

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6827924号  
(P6827924)

(45) 発行日 令和3年2月10日(2021.2.10)

(24) 登録日 令和3年1月22日(2021.1.22)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/437	(2006.01)
A 61 K 31/428	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 21/02	(2006.01)
A 61 K	31/437
A 61 K	31/428
A 61 P	43/00
A 61 P	25/28
A 61 P	21/02

請求項の数 9 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-527621 (P2017-527621)
(86) (22) 出願日	平成27年11月24日 (2015.11.24)
(65) 公表番号	特表2017-535569 (P2017-535569A)
(43) 公表日	平成29年11月30日 (2017.11.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/062456
(87) 國際公開番号	W02016/085998
(87) 國際公開日	平成28年6月2日 (2016.6.2)
審査請求日	平成30年11月21日 (2018.11.21)
(31) 優先権主張番号	62/084,879
(32) 優先日	平成26年11月26日 (2014.11.26)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	516020271 メディシノバ・インコーポレイテッド Medicinova, Inc. アメリカ合衆国、92037 カリフォルニア州、ラ・ホヤ、エグゼクティブ・スクエア 4275、スイート・300
(74) 代理人	100105957 弁理士 恩田 誠
(74) 代理人	100068755 弁理士 恩田 博宣
(74) 代理人	100142907 弁理士 本田 淳
(74) 代理人	100152489 弁理士 中村 美樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】イブジラスト及びリルゾールの組み合わせを含む医薬および組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(i) 神経変性疾患又は神経障害を患うヒト患者における神経変性疾患又は神経障害の負の作用を軽減するための、又は (ii) 神経変性疾患又は神経障害と診断された患者を治療するための、又は (iii) 慢性神経変性疾患と診断された患者における疾患の進行を遅らせるための医薬であって、

前記神経変性疾患又は神経障害又は慢性神経変性疾患は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) であり、前記医薬は、

(a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩と

(b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩と、  
の組み合わせを含む、医薬。

10

## 【請求項 2】

前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩は、a) 別々の剤形で又は同一の剤形で投与されるものであるか、又は b) 経口投与されるものである、請求項 1 に記載の医薬。

## 【請求項 3】

前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩は、錠剤、カプセル剤形、又は液体剤形で投与されるものである、請求項 1 に記載の医薬。

## 【請求項 4】

20

( a ) 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩は、1回、2回、又は3回に分けて約100mg/日から約4000mg/日の量で投与されるものであるか、又は

( b ) 前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩は、1回、2回、又は3回に分けて、患者に対して1mg/kg/日から約1000mg/kg/日の量で投与されるものである、請求項1に記載の医薬。

#### 【請求項5】

前記イブジラスト及び前記リルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩は、同時に又は連続して投与されるものである、請求項1に記載の医薬。

#### 【請求項6】

( i ) 神経変性疾患又は神経障害を患うヒト患者における神経変性疾患又は神経障害の負の作用を軽減するための、又は( ii ) 神経変性疾患又は神経障害と診断された患者を治療するための、又は( iii ) 慢性神経変性疾患と診断された患者における疾患の進行を遅らせるための経口投与用の組成物であって、  
10

前記神経変性疾患又は神経障害又は慢性神経変性疾患は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)であり、前記組成物は、

- ( a ) イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、
- ( b ) リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- ( c ) 任意に、医薬的に許容可能な賦形剤又は担体を含む、組成物。

#### 【請求項7】

a ) イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて、約100mgから約4000mgの量で含むか、又は、  
20

b ) リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて、約50mgから約4000mgの量で含む、請求項6に記載の組成物。

#### 【請求項8】

前記組成物は、約100mgから約4000mgの量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び約50mgから約4000mgの量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を含む、請求項6に記載の組成物。

#### 【請求項9】

前記イブジラスト及び前記リルゾールは、単一錠剤、單一カプセル剤形、又は液体剤形である、請求項6に記載の組成物。  
30

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

本出願は、2014年11月26日に出願された、米国仮特許出願第62/084,879号の優先権の利益を主張するものであり、その開示内容の全てが参照として本明細書に組み込まれる。

##### 【0002】

本発明は、一般に進行性変化を含む神経変性疾患を治療する方法に関する。例えば、本発明は、イブジラスト(3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン)とリルゾール(2-アミノ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾチアゾール)の併用投与によって進行性神経変性疾患及びその関連症状を治療又は予防する方法に関する。  
40

##### 【背景技術】

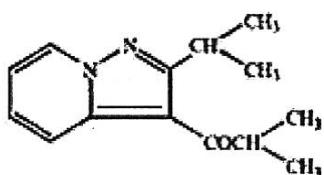
##### 【0003】

##### [イブジラスト]

イブジラストは、以下に示す構造を有する低分子薬剤(分子量230.3)である。

##### 【0004】

## 【化1】



(I)

イブジラストは、ChemBank ID 3227、CAS # 50847-11-5、及びBeilstein Handbook Reference No. 5-24-03-00396にも記載されている。分子式は、C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Oに該当する。イブジラストは、2-メチル-1-(2-(1-メチルエチル)ピラゾロ(1,5-a)ピリジン-3-イル)1-プロパノン；3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ(1,5-a)ピリジン；及び1-(2-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-2-メチル-プロパン-1-オンを含む様々な化学名で知られている。イブジラストの他の同義語には、Ibusulfastum(ラテン語)、BRN 0656579、KC-404及びMN-166が含まれる。その商品名は、Ketas(登録商標)である。本明細書で言及されるように、イブジラストは、その意図される投与のための製剤に応じて、使用に適した任意の及び全ての医薬的に許容可能な塩形態、プロドラッグ形態(例えば、対応するケタール)、溶媒和物などを含むことを意味する。

10

20

## 【0005】

イブジラストは、虚血性脳卒中又は気管支喘息と関連する症状を軽減するために日本で広く用いられている。日本におけるイブジラストの市販薬としては、アレルギー、眼組織再生、眼疾患、及びアレルギー性眼疾患の治療のための血管拡張剤としての使用が挙げられる。米国特許出願公開第2009/0062330号は、イブジラストの投与による進行性神経変性疾患の治療を開示している。この公報は、一般にイブジラストが進行性神経変性疾患の治療に有効な追加の医薬と共に併用療法として投与できることを開示しているが、追加の医薬の選択に対する指針は全く提示していない。

## 【0006】

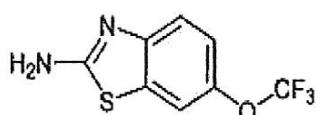
## [リルゾール]

30

リルゾールは、次のような化学式を有し、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の治療に使用される。化学的には、リルゾールは2-アミノ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾチアゾールである。

