇ９３Ａマウス」は本明細書において同じ意味を有する。

【００５７】

ＴＭＢは、３，３’、５，５’－テトラメチルベンジジンの略語である。

【００５８】

本明細書で使用される「ＣＤＲドメイン」とは、フランキング配列を含む、又は含まない抗体相補性決定領域を意味する。

【００５９】

「エフェクター機能」とは、抗体アイソタイプによって異なる、抗体のＦｃ領域に起因

する生物活性を意味する。抗体エフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合性及び補体依存性細胞障害（ＣＤＣ）；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）；食細胞活動；細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）のダウンレギュレーション；及びＢ細胞活性化が挙げられる。１つのエフェクター機能は、限定されないが、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）（例えば、ＩｇＧ受容体Ｉａ（ＦＣγＲＩａ）の高親和性Ｆｃ領域（ＣＤ６４）（配列番号３４）、低親和性免疫グロブリンγＦｃ領域受容体ＩＩａ（ＦＣγＲＩＩａ）（ＣＤ３２）（配列番号３５）、低親和性免疫グロブリンγＦｃ領域受容体ＩＩＩａ（ＦＣγＲＩＩＩＡ）（ＣＤ１６ａ）（配列番号３６）、低親和性免疫グロブリンγＦｃ領域受容体ＩＩＩｂ（ＦＣγＲＩＩＩｂ）（ＣＤ１６ｂ）（配列番号３７）などの、タンパク質に結合する、抗体のＦｃ若しくは定常領域の能力である。抗体及びその抗原結合性断片がＦｃドメインを有する、一部の実施形態において、Ｆｃドメインは、１つ又は複数のＦｃエフェクター機能を低減又は排除するために操作されている。好ましい実施形態において、Ｆｃドメインは、血小板活性化及び／又は血小板凝集、及び血栓塞栓症の付随するリスクを低減又は排除するために操作されている。

【００６０】

化合物の生体内（In vivo）評価

本開示の方法で使用される化合物は、Ｇ９３Ａマウスモデルを用いて、その有効性が評価され得る[Tu PH et al. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:3155-60及びGurney ME. et al. J Neurol Sci 1997;152(Suppl 1):S67-73参照]。このモデルは、９３番目のグリシンをアラニンに置換した変異を含有するヒトＳＯＤ１遺伝子の２３コピーを、マウスゲノムに挿入することによって作成された。これらのマウスは、疾患のヒト散発性及び家族性型の病理学の最も主要なポイントを正確に利用し、そのため、このモデルは疾患を改変する介入（disease altering intervention）を試験するための、現在利用可能な最良の選択肢となる。

【００６１】

生まれた時にＧ９３Ａマウスにおいて、異常性の識別可能な表現型発現はない。約９０日齢まで、目に見える疾患徴候は現れず、その後、進行性の後肢機能喪失を経験し、その結果、１３４日齢辺りに完全な麻痺が生じ、死に至る。筋肉萎縮は、運動神経の死又は機能不全によって起こるが、これらの細胞死は、小膠細胞及び星状膠細胞を含む周囲細胞との相互作用と関連し、相互作用によって一部起こる。顕著な星状細胞増加は最初に、日齢８０日辺りで現れ、主に小膠細胞による仲介による神経炎症は日齢１００日辺りで現れ、死亡するまで広がる。

【００６２】

ヒト疾患がいずれかの運動領域で始まり得るのに対して、マウス疾患は確実に、頚部及び腰部領域に最初に影響する。Ｇ９３Ａマウスにおいて、およそ８５日目での目に見える症状発症の時点までに運動神経数が有意に低下しており、死亡時点で損失５０％以上に達する。細胞足場、ニューロフィラメント、軸索輸送、ゴルジ体、小胞体、ミトコンドリア、アポトーシス機構、プロテアソーム、及びサイトゾルタンパク質処理の生化学的異常が、疾患の経過中に神経細胞で認められる。

【００６３】

ヒト疾患がいずれかの運動領域で始まり得るのに対して、マウスの疾患は確実に、腰部及び仙骨領域に最初に影響する。Ｇ９３Ａマウスにおいて、およそ８５日目での目に見える症状発症の時点までに運動神経数が有意に低下しており、死亡時点で損失５０％以上に達する。細胞足場、ニューロフィラメント、軸索輸送、ゴルジ体、小胞体、ミトコンドリア、アポトーシス機構、プロテアソーム、及びサイトゾルタンパク質処理の生化学的異常が、疾患の経過中に神経細胞で認められる。

【００６４】

現在まで、このマウスの寿命を延ばす治療薬が記述される少なくとも５０の出版物があった。しかしながら、リルゾール以外の治療薬は、相当する臨床的有効性を示していない。ＡＬＳ療法開発研究所（ALS Therapy Development Institute）では、ノイズ変

数をコントロールする、Ｇ９３Ａマウスモデルにおける最適化治療薬のスクリーニングを記述している［参照により本明細書に組み込まれる、Scott S. et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2008; 9: 4-15］。Scottらによって、固有の生物学的交絡変数によって生じるノイズに取り組み、及び管理するＧ９３Ａマウスモデルの最小試験デザインが記述されている。この試験デザインの実証において、前臨床モデルにおいて効果的であると報告されており、その後にヒト臨床試験において失敗に終わった９種類の化合物が、様々な用量で評価された。これらの分子のいくつかは、腫瘍壊死因子シグナル伝達（ＴＮＦ）及びミクログリア活性化を阻害する抗炎症分子、例えばCelebrex（登録商標）、ミノサイクリン、サリドマイド、及びクレアチンである。Celebrex（登録商標）は、Ｇ９３Ａモデルにおいて寿命を１９％（２４日）改善することが報告されたが、高倍率研究（high powered study）では、生存時間の変化は検出できなかった（１．８日，０．５２％）、（Scott et al.）。同様な結果が、ミノサイクリン（以前に報告された；改善１５．８％；高倍率研究－０．６０％）、クレアチン（以前に１７．８％と報告された；高倍率研究０．６７％）、及びサリドマイド（生存時間の改善１６％と以前に報告された；高倍率研究－１．９％）について得られた。

【００６５】

候補化合物の同定

ゲノムワイドな発現プロファイル解析が、疾患進行中の様々な時点で野生型マウス及びＧ９３Ａマウスについて実施された。２つのグループ間で差次的に発現される、同定された遺伝子を解析し、その結果得られたデータを用いて、スクリーニングする薬物の選択に焦点を合わせた。差次的に発現された遺伝子の中で、ＣＤ８６、ＣＤ４４、ＩＣＡＭ、ＩＴＧＡＭ、ＩＴＧＡ　ＩＴＧＡＸ、ＩＴＧＢ２、Ｈ２－Ｋ１（ＭＨＣ　ＩＩ）、Ｈ２－ＡＢ１（ＭＨＣ　ＩＩ）、Ｈ２－Ｄ１（ＭＨＣＩＩ）、及びＨ２－Ｅｂ１（ＭＨＣ　ＩＩ）などの免疫応答及び細胞接着に関与する遺伝子が挙げられる。これらのデータから、炎症性シグネチャーが疾患進行中に増加し、共刺激経路の関与と一致することが分かる。共刺激経路は、その一部が、遺伝子発現解析において同定されたＣＤ２８／ＣＤ８０又はＣＤ２８／ＣＤ８６又はＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ相互作用を介した、細胞型間の相互作用を含む。

【００６６】

治療的開発に適用できる分子経路を同定するために、遺伝子発現パターンの変化が、Ｇ９３Ａマウスモデルにおいて疾患進行中に特徴付けられた。Affymetrix GeneChip（登録商標）マウス発現セット430vII MOE430vII遺伝子チップを使用して、全ゲノム転写プロファイリングが研究された。縦断的研究デザインを用いて、Ｇ９３Ａ骨格筋及び脊髄を非遺伝子導入同腹子（littermate）と比較した。Ｇ９３Ａマウスモデルにおいて、症状発症が最初に、およそ７５日目に始まる尾の麻痺として見られ、後肢、次いで前肢、最後に横隔膜の進行性麻痺を有した。Ｇ９３Ａ動物コロニーの平均生存期間は１３４日である。縦断的研究デザインでは、３０、５０、６０、８０、９０、１００、１１０、及び１２０日目に（０日目は出生日）、Ｇ９３Ａ動物及び野生型同腹子からの腓腹筋肉（腓腹筋）及び脊髄を採取した。各時点に対して、野生型動物５匹及びＧ９３Ａ動物５匹から組織を採取し、合計１６０の組織に関して独立的に処理した。

【００６７】

ＩＡＣＵＣプロトコルに従って、上述の適切な時点で、動物を安楽死させた。組織をすぐに採取し、液体窒素で瞬間凍結した。凍結された組織を－８０℃で保存した。製造元により説明されるように、Qiagen RNaEasyキットを使用して、組織から全ＲＮＡを同時に単離した。標準的Ｔ７線形増幅を用いて、単離全ＲＮＡを増幅し、Ambion MessageAMPII T7 in vitro転写転写キットを使用して、ビオチン標識ヌクレオチドを組み込んだ。標識プローブを断片化し、製造元のプロトコルに従ってAffymetrix GeneChip（登録商標）マウス発現セット430vIIにハイブリダイズした。GenechipをAffymetrix GeneChip（登録商標）Fluids Station 450中で洗浄し、ハイブリダイズされていないプローブを除去した。Affymetrix GeneChip（登録商標）3000 7GスキャナーでＧ

enechipをスキャンした。

【００６８】

Bioconductorから市販のR development language version 2.6を使用して、すべてのコンピューター処理及びモデリングを実施した。脊髄及び腓腹筋のデータセットを独立して解析した。Affymetrix CELファイルをすべてのデータ前処理に使用した。各データにおけるすべてのCELファイルは、Bioconductor vignettes SIMPLE AFFY、AFFY及びAFFY PLMを使用して品質コントロールされた。所定の時点でのＧ９３Ａ組織と野生型組織間の遺伝子発現の統計学的変化が、LIMMAパッケージを用いて評価された。ベイズモデルを使用して、グループ間の発現変化の有意性を決定した。

【００６９】

これらのデータから、炎症性シグネチャーが疾患進行中に増加することが分かる。これらの遺伝子発現の変化は、樹状細胞、マクロファージ、及びＢ細胞などの抗原提示細胞の活性化を反映する。ＡＬＳの疾患進行を悪化させる免疫応答が、相互作用のブロックによって改善され得る。ＣＤ－２８／ＣＤ８０又はＣＤ－２８／ＣＤ８６又はＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ相互作用をブロックすることによって、共刺激経路を阻害することができる。

【００７０】

共刺激経路は、他の相互作用と共に、Ｔ細胞上のＣＤ４０Ｌ（ＣＤ１５４、ｇｐ３９、Ｔ－ＢＡＭ、５ｃ８抗原、ＣＤ４０ＣＲ及びＴＲＡＰとしても知られる）への、Ｂ細胞上のＣＤ４０の結合を含む。ヒトＣＤ４０は、成熟Ｂ細胞、並びにマクロファージ、樹状細胞、線維芽細胞及び活性化内皮細胞上で発現される。ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ結合の遮断は、Ｉ型ヘルパーＴ細胞応答の発生を促進すると考えられる。

【００７１】

これらの相互作用をブロックし、共刺激シグナルを阻害する化合物を使用して、研究の有意な物質（body）によって、移植及び自己免疫の前臨床モデルにおけるＣＤ４０Ｌ、ＣＤ８０又はＣＤ８６のうちの１つ又は複数をブロックする免疫調節作用が実証されている。ブロッキング抗体又はＣＤ４０Ｌ－Ｉｇのアデノウイルス発現を用いたＣＤ４０Ｌ機能のブロッキングによって、３０～９０日、同種移植生存期間が向上する。ＡＰＣ上のＣＤ８０／ＣＤ８６を、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ又はＣＴＬＡ４－Ｉｇのアデノウイルス発現で一過的にブロックする同様な研究によって、同種移植生存期間が向上する。これらのモデルにおける移植片拒絶は一過性であり、移植片拒絶は時間が経つにつれて起こる。より長い期間の移植片拒絶の阻止は、ＣＴＬＡ４－Ｉｇで共刺激経路をブロックすること、及び抗ＣＤ４０Ｌ抗体でＡＰＣのＣＤ４０Ｌ活性化をブロックすること、の両方によって達成することができる。

【００７２】

マウスにおけるＣＤ４０Ｌに対するブロッキング抗体又はＣＤ４０Ｌの遺伝子欠失によって、ＣＤ４０Ｌが、実験的アレルギー性脳脊髄炎（ＥＡＥ）の前臨床モデル、多発性硬化症、コラーゲン誘発関節炎及び全身性エリテマトーデスのモデルにおいて疾患進行、生存期間、及びサロゲートマーカーを改善することが実証されている。ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ結合の遮断は、マクロファージの炎症誘発性活性の多くを仲介する、一酸化窒素を生成するマクロファージの能力を低減すると思われる。

【００７３】

かかる研究から、ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ相互作用のブロッキング及び／又はＣＤ２８：ＣＤ８０若しくはＣＤ２８：ＣＤ８６相互作用のブロッキングは免疫応答を調節し得ると思われる。

【００７４】

免疫組織化学データは、遺伝子発現データとよく相関することが示され、これらのデータから、Ｇ９３Ａマウスにおいて疾患進行中の抗原提示細胞浸潤性骨格筋としてマクロファージが同定される。

【００７５】

Ｇ９３Ａ及び野生型動物からの腓腹筋中の潜在的な抗原提示細胞の存在及び所在を決定

するために、Ｇ９３Ａ及び野生型マウスから１１０日目に収集された腓腹筋組織で免疫組織化学が実施された。採取直後に、組織をＯＣＴに包埋した。凍結切片をＨ＆Ｅ染色し、ミエリンに対する抗体（抗Ｓ１００ｂ抗体）、又はＴ造血細胞系統に対する抗体、例えばＴ細胞（抗ＣＤ３抗体）、Ｂ細胞（ＣＤ４５Ｒ　ｐａｎ　Ｂ細胞抗体）、及びマクロファージ（抗ＣＤ１１ｂ抗体）に対する抗体とハイブリダイズした。１１０日目に、ＣＤ１１ｂ陽性マクロファージの浸潤があり、マクロファージは、骨格筋を神経支配する神経の軸索に局在化すると思われる。マクロファージの局在は、筋全体にわたって分散されず、炎症は、筋委縮又は筋繊維再構築が原因ではないと示唆される。

【００７６】

１１０日目に骨格筋における単球系細胞のその同一性を確認するため、及び非単球系細胞と比べてこれらの細胞の関連性を明らかにするために、マクロファージ系統に対して特異的な抗体のパネルで更なる免疫組織化学が実施された。抗Ｓ１００ｂ抗体を用いて、骨格筋を神経支配するミエリン関連軸索を標識した。マクロファージ特異的抗体（抗ＣＤ１１ｂ抗体、抗ＣＤ８６抗体及び抗ＭＡＣ１抗体）のすべてが、Ｇ９３Ａマウスの骨格筋を神経支配する神経の軸索にマクロファージを局在化し、野生型動物の軸索にはマクロファージは存在しなかった。マクロファージの局在は、筋肉を神経支配する神経に特異的であり、筋肉の筋繊維にマクロファージは存在しなかった。

【００７７】

遺伝子発現データから、共刺激経路と関連する遺伝子は、脊髄及び骨格筋の両方において疾患進行中に一時的に増加していることが示唆される（図１Ａ～１Ｂ）。骨格筋へのマクロファージ浸潤のタイミングを特徴付けるために、Ｇ９３Ａマウスにおいて６０、８０、及び１００日目から、腓腹筋切片標本で免疫組織化学が実施された。６０日目にマクロファージ浸潤及び軸索への局在の証拠はなかった。マクロファージは８０日目に明らかとなり、骨格筋について上述の筋肉を神経支配する軸索に１１０日目に局在した。マクロファージの数は８０日目から１００日目の間に増加し、マクロファージの集積は、骨格筋を神経支配する軸索に特異的であった。

【００７８】

マクロファージ浸潤の増加を定量化するために、５匹のＧ９３Ａ及び５匹の野生型動物からの代表切片を抗ＣＤ８６抗体とハイブリダイズし、１０，０００平方ミクロン当たりのマクロファージ数をカウントした。野生型動物におけるマクロファージの数は、６０日、８０日及び１１０日時点で同じであった。図２で分かるように、マクロファージは、８０日目から１００日目の間に一時的に骨格筋に集積し、野生型骨格筋にマクロファージはほとんど存在しない。

【００７９】

要約すると、免疫組織化学データは、遺伝子発現データと非常によく相関し、Ｇ９３Ａマウスモデルにおける疾患進行中に抗原提示細胞浸潤性骨格筋としてマクロファージが同定される。予想外の知見は、クロファージ浸潤が、ミエリン及びマクロファージに対する抗体で標識化することにより局在化されるように、骨格筋を神経支配する軸索に特異的に標的化されると思われることである。

【００８０】

Ｇ９３Ａ組織におけるＭＲ１の薬物動態解析

サンドイッチ形式でのマトリックスマッチ、非競合的酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を用いて、マウスＣＤ４０Ｌ対して向けられたＭＲ１の組織レベルが決定された。７点標準曲線が、各プレート上に含まれた。ＰＢＳ希釈溶液中にスパイクされた精製ＭＲ１を使用して、標準物質を調製した。ＰＢＳ希釈溶液は、組織溶解産物から生じる非特異的な作用に対して補正するために、未知の試料の等しい希釈度にて正常マウス組織とマッチングされたマトリックスである。

【００８１】

メス及びオスのＧ９３Ａマウスの両方において投与（１０ｍｇ／ｋｇ，ＩＰ）後２週間にわたって薬物動態解析のために、８４の血漿試料が採取された。

【００８２】
消失半減期はメス（２３日）及びオス（２２日）で類似しており、マウスにおける典型的なマウスＩｇＧ２ベースの抗体に関する半減期に類似していた。抗ハムスター抗体応答の徴候は見られなかった。
【００８３】
メスは、オスよりもＭＲ１のやや小さい分布容積を示し、したがって同じ用量１０ｍｇ／ｋｇを投与した場合に、より高い血漿レベルを示す。オスは、より速いクリアランス及びより高い分布容積を示す。このように、同様な血漿レベルを達成するために、オスは、より高い用量を必要とするだろう。図１Ａは、線形濃度（Ｙ）軸を用いて時間の経過によるＭＲ１濃度を示す。図１Ｂは、ｌｏｇ濃度（Ｙ）軸を用いて、時間の経過によるＭＲ１濃度を示す。
【００８４】
メスのＧ９３Ａマウス３６匹は同腹子（litter matched）であり、研究グループに無作為化された。Ｇ９３Ａマウス１８匹をＭＲＩ処置群に入れ、他のＧ９３Ａマウス１８匹を対照群に入れた。研究日数は出生からの日数に基づく。
【００８５】
ＭＲ１　５６μｇの単回注射が５０日目に腹腔内（ＩＰ）投与された。ボーラス注入に続いて、ＭＲ１　１８μｇの毎週の維持注射が、ＩＰ注射によって投与された。用量は賦形剤（リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ，ｐＨ７．３））中で総体積２００μｌに調製された。対照動物にＰＢＳ２００μｌを投与した。５４日目に開始し、研究の経過全体を通して動物を毎日モニターし、毎日の体重測定及び神経学的スコアを測定した。
【００８６】
各マウスについて、５０日齢から両方の後肢の神経学的スコアを毎日評価した。神経学的スコアには、スケール０～４（Scott et al., ALS Journal Jan 2008）を用いた。簡潔には、スコア０と指定された動物は、マウスがその尾で吊り下げられた場合に、側面正中線から離れた後肢の完全な伸展を有し、マウスは、２～３回吊り下げられて、これを２秒間保持することができた。マウスが、尾懸垂中に側面正中線に対する脚の伸展の崩壊又は部分崩壊を示すか、又は後肢の震えを示した場合に、動物をスコア１とする。１２インチの歩行中に少なくとも２回、足指がカールした場合に、又はケージの底／テーブルに沿って足の一部を引きずっている場合、動物をスコア２とする。強固な麻痺若しくは微小な関節運動を有する場合、又は前方運動に足が使用されていない場合には、動物をスコア３とする。３０秒以内にどちらかの側から、動物自身が元の状態に戻ることができない場合に、動物をスコア４とする。一方の後肢がスコア２とされた場合、食餌ペレットが寝床に置かれる。両方の後肢がスコア２とされた場合、Nutra-Gel（登録商標）（Bio-Serve番号S4798）が、寝床の食餌ペレットの他に、食餌として提供され、長い吸水チューブが水ボトルに置かれる。
【００８７】
日付及び死因を各マウスについて記録した。人道的理由から、動物を詳細にモニターし、重症の瀕死状態の基準を用いて、実際に死ぬ前に瀕死としてみなして　殺する。生存期間を確実及び人道的に決定するため、側面で置かれてから３０秒後に、マウスが自分で立て直すことができないこととして定義される瀕死状態（神経学的スコア４）を使用した。瀕死のマウスは「死亡」とスコア付けされ、二酸化炭素を使用して安楽死させた。
【００８８】
標準手順は、統計的解析の前に、処置群と対照群の両方において非ＡＬＳ関連死を排除することである。この場合には、対照群又は処置群のいずれかにおける動物死はＡＬＳに起因した。したがって、非ＡＬＳ関連死のために、打ち切られた動物はいなかった。
【００８９】
変異型ＳＯＤ１遺伝子導入動物は、新生児として正常な体重（ＢＷ）の特徴を示し、成人期への非遺伝子導入動物と比較して正常に体重が増加する。導入遺伝子における遺伝的突然変異の性質及び変異型導入遺伝子のコピー数に応じて、体重減少は、成体動物におい

て明らかとなり、死亡するまで続く。処置群及び対照群における体重減少の分析は、疾患の発症及び進行速度に対する推定の治療効果への洞察を提供することができる。体重に対するＭＲ１処置の影響を評価するために、２つの概略（summary）パラメーター：（１）研究の開始から、疾患発症に対する影響を反映し得るピーク体重の到達までの、ＢＷの変化；（２）疾患進行に対する影響を反映し得る、ピーク体重から死亡までのＢＷの変化；が調べられる。

【００９０】

４０日目からピーク体重到達の、比較用ＭＲ１処置群及び対照群の生存時間（time-to-event（イベントが起こるまでの時間））曲線を図２に示す。対照群についてのピーク体重までの時間中央値は、５１日であったＭＲ１処置群と比較して５０日であった。ログランク（log rank）及びウィルコクソン（Wilcoxon）統計学的モデル、コックス比例ハザード、又はパラメトリック統計的検定を用いて、カプラン・マイヤー（Kaplan Meier）法によって解析された場合に、この差は有意ではなかった。

【００９１】

ピーク体重から死亡までの時間の、比較用ＭＲ１処置群及び対照群の生存時間曲線を図３に示す。ピーク体重から死亡までの時間は、ＭＲ１処置動物において統計学的に有意に、１５日後だった。対照動物は、ピーク体重に到達した直後に死ぬリスクが、ＭＲ１処置動物よりも、２．４～４．７倍高い。対照群におけるピーク体重から死亡までの時間中央値は２６日であったのに対して、ＭＲ１処置群では４１日であった。この実施例において解析それぞれの有意性が、有意性をより良く評価するためにいくつかの方法で計算された。いくつかのアプローチを用いて解析した場合に、その遅れは統計学的に有意である（カプラン・マイヤー，ログランクｐ＝０．０１１０及びウィルコクソン，ｐ＝０．００６９；コックス比例ハザードモデルｐ＝０．０５１５１；パラメトリック統計モデル，ｐ＝０．０１２２）。体重データに基づいて、ＭＲ１は、Ｇ９３Ａマウスモデルにおける疾患の発症に対する影響が少ないと思われるが、ピーク体重から死亡までの体重減少の速度の減速に劇的な効果を有する。

