

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年5月18日(2017.5.18)

【公表番号】特表2016-520615(P2016-520615A)

【公表日】平成28年7月14日(2016.7.14)

【年通号数】公開・登録公報2016-042

【出願番号】特願2016-517030(P2016-517030)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/24 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/22 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/20 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/445 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/27 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/55 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/13 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/616 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/427 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 14/715 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 16/24 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 19/00 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/09 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|---------|
| A 6 1 K | 39/395 | U |
| A 6 1 P | 25/28 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 P | 25/24 | |
| A 6 1 P | 25/22 | |
| A 6 1 P | 25/20 | |
| A 6 1 K | 31/445 | |
| A 6 1 K | 31/27 | |
| A 6 1 K | 31/55 | |
| A 6 1 K | 31/13 | |
| A 6 1 K | 31/616 | |
| A 6 1 K | 31/427 | |
| A 6 1 K | 39/395 | N |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
| C 0 7 K | 14/715 | |
| C 0 7 K | 16/24 | |
| C 0 7 K | 19/00 | |
| C 1 2 N | 15/00 | Z N A A |

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月28日(2017.3.28)

【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】

アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患の処置、またはその発症もしくは進行の遅延の必要な被験体において、アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患を処置するか、またはその発症もしくは進行を遅延するか、あるいは該疾患と関連する少なくとも1つの症状を軽減するための組成物であって、該組成物は、治療有効量のIL-1アンタゴニストを第1の治療剤として含み、該組成物は、該被験体に投与されることを特徴とし、ここで該IL-1アンタゴニストは、IL-1もしくはIL-1に特異的な抗体、またはその抗原結合フラグメント、可溶性IL-1レセプター、およびIL-1トラップからなる群より選択され、ここで該IL-1トラップは、IL-1RACPの細胞外ドメインのIL-1結合部分、IL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部分、およびマルチマー形成成分を含む融合タンパク質である、組成物。

【請求項 2】

アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患の処置、またはその発症もしくは進行の遅延の必要な被験体において、アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患を処置するか、またはその発症もしくは進行を遅延するか、あるいは該疾患と関連する少なくとも1つの症状を軽減するための組成物であって、該組成物は、治療有効量のIL-1アンタゴニストを第1の治療剤として含み、該組成物は、該被験体に投与されることを特徴とし、ここで該IL-1アンタゴニストは、IL-1トラップであり、ここで該IL-1トラップは、IL-1RACPの細胞外ドメインのIL-1結合部分、IL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部分、およびマルチマー形成成分を含む融合タンパク質である、組成物。

【請求項 3】

前記被験体は、ヒトである、請求項1または2のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4】

前記疾患は、アルツハイマー病(AD)、ダウン症候群、多梗塞痴呆、認知障害および脳アミロイド血管症(CAA)からなる群より選択される、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

前記アルツハイマー病は、臨床病期、発症前の期もしくは前駆期のアルツハイマー病である、請求項4に記載の組成物。

【請求項 6】

前記脳アミロイド血管症は、臨床病期もしくは発症前の期の脳アミロイド血管症である、請求項4に記載の組成物。

【請求項 7】

前記IL-1アンタゴニストは、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、および28からなる群より選択されるアミノ酸配列、または配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、および28からなる群より選択される配列と少なくとも95%同一性を有しあつIL-1を結合および阻害し得る実質的に同一な配列を有する融合タンパク質を含むIL-1トラップである、請求項1～6のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記IL-1トラップは、配列番号10もしくは配列番号28のアミノ酸配列を含む融合タンパク質である、請求項7に記載の組成物。

【請求項 9】

投与は、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、動脈内投与、静脈内投与、髄腔内投与、

脳室内投与、脳内投与、局所投与、経皮投与もしくは経口投与であることを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】

治療有効量は、約1mg/kg～約750mg/kgの間である、請求項1～9のいずれかに記載の組成物。

【請求項11】

治療有効量は、約10mg/kg～約500mg/kgの間である、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

治療有効量は、約50mg/kg～約150mg/kgの間である、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物が、治療有効量の1種以上の他の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、前記疾患もしくは該疾患と関連する少なくとも1つの症状は、重症度もしくは持続時間が低減することを特徴とするか、あるいは該疾患の発症もしくは進行または該疾患と関連する少なくとも1つの症状は、遅延されることを特徴とする、請求項1～12のいずれかに記載の組成物。