## 【0007】

## 【化2】



## 【発明の概要】

40

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

本開示は、進行性の形態を含む神経変性疾患又は神経障害を治療するための新規の手法に関し、イブジラスト及びリルゾールの併用投与に基づく。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

従って、本開示の一実施形態では、神経変性疾患又は神経障害の負の作用を軽減させることが必要な患者に、

(a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び

(b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

50

を投与することを含み、それを患っているヒト患者における神経変性疾患又は神経障害の負の作用を軽減させる方法を開示する。

【0010】

本開示の一実施形態では、

- (a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を患者に投与することを含み、慢性神経変性疾患と診断された患者の病気の進行を遅らせる方法を開示する。

【0011】

本発明のまた他の一実施形態では、

- (a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を患者に投与することを含み、神経変性疾患又は神経障害と診断された患者を治療する方法を開示する。

【0012】

一実施形態では、神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症及び／又はパーキンソン病の徵候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（*S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i*）症候群）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症（*c o r t i c o d e n t a t i n i g r a l d e g e n e r a t i o n*）、ハーラーフォルデン・シュバッツ病（*H a l l e r v o r d e n - S p a t z*）、進行性家族性ミオクローヌス癱瘓、姿勢・運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸及び他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット（*G i l l e s d e l a T o u r e t t e s y n d r o m e*）、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症（*O P C A*）、脊髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症（*F r i e d r e i c h ' s a t a x i a*）及び関連疾患）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー（*S h a y - D r a g e r*）症候群）、感覚の変化を伴わない筋力低下及び消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（*A L S*）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニッヒ・ホフマン（*W e r d n i g - H o f f m a n n*）病）、若年性脊髄性筋萎縮症（ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー（*W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r*）病）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋力低下及び消耗と感覚の変化を伴う症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコ・マリー・トゥース（*C h a r c o t - M a r i e - T o o t h*）病）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（*D e f e r i n e - S o t t a s*病）又は種々の形態の慢性進行性ニューロパチー、進行性視力低下症候群、網膜色素変性症（*r e t i n i t i s p i g m e n t o s a*）、又は遺伝性視神經萎縮症（レーベル病（*L e b e r ' s d i s e a s e*））、パーキンソン病及び他の錐体外路障害、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（*S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i*）症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロテイン血症（*p a r a p r o e i n e m i a*）を伴う運動性ニューロパチー、運動神経優位型末梢神経障害、オリーブ橋小脳萎縮症、*A z o r e a n*（マシャド・ジョセフ（*M a c h a d o - J o s e p h*））病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性強直性半信マヒ（*s p a s t i c p a r a p a r e s i s*）、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症（*a r t h r o g r y p o s i s m u l t i p l e x c o n g e n i t a l*）又は若年性進行性球麻

10

20

30

40

50

痺（ファチオ・ロンド（Fazio-Londe）病）、乳児期（ウェルドニッヒ・ホフマン（Werding-Hoffmann）病）、小児期発病又は青年期（ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー（Wohlfahrt-Kugelberg-Welander）病）、家族性HTLV-1脊髄症、孤立性FSP又は複雑性FSP、スーパー・オキシドジスムター・ゼ・欠損症ヘキソサミニダーゼA/B欠損症、アンドロゲン受容体突然変異（ケネディ症候群（Kennedy's syndrome））、ウイルス及びブリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ（Creutzfeldt-Jakob）病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー（Gersmann-Straussler-Scheinker）病、クールー、致死性家族性不眠症、アルパース病（Alpers's disease）、再発型でない1次性又は2次性進行形多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、前頭側頭型認知症、ウィルソン病（Wilson's disease）、進行性神経障害痛、脳卒中による虚血（ischemia）、外相性脳損傷、又は、脊髄損傷である。  
10

#### 【0013】

一実施形態では、神経変性疾患は進行型である。

また他の一実施形態では、神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）又は多発性硬化症である。特定の実施形態では、神経変性疾患又は神経障害はALSである。

#### 【0014】

本開示の一実施形態では、それを必要とする患者に、  
20

- (a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を投与することを含み、虚血を起こしている患者の梗塞の体積（血栓又は塞栓による局所循環の閉塞に起因する組織又は器官における壊死領域）を減少させる方法を開示し、治療された患者の梗塞体積は、対照群患者の梗塞体積に比べて減少する。

#### 【0015】

一実施形態では、イブジラストとリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩は、経口投与される。

一実施形態では、イブジラストとリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩は、別々の剤形として投与される。また他の実施形態では、イブジラストとリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩は、同一の剤形として投与される。また、イブジラストとリルゾールが別々の剤形で存在する場合、同時に又は異なる時間に投与されてもよい。  
30

#### 【0016】

一実施形態では、イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩は、約100mg/日から約4,000mg/日の量で1回、2回、又は3回に分けて投与される。また他の一実施形態では、リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩は、患者に対して約1mg/kgから約1000mg/kgの量で1回、2回、又は3回に分けて投与される。特定の実施形態では、リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩は、約10mg/日から約500mg/日の総用量で投与される。また他の実施形態では、リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩は、約10mgから約500mgの用量で1日1回投与される。また他の実施形態では、リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩は、約10mg/日から約500mg/日の総用量で1日2回投与される。  
40

#### 【0017】

一実施形態では、本開示は組成物であって、

- (a) イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、
- (b) リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (c) 任意に、医薬的に許容可能な賦形剤又は担体を含む。

#### 【0018】

一実施形態では、前記組成物は、約100から約4000mgのイブジラスト又は医薬  
50

的に許容可能なその塩及び約10から約500mgのリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を含む。

#### 【0019】

一実施形態では、前記組成物は経口錠剤又はカプセルである。また他の実施形態では、前記組成物は経口液体剤形である。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0020】

【図1】Sod1突然変異体(Sod1<sup>-</sup>)及びwt(Sod1<sup>+</sup>)の比較寿命をグラフで示している。突然変異体の最大寿命は、70~80日の対照群に比べて25~30日である。寿命曲線での回復は、陽性の化合物の活性を示すことができる。

10

【図2】成体のハエを2mmolのパラコートに露出した時に野生のハエに比べてSOD1-nullの成体の高い(生存率%)の感度をグラフで示したものである。パラコート処置に対する耐性は、試験した化合物の陽性活性を示すことができる。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0021】