【００９２】

疾患発症のタイミングもまた、生理食塩水処置群及びＭＲ１処置群の毎日の神経学的スコアを解析することによって特徴付けられた。研究開始時点（５０日目）で、すべての動物が、観察可能な症状又は麻痺のない、神経学的スコア０を有する。疾患発症は、神経学的スコア０から、動物が後肢を明らかに引きずっている場合の神経学的スコア２までの、神経学的スコアで進行を調べることによって特徴付けることができる。ＭＲ１及び対照群動物が神経学的スコア２に進行した日齢、並びに神経学的スコア２の日数についての生存時間プロット（time-to-event plot）を図４に示す。各群についての神経学的スコア２での時間中央値を図５にプロットする。対照群におけるスコア２に到達した時間は１１５日であり、ＭＲ１処置群では１２２日であった。神経学的スコアデータに基づいて、ＭＲ１は、Ｇ９３Ａマウスモデルにおいておよそ７日、疾患発症を遅らせ、いくつかのアプローチを用いて解析した場合、その遅れは統計学的に有意である（カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．０３７８）及びウィルコクソン（ｐ＝０．０５９１）；コックス比例ハザードモデル（ｐ＝０．０５２１）；パラメトリック解析（ｐ＝０．０５８２））。各神経学的スコアレベルで過ごした日数は、そのスコアでの日齢中央値に対して図５にプロットされる。

【００９３】

処置された動物の生存期間は、対照動物よりも１３日遅かった。ピーク体重から死亡までの時間の、比較用ＭＲ１処置及び対照群の生存時間曲線を図６に示す。対照群の生存期間中央値は１２８日であり、ＭＲ１処置群の生存期間中央値は１４１日であった。対照動物は、ＭＲ１よりも早く死ぬリスクが２．８～３．２倍高かった。いくつかのアプローチを用いて解析した場合、その遅れは統計学的に有意である（カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．００４０）及びウィルコクソン検定（ｐ＝０．０１０９）；コックス比例ハザードモデル（ｐ＝０．００６０）；パラメトリック解析（ｐ＝０．００４９）。

【００９４】
メスのＧ９３Ａマウス６０匹及びオスのＧ９３Ａマウス３６匹は同腹子であり、処置群又は対照群にランダムに割り当てられた。メスのマウス３０匹及びオスのマウス１８匹を、５０日目に開始するＭＲ１で処置した。研究日数は出生からの日数に基づく。
【００９５】
メス又はオスのそれぞれにおいて、５０日目にＭＲ１　５．２２ｍｇ／ｋｇ又は６．７５ｍｇ／ｋｇの単回ボーラス注射を腹腔内に投与した。ボーラス注射に続いて、メスに、ＭＲ１　１ｍｇ／ｋｇを毎週注射し、オスには、ＩＰ注射によりＭＲ１　１．３４ｍｇ／ｋｇを毎週注射した。用量は賦形剤（リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ，ｐＨ７．３））中で総体積２００μｌに調製された。対照動物にＰＢＳ２００μｌを投与した。体重、神経学的スコア、非関連ＡＬＳ死、及び上述の安楽死基準について、動物をモニターした。
【００９６】
４０日目からピーク体重に達するまでの時間の、比較用ＭＲ１処置及び対照群の生存時間曲線を図７Ａに示す。対照群のピーク体重までの時間中央値は、５３日であったＭＲ１処置群と比較して４９日であった。ログランク及びウィルコクソン統計学的モデル、コックス比例ハザード、又はパラメトリック統計的検定を用いて、カプラン・マイヤー法によって解析された場合に、この差は有意ではなかった。
【００９７】
ピーク体重から死亡までの時間の、比較用ＭＲ１処置群及び対照群の生存時間曲線を図７Ｂに示す。ピーク体重から死亡までの時間は、ＭＲ１処置動物において統計学的に有意に６日遅かった。対照群におけるピーク体重から死亡までの時間中央値は２９日であったのに対して、ＭＲ１処置群では３５日であった。この実施例において解析それぞれの有意性が、有意性をより良く評価するためにいくつかの方法で計算された。いくつかの統計学的モデル：カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．０４１３）及びウィルコクソン（ｐ＝０．０７３２）；及びコックス比例ハザードモデル（ｐ＝０．０４６０）を用いて解析した場合に、その遅れは統計学的に有意であった。体重データに基づいて、ＭＲ１は、Ｇ９３Ａマウスモデルにおける疾患の発症に対する影響が少ないと思われるが、ピーク体重から死亡までの体重減少の速度の減速に劇的な効果を有する。
【００９８】
ＭＲ１群及び対照群動物が神経学的スコア２に進行した日齢、並びに神経学的スコア２での日数を図７Ｃに示す。対照群におけるスコア２に到達した時間は１１３日であり、ＭＲ１処置群では１２１日である。神経学的スコアデータに基づいて、ＭＲ１は、Ｇ９３Ａマウスモデルにおいておよそ８日、疾患発症を遅らせ、いくつかの統計学的モデル：カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．００３８）及びウィルコクソン（ｐ＝０．００１７）；及びコックス比例ハザードモデル（ｐ＝０．００１０）を用いて解析した場合、その遅れは統計学的に有意である。
【００９９】
処置動物の生存期間は、対照動物よりも９日遅かった。対照群の生存期間中央値は１２４日であり、ＭＲ１処置群の生存期間中央値は、図７Ｄに示すように１３３日であった。いくつかの統計学的モデル：カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．００４３）及びウィルコクソン検定（ｐ＝０．００４０）；及びコックス比例ハザードモデル（ｐ＝０．００３０）を用いて解析した場合、その遅れは統計学的に有意である。
【０１００】
本明細書に記載の実施例及び実施形態は、単に説明的な目的のためであり、それに照らして様々な修正又は変更が当業者に提案され、及び本出願の精神及び範囲、並びに添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが理解される。
【０１０１】
目的の抗体の重鎖及び軽鎖をコードする核酸配列が、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞など哺乳動物細胞での発現に適するようにデザインされた。次いで、核酸が人工的に合成され、標準分子生物学技術を用いて抗体発現ベクターBPJPuroにライゲート

された。BPJPuroは、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞における免疫グロブリンの選択可能な、及び安定な発現に対して最適化される二重（dual）遺伝子哺乳類発現ベクターである。次いで、そのベクターがＣＨＯ細胞にトランスフェクトされ、適切なトランスフェクタントが選択された。

【０１０２】

同様に、配列番号９のアミノ酸配列を有する重鎖をコードする核酸（配列番号１０）、及び配列番号７のアミノ酸配列を有する軽鎖をコードする核酸（配列番号８）が合成され、抗体発現ベクターBPJPuroにライゲートされた。

【０１０３】

重鎖及び軽鎖をコードする、得られた発現ベクターが、リポソーム仲介トランスフェクションを用いてＣＨＯ系（CHO SA, Cellectis SA, Paris, France）にトランスフェクトされた。安定なトランスフェクタントが、ピューロマイシン選択によって単離され、サブクローニングされて、クローン細胞系が提供された。候補細胞系を血清不含懸濁培養液に適応し、ＩｇＧ産生及び力強い成長のためにスクリーニングした。細胞系のうちの１つを選択し、ＪＢ５と名付け、細胞系をパイロット規模バイオリアクターで培養し、逐次濃縮、タンパク質Ａ／Ｇアフィニティークロマトグラフィー、及びサイズ排除クロマトグラフィーによって、条件培地から抗体ＪＢ５を精製した。

【０１０４】

３部構成のサンドイッチＥＬＩＳＡアッセイを用いて、親抗体ｈｕ５ｃ８に対してＪＢ５抗体の結合キネティクスを決定した。ＰＢＳ２５０μｌでの３回洗浄を用いて、すべての洗浄を行った。ＪＢ５又はｈｕ５ｃ８抗体（２μｇ／ｍｌ）１００μｌ／ウェルで、９６ウェルポリスチレンプレートを４℃にて１６時間被覆した。プレートを洗浄し、次いで２％ウシ血清アルブミン／ＰＢＳで室温にて１時間ブロックした。プレートを洗浄し、組換えヒトＣＤ４０Ｌタンパク質（Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, California, USA）を、２０００ｎｇ／ｍｌで開始する２倍希釈によって滴定されたプレートに添加した。結合及び洗浄後、ビオチン標識ヤギ抗ヒトＣＤ４０Ｌポリクローナル抗体（２００ｎｇ／ｍｌ）１００μｌ及びストレプトアビジン－ホースラディッシュペルオキシダーゼ抱合体１００μｌを１００ｎｇ／ｍｌにて使用して、結合されたＤ４０Ｌタンパク質を検出した。chromagen TMB（３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン）で比色定量検出を実施し、４５０ｎｍでの吸収の分光光度法分析を実施した。得られた結合曲線（図８）から、ＪＢ５（●）は、親抗体ｈｕ５ｃ８（■）に対して非常に類似のＣＤ４０Ｌ結合を有することが分かる。ＪＢ５と同じＦｃドメインを有する対照タンパク質ＣＴＬＡ４－ＩｇＧ１（▼）は、有意な結合を示さなかった。ｈｕ５ｃ８及びＪＢ５に関するＥＣ５０計算値はそれぞれ、１１４ｎＭ及び１３７ｎＭであった。ＪＢ５－Ｒ２８Ｋ及びＪＢ５－Ｋ７４Ｒは、ＪＢ５と類似の結合を示した。

【０１０５】

５ｃ８又はＡＴ－１５０１に対するすべての１６クローンからの抗体のＣＤ４０Ｌ結合の比較を行うために、５ｃ８及びＡＴ－１５０１と共に２つのクローンを用いて、結合アッセイを行い、同じ９６ウェルアッセイプレートで実施した。３部構成のサンドイッチＥＬＩＳＡアッセイを用いて、参照抗体５ｃ８－１９及びＡＴ１５０１と比較して、本開示の抗体の結合レベルを決定した。９６ウェルポリスチレンプレートを、ＰＢＳ中で２μｇ／ｍｌ用いて、組換えヒトＣＤ４０Ｌ（BioLegendカタログ番号５９１７０６）で被覆し、Costar９６ウェルハーフエリア高結合アッセイプレート（Corning 3690）に５０μｌ／ウェルを添加し、４℃で一晩インキュベートした。プレートを（１×）ＰＢＳ／１．０％ＢＳＡ（１４０μｌ／ウェル）で室温にて１時間ブロックして、バックグラウンド結合を防いだ。５Ｃ８又はＡＴ１５０１（２μｇ／ｍｌから、逐次２倍希釈）の結合曲線を添加し（５０μｌ／ウェル）、室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＨＲＰ－（Ｆａｂ２）ロバ抗ヒトＩｇＧ（Ｆｃ特異的）（Jackson Immuno.709-036-098）と共に希釈度１：１０，０００（５０μｌ／ウェル）にて室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＴＭＢ基質（Surmodics BioFX TMBW-1000-01）

を添加した（５０μｌ／ウェル）。２NH_2SO_4　２５μｌを用いて、発色現像を室温で５分後に止める。SoftMax Pro 6.2.2プログラムを使用して、Molecular Devices SpectraMax M5プレートリーダーでプレートを読み取り、４５０ｎｍで吸光度を決定する。

【０１０６】

相対的ＣＤ４０Ｌ結合能を以下の通りに計算した：［ＩＣ５０（クローン）／ＩＣ５０（５ｃ８又はＡＴ－１５０１）×１００％］。５ｃ８に対する１６クローンのランク付けされた力価（potency）を図１５Ａに示し、ＡＴ－１５０１に対するランク付けされた力価を図１５Ｂに示す。得られた結合曲線を図１６Ａ～１６Ｑ（５ｃ８に対する１６クローンの比較，図１６ＨはＡＴ－１５０１と５ｃ８の比較を示す）及び図１７Ａ～１７Ｑ（ＡＴ－１５０１に対する１６クローンの比較，図１７ＨはＡＴ－１５０１と５ｃ８の比較を示す）に示す。各クローンのＩＣ５０、ＬＣＬ、ＵＣＬ及び相対力価を表１（５ｃ８との比較）及び表２（ＡＴ－１５０１との比較）に示す。

【０１０７】

【表１】

表 1:

図面番号	クローン	IC50	LCL	UCL	相対力価
16A	16-3	0.022	0.017	0.026	46
	5c8	0.047	0.040	0.054	
16B	8-3	0.036	0.028	0.043	51
	5c8	0.070	0.062	0.078	
16C	12-4	0.020	0.013	0.027	47
	5c8	0.042	0.038	0.046	

【０１０８】

【表２】

図面番号	クローン	IC50	LCL	UCL	相対力価
16D	8-4	0.036	0.030	0.041	51
	5c8	0.070	0.062	0.078	
16E	13-2	0.020	0.013	0.027	48
	5c8	0.041	0.038	0.045	
16F	4-4	0.037	0.029	0.045	51
	5c8	0.072	0.064	0.081	
16G	17-1	0.028	0.023	0.033	63
	5c8	0.044	0.036	0.053	
16H	AT-1501	0.049	0.043	0.056	95
	5c8	0.052	0.046	0.058	
16I	5-3	0.055	0.047	0.063	76
	5c8	0.072	0.064	0.081	
16J	6-6	0.065	0.059	0.070	106
	5c8	0.061	0.054	0.068	
16K	18-2	0.041	0.036	0.046	92
	5c8	0.044	0.036	0.053	
16L	10-4	0.075	0.065	0.086	113
	5c8	0.067	0.058	0.076	
16M	10-1	0.079	0.070	0.089	119
	5c8	0.067	0.058	0.076	
16N	7-5	0.102	0.094	0.111	168
	5c8	0.061	0.054	0.068	
16O	15.4	0.063	0.056	0.069	133
	5c8	0.047	0.040	0.054	
16P	11-5	0.092	0.071	0.112	177
	5c8	0.052	0.046	0.058	
16Q	15-1	0.081	0.073	0.089	163
	5c8	0.050	0.046	0.053	

【０１０９】

【表３】

表 2:

図面番号	クローン	IC50	LCL	UCL	相対力価
17A	12-4	0.020	0.013	0.027	45
	AT-1501	0.044	0.039	0.049	
17B	8-3	0.036	0.028	0.043	59
	AT-1501	0.060	0.053	0.068	
17C	13-2	0.020	0.013	0.027	45
	AT-1501	0.044	0.038	0.049	
17D	8-4	0.036	0.030	0.041	59
	AT-1501	0.060	0.053	0.068	
17E	16-3	0.022	0.017	0.026	48
	AT-1501	0.045	0.039	0.051	
17F	4-4	0.037	0.029	0.045	60
	AT-1501	0.062	0.054	0.070	
17G	17-1	0.028	0.023	0.033	66
	AT-1501	0.042	0.035	0.050	
17H	5c8	0.052	0.046	0.058	105
	AT-1501	0.049	0.043	0.056	
17I	5-3	0.055	0.047	0.063	89
	AT-1501	0.062	0.054	0.070	
17J	10-4	0.075	0.065	0.086	115
	AT-1501	0.066	0.056	0.076	
17K	18-2	0.041	0.036	0.046	96
	AT-1501	0.042	0.035	0.050	
17L	10-1	0.079	0.070	0.089	121
	AT-1501	0.066	0.056	0.076	
17M	6-6	0.065	0.059	0.070	132
	AT-1501	0.049	0.047	0.051	

【０１１０】

【表４】

図面番号	クローン	IC50	LCL	UCL	相対力価
17N	11-5	0.092	0.071	0.112	174
	AT-1501	0.053	0.050	0.056	
17O	15-4	0.063	0.056	0.069	139
	AT-1501	0.045	0.039	0.051	
17P	7-5	0.102	0.094	0.111	210
	AT-1501	0.049	0.047	0.051	
17Q	15-1	0.081	0.073	0.089	159
	AT-1501	0.051	0.046	0.055	

【０１１１】
１６ＶＨ／ＶＬ抗体クローンは、２つの変異Ｐ２３８Ｓ及びＮ２９７Ｇ（配列番号２１）を有するＩｇＧ１Ｆｃで作成された。これらの抗体クローンは、ヒトＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａ及びＦｃγＲＩＩＩａへの結合に対するＦｃエフェクター機能についてアッセイされた。
【０１１２】
抗ＣＤ４０Ｌ抗体（ネガティブコントロールとして含まれるアバタセプト）を（１×）ＰＢＳ中で２μｇ／ｍｌに希釈し、５０μｌ／ウェルをCostar ９６ウェルハーフエリア高結合アッセイプレート（Corning 3690）に添加して４℃で一晩インキュベートした。プレートを（１×）ＰＢＳ／１．０％ＢＳＡ（１４０μｌ／ウェル）で室温にて１時間ブロックして、バックグラウンド結合を防いだ。組換えヒトＦｃγＲＩ、ＩＩａ、ＩＩＩａ及びＩＩＩｂ（５μｇ／ｍｌから、逐次２倍希釈）の結合曲線を添加し（５０μｌ／ウェル）、室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、マウス抗ヒトＣＤ１６（抗ＦｃＲＩＩＩ）；ＣＤ３２（抗ＦｃＲＩＩａ）又はＣＤ６４（抗ＦｃＲＩ）（eBioSciences/Invitrogen 14-0168-82;16-0329-81;14-0649-82）と共に２μｇ／ｍｌ（５０μｌ／ウェル）にて室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＨＲＰ－（Ｆａｂ２）ヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｆｃ特異的）（Jackson Immuno. 116-036-071）と共に希釈度１：１０，０００にて室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＴＭＢ基質（Surmodics BioFX TMBW-1000-01）を添加した（５０μｌ／ウェル）。２Ｎ H_2SO_4（２５μｌ／ウェル）を用いて、発色現像を室温で５分後に止めた。SoftMax Pro 6.2.2プログラムを使用して、Molecular Devices Spectra Max M5プレートリーダーでプレートを読み取り、４５０ｎｍで吸光度を決定した。
【０１１３】
図面に見られるように、本出願に開示のクローンは３つのＦｃ受容体への結合にネガティブであり、５ｃ８はＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａには結合するが、ＦｃγＲＩＩＩａ又はＦｃγＲＩＩＩｂには結合しなかった。図１８Ａ及び１８Ｂのそれぞれが、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＦｃγＲＩａへの結合を示す。図１９Ａ及び１９Ｂはそれぞれ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＦｃγＲＩＩａへの結合を示す。図２０Ａ及び２０Ｂはそれぞれ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＦｃγＲＩＩＩａへの結

合を示す。図２０Ｃ及び２０Ｄはそれぞれ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＦｃγＲＩＩＩｂへの結合を示す（図１８Ａ、１９Ａ、２０Ａ及び２０Ｂは、抗体クローン４－４、５－３、６－６、７－５、８－３、８－４、１０－１及び１０－４からの結果を示す；図１８Ｂ、１９Ｂ、２０Ｃ及び２０Ｄは、抗体クローン１１－５、１２－４、１３－２、１５－１、１５－４、１６－３、１７－１及び１８－２からの結果を示す）。

【０１１４】

抗ＣＤ４０Ｌ抗体（ネガティブコントロールとして含まれるアバタセプト）を（１×）ＰＢＳ中に２μｇ／ｍｌに希釈し、５０μｌ／ウェルをCostar ９６ウェルハーフエリア高結合アッセイプレート（Corning 3690）に添加して４℃で一晩インキュベートした。プレートを（１×）ＰＢＳ／１．０％ＢＳＡ（１４０μｌ／ウェル）で室温にて１時間ブロックして、バックグラウンド結合を防いだ。１０μｇ／ｍｌから逐次２倍希釈の天然ヒトＣ１ｑタンパク質（Abcam ab96363）の結合曲線を室温で１時間添加した（５０μｌ／ウェル）。プレートを洗浄し、ＨＲＰ－ヒツジ抗ヒトＣ１ｑ（Abcam ab46191）を希釈度１：４００にて添加し（５０μｌ／ウェル）、室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＴＭＢ基質（Surmodics BioFX TMBW-1000-01）を添加した（５０μｌ／ウェル）。２Ｎ H_2SO_4（２５μｌ／ウェル）を用いて、発色現像を室温で５分後に止めた。SoftMaxPro 6.2.2プログラムを使用して、Molecular Devices SpectraMax M5プレートリーダーでプレートを読み取り、４５０ｎｍで吸光度を決定した。

【０１１５】

図面で見られるように、本開示のすべての１６抗体クローンからの抗体はＣ１ｑへの結合に対してネガティブであったのに対して、５ｃ８は有意な結合を示した。図２１Ａ及び２１Ｂはそれぞれ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＣ１ｑへの結合を示す。図２１Ａは、抗体クローン４－４、５－３、６－６、７－５、８－３、８－４、１０－１及び１０－４からの結果を示し；図２１Ｂは、抗体クローン１１－５、１２－４、１３－２、１５－１、１５－４、１６－３、１７－１及び１８－２からの結果を示す。

【０１１６】

遺伝子発現データが共刺激因子経路の関与を示したため、ＭＲＩの有効性がＧ９３Ａモデルで評価された。ＭＲ１はＣＤ４０Ｌに結合し、したがって、免疫応答に関係する共刺激経路に関与するＣＤ４０のその相互作用がブロックされる。その両方が強い免疫学的構成要素（immunologic component）を有する、慢性関節リウマチ及び移植片対宿主疾患の治療に、ＭＲ１が効果的であることが文献に報告されている。慢性関節リウマチは自己免疫疾患であり、宿主の身体が移植組織に対して活発な免疫応答を開始した場合、移植片対宿主疾患が生じる。

【０１１７】

ＡＬＳは小膠細胞及び星状膠細胞の活性化によって仲介される免疫成分を有するが、自己免疫疾患であるとはみなされない。ＴＮＦα－阻害剤、Celebrex（登録商標）、ミノサイクリン、及びサリドマイドなどのいくつかの抗炎症薬が、前臨床又は臨床試験において有効性を示すことができなかった。したがって、ＭＲ１が、Ｇ９３ＡＡＬＳモデルにおいて有効性を示すことを発見したことは意外であった。

【０１１８】

本開示による方法は、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックし、及び／又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックし、及び／又はＣＤ２８とＣＤ８６の相互作用をブロックする、化合物を患者に投与することによって、神経変性及び／又は神経筋疾患を有する患者を治療する方法を含む。一実施形態は、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を患者に投与することによって、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、及び脊髄小脳運動失調症を有する患者を治療する方法である。

別の実施形態において、患者を治療する方法は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体を投与することによる方法である。

【０１１９】

一部の実施形態において、治療化合物としては、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックするいずれかの化合物が挙げられる。例えば、多くの動物研究には、ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ結合を妨げることができる作用物質が説明されている（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第２００５１５８３１４号及び米国特許第７１７３０４６号参照）。また例えば、多くの抗ＣＤ４０Ｌ抗体が作成されており、及び特徴付けられている（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Bristol-Myers Squibbへの米国特許第５，８７６，９５０号参照）。本開示の方法において有用な抗ＣＤ４０Ｌ抗体としては、限定されないが、ＭＲ１、Taconic（Hudson, NY）及びBD Biosciences (San Jose, CA)から入手可能なハムスターモノクローナル抗体；５ｃ８、米国特許第５，４７４，７７１号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載のヒト化抗体；ハムスターヒトキメラ抗体、ＩＤＥＣ１３１／Ｅ６０４０は、マウスモノクローナル抗体クローン２４－３１のＣＤＲと共にヒトγ－１重鎖及びヒトカッパ軽鎖を含むヒト化モノクローナル抗体であり、Ancellから入手可能である（カタログ番Ｘ３５３－０２０，Bayport, Minn.）；ＡＢＩ　７９３；Ｓｇｎ－４０；ＩｍｘＭ９０（Immunex）；ＩｍｘＭ９１（Immunex）；ＩｍｘＭ９２（Immunex）；及びＧｅｎｚｙｍｅ（Cambridge, Mass.,カタログ番号８０－３７０３－０１）から市販されている抗ＣＤ４０Ｌ　ｍＡｂ；が挙げられる。また、PharMingen（San Diego，カタログ番号３３５８０Ｄ）から抗ＣＤ４０Ｌ　ｍＡｂも市販されている。本開示による実施形態は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体を治療有効量で投与することを含む、神経変性疾患又は神経筋疾患を有する患者を治療する方法を包含する。一実施形態は、神経変性疾患又は神経筋疾患を有する患者を治療する方法であって、ＭＲ１、５ｃ８、ＩＤＥＣ１３１／Ｅ６０４０、クローン２４－３１、ＡＢＩ７９３、ＩｍｘＭ９０、ＩｍｘＭ９１、ＩｍｘＭ９２、又はＳｇｎ－４０から選択される抗ＣＤ４０Ｌ抗体を治療有効量で投与することを含む方法である。一実施形態において、抗体は５ｃ８である。別の実施形態において、抗体はＭＲ１である。