【請求項14】

前記疾患と関連する前記少なくとも1つの症状は、記憶喪失、鬱、不安、不注意、認知症、被刺激性、混乱、気分変動、ならびに攻撃的および／もしくは無関心行動からなる群より選択される、請求項1、2または13のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】

前記他の治療剤の投与は、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、動脈内投与、静脈内投与、髄腔内投与、脳室内投与、脳内投与、局所投与、経皮投与もしくは経口投与であることを特徴とする、請求項13に記載の組成物。

【請求項16】

前記他の治療剤は、アセチルコリンエステラーゼインヒビターもしくはグルタミン酸経路修飾物質である、請求項13に記載の組成物。

【請求項17】

前記アセチルコリンエステラーゼインヒビターは、アリセプト（登録商標）（ドネペジルHCl）、イクセロン（登録商標）（リバスチグミン酒石酸塩）、およびラザダイン（登録商標）（ガランタミンHB_r）からなる群より選択される、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

前記グルタミン酸経路修飾物質は、ナメンダ（メマンチン）である、請求項16に記載の組成物。

【請求項19】

前記他の治療剤は、異なるIL-1アンタゴニスト、抗炎症剤、タウに特異的な抗体、アミロイドに特異的な抗体および微小管安定化剤からなる群より選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項20】

前記異なるIL-1アンタゴニストは、IL-1もしくはIL-1抗体、可溶性IL-1レセプター、異なるIL-1トラップ、アナキンラおよびカナキヌマブからなる群より選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記抗炎症剤は、アスピリンもしくは種々のNSAIDである、請求項19に記載の組成物。

【請求項22】

前記アミロイドに特異的な抗体は、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、およびバピヌスマブからなる群より選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記微小管安定化剤は、エポチロンである、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

脳組織中にアミロイド沈着を有する哺乳動物において認知障害を改善するための組成物であって、該組成物は、治療有効量の IL - 1 アンタゴニストを第 1 の治療剤として含み、該組成物は、該哺乳動物に投与されることを特徴とし、ここで該 IL - 1 アンタゴニストは、IL - 1 もしくは IL - 1 に特異的な抗体、またはその抗原結合フラグメント、可溶性 IL - 1 レセプター、ならびに IL - 1 R A c P の細胞外ドメインの IL - 1 結合部分、IL - 1 R 1 の細胞外ドメインの IL - 1 結合部分、およびマルチマー形成成分を含む IL - 1 融合タンパク質 (IL - 1 トラップ) からなる群より選択され、該哺乳動物は、該脳中の該アミロイド斑負荷量に同時の変化を必ずしも示さずに、認知機能 (複数可) の改善を明らかに示すことを特徴とする、組成物。

【請求項 2 5】

脳組織中にアミロイド沈着を有する哺乳動物において認知障害を改善するための組成物であって、該組成物は、治療有効量の IL - 1 アンタゴニストを第 1 の治療剤として含み、該組成物は、該哺乳動物に投与されることを特徴とし、ここで該 IL - 1 アンタゴニストは、IL - 1 R A c P の細胞外ドメインの IL - 1 結合部分、IL - 1 R 1 の細胞外ドメインの IL - 1 結合部分、およびマルチマー形成成分を含む IL - 1 融合タンパク質 (IL - 1 トラップ) であり、該哺乳動物は、該脳中の該アミロイド斑負荷量に同時の変化を必ずしも示さずに、認知機能 (複数可) の改善を明らかに示すことを特徴とする、組成物。