別に記載しない限り、本発明の実施では、当該技術分野の範囲内の化学、生化学、及び薬理学の従来の方法を用いる。このような技術は、以下の文献に十分に説明されている。例えば、A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., (現行版)) ; Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., (現行版)) ; J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, (現行版)) ; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 第20版; FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 第11版、2005、The Merck Manual, 第18版、2007、並びにThe Merck Manual of Medical Information 2003を参照されたい。

20

#### 【0022】

30

インターネット記事、FDAオレンジブック(FDAのウェブサイトで入手可能)、書籍、ハンドブック、学術誌記事、特許及び特許出願を含む、本明細書で引用される公開文献は全て、本明細書に参照として含まれる。

#### 【0023】

##### 〔定義〕

本明細書及び意図される特許請求の範囲において使用されるように、文脈にて明確に別記しない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」は、複数の指示対象を含むことに留意されたい。従って、例えば、「1つの薬剤(a drug)」への言及には、単一の薬剤及び2つ以上の同じ、若しくは異なる薬剤が含まれ、「1つの任意の賦形剤(an optional excipient)」への言及は、単一の任意の賦形剤及び2つ以上の同じ、若しくは異なる任意の賦形剤などを示す。

40

#### 【0024】

患者(及びこの文言の文法的同等物)に薬剤を「投与」するとは、自己投与を含む直接投与及び薬剤を処方する行為を含む間接投与の両方が含まれる。例えば、本明細書で使用されるように、医師が患者に薬剤を自己投与するように指示、及び/又は患者に薬剤処方を提供することは、患者に薬剤を投与することである。

#### 【0025】

「含む(Comprising)」とは、組成物及び方法が列挙された要素を含むことを意味するが、それ以外のものを排除することではない。方法及び組成物を定義するのに使用される場合、「主成分とする(Consisting essentially o

50

f )」とは、記載された目的のために、組み合わせに対して本質的に重要な意味を持つ他の要素は除くことを意味する。従って、本明細書に示したような成分で必須からなる組成物は、リン酸緩衝食塩水 (phosphate buffered saline)、保存剤 (preservatives) などのような医薬的に受容可能な担体及び分離精製方法からの微量の汚染物質を除外しない。「からなる (consisting of)」とは、組成物を生産又は意図する結果を達成するための製造段階、又は本開示の組成物を投与するための実質的な方法の段階、及びその他の成分の微量元素 (trace elements) の超過を除くことを意味する。これらの経過的な用語及び語句によって定義される実施形態は、本発明の範囲内にある。

## 【0026】

10

本明細書で使用される化合物の「有効量」は、本明細書の患者に投与された場合に、意図した治療効果、例えば、患者の医学的症状の1つ以上の徴候の軽減、改善、一時的軽減又は除去を示すことができる量である。十分な治療効果が必ず1投与量(又は用量)によって発生するものでなく、一連の投与量の投与後に生じ得る。従って、有効量は、1回以上の投与で投与されてもよい。

## 【0027】

「医薬的に許容可能な」とは、非毒性であり、ヒト患者を含む患者への投与に適していることを意味する。

「医薬的に許容可能な塩」とは、非毒性であり、患者への投与に適している塩を意味する。「医薬的に許容可能な塩」は、限定されるものではないが、アミノ酸塩、無機酸で製造される塩、例えば、クロライド、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化物塩及び硝酸塩、又は上述のいずれかに対応する無機酸形態から製造された塩、例えば、塩酸塩など、又は、有機酸で製造される塩、例えば、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、パルモエート (palmoate)、サリチル酸塩及びステアリン酸塩だけでなくエストレート (estolate)、グルセブテート (gluceptate)、及びラクトビオニ酸塩 (lactobionate) を含む。同様に医薬的に許容可能なカチオンを含む塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、及びアンモニウム(置換アンモニウムを含む)を含む塩が挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【0028】

30

医学的症状又は患者を「治療する」とは、臨床結果を含む、有益な又は所望の結果を得るために段階を取ることを意味する。本開示の様々な態様及び実施形態の目的のために、有益又は所望する臨床結果は、ALS、PLS又は家族性ALSの1つ以上の発現又は否定的効果の減少、軽減、又は改善、1つ以上の臨床結果の改善、硬化症程度の軽減、硬化症進行の遅延又は減速、硬化症状態の改善、一時的軽減又は安定化、及び本明細書に記載したその他の有益な結果が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0029】

40

「神経変性疾患」は、ニューロンの死を含み、個体の神経系におけるニューロンの構造又は機能の喪失を引き起こす任意の神経変性疾患を意味する。神経変性疾患は、進行性神経変性疾患を含み、その症状は経時的に悪化する。一部の例では、症状は徐々に悪化する。進行性神経変性疾患の例は、アルツハイマー病、パーキンソン症及び筋萎縮性側索硬化症を含む。神経変性疾患の例は、多発性硬化症 (MS) の再発寛解型 (relapsing and remitting form) である。多発性硬化症はまた、進行性の形態を示す。

## 【0030】

「中枢神経系」又は「CNS」という用語は、脊椎動物の脳と脊髄の全ての細胞と組織を含む。従って、限定するものではないが、その用語には、神経細胞、グリア細胞、星状細胞、脳脊髄液 (CSF)、間質腔などが含まれる。

## 【0031】

50

「被験体（者）」、「個体」又は「患者」は、本明細書で互換的に用いられ、脊椎動物、好ましくは哺乳動物を指す。哺乳動物には、限定されないが、ネズミ、齧歯動物、サル、ヒト、家畜、競技動物及び愛玩動物が含まれる。

#### 【0032】

本明細書で示される組成物又は作用剤の「医薬的有効量」又は「治療有効量」という用語は、例えば、神経変性疾患症状の減少、軽減、又は、反転などの所望の反応をもたらす無毒かつ十分な組成物又は作用剤の量を示す。正確な必要量は、被験体の種、年齢及び全身状態、治療される状態の重症度、用いられる特定の薬剤（単数又は複数）、投与方式などにより、被験体ごとに異なり得る。個々の場合における適切な「有効」量は、本明細書で示される情報に基づいて当業者が通常の実験を行うことによって決定してもよい。

10

#### 【0033】

「約」という用語は、特に所与の量に関して、プラス又はマイナス5%の偏差を含むことを意図する。

上述したように、本明細書で説明した任意の1つ以上の薬剤、特にイブジラストは、適用可能である場合、全ての鏡像異性体、ラセミ混合物を含む鏡像異性体の混合物、プロドラッグ、医薬的に許容可能な塩形態、水和物（例えば、一水和物、二水和物など）、溶媒和物、異なる物理的形態（例えば、結晶性固体、非結晶性固体）、代謝物などを含む。