【０１２０】

一部の実施形態において、神経変性疾患又は神経筋疾患はアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である。一実施形態は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体を治療有効量で投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症を有する患者を治療する方法である。特定の実施形態において、抗ＣＤ４０Ｌ抗体はＭＲ１である。別の特定の実施形態において、抗ＣＤ４０Ｌ抗体は５ｃ８である。

【０１２１】

別の実施形態において、治療方法は、抗ＣＤ４０抗体を治療有効量で投与することを含む。一部の実施形態において、抗ＣＤ４０Ｌ化合物はＦａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆ（ａｂ’）、単鎖抗体、ポリペプチド、ポリペプチドの融合構築物等である。一部の実施形態では、化合物は、ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ相互作用をブロックすることができる小分子化合物である。他の実施形態において、これらの化合物としては、ＢＩＯ３４１７、又はＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ相互作用をブロックする能力を有する、米国特許第７，１７３，０４６号に開示の化合物のいずれかが挙げられる。

【０１２２】

ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ相互作用をブロックする化合物は、他の化合物と併せて投与され得る。したがって、別の実施形態は、ＣＤ８０とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物と併せて、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を投与することによる、患者を治療する方法である。一実施形態において、ＣＤ８０とＣＤ２８の相互作をブロックする化合物は、ガリキシマブ、又はＨ１ｆ１ ＆ ｈ３ｄ１、又は１６Ｃ１０、又は７Ｃ１０である。一実施形態において、ＣＤ８６とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物は、アバタセプト又はベラタセプトなどのＣＴＬＡ４－Ｉｇタンパク質抱合体である

。本開示による実施形態は、ＣＤ８０とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物と併せてＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を投与すること、又はＣＤ８６とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物と併せてＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を治療有効量で投与することを含む、神経変性疾患又は神経筋疾患を有する患者を治療する方法であって、その神経変性疾患又は神経筋疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である、方法も含む。特定の実施形態において、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物はＭＲ１であり、ＣＤ２８とＣＤ８６の相互作用又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする化合物は、アバタセプト、ガリキシマブ又はベラタセプトである。他の実施形態において、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物は５ｃ８である。別の実施形態は、アバタセプト又はベラタセプトと併せて治療有効量のＭＲ１を投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症を有する患者を治療する方法である。別の実施形態は、アバタセプト又はベラタセプトと併せて治療有効量の５ｃ８を投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症を有する患者を治療する方法である。

【０１２３】

医薬組成物及び投与方法

上記の疾患のいずれかを治療するために、本開示の方法に従って使用される医薬組成物は、１種又は複数種の生理学的に許容される担体を使用して従来の手法で製剤化され得る。薬剤として許容される担体は、投与される特定の組成物によって、及び組成物の投与に用いられる特定の方法によって一部決定される。したがって、本開示の方法において有用な化合物の、多種多様な適切な製剤が存在する（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、 20th ed., Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000参照）。

【０１２４】

経口投与に適した製剤としては、例えば、固形、半固形及び液体システム、例えば錠剤；多粒子若しくはナノ粒子を含有するソフト又はハードカプセル、液体、又は粉末；トローチ剤（液体充填剤など）；チュアブル（chew）；ゲル；急速分散剤形；フィルム；オビュール剤；スプレー剤；及び頬粘膜／粘膜付着性パッチが挙げられる。

【０１２５】

非経口投与に適した製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び意図するレシピエントの血液と製剤を等調性にする溶質を含有し得る、水性及び非水性、等張性滅菌注射溶液、並びに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び保存剤を含有し得る水性及び非水性滅菌懸濁液が挙げられる。

【０１２６】

本開示に従って、化合物は、治療される疾患のタイプ及び化合物自体の性質に応じて異なり得る、いずれかの適切な手段によって投与することができる。例えば、化合物は、経口、非経口、局所投与され得る。抗体などのタンパク質に関して、投与経路としては、好ましくは、非経口投与、例えば、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が挙げられる。好ましくは、非経口投与は、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって施される。投与される量は、様々な因子、例えば臨床症状、個体の体重、及び他の薬物が投与されているか否かに応じて異なる。適切な剤形、投薬量、及び投与経路の決定は、薬学及び医学分野の当業者のレベル内にあり、以下に記述されることを理解されたい。

【０１２７】

抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片を含有する例示的な医薬組成物において、組成物は、静脈内又は皮下投与用の、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の滅菌、保存剤不含溶液として製剤化される。使い捨て、プレフィルドペンとして、例えば、約１ｍＬを含有する使い捨てプレフィルドガラスシリンジとして、又は施設使用（institutional use）の使い捨てバイアルとして、製剤が供給され得る。好ましくは、抗ＣＤ４０Ｌ

抗体又はその抗原結合性断片を含有する医薬組成物は透明又は無色であり、ｐＨ約５．０～約６．９、好ましくはｐＨ約５．０～約６．５、またより好ましくは約５．０～約６．０の範囲のｐＨを有する。種々の実施形態において、医薬組成物を含む製剤は、再構成し、対象に投与される場合、溶液１ｍＬ当たりに、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片を約５００ｍｇ～約１ｍｇ、又は約４００ｍｇ～約１０ｍｇ、又は約３００ｍｇ～約３０ｍｇ又は約２００ｍｇ～約５０ｍｇ含有し得る。

【０１２８】

治療のための投与計画の選択は、実体（entity）の血清若しくは組織代謝回転率、症状のレベル、実体の免疫原性、及び生物学的マトリックスにおける標的細胞の到達性、患者の全身の健康状態、患者の病歴などのいくつかの因子に応じて異なる。好ましくは、投与計画によって、副作用の許容可能なレベルと一致する、患者に送達される治療剤の量が最小限に抑えられる。したがって、送達される生物製剤（biologic）の量は、特定の実体及び処置される病状の重症度に一部依存する。適切な剤形、投薬量、及び投与経路の決定は、薬学及び医学分野の当業者のレベル内にあることを理解されたい。

【０１２９】

用量及び曝露

本開示の医薬製剤は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片約０．００１～約２００ｍｇ／ｋｇ、例えば、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の静脈内注射約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ、又は約０．００１～約５０ｍｇ／ｋｇ、又は約０．００１～約１０ｍｇ／ｋｇを含有し得て、ボーラスとして投与され得て、抗体用量の残りは静脈内注射によって投与され得る。抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の所定の用量が、例えば１時間ないし２時間～５時間の時間にわたって投与され得る。

【０１３０】

更なる実施形態において、用量の一部は、ボーラスの形態で皮下注射及び／又は注入によって、及び残りは抗体製剤の注入によって投与される。一部の例示的な用量において、抗体製剤は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の静脈内注射約０．００１～約２００ｍｇ／ｋｇ、例えば約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ、又は約０．００１～約５０ｍｇ／ｋｇ、又は約０．００１～約１０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で皮下投与され得る。一部の実施形態において、用量は、ボーラスとして投与され得て、抗体用量の残りは、皮下又は静脈内注射によって投与され得る。抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の所定の用量は、例えば１時間、又は２時間、又は３時間、又は４時間又は５時間、又はそれ以上の間にわたって投与され得る。

【０１３１】

一部の実施形態において、用量は、血漿中で定常状態を維持するように、定量（constant rate）で投与される。一部の実施形態において、用量は、２週ごとに投与される。一部の実施形態において、対象の血漿が、１μｇ／ｍＬ～１ｍｇ／ｍＬの用量で化合物の濃度を維持するように、化合物が投与される。一部の実施形態において、対象の血漿が、１μｇ／ｍＬ～５００μｇ／ｍＬの用量で化合物の濃度を維持するように、化合物が投与される。一部の実施形態において、対象の血漿が、１μｇ／ｍＬ～２５０μｇ／ｍＬの用量で化合物の濃度を維持するように、化合物が投与される。一部の実施形態において、対象の血漿が、５μｇ／ｍＬ～１００μｇ／ｍＬの用量で化合物の濃度を維持するように、化合物が投与される。一部の実施形態において、対象の血漿が、３０μｇ／ｍＬ～６０μｇ／ｍＬの用量で化合物の濃度を維持するように、化合物が投与される。

【０１３２】

バイオマーカー

本出願の一部の実施形態は、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物の治療で、対象におけるバイオマーカーを修飾することに関する。一部の実施形態において、バイオマーカーは、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ活性に関与するタンパク質である。一部の実施形態において、バイオマーカーはＣＤ４０である。一部の実施形態において、バイオマーカーはＣＤ４０Ｌである。一部の実施形態において、バイオマーカーはＮＦＬである。一部の実施形

態において、バイオマーカーは炎症誘発性マーカー、又は炎症に関連するマーカーである。一部の実施形態において、バイオマーカーはＡＬＳに関連する。一部の実施形態において、バイオマーカーは、神経変性若しくは神経筋疾患又は障害に関連する。一部の実施形態において、バイオマーカーはサイトカイン及び／又はインターロイキンである。一部の実施形態において、バイオマーカーは、ＮＦＬ、ＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０Ｌ、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦ－α、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＴＮＦＲ２、ＩｇＭ、ＩｇＡ、Ｉｌ２ｒ、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ４０、Ｂ２Ｍ、ＶＣＡＭ、Ｉｌ－１８、Ｉｌ－１６、ＳＡＰ、ＭＩＰ１β、ＭＤＣ、Ｃ３、ＣＲＰ、フィブロゲン、ＩｇＥ、ＩＣＡＭ、第ＶＩＩＩ因子、Ｅｎａ－７８、Ｐａｌ１、ランテス、ＴＩＭＰ１、ｖＷＦ、Ｉｌ－６、ＭＣＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ９、ＭＣＰ１、ＭＩＧ、ｖＷＦ、Ｉｌ－８、ＩＰ１０、及びＭＭＰ２のうちの１つ又は複数である。

【０１３３】

一部の実施形態において、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物は、１つ又は複数のバイオマーカーの濃度を増加する。一部の実施形態において、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物での治療は、１つ又は複数のバイオマーカーの濃度を低減する。一部の実施形態において、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物での治療は少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を増加し、少なくとも１種類の他のバイオマーカーの濃度を低減する。一部の実施形態において、少なくとも１種類のバイオマーカーのベースラインレベルは、Ｄ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物での治療に対する、疾患、障害、又は病状を有する対象の応答の予測因子（ｐｒｅｄｉｃｔｏｒ）としての役割を果たす。

【０１３４】

併用療法

本明細書に記載の抗体又はその抗体断片が、単独で（単独療法）、又は併用して、つまり他の作用物質と併せて投与され得る。例えば、一実施形態において、併用療法は、１種又は複数種の更なる治療薬を含み得る。別の実施形態において、併用療法は、追加の治療薬（抗体又はその抗体断片から本質的になる）を含み得る、又は含み得ない標準治療を包含する。

【０１３５】

付加的又は併用投与（同時投与）は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合性断片のいずれか、及び同じ若しくは異なる剤形での１つ又は複数の作用物質の同時投与、若しくはポリペプチド及び１つ又は複数の作用物質の別々の投与（例えば、逐次投与）を含む。かかる同時又は逐次投与の結果、好ましくは、処置された患者に同時にポリペプチドと１つ又は複数の作用物質が同時に存在する。

【０１３６】

キット及び製造物品

本明細書に記載の抗体又はその抗体結合性断片、及び使用説明書を備えるキットがさらに提供される。キットは通常、所定の量で試薬と、キットの内容の使用目的を示すラベル説明書及びラベルとのパッケージされた組み合わせを含む。ラベル及び説明書という用語は、キット上に、若しくはキットと共に供給される材料の文書又は記録を含み、又はその製造、輸送、販売、又は使用中のいずれの時点でもキットに付随する。それは、薬学的又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する政府機関によって定められた形態をとり得て、その通知は、ヒトへの投与又は獣医学的用途に対して製造、使用又は販売の機関による承認を反映する。ラベル又は説明書は、広告ちらし及びパンフレット、パッケージ材料、及び音声又はビデオ説明書も包含し得る。

【０１３７】

抗ＣＤ４０Ｌ抗原結合性分子

本明細書で提供される一部の実施形態は、血小板活性化を防ぐために修飾されたＦｃドメインと共に、ｈｕ５ｃ８の可変軽鎖及び可変重鎖ＣＤＲ配列を有するヒトＩｇＧ１コンセンサスフレームワークを含む、抗ＣＤ４０Ｌ抗体ｈｕ５ｃ８の修飾型である抗体に関する。

【０１３８】
表３は、本出願に参照される配列番号の内容を提供する。
【０１３９】
【表５】
表3:

配列番号	配列の説明
1	軽鎖可変領域アミノ酸配列 (hu5c8 及び JB5)
2	重鎖可変領域アミノ酸配列 (hu5c8 及び JB5)
3	Fc 領域アミノ酸配列 (hu5c8)
4	JB5 Fc 領域アミノ酸配列
5	JB5-R28K 軽鎖可変領域アミノ酸配列
6	JB5-K74R 重鎖可変領域アミノ酸配列
7	JB5 軽鎖アミノ酸配列
8	JB5 軽鎖核酸配列
9	JB5 重鎖アミノ酸配列
10	JB5 重鎖核酸配列
11	JB5-R28K 軽鎖アミノ酸配列
12	JB5-R28K 軽鎖合成遺伝子核酸配列
13	JB5-K74R 重鎖アミノ酸配列
14	JB5-K74R 重鎖合成遺伝子核酸配列
15	JB5 可変軽鎖アミノ酸配列の CDR-1
16	JB5 可変軽鎖アミノ酸配列の CDR-2
17	JB5 可変軽鎖アミノ酸配列の CDR-3
18	JB5 可変重鎖アミノ酸配列の CDR-1
19	JB5 可変重鎖アミノ酸配列の CDR-2
20	JB5 可変重鎖アミノ酸配列の CDR-3
21	Hu5c8 重鎖アミノ酸配列

【０１４０】
一実施形態（実施形態Ａ）は、ＣＤ４０Ｌに結合し、及び軽鎖及び重鎖を含む単離抗体であり、その軽鎖は、配列番号１と少なくとも９０％、又は少なくとも９１％、又は少なくとも９２％、又は少なくとも９３％、又は少なくとも９４％、又は少なくとも９５％、又は少なくとも９６％又は少なくとも９７％、又は少なくとも９８％又は少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、及びその重鎖は、重鎖可変領域及びＦｃ領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号２と少なくとも９０％、又は少なくとも９１％、又は少なくとも９２％、又は少なくとも９３％、又は少なくとも９４％

、又は少なくとも９５％、又は少なくとも９６％、又は少なくとも９７％、又は少なくとも９８％、又は少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及びＦｃ領域は、配列番号３と少なくとも少なくとも９０％、又は少なくとも９１％、又は少なくとも９２％、又は少なくとも９３％、又は少なくとも９４％、又は少なくとも９５％、又は少なくとも９６％、又は少なくとも９７％、又は少なくとも９８％、又は少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、そのＦｃ領域は、Ｃ１１Ｓ、Ｃ１４Ｓ、及びＰ２３Ｓからなる群から選択される１つの置換又は置換の組み合わせを含む。

【０１４１】

別の実施形態（実施形態Ｂ）は、実施形態Ａによる単離抗体であり、Ｆｃ領域がさらに、アミノ酸置換Ｃ５Ｓを含む。

【０１４２】

実施形態Ａ及びＢの変形形態において、抗体は、置換Ｔ３３Ｗ、Ｓ２６Ｄ、及びＱ２７Ｅのいずれも含まない軽鎖可変領域を含む。

【０１４３】

実施形態Ａ及びＢの他の変形形態において、軽鎖可変領域は置換Ｒ２８Ｋを含む。

【０１４４】

実施形態Ａ及びＢの一部の変形形態において、重鎖及び軽鎖のＣＤＲは、表４に示す配列を有する。

【０１４５】

【表６】

表 4:

CDR1 軽鎖	ISCRASQRVSSSTYSYMH (配列番号 15)
CDR2 軽鎖	YASNLES (配列番号 16)
CDR3 軽鎖	QHSWEIPPT(配列番号 17)
CDR1 重鎖	SYYMY (配列番号 18)
CDR2 重鎖	EINPSNGDTNFNEKFKS (配列番号 19)
CDR3 重鎖	SDGRNDMDS(配列番号 20)

【０１４６】

実施形態Ａ及びＢのさらに他の変形形態において、軽鎖可変領域は、アミノ酸配列ＩＣＲＲＡＳＱＲＶＳＳＳＴＹＳＹＭＨ（配列番号１５）を含む。また他の実施形態において、軽鎖可変領域は、アミノ酸配列ＩＣＲＲＡＳＱＲＶＳＳＳＴＹＳＹＭＨ（配列番号１５）、及びアミノ酸配列ＹＡＳＮＬＥＳ（配列番号１６）及びＱＨＳＷＥＩＰＰＴ（配列番号１７）の一方又は両方を含む。

【０１４７】

実施形態Ａ及びＢの一部の変形形態において、軽鎖可変領域は、配列番号１のアミノ酸配列を含む。さらに他の実施形態において、軽鎖可変領域は、配列番号１のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態において、軽鎖は、配列番号７のアミノ酸配列から本質的になる。他の実施形態において、軽鎖は、配列番号７のアミノ酸配列からなる。また他の実施形態において、軽鎖は、配列番号１１のアミノ酸配列を含む。また他の実施形態において、軽鎖は、配列番号１１のアミノ酸配列から本質的になる。また他の実施形態では、軽鎖は、配列番号１１のアミノ酸配列からなる。

【０１４８】

実施形態Ａ及びＢの他の実施形態において、抗体は、置換Ｔ３０Ｈ、Ｙ３３Ｗ、又はＳ５４Ｎのいずれも含まない重鎖可変領域を含む。実施形態Ａ及びＢの抗体の一部の実施形

態において、軽鎖可変領域は、置換Ｔ３３Ｗ、Ｓ２６Ｄ、及びＱ２７Ｅのいずれも含まない。実施形態Ａ及びＢの他の実施形態において、軽鎖可変領域は置換Ｔ３３Ｗ、Ｓ２６Ｄ、及びＱ２７Ｅのいずれも含まず、重鎖可変領域は置換Ｔ３０Ｈ、Ｙ３３Ｗ、又はＳ５４Ｎのいずれも含まない。

【０１４９】

実施形態Ａ及びＢの他の変形形態において、重鎖可変領域は置換Ｋ７４Ｒを含む。一実施形態において、重鎖可変領域は、アミノ酸配列ＳＹＹＭＹ（配列番号１８）、ＥＩＮＰＳＮＧＤＴＮＦＮＥＫＦＫＳ（配列番号１９）、及びＳＤＧＲＮＤＭＤＳ（配列番号２０）のうちの１つ又はいずれかの組み合わせを含む。

【０１５０】

別の実施形態において、重鎖可変領域は配列番号２のアミノ酸配列を含む。また別の実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号２のアミノ酸配列から本質的になる。さらに別の実施形態において、重鎖可変領域は配列番号２のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号６のアミノ酸配列を含む。また他の実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号６のアミノ酸配列から本質的になる。さらに他の実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号６のアミノ酸配列からなる。

【０１５１】

本明細書で提供される一部の実施形態は、軽鎖が配列番号１のアミノ酸配列を含み、及び重鎖が配列番号９のアミノ酸配列からなる、単離抗体に関する。

【０１５２】

本明細書で提供される一部の実施形態は、軽鎖が配列番号７のアミノ酸配列からなり、及び重鎖が配列番号９のアミノ酸配列からなる、単離抗体に関する。

【０１５３】

本明細書で提供される一部の実施形態は、軽鎖可変領域が配列番号５のアミノ酸配列を含み、及び重鎖が配列番号９のアミノ酸配列からなる、単離抗体に関する。

【０１５４】

さらに別の実施形態は、軽鎖が配列番号１１のアミノ酸配列からなり、及び重鎖が配列番号９のアミノ酸配列からなる、単離抗体である。

【０１５５】

また別の実施形態は、軽鎖が配列番号７のアミノ酸配列からなり、及び重鎖が配列番号１３のアミノ酸配列からなる、単離抗体である。

【０１５６】

別の実施形態は、軽鎖が配列番号１１のアミノ酸配列からなり、及び重鎖が配列番号１３のアミノ酸配列からなる、単離抗体である。

【０１５７】

本明細書で提供される一部の実施形態は、以下に列挙される代案に関する。

【０１５８】

ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での治療に対して、疾患又は障害を有する対象の応答を予測する方法であって、対象から試料を採取すること；試料中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を測定することであって、その少なくとも１種類のバイオマーカーがＮＦＬ、ＭＭＰ９、ＭＭＰ３、ＩＬ６、ＩＬ１８、ＩｇＡ、ＴＮＦＲ２、ＴＮＦａ、ＩＬ２ｒａ、第ＶＩＩＩ因子、ＣＲＰ、ＳＡＰ、ＭＣＰ１、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＭＩＧ、ｖＷＦ、ＩｇＥ、ＩＬ８、ＩＰ１０、Ｃ３、及びＭＭＰ２であり；少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度から、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での疾患又は障害に対する治療に対して、対象が応答性である可能性があることを予測する、方法。

【０１５９】

その疾患又は障害が炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である、代案１の方法。

【０１６０】

その神経変性疾患又は神経筋疾患が、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮

症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である、代案２の方法。
【０１６１】
神経変性疾患又は神経筋疾患が筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である、代案３の方法。
【０１６２】
対象が哺乳類及び／又はヒトである、代案１～４のいずれか一つに記載の方法。
【０１６３】
化合物が、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、代案１～５のいずれか一つに記載の方法。
【０１６４】
化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、代案１～６のいずれか一つに記載の方法。
【０１６５】
化合物がテゴプルバートである、代案１～７のいずれか一つに記載の方法。
【０１６６】
化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、代案１～８のいずれか一つに記載の方法。
【０１６７】
疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって：ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することであって、治療上有効な用量の投与により、対象の血漿中の化合物が５～１００μｇ／ｍＬの濃度で；好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬの用量にて維持される、ことを含む方法。
【０１６８】
疾患又は障害が、炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である、代案１０の方法。
【０１６９】
その神経変性疾患又は神経筋疾患が、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である、代案１１の方法。
【０１７０】
神経変性疾患又は神経筋疾患が筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である、代案１２の方法。
【０１７１】
対象が哺乳類及び／又はヒトである、代案１０～１３のいずれか１つに記載の方法。
【０１７２】
化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、代案１０～１４のいずれか１つに記載の方法。
【０１７３】
化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、代案１０～１５のいずれか１つに記載の方法。
【０１７４】
化合物がテゴプルバートである、代案１０～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０１７５】
化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、代案１０～１７のいずれか１つに記載の方法。
【０１７６】
化合物が、少なくとも２週ごとに１回投与される、代案１０～１８のいずれか１つに記載の方法。
【０１７７】
化合物が、少なくとも１２週間の期間投与される、代案１０～１９のいずれか１つに記載の方法。
【０１７８】
化合物が、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量；好ましくは１～８ｍｇ／ｋｇの用量；最も好ましくは、２～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、代案１０～２０のいずれか１つに