【請求項 2 6】

前記 IL - 1 アンタゴニストは、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、および 28 からなる群より選択されるアミノ酸配列または、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、および 28 からなる群より選択される該配列と少なくとも 95 % 同一性を有しあつ IL - 1 を結合および阻害し得る実質的に同一な配列を有する融合タンパク質を含む IL - 1 トラップである、請求項 1、2、24 または 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記 IL - 1 トラップは、配列番号 10 もしくは配列番号 28 のアミノ酸配列を含む融合タンパク質である、請求項 1、2、25 または 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記組成物が治療有効量の 1 種以上の他の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、前記疾患もしくは該疾患と関連する少なくとも 1 つの症状は、重症度もしくは持続時間が低減されることを特徴とするか、あるいは該疾患の発症もしくは進行または該疾患と関連する少なくとも 1 つの症状は、遅延されることを特徴とする、請求項 24 ~ 27 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記疾患と関連する前記少なくとも 1 つの症状は、記憶喪失、鬱、不安、認知症、不注意、被刺激性、混乱、気分変動、ならびに攻撃的および / もしくは無関心行動からなる群より選択される、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記他の治療剤の前記投与は、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、動脈内投与、静脈内投与、髄腔内投与、脳室内投与、脳内投与、局所投与、経皮投与もしくは経口投与であることを特徴とする、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記他の治療剤は、アセチルコリンエステラーゼインヒビターもしくはグルタミン酸経路修飾物質である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記アセチルコリンエステラーゼインヒビターは、アリセプト (登録商標) (ドネペジ

ル H C 1) 、イクセロン (登録商標) (リバスチグミン酒石酸塩) 、およびラザダイン (登録商標) (ガランタミン H B r) からなる群より選択される、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記グルタミン酸経路修飾物質は、ナメンダ (メマンチン) である、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記 1 種以上の他の治療剤は、異なる I L - 1 アンタゴニスト、抗炎症剤、タウに特異的な抗体、アミロイドに特異的な抗体および微小管安定化剤からなる群より選択される、請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記異なる I L - 1 アンタゴニストは、I L - 1 もしくは I L - 1 抗体、可溶性 I L - 1 レセプター、異なる I L - 1 トラップ、アナキンラおよびカナキヌマブからなる群より選択される、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記抗炎症剤は、アスピリンもしくは種々の N S A I D である、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

アミロイドに特異的な前記抗体は、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、およびバピヌズマブからなる群より選択される、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記微小管安定化剤は、エポチロンである、請求項 3 4 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】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

したがって、第一の局面では、本発明は、アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患の処置、またはその発症もしくは進行の遅延の必要な被験体においてアミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患を処置するか、またはその発症もしくは進行を遅延するか、あるいは該疾患と関連する少なくとも 1 つの症状を軽減するための方法であって、該方法は、治療有効量の I L - 1 アンタゴニストを第 1 の治療剤として該被験体に投与する工程を包含し、ここで該 I L - 1 アンタゴニストは、I L - 1 もしくは I L - 1 に特異的な抗体、またはその抗原結合フラグメント、可溶性 I L - 1 レセプター、および I L - 1 トラップからなる群より選択され、ここで該 I L - 1 トラップは、I L - 1 R A c P の細胞外ドメインの I L - 1 結合部分、I L - 1 R 1 の細胞外ドメインの I L - 1 結合部分、およびマルチマー形成成分を含む融合タンパク質である、方法を特徴とする。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 9】

一実施形態において、本発明は、アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患の処置、またはその発症もしくは進行の遅延の必要な被験体においてアミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患を処置するか、またはその発症もしくは進行を遅延するか、あるいは該疾患と関連する少なくとも 1 つの症状を軽減するための方法であって、該方法は、治療有効量の I L - 1 アンタゴニストを

第1の治療剤として該被験体に投与する工程を包含し、ここで該IL-1アンタゴニストは、IL-1トラップであり、ここで該IL-1トラップは、IL-1RAcPの細胞外ドメインのIL-1結合部分、IL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部分、およびマルチマー形成成分を含む融合タンパク質である、方法を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患の処置、またはその発症もしくは進行の遅延の必要な被験体において、アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患を処置するか、またはその発症もしくは進行を遅延するか、あるいは該疾患と関連する少なくとも1つの症状を軽減するための方法であって、該方法は、治療有効量のIL-1アンタゴニストを第1の治療剤として該被験体に投与する工程を包含し、ここで該IL-1アンタゴニストは、IL-1もしくはIL-1に特異的な抗体、またはその抗原結合フラグメント、可溶性IL-1レセプター、およびIL-1トラップからなる群より選択され、ここで該IL-1トラップは、IL-1RAcPの細胞外ドメインのIL-1結合部分、IL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部分、およびマルチマー形成成分を含む融合タンパク質である、方法。

(項目2)

アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患の処置、またはその発症もしくは進行の遅延の必要な被験体において、アミロイド発現、活性、もしくは沈着によって一部特徴付けられる疾患を処置するか、またはその発症もしくは進行を遅延するか、あるいは該疾患と関連する少なくとも1つの症状を軽減するための方法であって、該方法は、治療有効量のIL-1アンタゴニストを第1の治療剤として該被験体に投与する工程を包含し、ここで該IL-1アンタゴニストは、IL-1トラップであり、ここで該IL-1トラップは、IL-1RAcPの細胞外ドメインのIL-1結合部分、IL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部分、およびマルチマー形成成分を含む融合タンパク質である、方法。

(項目3)

前記被験体は、ヒトである、項目1または2のいずれかに記載の方法。

(項目4)

前記疾患は、アルツハイマー病(AD)、ダウン症候群、多梗塞痴呆、認知障害および脳アミロイド血管症(CAA)からなる群より選択される、項目1～3のいずれかに記載の方法。

(項目5)

前記アルツハイマー病は、臨床病期、発症前の期もしくは前駆期のアルツハイマー病である、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記脳アミロイド血管症は、臨床病期もしくは発症前の期の脳アミロイド血管症である、項目4に記載の方法。

(項目7)

前記IL-1アンタゴニストは、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、および28からなる群より選択されるアミノ酸配列、または配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、および28からなる群より選択される配列と少なくとも95%同一性を有しあつIL-1を結合および阻害し得る実質的に同一な配列を有する融合タンパク質を含むIL-1ト

ラップである、項目1～6のいずれかに記載の方法。

(項目8)

前記IL-1トラップは、配列番号10もしくは配列番号28のアミノ酸配列を含む融合タンパク質である、項目7に記載の方法。

(項目9)

投与は、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、動脈内投与、静脈内投与、髄腔内投与、脳室内投与、脳内投与、局所投与、経皮投与もしくは経口投与である、項目1～8のいずれかに記載の方法。

(項目10)

治療有効量は、約1mg/kg～約750mg/kgの間である、項目1～9のいずれかに記載の方法。

(項目11)

治療有効量は、約10mg/kg～約500mg/kgの間である、項目10に記載の方法。

(項目12)

治療有効量は、約50mg/kg～約150mg/kgの間である、項目11に記載の方法。

(項目13)

投与が必要な被験体に、治療有効量の1種以上の他の治療剤を投与する工程をさらに包含し、ここで前記疾患もしくは該疾患と関連する少なくとも1つの症状は、重症度もしくは持続時間が低減するか、あるいはここで該疾患の発症もしくは進行または該疾患と関連する少なくとも1つの症状は、遅延される、項目1～12のいずれかに記載の方法。

(項目14)

前記疾患と関連する前記少なくとも1つの症状は、記憶喪失、鬱、不安、不注意、認知症、被刺激性、混乱、気分変動、ならびに攻撃的および／もしくは無関心行動からなる群より選択される、項目1、2または13のいずれかに記載の方法。

(項目15)

前記他の治療剤の投与は、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、動脈内投与、静脈内投与、髄腔内投与、脳室内投与、脳内投与、局所投与、経皮投与もしくは経口投与である、項目13に記載の方法。

(項目16)

前記他の治療剤は、アセチルコリンエステラーゼインヒビターもしくはグルタミン酸経路修飾物質である、項目13に記載の方法。

(項目17)

前記アセチルコリンエステラーゼインヒビターは、アリセプト（登録商標）（ドネペジルHCl）、イクセロン（登録商標）（リバスチグミン酒石酸塩）、およびラザライン（登録商標）（ガランタミンHBr）からなる群より選択される、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記グルタミン酸経路修飾物質は、ナメンダ（メマンチン）である、項目16に記載の方法。

(項目19)

前記他の治療剤は、異なるIL-1アンタゴニスト、抗炎症剤、タウに特異的な抗体、アミロイドに特異的な抗体および微小管安定化剤からなる群より選択される、項目13に記載の方法。

(項目20)

前記異なるIL-1アンタゴニストは、IL-1もしくはIL-1抗体、可溶性IL-1レセプター、異なるIL-1トラップ、アナキンラおよびカナキヌマブからなる群より選択される、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記抗炎症剤は、アスピリンもしくは種々のNSAIDである、項目19に記載の方法

。

(項目22)

前記アミロイドに特異的な抗体は、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、およびバピヌスマブからなる群より選択される、項目19に記載の方法。

