

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年8月16日 (2018.8.16)

【公表番号】特表2017-519807(P2017-519807A)

【公表日】平成29年7月20日 (2017.7.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-027

【出願番号】特願2017-501186(P2017-501186)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月6日 (2018.7.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経障害の治療を必要とする患者の神経障害を治療するための組成物であって、サイトカインのシグナル伝達を阻害するには十分であるがサイトカインの産生には実質的に影響しない用量の V X - 7 4 5 を含む、前記組成物。

【請求項 2】

前記サイトカインは I L - 1 ベータである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記用量は、サイトカインの産生を阻害するのに必要な血中濃度の半分よりも低い患者の血中濃度をもたらす、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記用量は、サイトカインの産生を阻害するのに必要な血中濃度よりも 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 % または 9 0 % 低い患者の血中濃度をもたらす、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記神経障害は、アルツハイマー病、軽度認知障害、血管性認知症、レビー小体病及び認知症；パーキンソン病；脳卒中後の機能回復；前頭側頭型認知症（F T D）及び発作性痙攣性対麻痺（P S P）及びその他のタウオパチー；認知薄弱；慢性耳鳴症；ならびにハン

チントン病から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

神経機能の改善を必要とする患者の神経機能を改善するための組成物であって、サイトカインのシグナル伝達を阻害するには十分であるがサイトカインの産生には実質的に影響しない用量の VX - 745 を含む、前記組成物。

【請求項 7】

前記組成物の投与が認知を改善する、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

神経障害の治療を必要とする患者の神経障害を治療するための組成物であって、約 15 ~ 45 ng / mL、または 20 ~ 約 40 ng / mL、または約 25 ~ 約 35 ng / mL、または約 30 ~ 約 40 ng / mL の血中濃度をもたらす用量の VX - 745 を含む、前記組成物。

【請求項 9】

前記組成物が追加の治療薬と共に投与されることを特徴とする、請求項 1、6 または 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

ある用量の VX - 745 を含む請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物であって、前記用量が 1 mg、3 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg または 50 mg の VX - 745 の単位用量を含む、前記組成物。

【請求項 11】

前記単位用量が 1 日 1 回投与される、請求項 10 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

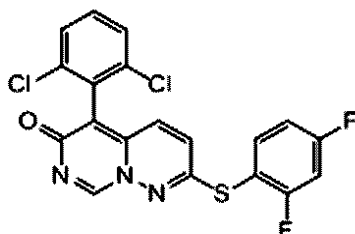
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

VX - 745 は選択的な低分子の p38 MAPK 阻害剤であり、Vertex Pharmaceuticals 社が関節リウマチ (RA) の治療用に開発したものである。

【化 1】



【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

結論

この試験で肢置きならびに 7 ポイント及び 20 ポイントの neuroscore により測定した機能回復の結果から、ビヒクル処置動物では tMCAO 後の実質的な機能改善があったが、これらの測定ではそれ以上の機能回復は 1.5 mg / kg の VX - 745 また

は 4.5 mg/kg の投与ではなかったことが示された。シリンダー試験では明らかにビヒクル処置の機能回復が最小限であり、7日目から35日目までのシリンダー試験の成績変化は、ビヒクル処置と比べて、 1.5 mg/kg の V X - 745 のほうが改善傾向にあった ($p = 0.088$)。これらの測定すべてについて、変化の解析では、 1.5 mg/kg の V X - 745 用量群のほうが 4.5 mg/kg の V X - 745 群よりも一貫して成績が良いようであり、このことは、V X - 745 が神経機能に及ぼすあらゆる正の効果は、測定可能な抗炎症効果のない用量レベル、つまりはサイトカインの産生に影響を与えるような血中濃度が得られない用量レベルで発生し、一方で、サイトカインの産生を阻害する血中濃度が得られ、したがって抗炎症効果のある用量レベルは神経機能に及ぼす影響が小さい、という概念をさらに裏打ちするものである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

神経障害の治療を必要とする患者の神経障害を治療する方法であって、サイトカインのシグナル伝達を阻害するには十分であるがサイトカインの産生には実質的に影響しない用量の V X - 745 を前記患者に投与することを含む、前記方法。

(項目2)

前記サイトカインは I L - 1 ベータである、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記用量は、サイトカインの産生を阻害するのに必要な血中濃度の半分よりも低い患者の血中濃度をもたらす、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記用量は、サイトカインの産生を阻害するのに必要な血中濃度よりも50%、60%、70%、80%または90%低い患者の血中濃度をもたらす、項目3に記載の方法。

(項目5)

前記神経障害は、アルツハイマー病、軽度認知障害、血管性認知症、レビー小体病及び認知症；パーキンソン病；脳卒中後の機能回復；前頭側頭型認知症 (F T D) 及び発作性痙攣性対麻痺 (P S P) 及びその他のタウオパチー；認知薄弱；慢性耳鳴症；ならびにハンチントン病から選択される、項目1に記載の方法。

(項目6)

神経機能の改善を必要とする患者の神経機能を改善する方法であって、サイトカインのシグナル伝達を阻害するには十分であるがサイトカインの産生には実質的に影響しない用量の V X - 745 を前記患者に投与することを含む、前記方法。

(項目7)

認知が改善される、項目6に記載の方法。

(項目8)

神経障害の治療を必要とする患者の神経障害を治療する方法であって、ある用量の V X - 745 またはその薬学的に許容可能な組成物をそれを必要とする患者に投与して、約 $15 \sim 45 \text{ ng/mL}$ 、または $20 \sim 40 \text{ ng/mL}$ 、または約 $25 \sim 35 \text{ ng/mL}$ 、または約 $30 \sim 40 \text{ ng/mL}$ の血中濃度をもたらすことを含む、前記方法。

(項目9)

さらに、追加の治療薬を投与することを含む、項目1、6または8のいずれか一項に記載の方法。