記載の方法。
【０１７９】
第２の薬学的に有効な化合物を投与することをさらに含む、代案１０～２１のいずれか１つに記載の方法。
【０１８０】
第２化合物が、ＣＤ２８とＣＤ８６の相互作用又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする、代案２２の方法。
【０１８１】
第２化合物が、インターロイキン、サイトカイン、及び炎症誘発性マーカーからなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１つを標的化する、代案２２の方法。
【０１８２】
第２化合物が、ＮＦＬ、ＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０Ｌ、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦ－α、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＴＮＦＲ２、ＩｇＭ、ＩｇＡ、Ｉｌ２ｒ、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ４０、Ｂ２Ｍ、ＶＣＡＭ、Ｉｌ－１８、Ｉｌ－１６、ＳＡＰ、ＭＩＰ１β、ＭＤＣ、Ｃ３、ＣＲＰ、フィブロゲン、ＩｇＥ、ＩＣＡＭ、第ＶＩＩＩ因子、Ｅｎａ－７８、Ｐａｌ１、ランテス、ＴＩＭＰ１、ｖＷＦ、Ｉｌ－６、ＭＣＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ９、及びＭＭＰ２からなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１つを標的化する、代案２４の方法。
【０１８３】
第２化合物が、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ融合タンパク質、アバタセプト、ベラタセプト、又はガリキシマブである、代案２２の方法。
【０１８４】
化合物が経口、非経口、又は局所投与される、代案１０～２６のいずれか１つに記載の方法。
【０１８５】
化合物が非経口投与される、代案２７の方法。
【０１８６】
化合物が、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される、代案２８の方法。
【０１８７】
疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される炎症性若しくは免疫疾患又は障害である、代案１～２９のいずれか１つに記載の方法。
【０１８８】
疾患又は障害が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病からなる群から選択される自己免疫疾患である、代案１～３０のいずれか１つに記載の方法。
【０１８９】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物が、（ａ）ｉ）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；ｉｉ）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；及びｉｉｉ）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；を含む重鎖可変領域（V_H）と、（ｂ）ｉ）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；ｉｉ）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；及びｉｉｉ）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；を含む軽鎖可変領域（V_L）と、を含む抗体である、代案１～３１のいずれか１つに記載の方法。
【０１９０】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物が、（ａ）配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）と、（ｂ）配列番号５、６、７、又は

８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）と、を含む抗体である、代案１～３２のいずれか１つに記載の方法。

【０１９１】

対象において少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を調節する方法であって、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療有効量で対象に投与することを含み、その少なくとも１種類のバイオマーカーが、ＮＦＬ、ＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０Ｌ、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦ－α、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＴＮＦＲ２、ＩｇＭ、ＩｇＡ、Ｉｌ２ｒ、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ４０、Ｂ２Ｍ、ＶＣＡＭ、Ｉｌ－１８、Ｉｌ－１６、ＳＡＰ、ＭＩＰ１β、ＭＤＣ、Ｃ３、ＣＲＰ、フィブロゲン、ＩｇＥ、ＩＣＡＭ、第ＶＩＩＩ因子、Ｅｎａ－７８、Ｐａｌ１、ランテス、ＴＩＭＰ１、ｖＷＦ、Ｉｌ－６、ＭＣＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ９、ＭＣＰ１、ＭＩＧ、ｖＷＦ、Ｉｌ－８、ＩＰ１０、又はＭＭＰ２である、方法。

【０１９２】

少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、化合物の投与後に増加する、代案３４の方法。

【０１９３】

少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、化合物の投与後に減少する、代案３４の方法。

【０１９４】

少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が化合物の投与後に増加し、及び少なくとも１つの他のバイオマーカーが化合物の投与後に減少する、代案３４の方法。

【０１９５】

対象が疾患又は障害を有する、代案３４～３７のいずれか一つに記載の方法。

【０１９６】

疾患又は障害が炎症、神経変性疾患、又は神経筋疾患である、代案３８の方法。

【０１９７】

神経変性疾患又は神経筋疾患が、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、重症筋無力症、多巣性運動ニューロパチー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ケネディ病、又は脊髄小脳運動失調症である、代案３９の方法。

【０１９８】

神経変性疾患又は神経筋疾患が筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である、代案４０の方法。

【０１９９】

対象が哺乳類及び／又はヒトである、代案３４～４１のいずれか一つに記載の方法。

【０２００】

化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、代案３４～４２のいずれか一つに記載の方法。

【０２０１】

化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、代案３４～４３のいずれか一つに記載の方法。

【０２０２】

化合物がテゴプルバートである、代案３４～４４のいずれか一つに記載の方法。

【０２０３】

化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、代案３４～４５のいずれか一つに記載の方法。

【０２０４】

治療上有効な用量の投与により、対象の血漿中の化合物が５～１００μｇ／ｍＬの濃度で；好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬの用量にて維持される、代案３４～４６のいずれか一つに記載の方法。

【０２０５】

化合物が、少なくとも２週ごとに１回投与される、代案３４～４７のいずれか一つに記載の方法。

【０２０６】
化合物が、少なくとも１２週間の期間投与される、代案３４～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０２０７】
化合物が、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量；好ましくは１～８ｍｇ／ｋｇの用量；最も好ましくは、２～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、代案３４～４９のいずれか１つに記載の方法。
【０２０８】
化合物が経口、非経口、又は局所投与される、代案３４～５０のいずれか１つに記載の方法。
【０２０９】
化合物が非経口投与される、代案５１の方法。
【０２１０】
化合物が、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される、代案５２の方法。
【０２１１】
疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される炎症性若しくは免疫疾患又は障害である、代案３４～５３のいずれか１つに記載の方法。
【０２１２】
疾患又は障害が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病からなる群から選択される自己免疫疾患である、代案３４～５４のいずれか１つに記載の方法。
【０２１３】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物が、（ａ）ｉ）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；ｉｉ）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；及びｉｉｉ）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；を含む重鎖可変領域（V_H）と、（ｂ）ｉ）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；ｉｉ）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；及びｉｉｉ）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；を含む軽鎖可変領域（V_L）と、を含む抗体である、代案３４～５５のいずれか１つに記載の方法。
【０２１４】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物が、（ａ）配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）と、（ｂ）配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）と、を含む抗体である、代案３４～５６のいずれか１つに記載の方法。
【０２１５】
ＡＬＳを有する対象のＡＬＳ－ＦＲＳスコアを維持又は改善する方法であって、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することを含み、治療上有効な用量の投与により、対象の血漿中の化合物が５～１００μｇ／ｍＬの濃度で；好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬの用量にて維持される、方法。
【０２１６】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物で疾患又は障害を有する対象をプレスクリーニング及び処置する方法であって、対象から試料を採取すること；体液中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を測定することであって、その少なくとも１種類のバイオマーカーがＮＦＬ、ＭＭＰ９、ＭＭＰ３、ＩＬ６、ＩＬ１８、ＩｇＡ、ＴＮＦＲ２、ＴＮＦａ、ＩＬ２ｒａ、第ＶＩＩＩ因子、ＣＲＰ、ＳＡＰ、ＭＣＰ１、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＭＩＧ、ｖＷＦ、ＩｇＥ、ＩＬ８、ＩＰ１０、Ｃ３、又はＭＭＰ２であること；その疾

患又は障害を持たない対象における少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度に対して、少なくとも１種類のバイオマーカー濃度をスクリーニングすること；対象の血漿が、５～１００μｇ／ｍＬの用量で、好ましくは３０～６０μｇ／ｍＬの用量で化合物の濃度を維持するように、治療上有効な用量で化合物を投与すること；を含む、方法。

【０２１７】

対象における少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、疾患又は障害を持たない対象における少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度と有意に異なる場合に、化合物が投与される、代案５９の方法。

【実施例】

【０２１８】

実施例

本明細書で提供される実施形態はさらに、以下の実施例において定義される。これらの実施例は単に実例として示されることを理解されたい。上記の考察及びこれらの実施例から、本開示の必須の特徴を当業者は確認することができ、その精神及び範囲から逸脱することなく、本開示の実施形態の種々の変更及び修正を加えて、種々の用途及び条件にそれを適応させることができる。したがって、本明細書に示し、及び記載されることに加えて、実施形態の修正形態は、上述の説明から当業者には明らかであるだろう。かかる修正形態は、添付の特許請求の範囲内にあることも意図される。本明細書に記載の各参考文献の開示内容は、その全体が参照により、及び本明細書で参照される開示に関して、本明細書に組み込まれる。

【０２１９】

実施例１

臨床試験デザイン

ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物の有効性が臨床試験において評価された。合計５４名のヒト対象が関与し；これらの対象は、研究所支援（laboratory-supported）改訂エルエスコリアル基準によって、陽性ＡＬＳ診断、又は可能性のある（possible）、確からしい（probable）、若しくは確実な（definite）診断のいずれかに基づいて選択された。各対象はまた、３５以上のＡＬＳＦＲＳ－Ｒ合計スコアを有し、初期診断から２４か月未満であった。さらに、試験のために選ばれる各対象は、気管切開術を受けたか、又は永久的な補助的換気システムを使用した。選択された対象のデモグラフィックス（demographics）を表５に示す。

【０２２０】

【表７】

表 5:

	1mg/kg (N=9)	**2mg/kg (N=9)**	**4mg/kg (N=18)**	**8mg/kg (N=18)**	**すべての対象 (N=54)**
年齢 (年)平均値	61.2	59.0	56.4	60.3	59.0
年齢 ＜65 歳	7 (77.8%)	6 (66.7%)	15 (83.3%)	11 (61.1%)	39 (72.2%)
性別 – 男性	6 (66.7%)	7 (77.8%)	12 (66.7%)	10 (55.6%)	35 (64.8%)
人種– ヒスパニック / ラテン	0	0	0	3 (16.7%)	3 (5.6%)
人種 – 白人	9 (100%)	8 (88.9%)	17 (94.4%)	18 (100%)	52 (96.3%)
人種 – アジア人	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)	0	2 (3.7%)
BMI 平均値	26.2	27.6	25.1	26.0	26.0
ALSFRS-R (スクリーニング) 平均値 (最小, 最大)	41.1 (38, 46)	40.2 (38, 43)	39.7 (35, 47)	39.2 (35, 45)	39.9 (35, 47)
ALSFRS-R (ベースライン) 平均値 (最小, 最大)	40.4 (38, 46)	40.0 (37, 43)	39.6 (34, 47)	38.6 (29, 47)	39.5 (29, 47)
ALSFRS-R <=34*	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	3 (17%)	4 (7%)
球型 ALS ドメイン<=4 (ベースライン)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11%)	4 (22%)	6 (11%)

【０２２１】

４つの用量コホート：１ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝９）、２ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝９）、４ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝１８）、８ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝１８）が存在した。図２２に図示されるように、各対象は、化合物の最初の投与前の－２８日又は－４日のいずれかにてベースラインデータとして、血液の２つの生体試料が採取された。０日目に、さらに２つの生体試料が採取された。これらの生体試料は、ｐＫ／ＡＤＡの分析に使用される１つの血漿試料、及びバイオマーカーレベルの分析のための１つの血漿試料からなった。

【０２２２】

生体試料の採取に続いて、各対象はすぐに、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋ

ｇ、又は８ｍｇ／ｋｇのいずれかで、化合物ＡＴ－１５０１（テゴプルバートとも呼ばれる）のＩＶ注入を受けた。血漿の生体試料の採取に続いて、セット用量でのＡＴ－１５０１の投与のこのパターンを合計１０１日間、１４日ごとに繰り返した。０、１５、２９、４３、５７、及び７１日目に注入が行われた。注入して２時間後に、別の２つの生体試料を採取した。

【０２２３】

用量試験が完了した後、分析されるエンドポイントは：安全性及び耐用性、薬物動態、及び抗薬物抗体レベル、ＣＤ４０Ｌ標的結合（ターゲットエンゲージメント）、炎症誘発性マーカーの変化、及びＡＬＳＦＲＳ－Ｒ、呼吸機能、及びニューロフィラメント軽鎖（ＮＦＬ）レベルの変化を含んだ。

【０２２４】

安全性

９０％を超える対象が、表６にまとめるように臨床試験を完了した。表に「他の」でマークされる１名の対象はスクリーニングにて適格であったが、投与を受けず、代わりに別の参加者によって交代された。

【０２２５】

【表８】

表 6:

	1mg/kg (N=9)	2mg/kg (N=9)	4mg/kg (N=18)	8mg/kg (N=18)	すべての対象 (N=54)
スクリーニングされた対象					70
登録された対象					55
スクリーニング脱落					15
処置された対象	9	9	18	18	54
プロトコル遵守	9 (100%)	8 (88.9%)	18 (100%)	17 (94.4%)	52 (96%)
完了	8 (88.9%)	7 (77.8%)	18 (100%)	16 (88.9%)	49 (90.7%)
中断	1 (11.1%)	2 (22.2%)	0	2 (11.1%)	5 (9.3%)
D/C に関する理由					
有害事象(AE)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	2 (3.7%)
同意の撤回	0	0	0	2 (11.1%)	2 (3.7%)
他	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.9%)

【０２２６】

ＡＴ－１５０１の安全性は、臨床試験の経過にわたり対象において治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の数をカウントすることによって評価された。その結果を表７にまとめる。全体として、テゴプルバートが忍容性がよく、処置に関連する重篤な有害事象も、有意な抗薬物抗体反応もなかった。

【０２２７】

【表９】

表 7:

	1mg/kg (N=9)	2mg/kg (N=9)	4mg/kg (N=18)	8mg/kg (N=18)	すべての対象 (N=54)
TEAE の数	30	66	54	67	217
少なくとも 1 つの TEAE を有する対象の人数	8 (88.9%)	8 (88.9%)	10 (55.6%)	16 (88.9%)	42 (77.8%)
重篤な TEAE の数	0	1	0	0	1
少なくとも 1 つの重篤な TEAE を有する対象の人数	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.9%)
関連する TEAE を有する対象の人数	3 (33.3%)	5 (55.6%)	4 (22.2%)	7 (38.9%)	19 (35.2%)
関連する重篤な TEAE を有する対象の人数	0	0	0	0	0

【０２２８】

有害作用の詳細な症状、及びその症状を自己報告した対象のパーセンテージを表８にまとめる。

【０２２９】

【表１０】
表 8:

報告された症状	対象の No. (%)
疲労	25.9
倒れる	22.2
頭痛	20
筋痙攣	11.1
関節痛	9.3
めまい	9.3
呼吸困難	9.3
筋肉の脱力感	9.3
挫傷	7.4
抑うつ	7.4
悪心	7.4
血圧の上昇	5.6
知覚減退	5.6
筋肉の硬直	5.6
鼻咽頭炎	5.6
頸痛	5.6

【０２３０】
実施例２
薬物動態及び抗薬物抗体濃度
実施例１で考察されるように、投与前に、及び注入による投与から２時間後に、対象から血漿生体試料を採取した。臨床試験の０、１５、２９、４３、５７、及び７１日目に注入を行った。これらの生体試料を一部使用して、血中に存在するＡＴ－１５０１薬物レベルの濃度を評価した。時間の経過による各対象のＡＴ－１５０１レベルのオーバーレイを図２３に示す。この分析から、ＡＴ－１５０１の半減期は１４日を超えると決定された。結果として、曝露レベルは、時間が経つにつれて対象において増加し、そのため定常状態には達しなかった。
【０２３１】
さらに、ＡＤＡを中和する証拠はなかった。対象７名において２１５試料のうち９つのＡＤＡが存在した（図２４Ａ～２４Ｉ）。対象が被験物質から離れていた場合には、９つのＡＤＡのうち４つが１４週目に検出された。対象１名（１０２２０１）が、試験前に既存のＡＤＡ力価を有した。ＡＤＡ陽性である対象及び出現の時点を表９に示す。９つすべてのＡＤＡが非常に低い力価であり、アッセイにおいて検出カットオフポイントにあった。これらのＡＤＡは非中和性であり、及びそれらの対象に投与された薬物テゴプルバート（ＡＴ－１５０１）のレベルに影響を及ぼさなかった。
【０２３２】

【表１１】

表 9:

対象 ID	用量 (mg/kg)	週数	段階希釈
103202	1	14	2
108204	1	14	2
104202	1	14	4
104203	2	6	2
110202	4	14	4
110204	8	4	4
102201	2	2	1
102201	2	4	1
102201	2	6	1

【０２３３】

実施例３

一般的なバイオマーカー解析

臨床試験中に対象から採取された各生体試料が、分子バイオマーカーの変化についても評価された。これらのマーカーは、ＣＤ４０Ｌターゲットエンゲージメント（ＣＸＣＬ１３、ＩｇＡ、及びＣＤ４０Ｌ）の測定値として、及び炎症（ＴＮＦ－α、ＩＬ－６、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ　ＭＣＰ－１、ＩＬ－１、ＩＬ１－β、及びＣＲＰ）の測定値として使用されるマーカーを含んだ。解析の２種類の方法を用いて、バイオマーカーを調べた：（１）すべての対象に関する回帰モデルを計算し、すべての検体をプロットし、及び（２）データを正規化し、次いで時間の経過によるバイオマーカーの倍変化を計算し、偽発見率（false discovery rate）を補正する。

【０２３４】

解析前に、データ前処理を行い、球型（bulbar）サブドメインにおける４未満のスコア及び０日目に３５未満のＡＬＳＦＲＳを有する対象などの異常値を除外した。異常値として除外された対象を表１０にまとめた。

【０２３５】

【表１２】

表 10:

対象:	109202	111203	103204	103205	107202	114203	114205
用量:	4 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg
ベースラインスコア:	球型 <=4	球型 <=4 及び 合計 <=34	球型 <=4 及び 合計 <=34	合計 <=34	球型 <=4	球型 <=4 及び 合計 <=34	球型 <=4

【０２３６】

さらに、薄い陽性シグナルを有するタンパク質をフィルター処理した。これらのタンパク質は：ＡＦＰ、ＣＡ－１２５、ＣＡ－１９－９、エオタキシン－１、ＥＰＯ、Ｇ－ＣＳＦ、ＧＨ、ＧＭ－ＣＳＦ、ｈＣＧ、ＩＮＦｇ、ＩＬ１－ａ、ＩＬ１－ｂ、ＩＬ１０、ＩＬ１２－ｐ４０、ＩＬ１２－ｐ７０、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７、ＩＬ１－ｒａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６（Luminex）、ＩＬ－７、ＭＣＰ－２、ＭＩＣＡ、ＭＩＰ１－Ａ、ＰＳＡ－Ｆ、ＳＣＦ、及びＴＮＦａ（Luminex）を含んだ。

【０２３７】

解析によって、有意な数のタンパク質が、テゴプルバート処置後にダウンレギュレートされることが見出された（図２５）。タンパク質の増加又はダウンレギュレーションの程度は用量依存性であった。

【０２３８】

ターゲットエンゲージメントのバイオマーカー

対象におけるＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０Ｌ、及びＣＤ４０のレベルをモニターすることによって、ＡＴ－１５０１によるＣＤ４０Ｌ及びＣＤ４０のエンゲージメントを評価した。ＡＴ－１５０１曝露は、用量依存様式で３つすべてのタンパク質レベルを低減した（図２６Ａ、２６Ｂ、２７Ａ、２７Ｂ、２８Ａ、及び２８Ｂ）。その減少は、用量４ｍｇ／ｋｇ及び８ｍｇ／ｋｇにて統計学的に有意であった。最大の減少は、ＡＴ－１５０１を対象に投与する２日目までに達成された。これによって、処置により、ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ４０の標的は有意に結合されたことが実証される。

【０２３９】

ＡＴ－１５０１での対象の処置後の濃度の変化について、炎症誘発性サイトカインバイオマーカー及び他の関連するストレスタンパク質のレベルも評価された。評価された中で、ＣＤ４０Ｌ、ＣＸＣＬ１３、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦ－α、Ｅｎ－Ｒａｇｅｄ、ＴＮＦＲ２、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩＬ２ｒ、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ４０、及びＢ２Ｍは、ＡＴ－１５０１処置後のタンパク質濃度の最も大きな低減を有した（図２９Ａ～２９Ｌ）。濃度の有意な低減は、タンパク質ＶＣＡＭ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１６、ＳＡＰ、ＭＩＰ１－β、ＭＤＣ、Ｃ３、ＣＲＰ、フィブリノゲン、ＩｇＥ、ＩＣＡＭ、及びＭＣＰ１についても検出された（図３０Ａ～３０Ｌ）。ＡＴ－１５０１に対象を曝露すると、数種類のタンパク質の濃度が増加した；これらはＩＬ－６、ＥＮＡ－７８、ランテス、ＭＭＰ３、及びＭＭＰ９を含んだ（図３１Ａ～３１Ｅ）。全体として、ＡＴ－１５０１での対象の処置によって、炎症及び共刺激シグナル伝達と関連する、調べられたタンパク質の５０％を超える量の発現が低減された。

【０２４０】

ニューロフィラメント軽鎖（ＮＦＬ）レベルの濃度も、１２週目に評価された（図３２）。いずれの用量でも、ＮＦＬ濃度の統計学的に有意な変化はなかった。しかしながら、登録時点でのＮＦＬレベルは、進行速度と相関しなかった。

【０２４１】

実施例４

ＡＬＳ機能評価スケール（ALS Functional Rating Scale）

臨床試験の間、２週ごとに、対象は、臨床家によってそのＡＬＳ機能評価スケール（ＡＬＳ－ＦＲＳ）に対する変化について評価された。ＡＬＳ－ＦＲＳスコアの変化を、時間の経過に従ってすべての対象に関してプロットした；全体として、データベースＰｒｏ－ＡＣＴによって供給された、未処置患者の一般的割合と同等な割合で各コホートが悪化した（図３３Ａ）。

【０２４２】

次に、１２週時点で最初の登録基準をもはや満たさない患者を除外するように、データを修正した（図３３Ｂ）。これによって、各群の総合誤差は減少し、ＡＬＳ－ＦＲＳスコアの全体的傾向は、未処置患者の割合と強く相関した。

【０２４３】

このデータをさらに修正して、処置関連効果（ＴＥ）を有する患者を除外した（図３３Ｃ）。これによって大部分は、低レベルのＡＴ－１５０１を投与された対象に関してＦＲＳの低下が低減されたが、より高い用量のコホートに対して有意な効果はなかった。

【０２４４】

最後に、ＡＴ－１５０１での処置に最もよく応答すると思われた患者（以降、「レスポンダー」と呼ぶ）を含ませるためだけに、データを修正した（図３３Ｄ）。これによって、最も有意にデータがシフトされ、処置対象、特に４ｍｇ／ｋｇ用量コホートにおける対象は、未処置と比較して、ＡＬＳ－ＦＲＳスコアの低下が低減された。

【０２４５】

投薬群によるヒト対象のＡＬＳ－ＦＲＳの月ごとの変化の全体的勾配を表１１に示す。欄は：「すべて」（患者は除外されない）、「ＥＣ」（登録基準を満たさない患者を除外した）、「ＴＥ」（処置関連有害作用を有する患者を除外した）、及び「Ｒｅｓ」（薬物治療にポジティブに応答した患者のみ含まれた）；である。「Ｐｒｏ－Ａｃｔ」の列は、Ｐｒｏ－ＡＣＴデータベースから取得された、未処置患者のＡＬＳ－ＦＲＳデータを示す。

【０２４６】

【表１３】

表 11:

群	すべて	EC	EC/TE	レスポンダー
1 mg/kg	-0.83	-0.83	-063	-0.63
2 mg/kg	-0.94	-0.94	-0.75	-0.75
4 mg/kg	-0.5	-0.48	-0.48	-0.36
8 mg/kg	-1.79	-0.93	-0.93	-0.88
ProAct	-0.83	-0.83	-0.83	-0.83

【０２４７】

レスポンダー対ノンレスポンダー

なぜ一部の患者が見た目には、ＡＴ－１５０１によく応答したのか（「レスポンダー」と呼ぶ）、他の患者はそうではなかったのか（「ノンレスポンダー」と呼ぶ）？この問いに答えるために、各個人について、時間の経過に従ってＡＬＳ－ＦＲＳスコアをプロットした。それらの個人のうち１６名（レスポンダー８名、及びノンレスポンダー８名）のＡＬＳ－ＦＲＳスコア値は表１２に示す通りであり、図３４にグラフの形でプロットされる。

【０２４８】

【表１４】

表 12:

用量	対象	スクリーニング値	ベースライン値	3 週目	5 週目	7 週目	9 週目	11 週目	総変化
レスポンダー									
1.0 mg/kg	105206	46	46	46	47	46	46	46	0
2.0 mg/kg	105209	41	41	41	41	41	41	41	0
4.0 mg/kg	104205	47	47	47	47	47	47	47	0
4.0 mg/kg	106201	43	43	43	43	43	43	43	0
4.0 mg/kg	109203	45	46	46	45	45	45	45	0
4.0 mg/kg	111204	41	45	40	44	44	42	41	0
4.0 mg/kg	115205	35	36	38	37	37	36	35	0
8.0 mg/kg	104211	41	41	41	41	40	41	41	0
ノンレスポンダー									
1.0 mg/kg	108202	41	41	37	37	37	37	34	-7
2.0 mg/kg	102201	42	42	37	32	32	30	34	-8
4.0 mg/kg	105211	35	35	32	31	31	29	29	-6
4.0 mg/kg	112201	38	38	37	40	37	24	31	-7
4.0 mg/kg	115203	39	39	36	34	31	32	33	-6
8.0 mg/kg	103204	35	29	28	28	24	24	18	-17
8.0 mg/kg	107202	37	35	34	31	26	27	20	-17
8.0 mg/kg	114203	35	34	34	34	29	28	26	-9

【０２４９】

図３４及び上記の表から分かるように、「レスポンダー」のサブグループは、ベースラインから１２週までのＡＬＳ－ＦＲＳの有意な変化はなかった。一方、「ノンレスポンダー」は、未処置の患者と一致する速度で衰えた。これは、「ノンレスポンダー」群がＡＴ－１５０１の検出可能な利益を得なかったことに対して、「レスポンダー」は、ＡＴ－１５０１で処置すると、ＡＬＳ－ＦＲＳスコアの低下に対する有意な抵抗を獲得した。

【０２５０】

次に、ＡＴ－１５０１での処置前（ベースライン値）の各対象におけるタンパク質の濃度が複数の線形回帰分析によって比較された。図３５及び表１３～１４に示すように、ＡＴ－１５０１での処置に対してポジティブな応答を後に有するであろう対象の血漿中に有意に高い濃度で存在するいくつかのタンパク質があった。表１３は、強度に対して正規化される、ベースライン血漿レベルで各タンパク質に関して、タンパク質平均濃度の差のＦ統計量及びｐ値を示す。ベースラインでの各タンパク質の差はまた、ＡＬＳ－ＦＲＳ変化の勾配の予測因子として線形回帰を用いて分析され；これらの値は表１４に示す通りであった。これらの中で、ほぼ５０ポイントのＦ統計量を有するＮＦＬの初期濃度（スケールの違いのために図３５に図示せず）が最も有意であった。また、中でも最も有意な初期タンパク質濃度はＭＭＰ９、ＭＭＰ３、Ｉｌ２ｒａ、ＴＮＦ－α、及びＩＬ－１８であった。

【０２５１】

【表１５】

表 13:

タンパク質	F 統計量	P 値
MMP3	90.02	2.2E-16
TNFa	35.11	7.206E-09
IL18	34.64	8.961E-09
SAP	33.28	1.70E-07
NFL	26.18	5.04E-07
MCP1	14.38	0.0001751
Enraged	14	0.0002119
MIG	8.559	0.003652
vWF	8.065	0.004765
IgE	7.634	0.006016
MMP9	5.981	0.01493
IL8	5.969	0.01503
IP10	5.926	0.0154
C3	5.65	0.0197
MMP2	5.002	0.02591

【０２５２】

【表１６】

表 14:

タンパク質	F 統計量	P 値
NFL	44.08	1.41E-10
MMP9	10.77	0.00113
MMP3	10.76	0.001138
IL6	9.978	0.001716
IL18	9.746	0.00194
IgA	9.537	0.002167
TNFR2	7.211	0.007575
TNFa	7.077	0.01629
IL2ra	5.651	0.01796
FactorVIII	5.302	0.02186
CRP	4.108	0.0434

【０２５３】
図３５及び表１２～１３に示すように、いずれの処置前にも、ノンレスポンダーとレスポンダーとの間にタンパク質マーカー発現の統計学的に有意な差がある。これらのタンパク質レベルのいずれも、人種、性別、年齢、又は処置の時間など、共変量と有意に相関しなかった。
【０２５４】
ＡＬＳ患者の血漿中のこれらのタンパク質の濃度の早期の評価が、ＡＴ－１５０１処置に対する患者の奏効性の予測因子としての役割を果たし得るため、この発見は非常に意義深い。つまり、個人がレスポンダーコホートと一致する濃度でバイオマーカーを有する場合には、ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ４０を標的化する化合物での処置から有意に利益を得る可能性がある。
【０２５５】
概要
全体として、テゴプルバートによって、線形ｐＫを有する良好な安全性プロファイル、及びＡＤＡの低発生率との用量比例性が実証されている。さらに、テゴプルバートによって、Ｔ細胞マーカーＣＤ４０Ｌ及びＢ細胞マーカーＣＸＣＬ１３、ＩｇＡ及びＩｇＥの用量依存性の減少、並びに用量漸増による患者の応答の増加と共に、ターゲットエンゲージメントが実証された。テゴプルバートはまた、患者の応答を増加すると共に、予測して選択された４種の炎症誘発性マーカーＴＮＦａ、ＭＣＰ１、及びＥｎ－Ｒａｇｅｄのうち３種を用量依存的な様式で低減した。ＩＬ１ｂは、マルチプレックスＥＬＩＳＡの検出限界未満であり、ＩＬ６はテゴプルバートによってダウンレギュレートされなかった。
【０２５６】
テゴプルバートは、アッセイされた３２種の炎症誘発性タンパク質のうち２３種の発現を低減し、自己免疫及び移植の複数の前臨床モデルにおいてＣＤ４０Ｌの阻害について記述されている炎症誘発性シグナル伝達のダウンストリーム調節がはっきりと実証された。炎症誘発性シグナル伝達の減少は、ＡＬＳＦＲＳにより測定される、疾患進行の改善に対

する傾向であった。線形回帰により、時間の経過によるＡＬＳＦＲＳの変化と相関するいくつかのタンパク質が同定された。

【０２５７】

再び、本出願で報告される所見から、ＡＬＳ患者の血漿中の選択タンパク質の初期の定量化は、ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ４０を標的化する化合物での治療に対する患者の奏効性の予測因子としての役割を果たし得ることが示されている。

【０２５８】

本明細書で使用されるセクションの表題は、組織化の目的のためであり、記載の主題を制限すると決して解釈されるべきではない。本出願に記載のすべての文献及び同様な資料、限定されないが、特許、特許出願、記事、書籍、学術論文、及びインターネットのウェブページは、本明細書に具体的に参照される開示内容など、いずれかの目的のためにその全体が参照により明確に組み込まれる。組み込まれる参考文献における用語の定義が、本発明の教示で提供される定義と異なると思われる場合、本発明の教示で提供される定義がコントロールすべきである。わずかな、及び軽微な逸脱が本明細書における本発明の教示の範囲内となるように、本発明の教示で考察される温度、濃度、時間等の前に「約」が存在することを理解されよう。

【０２５９】

この開示内容は、特定の実施形態及び実施例の文脈に開示されているが、本開示は、具体的に開示される実施形態を超えて、他の代替の実施形態、及び／又は実施形態及びその明らかな修正形態及び均等物の使用に及ぶことは当業者であれば理解されよう。さらに、本開示のいくつかの変形形態が詳細に示され、記述されているが、本開示の範囲内にある他の修正形態は、本開示に基づいて当業者には容易に理解されよう。実施形態の具体的な特徴及び態様の様々なコンビネーション又はサブコンビネーションが作られ得て、実施形態の範囲内に依然としてあり得ることも企図される。開示の実施形態の様々な特徴及び態様は、様々なモード又は実施形態を形成するために、互いに組み合わせることができる、又は互いに置き換えることができることを理解されたい。したがって、本開示の範囲は、上述の開示される特定の実施形態によって制限されるべきではないことが意図される。

【０２６０】

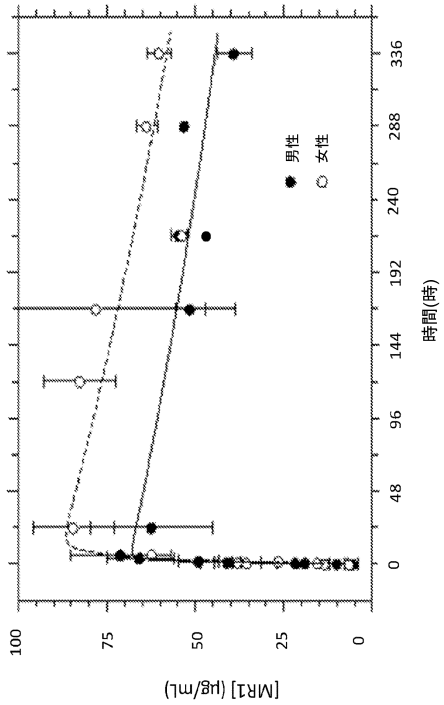
しかしながら、本開示の精神及び範囲内の様々は変更及び修正は当業者には明らかとなるであろうことから、好ましい実施形態を示すこの詳細な説明は、単なる実例として示されることを理解されたい。

【０２６１】

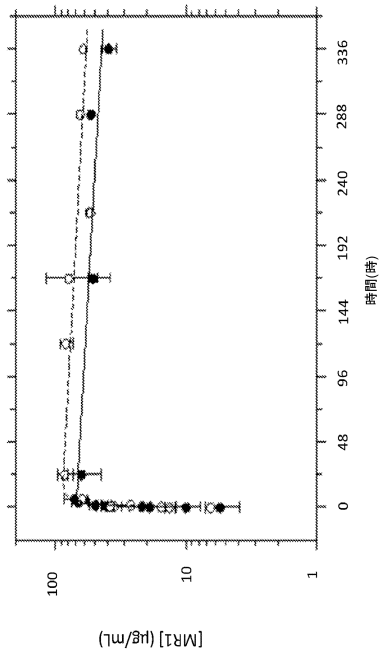
本明細書に示す説明で使用される専門用語は、限定的又は制限的に解釈されることを意図しない。むしろ、専門用語は単に、システム、方法、及び関連する構成要素の実施形態の詳細な説明と組み合わせて用いられている。さらに、実施形態は、いくつかの新たな特徴を含み得て、そのただ１つも、その望ましい特性の原因ではなく、又は実施形態の実施に必須であると考えられない。

【図面】

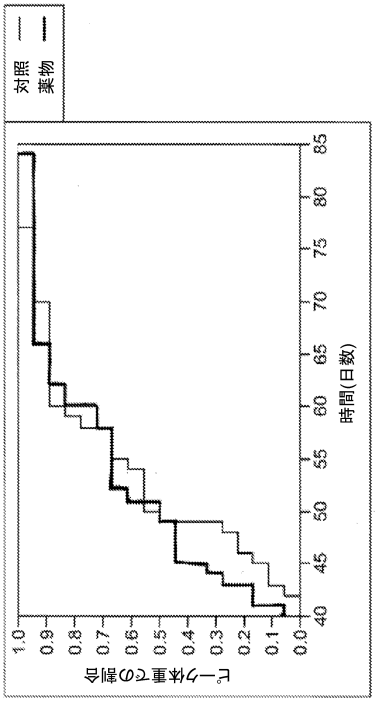
【図１Ａ】



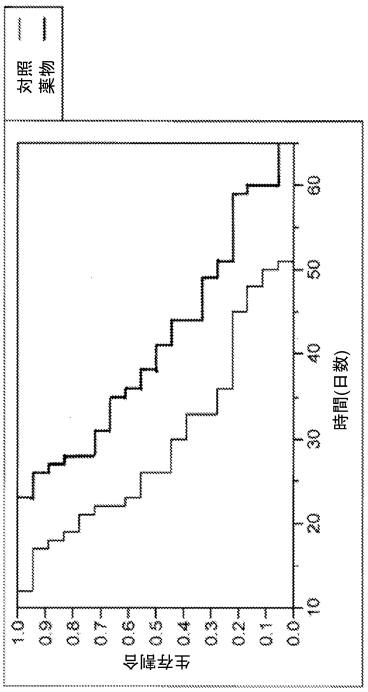
【図１Ｂ】



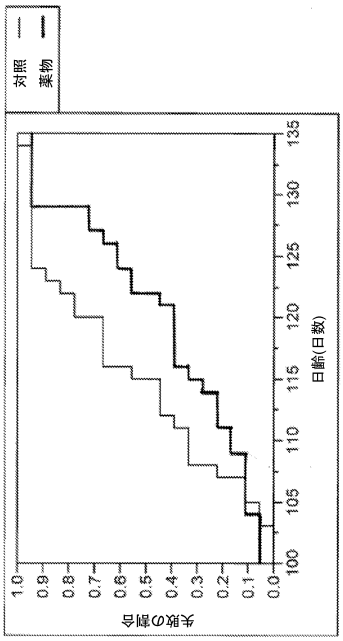
【図２】



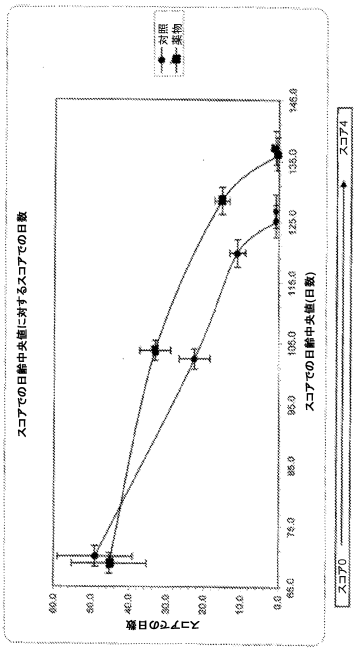
【図３】



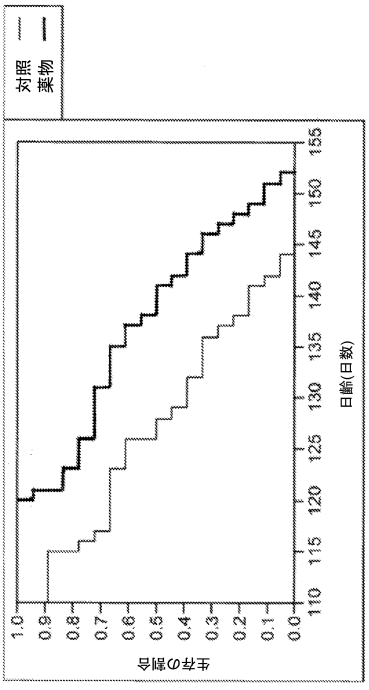
【図４】


対照
薬物
日齢(日数)
失敗の割合

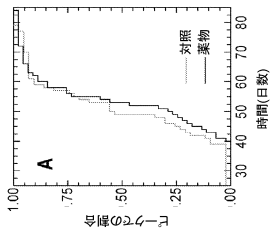
【図５】


対照
薬物
スコアでの日齢中央値に対するスコアでの日数
スコアでの日齢中央値(日数)
スコアでの日数
スコア0
スコア4

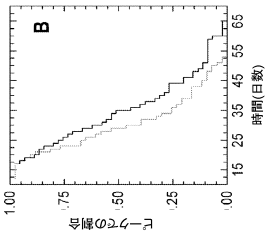
【図６】


対照
薬物
日齢(日数)
生存の割合

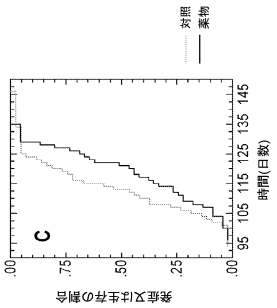
【図７Ａ】


A
対照
薬物
時間(日数)
ヒートの割合

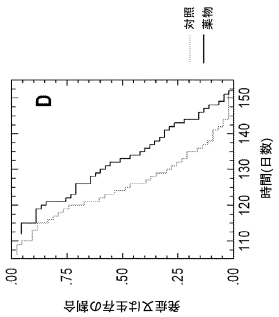
【図７Ｂ】



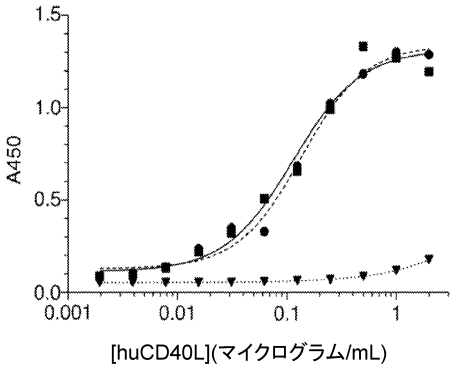
【図７Ｃ】



【図７Ｄ】



【図８】



【図９】

配列番号	説明	配列
1	Hu5c8及びJB5 VL領域	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQRVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIK
2	Hu5c8及びJB5 VH領域	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLVTVSS
3	Fc領域	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
4	JB5 Fc領域	EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
5	JB5-R28K VL領域	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQKVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIK
6	JB5-K74R VH領域	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLVTVSS
7	JB5軽鎖アミノ酸配列	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQRVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC

【図１０】

配列番号	説明	配列
8	JB軽鎖核酸配列	GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCCGTGTCCCCCGGCGA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCTCCCAGAGGGTGTCCTCCTCCACCT ACTCCTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCCAAGCTG CTGATCAAGTACGCCTCCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCCGCCAGGTTCTC CGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAGC CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTCCTGGGAGATCCCCCCC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGgaaatcaaaCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTAGTGA
9	JB5重鎖アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１１】

配列番号	説明	配列
10	JB重鎖核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCCCGAGGTGGTGAAGCCCGGCGCCTC CGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATCTTCACCTCCTACTACA TGTACTGGGTGAAGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCCCTCCAACGGCGACACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGTCCAA GGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCGCCTCCACCGCCTACATGGAGCTGT CCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGGTCCGAC GGCAGGAACGACATGGACTCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTC CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCAGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg tgagaggccagcacagggagggagggtgtctgctggaagccaggctcagc gctcctgcctggacgcatcccggctatgcagccccagtccagggcagcaa ggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctctgcccgccccactca tgctcagggagagggtctttctggctttttccccaggctctgggcaggcac aggctaggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgg gctcagacctgccaagagccatatccgggaggaccctgccctgacctaa gcccaccccaaaggccaaactctccactccctcagctcggacacccttctc tcctccccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagAGCCCAAATC TAGTGACAAAACTCACACAAGCCCACCGAGCCCAGgtaagccagcccagg cctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgccctagagtagcctgcatc cagggacagccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttcct cagCACCTGAACTCCTGGGGGGATCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgtggggtg cgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagag tgaccgctgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA *taatga*

【図１２】

配列番号	説明	配列
11	JB5-R28K軽鎖アミノ酸配列	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQKVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
12	JB5-R28K軽鎖核酸配列	GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCCGTGTCCCCCGGCGA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCTCCCAGAAGGTGTCCTCCTCCACCT ACTCCTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCCAAGCTG CTGATCAAGTACGCCTCCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCCGCCAGGTTCTC CGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAGC CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTCCTGGGAGATCCCCCCC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGgaaatcaaaCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTAGTGA
13	JB5-K74R重鎖アミノ酸	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

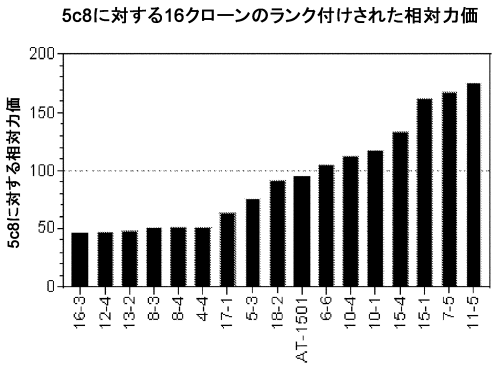
【図１３】

配列番号	説明	配列
14	JB5-K74R重鎖核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGGTGAAGCCCGGCGCCTC CGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATCTTCACCTCCTACTACA TGTACTGGGTGAAGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCCCTCCAACGGCGACACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGTCCAA GGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCGCCTCCACCGCCTACATGGAGCTGT CCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGGTCCGAC GGCAGGAACGACATGGACTCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTC CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCAGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg tgagaggccagcacagggagggagggtgtctgctggaagccaggctcagc gctcctgcctggacgcaccccggctatgcagccccagtccagggcagcaa ggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctctgcccgccccactca tgctcagggagagggtctttctggctttttccccaggctctgggcaggcac aggctaggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgg gctcagacctgccaagagccatatccgggaggaccctgccctgacctaa gcccaccccaaaggccaaactctccactccctcagctcggacacccttctc tcctcccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagAGCCCAAATC TAGTGACAAAACTCACACAAGCCCACCGAGCCCAGgtaagccagcccagg ccttgccctccagctcaaggcgggacaggtgccctagagtagcctgcatc cagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctctcctcct cagCACCTGAACTCCTGGGGGGATCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGgtgggacccgtgggtg cgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagag tgaccgctgtaccaacctctgtcccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA taatga

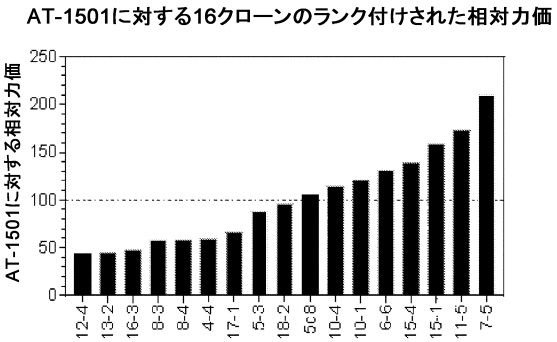
【図１４】

配列番号	説明	配列
15	JB5 CDR-L1	ISCRASQRVSSSTYSYMH
16	JB5 CDR-L2	YASNLES
17	JB5 CDR-L3	QHSWEIPPT
18	JB5 CDR-H1	SYYMY
19	JB5 CDR-H2	EINPSNGDTNFNEKFKS
20	JB5 CDR-H3	SDGRNDMDS
21	Hu5c8重鎖	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGEINPSNGDTN FNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSDGRNDMDSWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