#### 【0034】

##### [治療方法]

本開示の一実施形態では、神経変性疾患又は神経障害の負の作用を軽減させることが必要な患者に、

20

- (a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を投与することを含み、それを患っているヒト患者における神経変性疾患又は神経障害の負の作用を軽減させる方法を開示する。

#### 【0035】

本開示の一実施形態では、

- (a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を患者に投与することを含み、慢性神経変性疾患と診断された患者の病気の進行を遅らせる方法を開示する。

30

#### 【0036】

本開示の一実施形態では、

- (a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を患者に投与することを含み、神経変性疾患と診断された患者の病気又は障害を治療する方法を開示する。

#### 【0037】

一実施形態では、神経変性疾患又は神経障害は、神経系を損傷させる。

また他の一実施形態では、神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症及び/又はパーキンソン病の徵候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i ）症候群）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症（c o r t i c o d e n t a t i n i g r a l d e g e n e r a t i o n ）、ハラーフォルデン・シュバッツ病（H a l l e r v o r d e n - S p a t z ）、進行性家族性ミオクローヌス癲癇、姿勢・運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸及び他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トウレット（G i l l e s d e l a T o u r e t t e

40

50

s y n d r o m e ) 、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症 (O P C A ) 、脊髄小脳変性症 (F r i e d r e i c h ' s a t a x i a ) 及び関連疾患) 、中枢自律神経系不全 (シャイ・ドレーガー (S h y - D r a g e r ) 症候群) 、感覚の変化を伴わない筋力低下及び消耗性症候群 (運動ニューロン疾患) 、筋萎縮性側索硬化症 (A L S ) 、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症 (ウェルドニッヒ・ホフマン (W e r d n i g - H o f f m a n n ) 病) 、若年性脊髄性筋萎縮症 (ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー (W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r ) 病) 、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋力低下及び消耗と感覚の変化を伴う症候群 (進行性神経性筋萎縮症 ; 慢性家族性ポリニューロパチー) 、腓骨筋萎縮症 (シャルコー・マリー・トゥース (C h a r c o t - M a r i e - T o o t h ) 病) 、肥厚性間質性ポリニューロパチー (D e f e r i n e - S o t t a s 病) 又は種々の形態の慢性進行性ニューロパチー、進行性視力低下症候群、網膜色素変性症 (r e t i n i t i s p i g m e n t o s a ) 、又は遺伝性視神經萎縮症 (レーベル病 (L e b e r ' s d i s e a s e ) ) 、パーキンソン病及び他の錐体外路障害、進行性核上麻痺 (スティール・リチャードソン・オルゼウスキー (S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i ) 症候群) 、捻転ジストニア (捻転痙攣 ; 变形性筋ジストニア) 、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、異常蛋白血症を伴う運動性神経障害、運動神経優位型末梢神経障害、オリーブ橋小脳萎縮症、A z o r e a n (マシャド・ジョセフ (M a c h a d o - J o s e p h ) ) 病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性強直性半信マヒ (s p a s t i c p a r a p a r e s i s ) 、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症 (a r t h r o g r y p o s i s m u l i p l e x c o n g e n i t a l ) 又は若年性進行性球麻痺 (ファチオ・ロンド (F a z i o - L o n d e ) 病) 、乳児期 (ウェルドニッヒ・ホフマン (W e r d n i g - H o f f m a n n ) 病) 、小児期発病又は青年期 (ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー (W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r ) 病) 、家族性H T L V - 1脊髄症、孤立性F S P 又は複雑性F S P 、スーパー・オキシドジスムター・ゼ・欠損症・ヘキソサミニダーゼA / B 欠損症、アンドロゲン受容体突然変異 (ケネディ症候群 (K e n n e d y ' s s y n d r o m e ) ) 、ウイルス及びプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ (C r e u t z f e l d t - J a k o b ) 病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー (G e r s t m a n n - S t r a u s s l e r - S c h e i n k e r ) 病、クールー、致死性家族性不眠症、又はアルパース病 (A l p e r ' s d i s e a s e ) 、再発型でない1次性又は2次性進行形多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、前頭側頭型認知症、ウィルソン病 (W i l s o n ' s d i s e a s e ) 、進行性神経障害痛、脳卒中による虚血 (i s c h e m i a ) 、外相性脳損傷、又は、脊髄損傷である。

### 【0038】

一実施形態では、神経変性疾患は進行型である。

特定の実施形態では、神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S ) 又は多発性硬化症である。特定の実施形態では、神経変性疾患又は神経障害は、筋萎縮性側索硬化症である。

### 【0039】

本開示の一実施形態では、それを必要とする患者に、

- ( a ) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- ( b ) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を投与することを含み、虚血を起こしている患者の梗塞の体積 (血栓又は塞栓による局所循環の閉塞に起因する組織又は器官における壊死領域) を減少させる方法を開示し、治療された患者の梗塞体積は、对照群患者の梗塞体積に比べて減少する。

### 【0040】

10

20

30

40

50

**[ 投与方法 ]**

本発明の一部の実施形態では、イブジラスト及びリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩を全身的又は中枢的に（例えば、髄腔内投与、即ち、脊髓を取り囲む脳脊髄液中に）投与することを含む。本開示のさらなる実施形態では、イブジラスト及びリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩を全身的に、例えば、非経口、経腸、経口、静脈内、鼻腔内、舌下、又は、他の全身経路を介して進行性神経変性疾患の治療対象であるヒトに投与することを含む。

**【 0 0 4 1 】**

本開示の特定の実施形態では、イブジラスト及びリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩を経口投与することを含む。

10

本開示の一実施形態では、イブジラスト及びリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩は、単一配合の組成物として投与されることを含む。患者は、治療期間にわたり多くの場合に1日に複数回、複数の丸薬又は剤形を服用することに対して否定的であるため、そのような手法は、患者の服薬遵守及び投与の容易性の点で好ましい。任意に、また他の実施形態では、イブジラスト及びリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能な塩は、別々の剤形として投与される。イブジラスト及びリルゾール、又はその医薬的に許容可能な塩が別々の剤形として投与される実施形態では、イブジラスト及びリルゾール、又はこれらの医薬的に許容される塩は、同時に、任意の順序で連続して、又は別々に投与され得る。

**【 0 0 4 2 】**

20

**[ 用量及び剤形 ]**

一実施形態では、本開示は組成物であって、

- ( a ) イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、
- ( b ) リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- ( c ) 任意に、医薬的に許容可能な賦形剤又は担体を含む。

**【 0 0 4 3 】**

一実施形態では、本開示は組成物であって、

- ( a ) 約 1 0 0 から約 4 0 0 0 m g / 日のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、

30

- ( b ) 約 5 0 m g から約 4 0 0 0 m g のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩、及び