(項目23)

前記微小管安定化剤は、エポチロンである、項目19に記載の方法。

(項目24)

脳組織中にアミロイド沈着を有する哺乳動物において認知障害を改善するための方法であって、該方法は、治療有効量のIL-1アンタゴニストを第1の治療剤として該被験体に投与する工程を包含し、ここで該IL-1アンタゴニストは、IL-1もしくはIL-1に特異的な抗体、またはその抗原結合フラグメント、可溶性IL-1レセプター、ならびにIL-1RAcPの細胞外ドメインのIL-1結合部分、IL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部分、およびマルチマー形成成分を含むIL-1融合タンパク質(IL-1トラップ)からなる群より選択され、ここで該哺乳動物は、該脳中の該アミロイド斑負荷量に同時の変化を必ずしも示さずに、認知機能(複数可)の改善を明らかに示す、方法。

(項目25)

脳組織中にアミロイド沈着を有する哺乳動物において認知障害を改善するための方法であって、該方法は、治療有効量のIL-1アンタゴニストを第1の治療剤として該被験体に投与する工程を包含し、ここで該IL-1アンタゴニストは、IL-1RAcPの細胞外ドメインのIL-1結合部分、IL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部分、およびマルチマー形成成分を含むIL-1融合タンパク質(IL-1トラップ)であり、ここで該哺乳動物は、該脳中の該アミロイド斑負荷量に同時の変化を必ずしも示さずに、認知機能(複数可)の改善を明らかに示す、方法。

(項目26)

前記IL-1アンタゴニストは、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、および28からなる群より選択されるアミノ酸配列または、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、および28からなる群より選択される該配列と少なくとも95%同一性を有しあつIL-1を結合および阻害し得る実質的に同一な配列を有する融合タンパク質を含むIL-1トラップである、項目24または25のいずれかに記載の方法。

(項目27)

前記IL-1トラップは、配列番号10もしくは配列番号28のアミノ酸配列を含む融合タンパク質である、項目25または26のいずれかに記載の方法。

(項目28)

投与が必要な被験体に治療有効量の1種以上の他の治療剤を投与する工程をさらに包含し、ここで前記疾患もしくは該疾患と関連する少なくとも1つの症状は、重症度もしくは持続時間が低減されるか、あるいはここで該疾患の発症もしくは進行または該疾患と関連する少なくとも1つの症状は、遅延される、項目24～27のいずれかに記載の方法。

(項目29)

前記疾患と関連する前記少なくとも1つの症状は、記憶喪失、鬱、不安、認知症、不注意、被刺激性、混乱、気分変動、ならびに攻撃的および/もしくは無関心行動からなる群より選択される、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記他の治療剤の前記投与は、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、動脈内投与、静脈内投与、髄腔内投与、脳室内投与、脳内投与、局所投与、経皮投与もしくは経口投与である、項目28に記載の方法。

(項目31)

前記他の治療剤は、アセチルコリンエステラーゼインヒビターもしくはグルタミン酸経路修飾物質である、項目28に記載の方法。

(項目32)

前記アセチルコリンエステラーゼインヒビターは、アリセプト（登録商標）（ドネペジルHCl）、イクセロン（登録商標）（リバスチグミン酒石酸塩）、およびラザダイン（登録商標）（ガランタミンHBr）からなる群より選択される、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記グルタミン酸経路修飾物質は、ナメンダ（メマンチン）である、項目31に記載の方法。

(項目34)

前記1種以上の他の治療剤は、異なるIL-1アンタゴニスト、抗炎症剤、タウに特異的な抗体、アミロイドに特異的な抗体および微小管安定化剤からなる群より選択される、項目28に記載の方法。

(項目35)

前記異なるIL-1アンタゴニストは、IL-1もしくはIL-1抗体、可溶性IL-1レセプター、異なるIL-1トラップ、アナキンラおよびカナキヌマブからなる群より選択される、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記抗炎症剤は、アスピリンもしくは種々のNSAIDである、項目34に記載の方法。

(項目37)

アミロイドに特異的な前記抗体は、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、およびバピヌスマブからなる群より選択される、項目34に記載の方法。

(項目38)

前記微小管安定化剤は、エポチロンである、項目34に記載の方法。

他の目的および利点は、次の詳細な記載を精査すれば明らかになる。