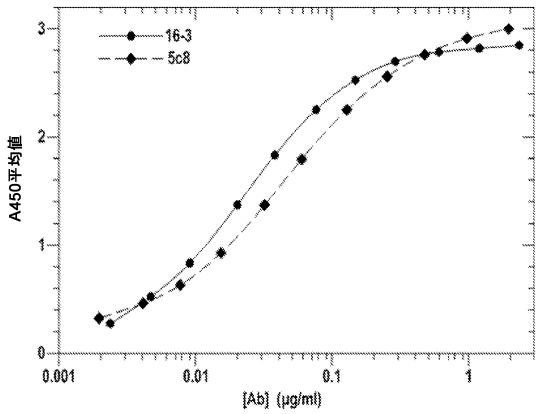
【図１５Ａ】



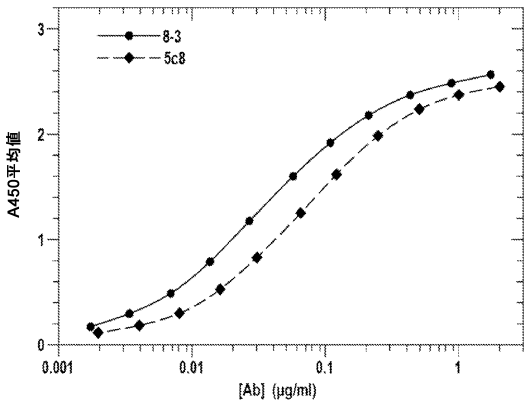
【図１５Ｂ】



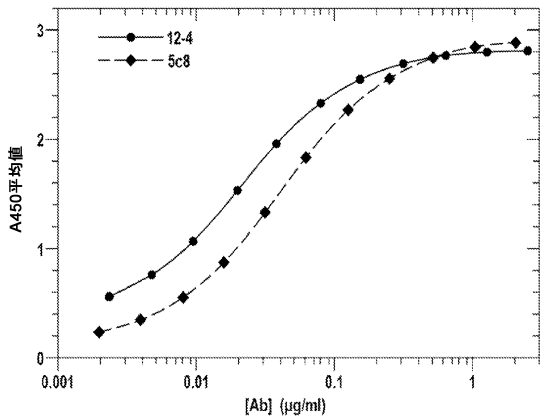
【図１６Ａ】



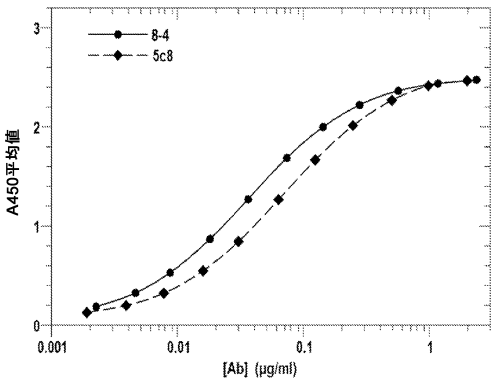
【図１６Ｂ】



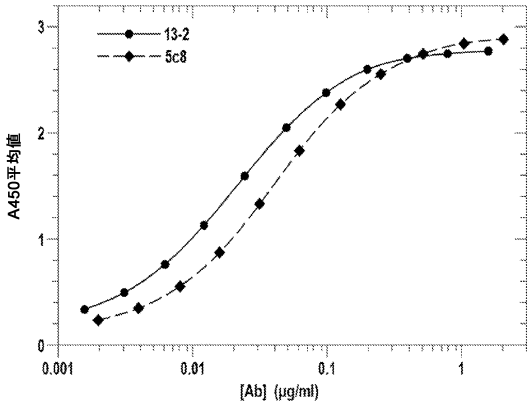
【図１６Ｃ】



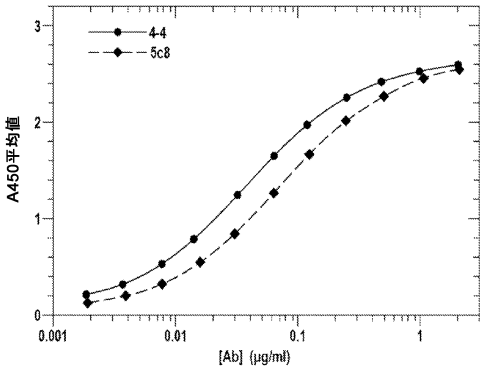
【図１６Ｄ】



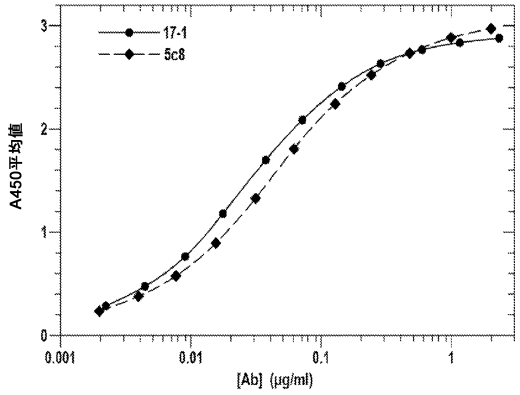
【図１６Ｅ】



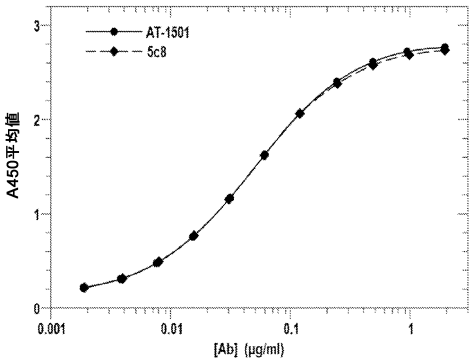
【図１６Ｆ】



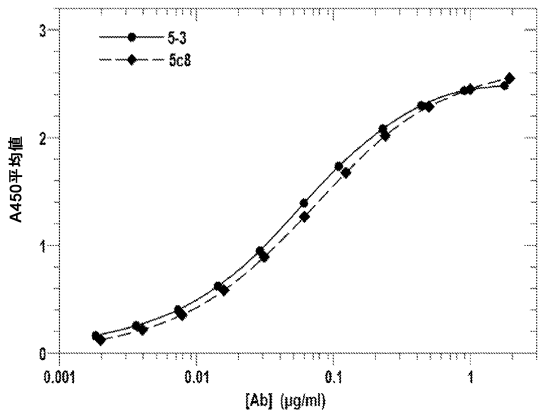
【図１６Ｇ】



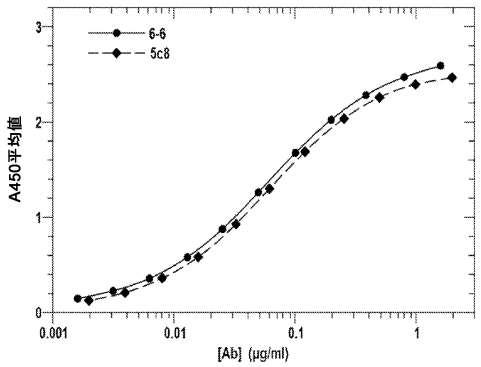
【図１６Ｈ】



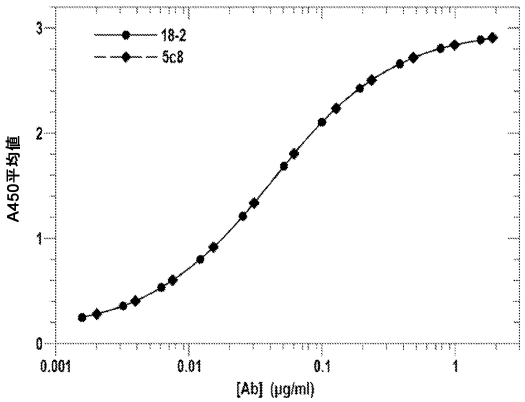
【図１６Ｉ】



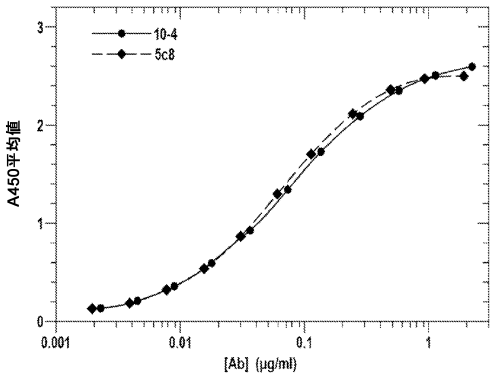
【図１６Ｊ】



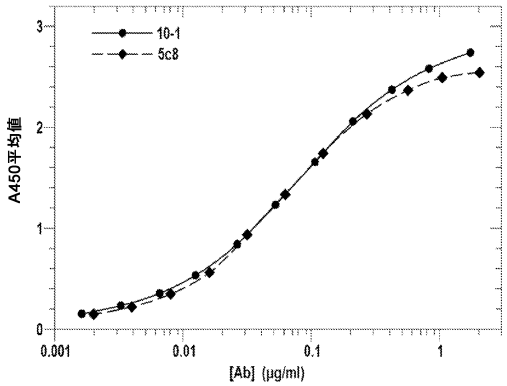
【図１６Ｋ】



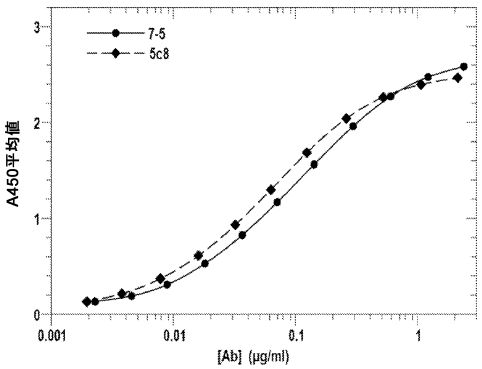
【図１６Ｌ】



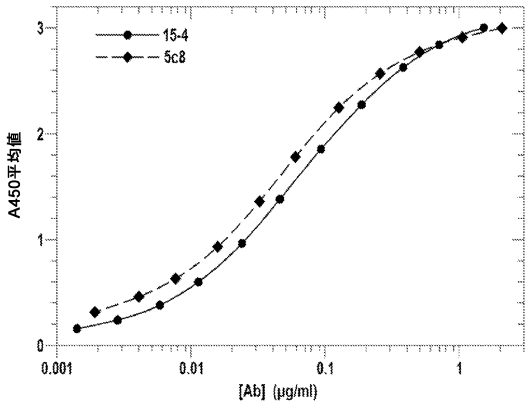
【図１６Ｍ】



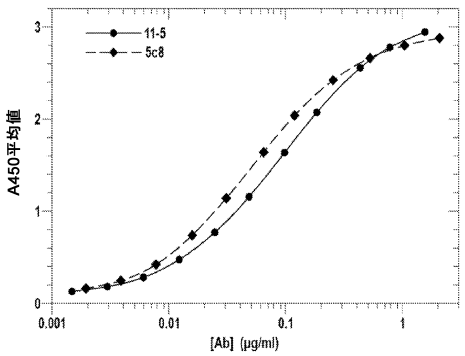
【図１６Ｎ】



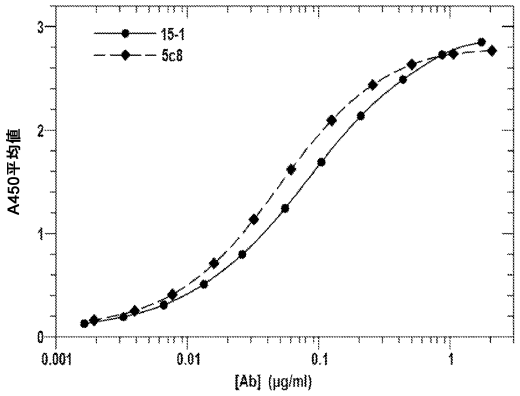
【図１６Ｏ】



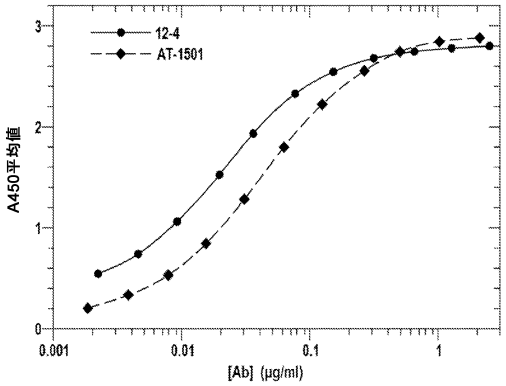
【図１６Ｐ】



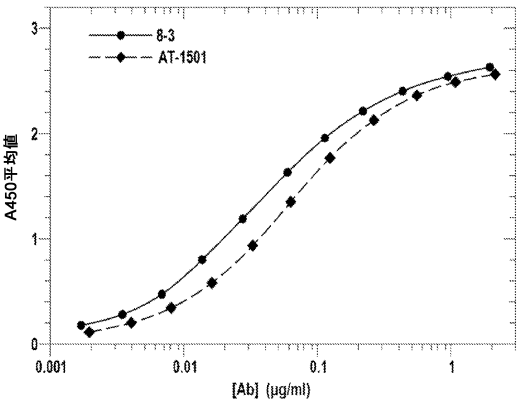
【図１６Ｑ】



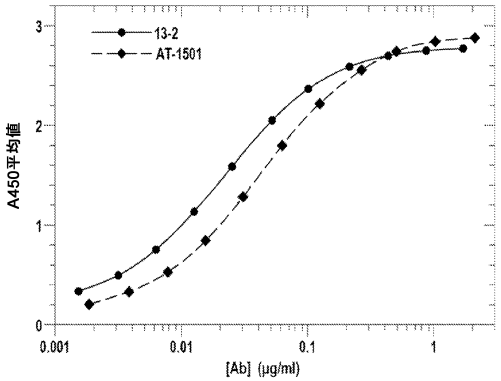
【図１７Ａ】



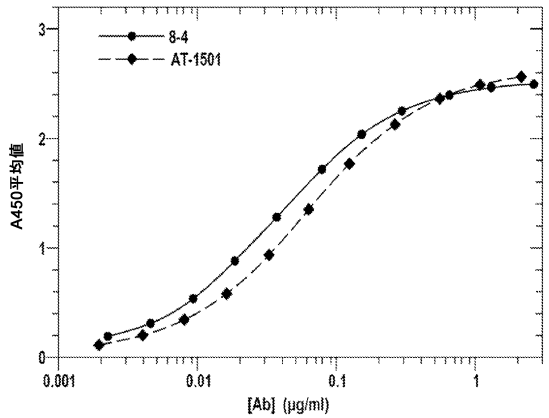
【図１７Ｂ】



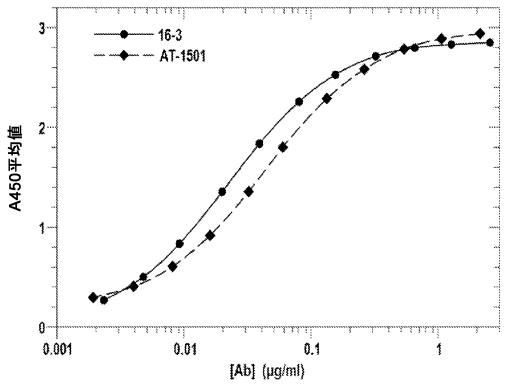
【図１７Ｃ】



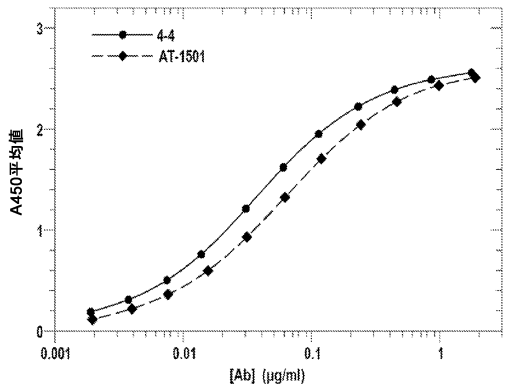
【図１７Ｄ】



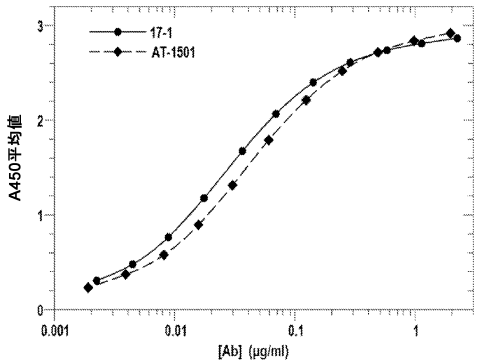
【図１７Ｅ】



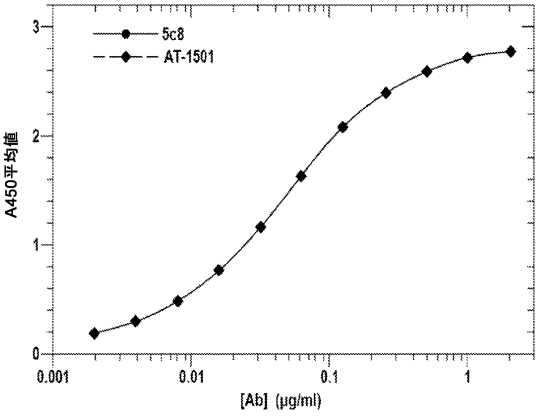
【図１７Ｆ】



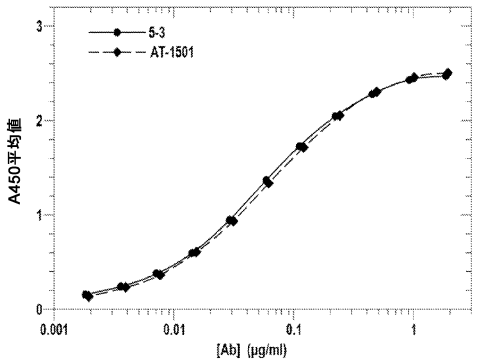
【図１７Ｇ】



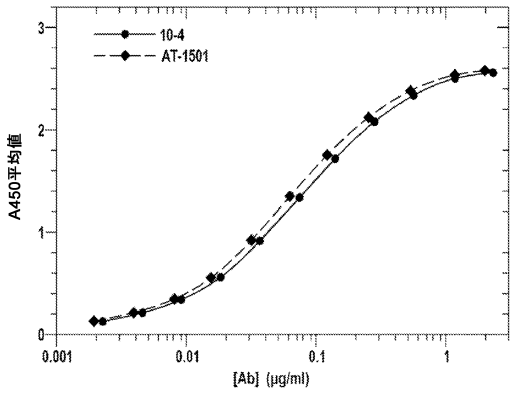
【図１７Ｈ】



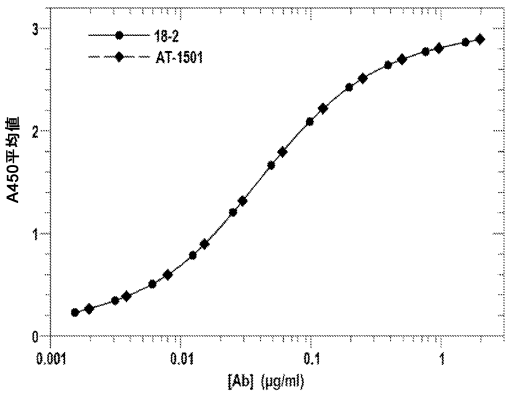
【図１７Ｉ】



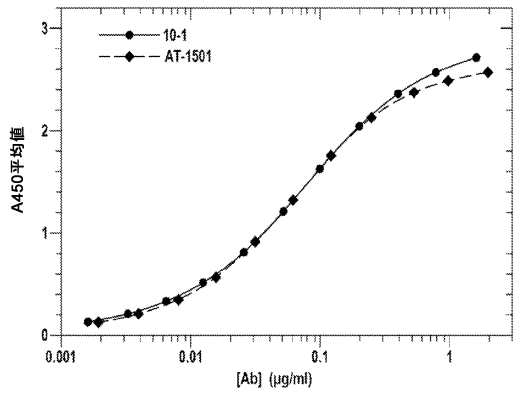
【図１７Ｊ】



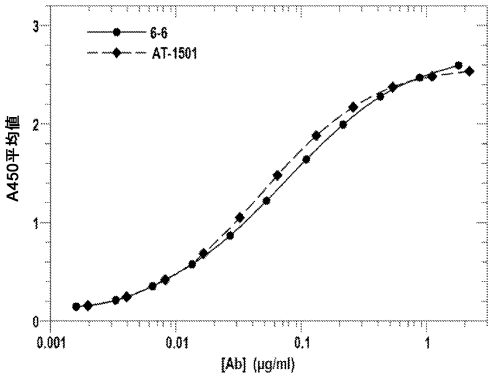
【図１７Ｋ】



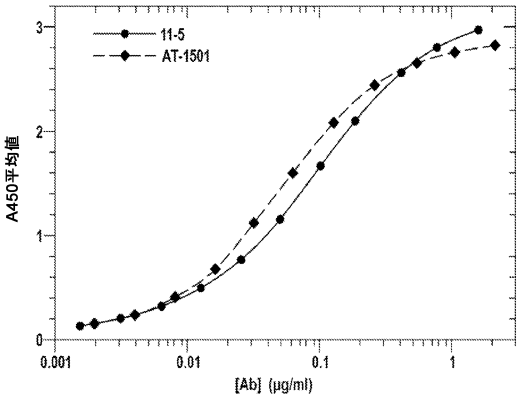
【図１７Ｌ】



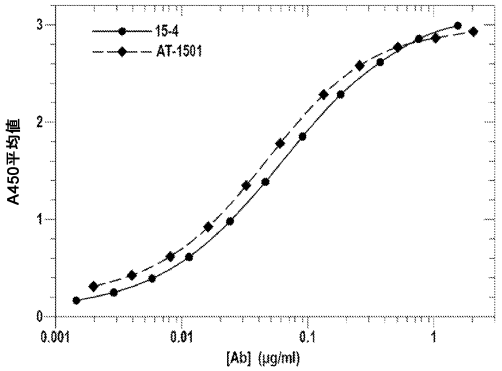
【図１７Ｍ】



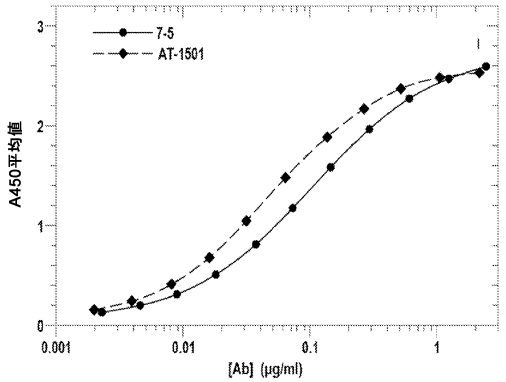
【図１７Ｎ】



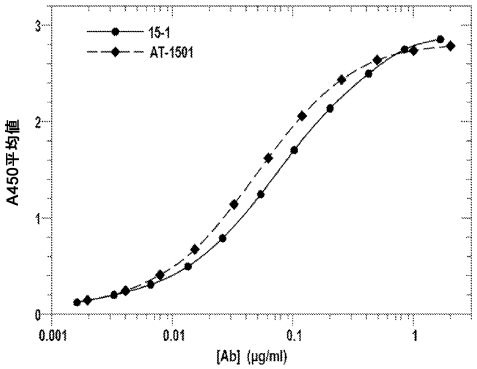
【図１７Ｏ】



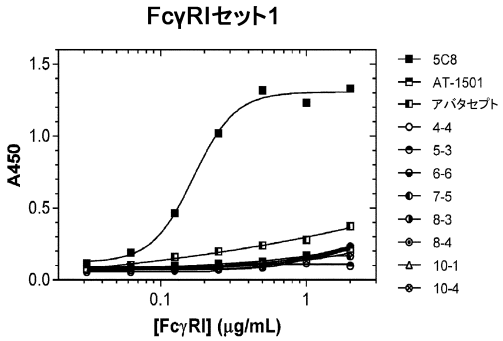
【図１７Ｐ】



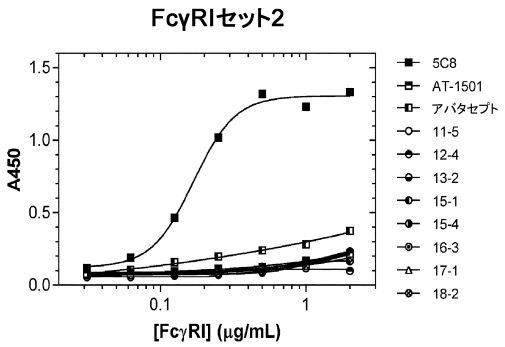
【図１７Ｑ】



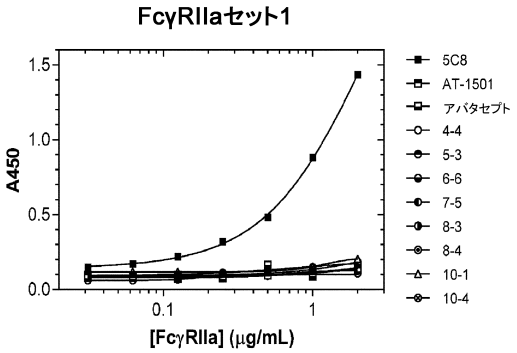
【図１８Ａ】



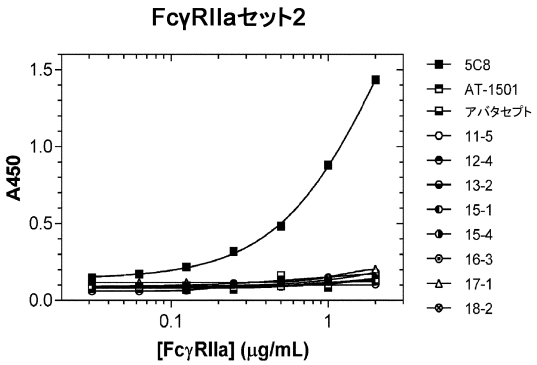
【図１８Ｂ】



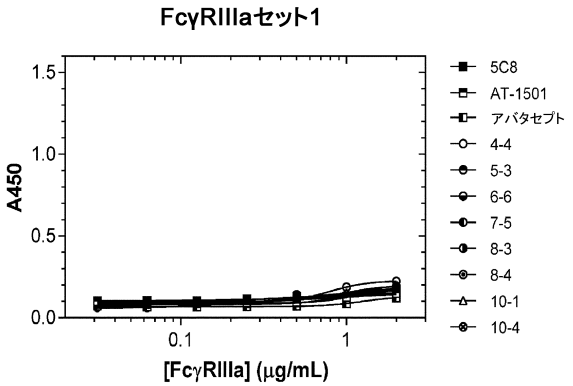
【図１９Ａ】



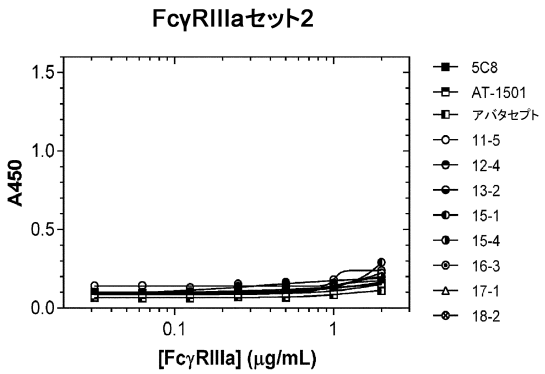
【図１９Ｂ】



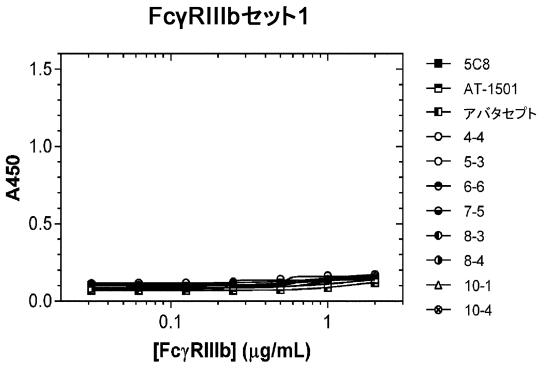
【図２０Ａ】



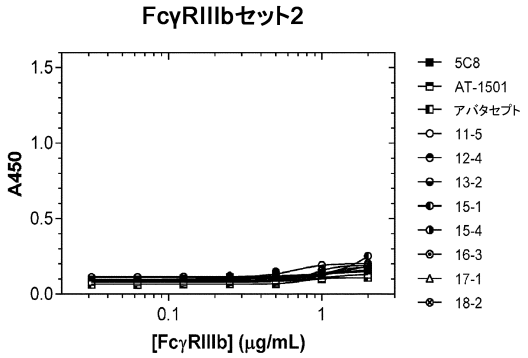
【図２０Ｂ】



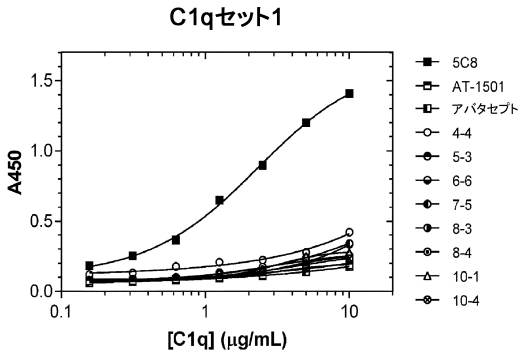
【図２０Ｃ】



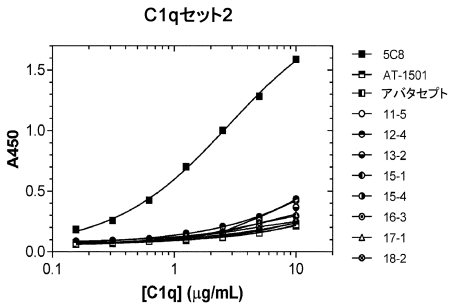
【図２０Ｄ】



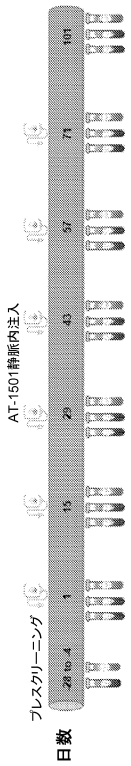
【図２１Ａ】



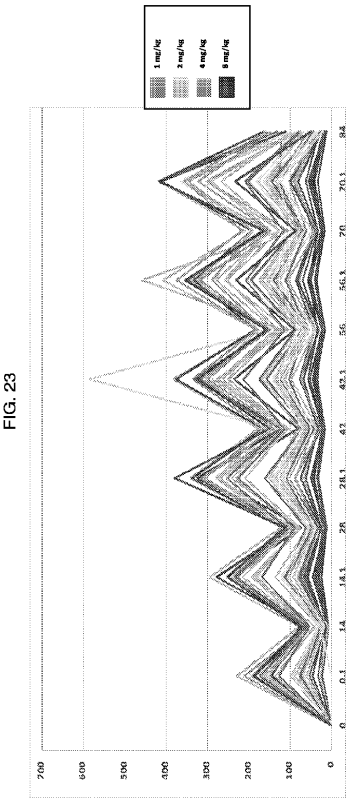
【図２１Ｂ】



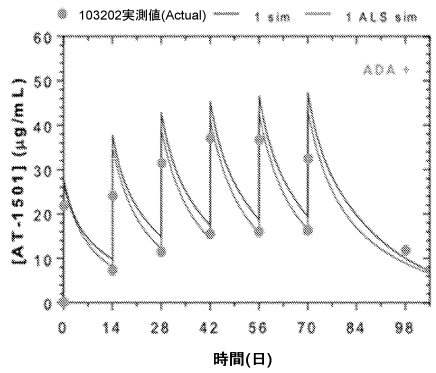
【図２２】



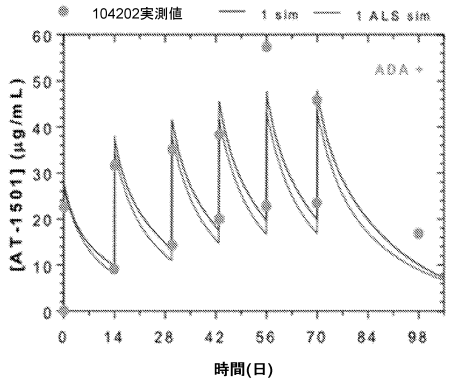
【図２３】



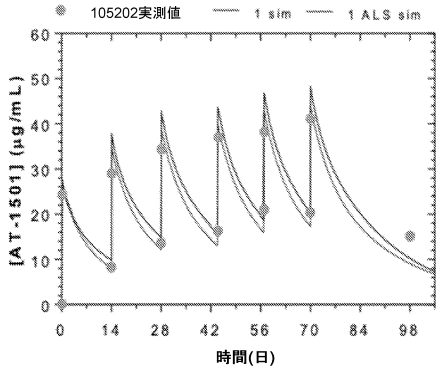
【図２４Ａ】



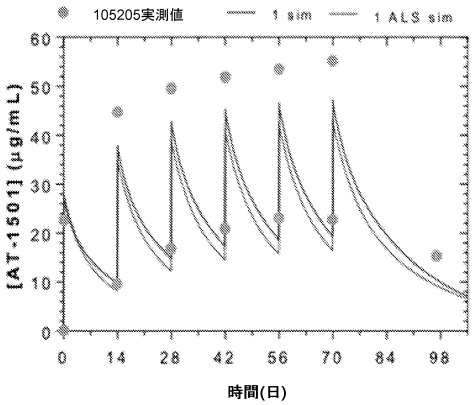
【図２４Ｂ】



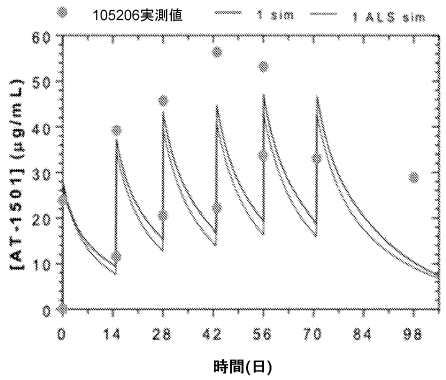
【図２４Ｃ】



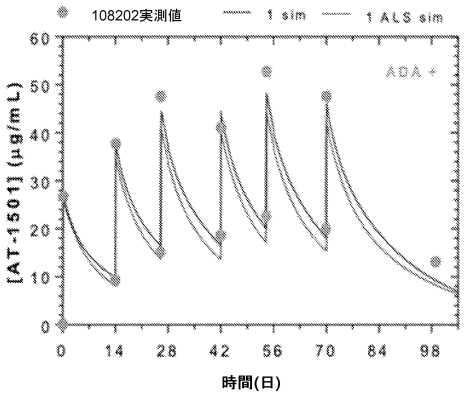
【図２４Ｄ】



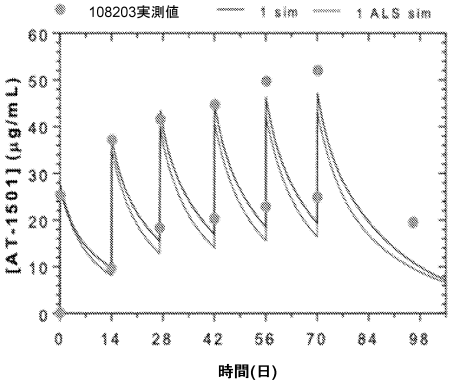
【図２４Ｅ】



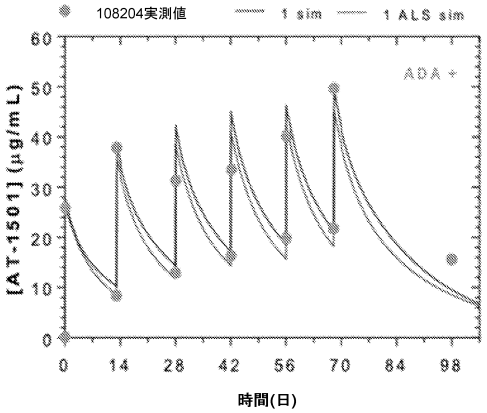
【図２４Ｆ】



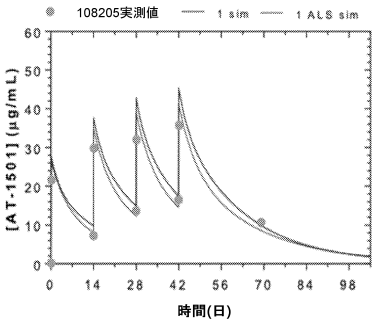
【図２４Ｇ】



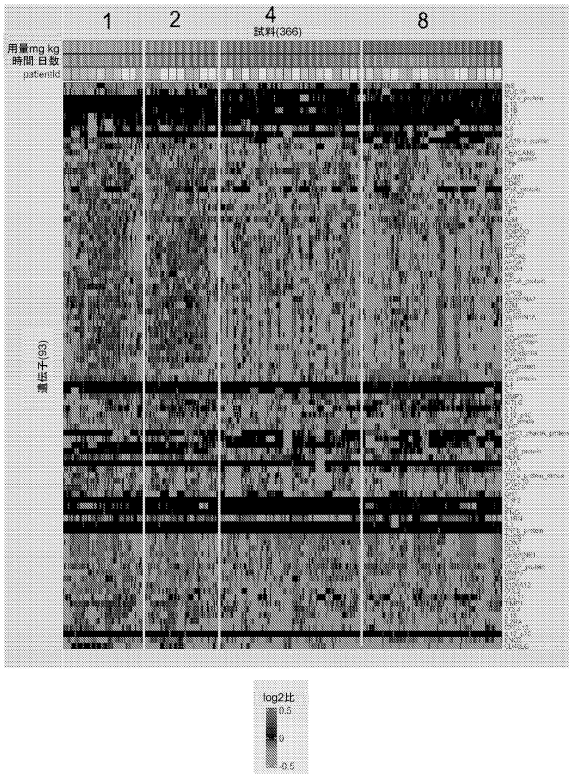
【図２４Ｈ】



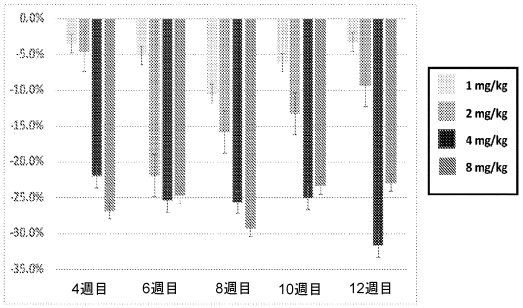
【図２４Ｉ】



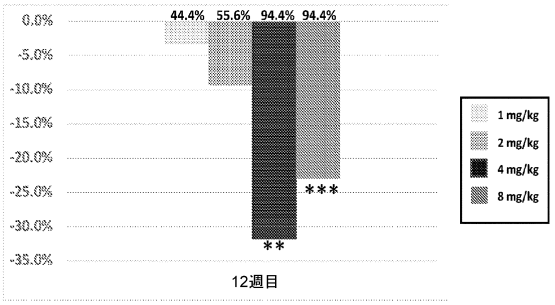
【図２５】



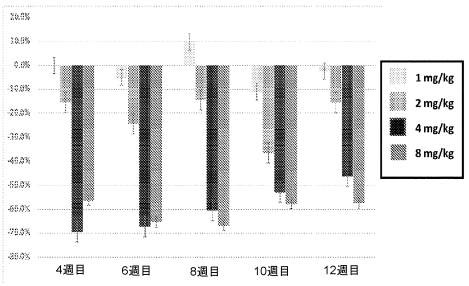
【図２６Ａ】



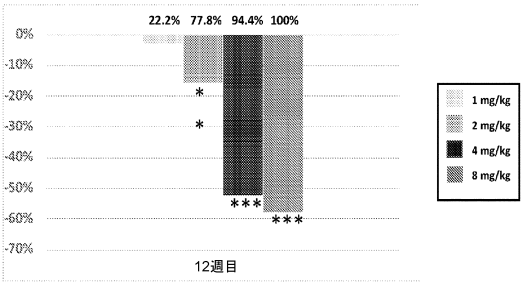
【図２６Ｂ】



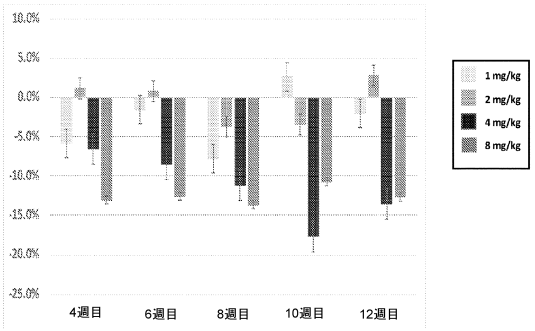
【図２７Ａ】



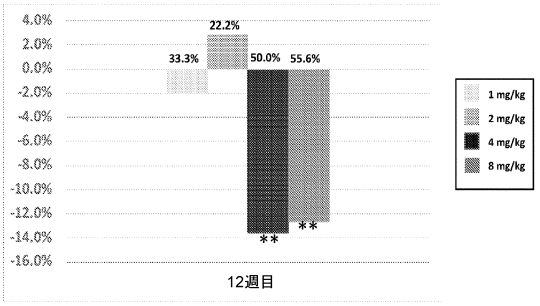
【図２７Ｂ】



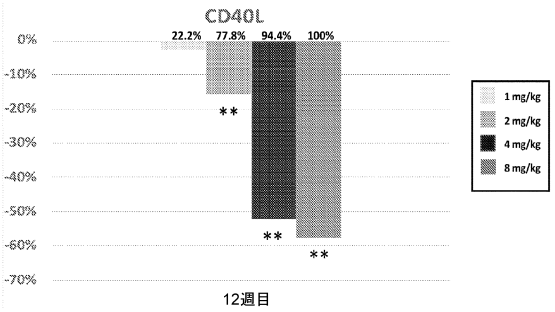
【図２８Ａ】



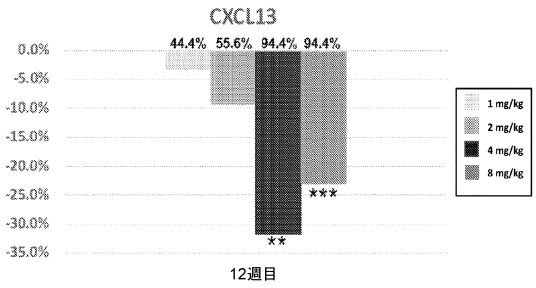
【図２８Ｂ】



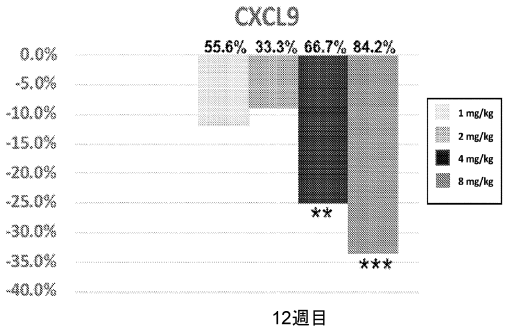
【図２９Ａ】



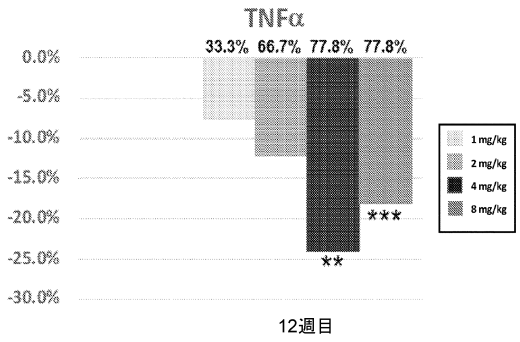
【図２９Ｂ】



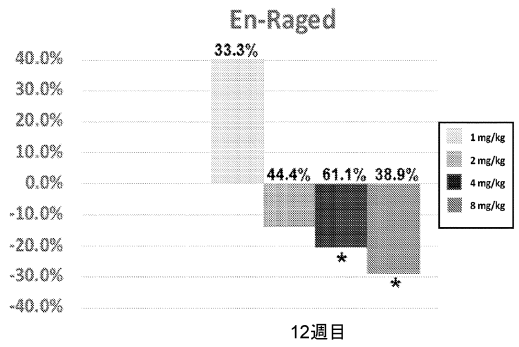
【図２９Ｃ】



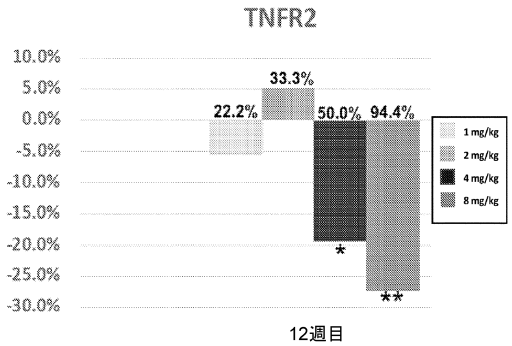
【図２９Ｄ】



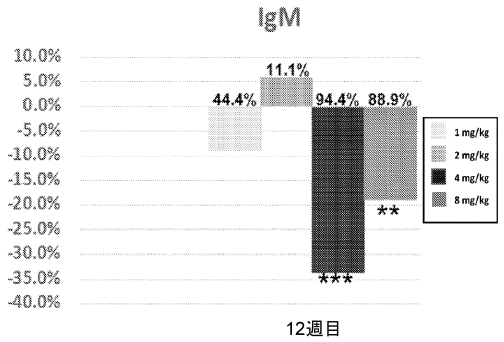
【図２９Ｅ】



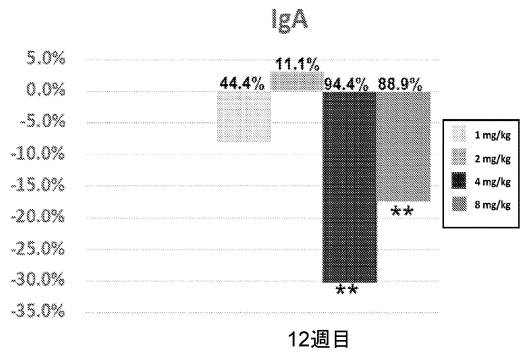
【図２９Ｆ】



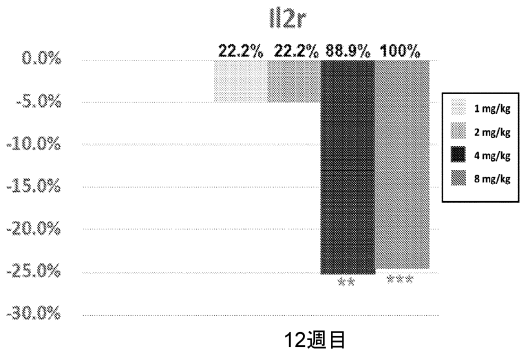
【図２９Ｇ】



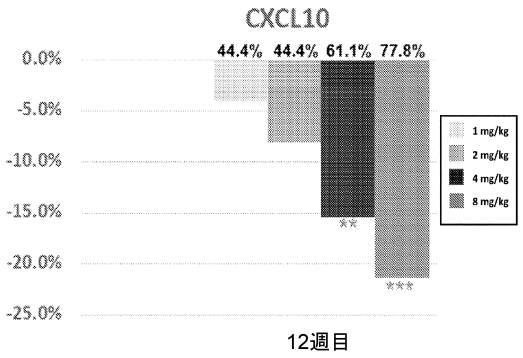
【図２９Ｈ】



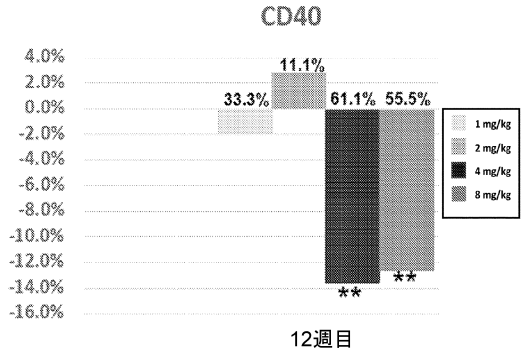
【図２９Ｉ】



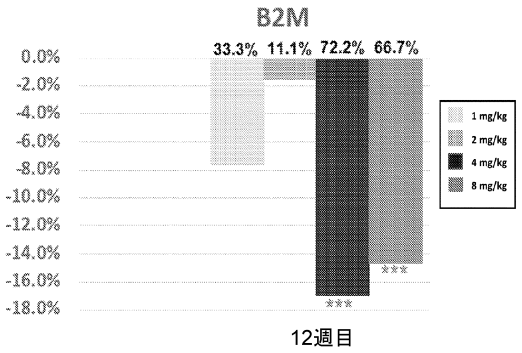
【図２９Ｊ】



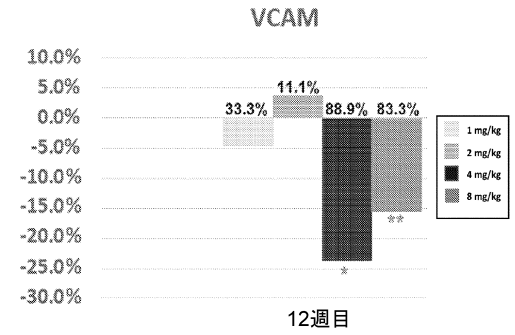
【図２９Ｋ】



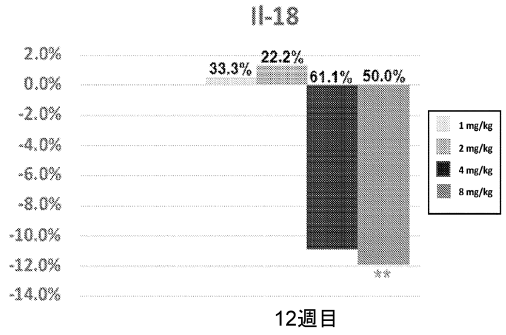
【図２９Ｌ】



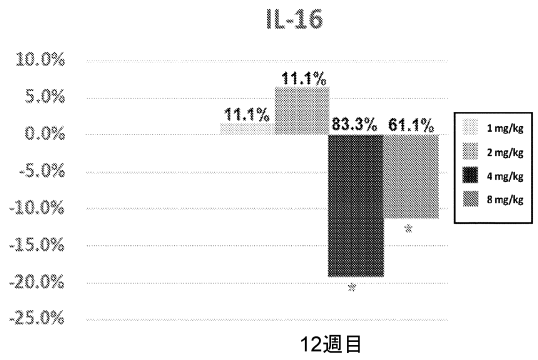
【図３０Ａ】



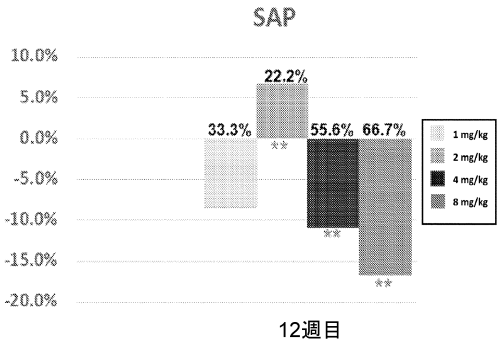
【図３０Ｂ】



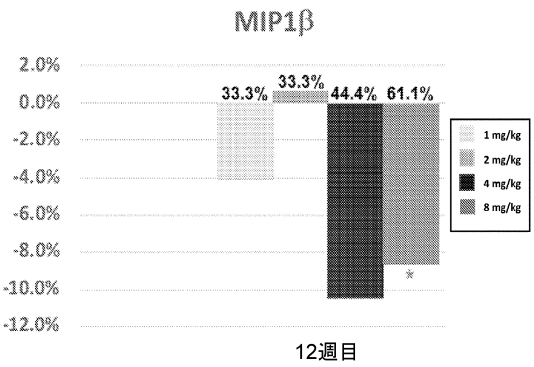
【図３０Ｃ】



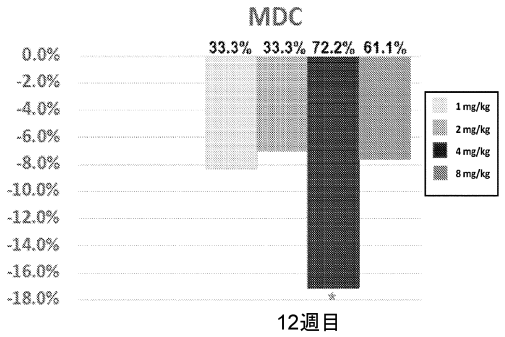
【図３０Ｄ】



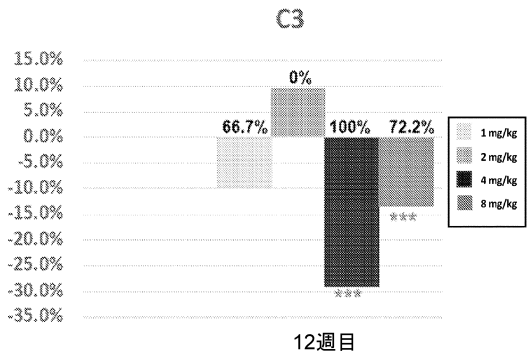
【図３０Ｅ】



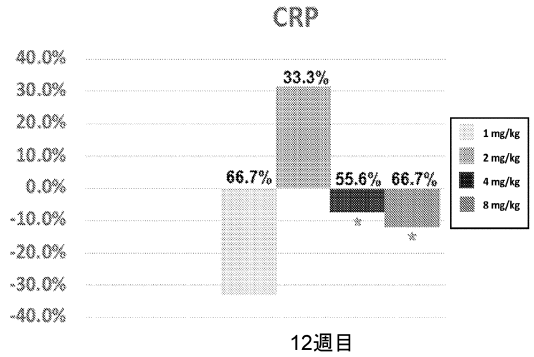
【図３０Ｆ】



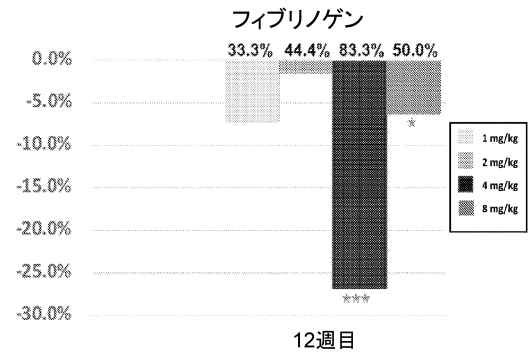
【図３０Ｇ】



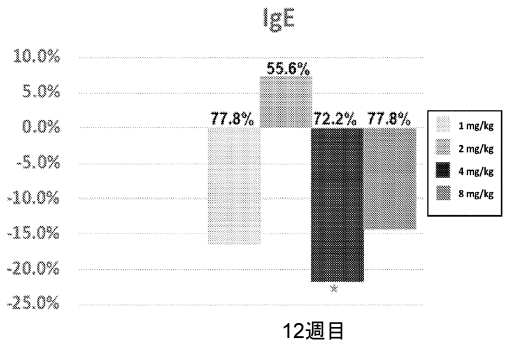
【図３０Ｈ】



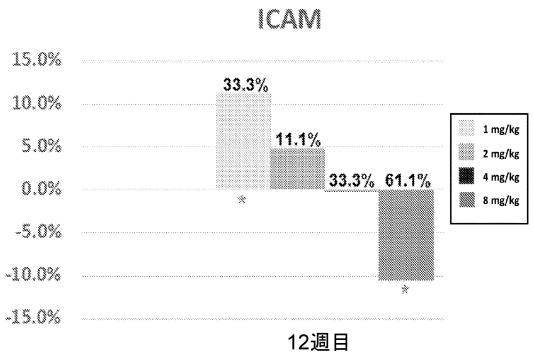
【図３０Ｉ】



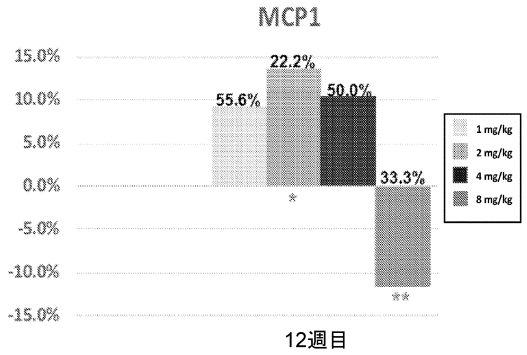
【図３０Ｊ】



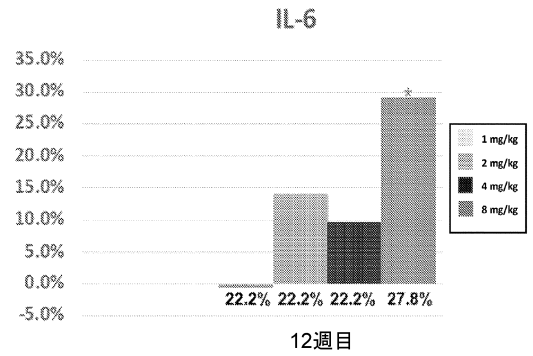
【図３０Ｋ】



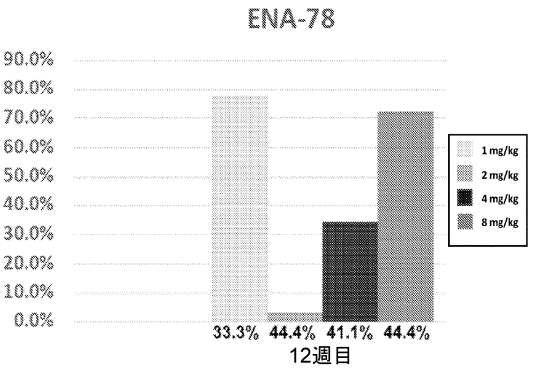
【図３０Ｌ】



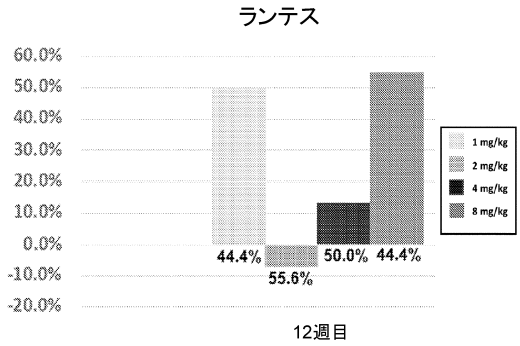
【図３１Ａ】



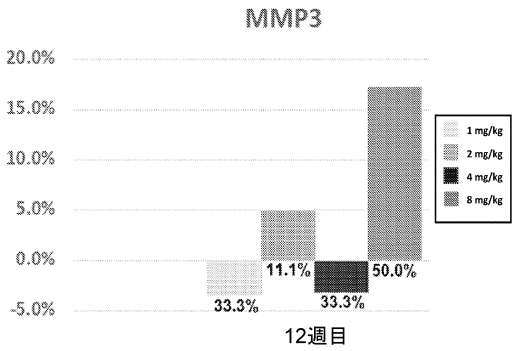
【図３１Ｂ】



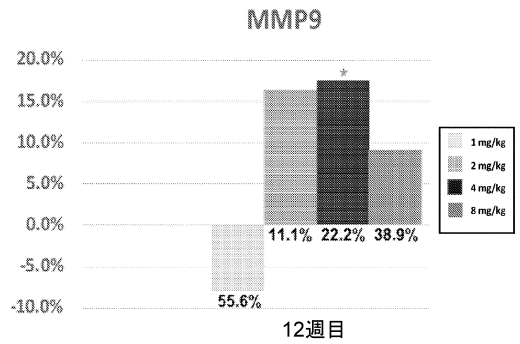
【図３１Ｃ】



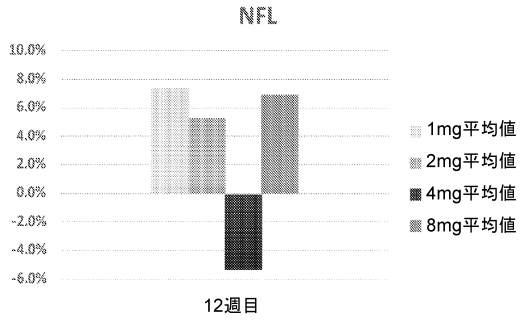
【図３１Ｄ】



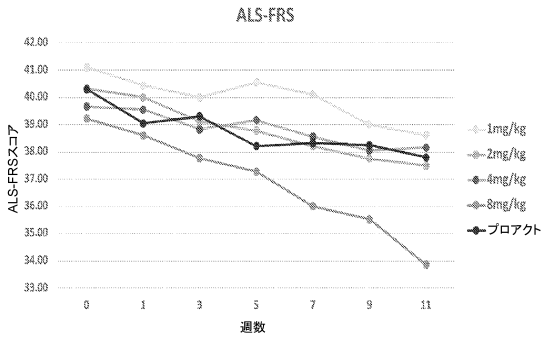
【図３１Ｅ】



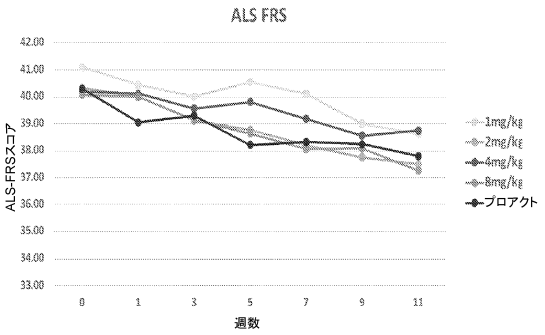
【図３２】



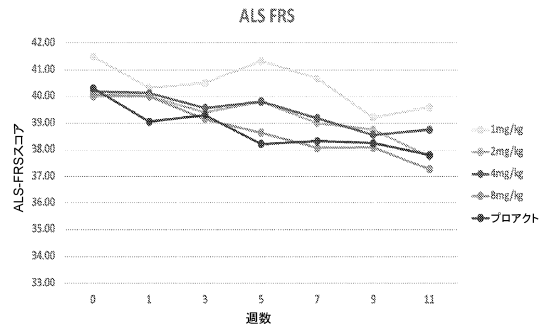
【図３３Ａ】



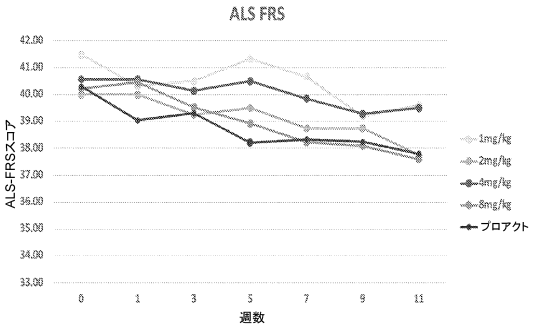
【図３３Ｂ】



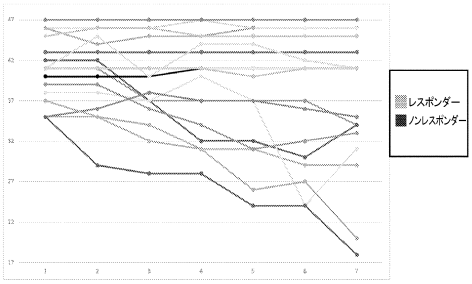
【図３３Ｃ】



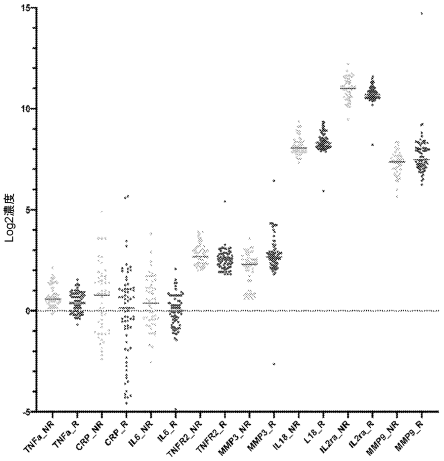
【図３３Ｄ】



【図３４】



【図３５】



【配列表】

<u>２０２５５１８０９６０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. G01N 33/48, C12Q 1/00 (2023.01)
ADD. G01N 33/50, C12Q 1/68, C07K 16/28, A61K 39/395 (2023.01)

CPC - INV. G01N 33/48, C12Q 1/00

ADD. G01N 33/50, G01N 2800/24, G01N 2800/52, G01N 33/5091
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0274118 A1 (AUKERMAN et al.) 06 November 2008 (06.11.2008) para [0013]-[0014]; [0061]-[0062]; [0085]; [0092]; [0095]; [0162]	1-2, 5-7, 30
Y		8
Y	US 2020/0223932 A1 (ALS THERAPY DEVELOPMENT INSTITUTE) 16 July 2020 (16.07.2020) para [0006]; [0129]-[0130])	8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 October 2023	NOV 03 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67438

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as fi led.