- ( c ) 任意に、医薬的に許容可能な賦形剤又は担体を含む。

**【 0 0 4 4 】**

他の実施形態では、本開示は組成物であって、

- ( a ) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、
- ( b ) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- ( c ) 任意に、医薬的に許容可能な賦形剤又は担体を含み、

40

前記組成物は、それに患うヒト患者の神経変性疾患又は神経障害の負の作用を軽減させるのに効果的である。

**【 0 0 4 5 】**

治療有効量は、当業者によって決定され、各特定の症例の要件に合わせて調整される。イブジラストの有効な投与レベルは、約 1 0 0 から約 4 0 0 0 m g / 日の範囲で変化し得る。一実施形態では、1日の投与量の範囲は、2 5 0 から 2 0 0 0 m g であり、1回、2回、又は3回に分けて投与される。一実施形態では、イブジラストの1日の投与量の範囲は、1 0 0 から 5 0 0 m g であり、例えば、1回、2回、又は3回に分けて投与され、1 0 0 , 2 0 0 , 3 0 0 , 4 0 0 、又は 5 0 0 m g である。一実施形態では、イブジラストの1日の投与量の範囲は、約 2 5 0 から約 2 0 0 0 m g であり、例えば、1回、2回、又

50

は3回に分けて投与される250、500、750、1000、1250、1500、1750、又は2000mgである。一実施形態では、イブジラストの1日の投与量の範囲は、約1000から約4000mgであり、例えば、1回、2回、又は3回に分けて投与され、約1000、約2000、約3000、又は約4000mgである。また他の実施形態では、投与量は1日2回約1000mgである。他の実施形態では、イブジラストの適切な投与量は、1日4回約1000mg、1日2回約1000mg、及び1日3回約750mgを含む。

#### 【0046】

本開示の組成物におけるリルゾールの有効用量は、約0.1mg/kg/日～約400mg/kg/日、又は、約1mg/kg/日から約50mg/kg/日、又は、約1mg/kg/日から約25mg/kg/日である。他の実施形態では、リルゾールの有効量は、1回、2回、又は3回に分けて約1mg/kg/日から約1000mg/kg/日である。一部の他の実施形態では、リルゾールの有効量は約10mg/kg/日から約100mg/kg/日、約20mg/kg/日から約90mg/kg/日、約30mg/kg/日から約80mg/kg/日、約40mg/kg/日から約70mg/kg/日、又は、約50mg/kg/日から約60mg/kg/日である。追加の他の実施形態では、リルゾールの用量は、約100mg/kg/日から約1000mg/kg/日である。特定の実施形態では、リルゾールの総用量は、約10mg/日から約500mg/kg/日である。一部の実施形態において、リルゾールの1日用量は、1回、2回、又は3回に分けて投与される。

10

20

#### 【0047】

実際の量は、治療を受ける患者の状況に依存する。当業者が認識するように、年齢、体重、性別、患者の食事及び状態、投与時間、投与経路及び速度のように、活性物質の作用を変化させる多くの要因が、治療する医師によって考慮される。所与の一連の条件に対する最適な投与量は、従来の投与量の測定テストを使用して当業者によって確認され得る。

#### 【0048】

本明細書で使用される化合物は、液体、粉末、クリーム、エマルション、丸薬、トローチ剤、坐薬、懸濁液、溶液などを含む、任意の医薬的に許容可能な形態で製剤化することができる。本開示に係る組成物は、通常、公知の確立された慣例によって1つ以上の医薬的に許容可能な成分と共に製剤化される。一般に、錠剤は、加工デンプンなどの担体を単独で又はカルボキシメチルセルロース(Avicide(登録商標))と組み合わせて、例えば約10重量%で形成される。製剤は、錠剤形成工程において、1000から3000ポンドの圧力で圧縮される。錠剤は、平均硬度が約1.5から8.0kp/cm<sup>2</sup>、好ましくは5.0から7.5kp/cm<sup>2</sup>である。崩壊時間は、約30秒から約15又は20分まで様々である。

30

#### 【0049】

経口使用のための組成物は、本明細書に使用された治療上活性な化合物が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンのような不活性固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル、又は、流動パラフィン又はオリーブ油のような油性媒質(oleaginous medium)と混合されている軟ゼラチンカプセルで提供され得る。適切な担体には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバターなどが含まれる。

40

#### 【0050】

本開示の組成物は、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントゴム及びアカシアゴムを含むが、これらに限定されず、懸濁化剤、天然のリン脂質、例えば、レシチンのような分散剤又は湿潤剤、又は、脂肪酸とアルカリ酸化物の縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、又は、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又

50

は、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分エステルの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような医薬的に許容可能な賦形剤と水性懸濁液を混合して製剤化してもよい。このような水性懸濁液は、1つ以上の保存剤、例えば、エチル又はn-プロピル-p-ヒドロキシ安息香酸、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、及びグリセロール、ソルビトール、スクロース、サッカリン又はシクラミン酸ナトリウム又はシクラミン酸カルシウムなどの1つ以上の甘味剤を含んでもよい。

#### 【0051】

本開示の適切な組成物は、米国特許第4,788,055; 4,816,264; 4,828,836; 4,834,965; 4,834,985; 4,996,047; 5,071,646及び5,133,974号明細書に開示されているような徐放性の投与剤形をまた含み、その内容は参照としてその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0052】

経口投与に適した本発明の他の組成物は、エマルション、シロップ、エリキシル(elixirs)、水溶液を含む液状製剤、又は使用直前に液体状の製剤に変換することが意図される固体製剤を含む。エマルションは、溶液、例えば、水溶性プロピレングリコール溶液で製造してもよく、乳化剤、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレエート又はアカシアを含んでもよい。水溶液は、活性成分を水に溶解し、適切な着色剤、香味剤、安定剤及び増粘剤を添加することによって製造してもよい。固体製剤は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝剤、人工甘味料及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含んでもよい。

#### 【0053】

本明細書に開示された組成物は、非経口投与(例えば、注射、例えば、ボーラス注入法又は持続注入法)用に製剤化することができ、アンプル、プレフィルドシリング(precilled syringes)、小容量注入の单一投与形態又は追加的な保存剤を含む複数回投与の容器で提供されてもよい。組成物は、オイル又は水溶性賦形剤中の懸濁液、溶液、又はエマルションのような形態、例えば、水性ポリエチレングリコール中の溶液の形態で存在していてもよい。油性または非水性の担体、希釈剤、溶媒、又は賦形剤の例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油(例えば、オリーブ油)及び注射可能な有機エステル(例えば、オレイン酸エチル)が含まれ、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤又は懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤などの製剤化剤を含んでいてもよい。あるいは、その活性成分は、例えば、滅菌発熱性物質除去蒸留水のような適切な賦形剤と共に使用する前の構成のための滅菌固体の無菌単離によって、又は賦形剤と溶液の凍結乾燥によって得られた粉末形態であってもよい。

