

【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% 同一性を有しかつ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 1 mg / kg ～ 約 750 mg / 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 10 mg / kg ～ 約 500 mg / 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 50 mg / kg ～ 約 150 mg / 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に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 HBr）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、およびバピヌズ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 23】

前記微小管安定化剤は、エポチロンである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 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 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 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 % 同一性を有しかつ 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 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、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 28】

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に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 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、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 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ことを特徴とする、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 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、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 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HC1)、イクセロン(登録商標)(リバステグミン酒石酸塩)、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、請求項31に記載の組成物。

【請求項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、請求項31に記載の組成物。

【請求項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、請求項28に記載の組成物。

【請求項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、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

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34に記載の組成物。

【請求項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、およびバビヌズマブからなる群より選択される、請求項34に記載の組成物。

【請求項38】

前記微小管安定化剤は、エボチロンである、請求項34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】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

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-1RAP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、方法の特徴とする。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

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 - 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 - 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 - 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% 同一性を有しかつ 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 I L - 1 トラップは、配列番号 1 0 もしくは配列番号 2 8 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 1 0)

治療有効量は、約 1 m g / k g ~ 約 7 5 0 m g / k g の間である、項目 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1)

治療有効量は、約 1 0 m g / k g ~ 約 5 0 0 m g / k g の間である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 2)

治療有効量は、約 5 0 m g / k g ~ 約 1 5 0 m g / k g の間である、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

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に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に関連する少なくとも 1 つの症状は、遅延される、項目 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 4)

前記疾患に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 1 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 5)

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 1 3 に記載の方法。

(項目 1 6)

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 1 3 に記載の方法。

(項目 1 7)

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、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

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 1 6 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記他の治療剤は、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、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 2 0)

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、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

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、項目 1 9 に記載の方法

°

(項目 2 2)

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、およびバビヌズマブからなる群より選択される、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記微小管安定化剤は、エポチロンである、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 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 - 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、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 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 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、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 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 % 同一性を有しかつ 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 2 4 または 2 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 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、項目 2 5 または 2 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 8)

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に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に関連する少なくとも 1 つの症状は、遅延される、項目 2 4 ~ 2 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 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、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 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、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 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、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 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、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 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、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 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、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 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、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 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、項目 3 4 に記載の方法

。

(項目 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、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記微小管安定化剤は、エポチロンである、項目 3 4 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。