   b. ☐ furnished subsequent to the international fi ling date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67438

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

--continued on extra sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2, 5-8, 30, limited to an inflammatory disease or disorder, and tegoprubart

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67438

--continued from: Box No. III Observations where unity of invention is lacking--

Group I+, claims 1-9, 30-32, 33(in part), directed to a method of predicting the response of a subject with a disease or disorder to treatment with a compound against CD40L or CD40. The method will be searched to the extent that the disease or disorder encompasses inflammation (i.e. an inflammatory disease or disorder), and the compound encompasses tegoprubart (an anti-CD40L antibody). Note, claims 32-33 comprise sequences that are distinct from tegoprubart. The first named invention was determined based on this being the first listed type of disease or disorder (claim 2), and the first listed compound (claims 6-8). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-2, 5-8, 30 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the disease or disorder is inflammation, and the compound is tegoprubart. Additional disease/disorder(s), and/or compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected disease/disorder(s), and/or compound(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be where the disease or disorder is a neurodegenerative disease, and the compound encompasses tegoprubart (claims 1-8).

Group II, claims 10-29, 33(in part), 58-60, directed to a method treating a subject with a disease or disorder.

Group III+, claims 34-57, directed to a method of modulating a concentration of at least one biomarker in a subject. Group III+ will be searched upon payment of additional fees. The method may be searched, for example, to encompass where the compound is tegoprubart for an additional fee and election as such. It is believed that claims 34-45, 47-55 read on this exemplary invention. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound(s). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the"+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be where the compound is MR1 (claims 34-43, 46-55).

The inventions listed as Groups I+, II, III+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group I+ has the special technical feature of predicting the response of a subject with a disease or disorder to treatment with a compound against CD40L or CD40, wherein the concentration of the at least one biomarker is predictive that the subject is likely to be responsive to treatment against the disease or disorder with a compound against CD40L or CD40, that is not required by Group II or III+.

Group II has the special technical feature of a method treating a subject with a disease or disorder, the method comprising administering a therapeutically effective dose of a compound against CD40L or CD40, such that the plasma of the subject maintains a concentration of the compound at a dose that is between 5 pg/mL and 100 pg/mL, that is not required by Group I+ or III+.

Group III+ has the special technical feature of a method of modulating a concentration of at least one biomarker in a subject, that is not required by Group I+ or II.

The inventions of Group I+ each include the special technical feature of a different disease or disorder(s) evaluated, and/or a different compound, and is considered a distinct technical feature.

The inventions of Group III+ each include the special technical feature of a different compound, and is considered a distinct technical feature.

Common Technical Features

The inventions of Groups I+, II, and III+ share the common technical feature of treatment against a disease or disorder with a compound against CD40L or CD40.

The inventions of Groups I+ and III+ further share the common technical feature of collecting a sample from the subject, measuring a concentration of at least one biomarker present in the sample, wherein the at least one biomarker is NFL, MMP9, MMP3, IL6, IL18, IgA, TNFR2, TNFa, IL2ra, FactorVIII, CRP, SAP, MCP1, En-Raged, MIG, vWF, IgE, IL8, IP10, C3, and MMP2.

The inventions of Group I+ further share the common technical feature of a method of predicting the response of a subject with a disease or disorder to treatment with a compound against CD40L or CD40, the method comprising: collecting a sample from the subject; measuring a concentration of at least one biomarker present in the sample, wherein the at least one biomarker is NFL, MMP9, MMP3, IL6, IL18, IgA, TNFR2, TNFa, IL2ra, FactorVIII, CRP, SAP, MCP1, En-Raged, MIG, vWF, IgE, IL8, IP10, C3, and MMP2; wherein the concentration of the at least one biomarker is predictive that the subject is likely to be responsive to treatment against the disease or disorder with a compound against CD40L or CD40; wherein the compound is an anti-CD40L antibody or an anti-CD40 antibody.

The inventions of Group III+ further share the common technical feature of a method of modulating a concentration of at least one biomarker in a subject, the method comprising: administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound against CD40L or CD40, wherein the at least one biomarker is NFL, CXCL13, CD40L, CXCL9, TNF-alpha, En-Raged, TNFR2, IgM, IgA, Il2r, CXCL10, CD40, B2M, VCAM, I1-18, 11-16, SAP, MIP Ibeta, MDC, C3, CRP, Fibrogen, IgE, ICAM, FactorVIII, Ena-78, Pall, Rantes, TIMP1, vWF, IL-6, MCP1, MMP3, MMP9, MCP1, MIG, vWF, 1L8, IP10, or MMP2.

--continued on next sheet--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67438

--continued from previous sheet--