#### 【0054】

本発明に使用された組成物は、経鼻投与用に製剤化されてもよい。溶液又は懸濁液が通常の手段、例えば、点滴器、ピペット又はスプレーによって鼻腔に直接的に適用される。製剤は、使い捨て又は多回投与形態で提供されてもよい。患者は、点滴器又はピペットを介して溶液又は懸濁液の適切で、所定の体積を投与してもよい。スプレーは、例えば、計量霧化スプレーポンプ(metering atomizing spray pump)によって投与することができる。

#### 【0055】

本発明に使用された組成物は、エアゾール投与のために、特に気道への投与のために鼻腔内投与を含めて製剤化されてもよい。化合物は、一般に、例えば、5ミクロン以下の小さい粒子サイズを有する。このような粒子サイズは、例えば、微粉化によって当該分野で公知の手段によって得ることができる。活性成分は、クロロフルオロカーボン(CFC)(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン又はジクロロテトラフルオロエタン)、二酸化炭素又はその他の適切な気体のような適切な圧縮ガスで加圧されたパック内に提供される。エアゾールは、レシチンのような界面活性剤も通常的に含有し

10

20

30

40

50

てもよい。薬剤の投与量は、計量弁によって調節されてもよい。あるいは、活性成分は、乾燥粉末の形態で、例えば、ラクトース、澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような澱粉誘導体及びポリビニルピロリドンなどの適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物の形態で提供されてもよい。粉末担体は、鼻腔内にゲルを形成する。粉末組成物は、粉末が吸入器によって投与される得るゼラチン又はプリスター・パックのような単位投与製剤、例えばカプセル又はカートリッジ内に存在してもよい。

#### 【0056】

本発明の組成物は、軟膏、クリーム又はローション、又は経皮パッチで表皮に局所投与するために製剤化されてもよい。軟膏及びクリームは、適切な増粘剤及び／又はゲル化剤の添加と共に、例えば、水性又は油性ベースで製剤化されてもよい。ローションは、水性又は油性ベースで製剤化することができ、一般に1つ以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、又は、着色剤を含有する。口内での局所投与に適した製剤は、香味ベース（flavored base）の通常はスクロース及びアカシア又はトラガントに活性剤を含むロゼンジ；ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアのような不活性基剤に活性成分を含むトローチ剤；及び適切な液体担体で活性成分を含むうがい薬を含む。

#### 【0057】

本発明に使用された組成物は、坐薬として投与するために製剤化されてもよい。このような製剤では、脂肪酸グリセリド又はカカオバターの混合物のような低融点ワックスが最初に溶解し、活性成分が、例えば、攪拌によって均一に分散される。溶解した均一な混合物は、都合のよい大きさのモールドに注がれて、冷却及び凝固される。

#### 【0058】

本発明に使用された組成物は、腔内投与のために製剤化されてもよい。活性成分に追加してそのような担体を含む腔坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレーは、当該技術分野にて適切であることが知られている。

#### 【0059】

##### [口腔組成物]

本発明の口腔組成物は、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤又は担体をさらに含んでもよい。典型的な賦形剤には、限定するものではないが、ポリエチレンゴリコール（PEG）、硬化ヒマシ油（HCO）、クレモフォル（cremophor）、糖質、デンプン（例えば、コーンスターク）、無機塩、抗菌剤、酸化防止剤、結合剤／充填剤、界面活性剤、潤滑剤（例えば、ステアリン酸カルシウム又はマグネシウム）、タルクのような流動促進剤、崩壊剤、希釈剤、緩衝剤、酸、塩基、フィルムコート、及びこれらの組み合わせなどが含まれる。

#### 【0060】

本開示の組成物は、1つ以上の糖質、例えば糖分、アルジトール、アルドン酸、エステル化糖及び／又は糖ポリマーなどの誘導体化糖を含んでいてもよい。具体的な糖質賦形剤には、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどの单糖類；ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖類；ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンなどの多糖類；及びマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール（グルシトール）、ピラノシリソルビトール、ミオイノシトールなどのアルジトールが含まれる。

#### 【0061】

また、本開示の組成物での使用に適切なものは、ジャガイモ及びトウモロコシベースのデンプン、例えば、デンブングリコール酸ナトリウム及び直接圧縮可能な加工デンプンである。

#### 【0062】

更なる代表的な賦形剤には、無機塩又は緩衝剤、例えば、クエン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、硝酸カリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム

10

20

30

40

50

ム及びその組み合わせが含まれる。

【0063】

本開示の組成物は、抗菌剤、例えば、微生物の増殖を防止又は抑制するための抗菌剤を含み得る。本発明に適切な抗菌剤の非限定的な例は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、チメロサール(*thimerosal*)及びこれらの組み合わせを含む。

【0064】

本開示の組成物は、1つ以上の酸化防止剤を含んでいてもよい。酸化防止剤は、酸化を防止するために利用され、これによって医薬又は製剤の他の成分の変質を防止する。本発明の適切な酸化防止剤は、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒド・スルホキシル酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム及びこれらの組み合わせを含む。

【0065】

更なる賦形剤には、ポリソルベートのような界面活性剤、例えば「*Tween*」(登録商標)20及び「*Tween*」(登録商標)80並びにF68及びF88(ともに、BASF社、ニュージャージー州マウントオリーブ(Mount Olive)から入手可能)などのフルロニック(登録商標)(*pluronics*)、ソルビタンエステル、脂質(例えば、レシチン及び他のホスファチジルコリン並びにホスファチジルエタノールアミンなどのリン脂質)、脂肪酸及び脂肪酸エステル、コレステロールのようなステロイド、EDTAのようなキレート剤、亜鉛及び他のそのような適切なカチオンを含む。

【0066】

また、本発明の組成物は、1つ以上の酸又は塩基を任意に含んでいてもよい。使用可能な酸の非限定的な例には、塩酸、酢酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、硫酸、フマル酸及びその組み合わせからなる群から選択される酸が含まれる。適切な塩基の例には、限定するものではないが、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、ギ酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、フマル酸カリウム(*potassium fumera* 30 *tate*)及びその組み合わせからなる群から選択される塩基が含まれる。

【0067】

本発明の組成物のうち各賦形剤の量は、賦形剤の役割、活性成分の用量要件及び組成物の特定の要求によって変化する。典型的には、各賦形剤の最適量は、通常の試験によって決定される。即ち、変動する量(少量から大量の範囲)の賦形剤を含む組成物を調製して、安定性及び他のパラメータを調べ、重大な副作用を伴わずに最適な性能が得られる範囲を求めて決定される。

【0068】

しかしながら、一般に賦形剤は、約1重量%～約99重量%、好ましくは約5重量%～約98重量%、より好ましくは約15重量%～約95重量%の量で組成物内に存在する。一般に、本発明の組成物に存在する賦形剤の量は、以下から選択される:少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又は、95重量%。

【0069】

[放出調節型組成物]

必要な場合、本発明に使用された組成物は、活性成分の持続又は制御された放出投与に適した腸溶性コーティング剤で製造されてもよい。本発明の目的のために使用され得る制御放出製剤の一般的なタイプは、糖球(sugar sphere)などの不活性コア、第1層、及び薬剤を含有する内部第2層、及び内部層から薬剤の放出を制御する第3層又

10

20

30

40

50

は外部膜を含む。

【0070】

コアは、好ましくは水溶性又は膨潤性の材料であり、コア又はビーズ又はペレットで製造された任意の他の医薬的に許容可能な水溶性又は膨潤性材料であり、従来使用されている任意の材料であってもよい。コアは、スクロース／デンプン（糖球N F）、スクロース結晶のような材料又は典型的には微細質セルロース又はラクトースなどの賦形剤で構成される押出及び乾燥された球体のような材料の球体であってもよい。

【0071】

第1層中の実質的に水不溶性の材料は、一般に「G I 不溶性」又は「G I 部分的不溶性」フィルム形成ポリマー（溶媒中に分散又は溶解する）である。エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、アクリル酸エチル／メタクリル酸メチル共重合体（Eudragit（登録商標）NE-30-D）などのポリメタクリル酸（polymethacrylates）、及びメタクリル酸アンモニウム共重合体型A及びB（Eudragit（登録商標）RL30D and RS30D）、及びシリコーン弹性ポリマーを例に挙げることができる。通常、ポリマーと共に可塑剤が使用される。可塑剤の例として、セバシン酸ジブチル、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸ブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、トリアセチン、椰子油（中鎖トリグリセリド）が含まれる。

【0072】

活性成分を含有する第2層は、結合剤としてのポリマーを含む又は含まない活性成分（薬剤）からなり得る。結合剤は、使用時に一般に親水性であるが、水溶性又は水不溶性であってもよい。活性成分を含有する第2層に使用される例示的であるポリマーは、ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、ゼラチン、ポリビニルアルコール、デンプン、及びこれらの誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース誘導体、アクリル酸ポリマー、ポリメタクリレート、又は任意に他の医薬的に許容可能なポリマーを含む。第2層において薬剤と親水性ポリマーとの比率は、通常1:100から100:1(w/w)の範囲である。

【0073】

薬剤の放出を制御するための第3層、又は膜における使用に適したポリマーは、水不溶性ポリマー又はpH依存溶解度を有するポリマー、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、トリメリト酸酢酸セルロース、ポリメタクリレート、又はこれらの混合物、上記のような可塑剤と任意に配合したものから選択されてもよい。

【0074】

必要に応じて、制御放出層は、ポリマー以外にも制御放出層の透過性及びこれによる放出速度を調節するために、他の溶解度特性を有する追加的な材料を含む。例えば、エチルセルロースと共に改質剤として使用され得る例示的なポリマーには、HPMC、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール、pH依存性溶解度を有するポリマー、例えば、酢酸フタル酸セルロース又はアンモニオメタクリル酸共重合体及び、メタクリル酸共重合体、又はこれらの混合物。必要に応じて、スクロース、ラクトース及び医薬等級の界面活性剤などの添加剤も制御放出層に含んでもよい。

【0075】

また、組成物の単位投与製剤が本明細書に提供される。このような形態において、本発明の組成物は、適切な量の活性成分（例えば、限定するものではないが、化学式（I）の

10

20

30

40

50

化合物又はこれのエステル又は各々の塩)を含有する単位用量に細分される。単位投与製剤は、包装された製剤、カプセル、又は、アンプルやバイアル中の粉末などの個別の量の製剤を含有するパッケージであってもよい。また、単位製剤は、カプセル、錠剤、カシェ剤、又はロゼンジ剤であってもよく、又は包装された形態のこれらの適切な数を使用してもよい。

#### 【0076】

他の適切な医薬的担体及びその製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E.W. Martin, Mack Publishing Company, 第19版、Easton, Pa. に記載されている。10

#### 【0077】

##### [他の活性剤]

本発明に係る製剤(又はキット)は、イブジラスト及びリルゾール以外に、進行性神経変性疾患の治療に有効な1つ以上の追加的な活性剤を含んでいてもよい。好ましくは、活性剤は、イブジラスト及びリルゾールと異なる作用機序を有するものである。このような活性剤は、米国特許出願公開第20060160843号明細書に列挙されている疼痛に対する組み合わせ及び標的疾患の治療について認識されている活性成分を含む。このような活性成分は、FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L.L. Limbird, A. Gilman, 第11版、2005、The Merck Manual, 第18版、2007及びThe Merck Manual of Medical Information 2003に列挙されていることを見ることができる。20

#### 【0078】

##### [動物モデル]

神経変性疾患又は神経障害を治療するための本発明の組成物の能力は、当該技術分野で公知のいかなる標準的な進行性神経病疾患モデルによっても評価可能である。このようなモデルの例は、Animal Models of Neurological Disease: Neurodegenerative Diseases (Neuromethods), Alan A. Boulton, Glen B. Baker及びRoger F. Butterworth(1992); Handbook of Laboratory Animal Science、第二版: 第I~III巻(Handbook of Laboratory Animal Science), Jann Hau(編)、Jr., Gerald L. Van Hoosier(編)(2004); Animal Models of Movement Disorders, Mark Ledoux(編)、(2005); 並びにAnimal Models of Cognitive Impairment(Frontiers in Neuroscience)(2006)、Edward D. Levin(編)、Jerry J. Buccafusco(編)に記述されている。30

#### 【0079】

##### [キット]

本明細書では、使用説明書を伴った本発明の少なくとも1つの組み合わせ組成物を含むキットも提供される。

#### 【0080】

例えば、各薬剤自体が個々又は別個の剤形として投与される場合、キットは、使用の説明書と共にイブジラスト及びリルゾールを含む。イブジラスト及びリルゾールは、投与のための説明書と共に考慮される場合、包装が各薬剤の構成要素の投与方法を明示している限り、投与に適した任意の方法で包装され得る。