The feature shared by Groups I+, II and III+, and the feature shared by the inventions listed as Group I+ and as Group III+ are disclosed by US 2008/0274118 A1 to Aukerman et al., (hereinafter "Aukerman").

Aukerman teaches a method of predicting the response of a subject with a disease or disorder to treatment with a compound against CD40L or CD40 (para [0013] "Methods for identifying subjects having an inflammatory disease and/or autoimmune disease that will benefit from anti-CD40 therapeutic agents including those that modulate CD40L-mediated signaling"; [0014] "candidate subjects are screened for the expression level of one or more CD40-related factors that are predictive of an individual, or a subpopulation of individuals, who will benefit from intervention with anti-CD40 therapeutic agents"), the method comprising: collecting a sample from the subject (para [0014] "biological samples collected from candidate subjects, for example, subjects having a disease comprising an autoimmune and/or inflammatory component"); measuring a concentration of at least one biomarker present in the sample (para [0013]-[0014] "detecting the expression level of at least one biomarker within the test biological sample...are screened for one or more CD40-related factors"), wherein the at least one biomarker is NFL, MMP9, MMP3, IL6, IL18, IgA, TNFR2, TNFa, IL2ra, FactorVIII, CRP, SAP, MCP1, En-Raged, MIG, vWF, IgE, IL8, IP10, C3, and MMP2 (para [0013]-[0014] "markers of CD40L-mediated CD40 signaling can be assayed, including, but not limited to, cytokines that are upregulated via CD40L-CD40 interaction, for example, vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor-a (TNF-a), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)"); wherein the concentration of the at least one biomarker is predictive that the subject is likely to be responsive to treatment against the disease or disorder with a compound against CD40L or CD40 (para [0013]-[0014] "expression levels are prognostic indicators of responsiveness to treatment intervention, including biomarkers of cellular apoptosis, biomarkers of CD40L-mediated CD40 signaling pathways"; [0061]-[0062] "Responsiveness of a candidate subject to therapy with an anti-CD40 therapeutic agent that blocks or interferes with CD40L-mediated CD40 signaling can also be assessed by monitoring ex vivo effects of the therapeutic agent on expression level of any of the cytokine markers of CD40L-mediated CD40 signaling. Engagement of CD40 by its natural ligand in vivo results in upregulation of a number of proinflammatory cytokines depending upon the type of CD40-expressing cell. Ex vivo CD40L stimulation of normal B cells results in upregulation of production of several cytokines, including, but not limited to, vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor-a (TNF-a), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)...Detection of decreased expression levels of these cytokine markers in a test biological sample comprising CD40L-stimulated CD40-expressing cells in response to incubation with an anti-CD40 therapeutic agent relative to that observed for a control biological sample is indicative of downregulation of CD40L-mediated CD40 signaling, and therefore indicative of a positive treatment outcome with that anti-CD40 therapeutic agent"); wherein the compound is an anti-CD40L antibody or an anti-CD40 antibody (para [0013] "Such anti-CD40 therapeutic agents include, but are not limited to, antagonist anti-CD40 antibodies, antagonist anti-CD40L antibodies, and pharmacologic agents that block or interfere with CD40/CD40L interaction").

Aukerman teaches a method of modulating a concentration of at least one biomarker in a subject, the method comprising: administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound against CD40L or CD40, wherein the at least one biomarker is TNF-alpha, MCP-1, IL-18, or ICAM (para [0181] "the anti-CD40 therapeutic agent is administered to the subject. Depending upon the biomarker being assayed, a decrease or increase in the level of the biomarker between any two time points can be indicative of efficacy of the anti-CD40 therapeutic agent"; [0013] "additional markers of CD40L-mediated CD40 signaling can be assayed, including, but not limited to, cytokines that are upregulated via CD40L-CD40 interaction, for example, vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor-a (TNF-a), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)"; [0023]; [0085] "Examples of clinically useful markers include, but are not limited to, serum interleukin (IL)-18, the levels of which relate to the severity of primary biliary cirrhosis...soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)").

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Groups I+, II, III+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/00		
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P	*7/06*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	7/06		
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	17/06		
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	21/00		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	A61P	29/00	101	
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	16/28		ZNA
C07K	*14/705*	*(2006.01)*	C07K	19/00		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C07K	14/705		
C07K	*14/54*	*(2006.01)*	C12N	15/13		
C07K	*14/525*	*(2006.01)*	C07K	14/54		
C07K	*14/755*	*(2006.01)*	C07K	14/525		
			C07K	14/755		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９２６１２ アーバイン マッカーサー ブールバード １９８００ スイート ２５０

Fターム（参考）
4C084 AA17 AA19 AA20 MA52 MA55 MA66 NA14 ZA011 ZA012 ZA551 ZA552 ZA661 ZA662 ZA681 ZA682 ZA891 ZA892 ZA941 ZA942 ZB111 ZB112 ZB151 ZB152 ZC411 ZC412
4C085 AA13 AA14 BB11
4H045 AA30 BA41 CA40 DA02 DA50 DA51 DA66 DA75 DA89 EA20 EA50 FA74