#### 【0081】

例えば、イブジラスト及びリルゾールを含む例示的なキットにおいて、キットは、日單40

50

位のような任意の適切な期間によって構成されてもよい。一例として、第一日目には、代表的なキットは、イブジラスト及びリルゾールの各々の単位用量を含んでいてもよい。各薬剤が1日2回投与される場合、キットは、第一日目に対応して、投与の適時選択のための説明書と共に、イブジラスト及びリルゾールの各々の2列の単位剤形を含んでいてもよい。あるいは、イブジラストとリルゾールとの投与時点や量が異なる場合、そのようなものは包装及び指針書に反映される。上記の様々な実施形態は、容易に想定することができ、当然治療に用いられるイブジラスト及びリルゾール以外の薬剤の特定の組み合わせ、それらに対応する剤形、推奨される用量、対象の患者集団などに依存する。包装は、医薬の包装に一般に使用される任意の形態であってもよく、異なる色、包装、耐タンパ包装、ブリスター・パック、乾燥剤などの多数の特徴を任意に使用することができる。

10

#### 【0082】

本明細書は、好ましい特定の実施形態に関連して記載されているが、上記の説明及び以下の実施形態は、例示することを意図しており、本発明の範囲を限定するものではないことを理解しなければならない。本開示の範囲内の他の態様、利点及び変更は、本発明が属する技術分野の当業者には明らかであろう。

#### 【0083】

特許、公開特許出願、書籍、便覧、定期刊行物、又はFDAオレンジブックを含む、本明細書で言及される全ての参考文献は、参照としてその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【実施例】

#### 【0084】

20

##### [実施例1：ALS治療モデルとしてのショウジョウバエの寿命分析]

ショウジョウバエの雄が収集される。ハエは、2～3日ごとに新鮮な食品（活性化合物を含む）に移される。毎日、生きているハエの数を分析する。この試験は、温度管理条件下（25℃）で実行され、陰性対照群（溶媒のみ）及び陽性対照群（wtストック、ハエモデルの寿命を伸ばすことができると報告された任意の抗酸化化合物）を使用した。試験化合物の活性を単独でのリルゾール（ALSに対するFDA認可薬）と比較するために、この薬剤を分析に追加する。

#### 【0085】

この試験は、互いに異なる濃度でのイブジラスト及びリルゾールの化合物濃度を分析し、各濃度別に240匹のハエを評価する。寿命曲線の回復は、化合物の活性が陽性であることを示す。

30

#### 【0086】

期間：5ヶ月（ハエストックの拡大のための1～2ヶ月、及び分析実行と結果解釈のための3ヶ月）

##### [実施例2：ALS治療モデルとしてのショウジョウバエのパラコート感度の分析]

ショウジョウバエの雄は収集され、24時間フライ食品（fly food）に保持される。次に、2mMのパラコートを含有する1%のスクロース250μL又は試験化合物、2mMのパラコート及び1%のスクロース250μLで飽和された3mmの紙フィルタディスクを有するバイアルにハエを移す。バイアルは、暗所で25℃に保持され、ハエは24時間後に数えられる。

40

#### 【0087】

各濃度に対する3つの同じレプリカを同じ日に実行し、3つの同じレプリカに対する分析は、異なる日に実施する。陰性対照群（溶媒のみ）と陽性対照群（wtストック、ハエモデルの寿命を伸ばすことができると報告された任意の抗酸化化合物）及びリルゾールが分析に追加される。

#### 【0088】

試験は、異なる化合物のイブジラスト・リルゾールの組み合わせを試験し、各濃度に対して360匹のハエを評価する。パラコート処理に対する耐性は、試験した組み合わせの肯定的な活性を示す。（図2参照）

期間：10週（ハエストックの拡大のための1～2ヶ月、及び分析実行と結果解釈のた

50

めの 2 週間 )

[ 実施例 3 : V A P - 3 3 A ショウジョウバエの突然変異の抗 A L S 活性に対する評価 ]

利用可能な異なる突然変異ストック及び異なる A L S 関連遺伝子を含み、 V a p - 3 3 - 1 遺伝子の機能喪失（転写された配列の切除及びタンパク質機能の喪失）は、化合物活性の評価のための有効なハエの表現型を示す。不明瞭に、 V a p - 3 3 A <sup>4 4 8</sup> 又は V a p - 3 3 A <sup>2 0</sup> のストックは、幼虫発達中の致死表現型に関連する神経生理学的欠陥を示す。

【 0 0 8 9 】

[ 生存力分析 ]

10

V a p - 3 3 A 突然変異は、まれな成虫エスケープ ( r a r e a d u l t e s c a p e r s ) (~ 1 %) <sup>7</sup> の致命的な幼虫である。ステージ 1 の胚又は幼虫は、イブジラスト - リルゾールの組み合わせの様々な化合物濃度でフライ食品に播種されてもよい。各組み合わせに対して 3 つのレプリカが同じ日に実行される。3 つのレプリカの分析は、異なる日に実行される。化合物処置の 1 4 日後に、成人工エスケープの数は定量化される。陰性対照群（溶媒のみ）及び陽性対照群（ w t ストック、ハエモデルの寿命を伸ばすことができると報告された任意の抗酸化化合物）及びリルゾールが分析に追加される。

【 0 0 9 0 】

試験は、4 つの化合物の組み合わせに対する分析を含み、各濃度に対して 1 8 0 匹のハエを評価する。（各 1 5 匹のハエに対して 4 つの同じレプリカ × 3 日）

20

期間：3 ヶ月（ハエストックの拡大のための 2 ヶ月、分析実行と結果解釈のための 1 ヶ月）

[ 実施例 4 : アルツハイマー病のラットモデルにおけるイブジラスト - リルゾールの組み合わせの評価 ]

アルツハイマー病に対するラット動物モデルにイブジラスト及びリルゾールが投与され、イブジラスト及びリルゾールが投与された動物群において脳質量の増加が得られ、このモデルがヒトのアルツハイマー病の治療に有効であることが示される。

【 0 0 9 1 】

[ 実施例 5 : A L S ラットモデルにおけるイブジラスト - リルゾールの組み合わせの評価 ]

30

A L S に対する動物モデルにイブジラスト及びリルゾールが投与され、この群において脳質量の増加が得られ、このモデルが A L S 治療に有効であることが示される。

【 0 0 9 2 】

[ 実施例 6 : パーキンソン病のラットモデルにおけるイブジラスト - リルゾールの組み合わせの評価 ]

パーキンソン病に対する動物モデルにイブジラスト及びリルゾールが投与され、この群において脳質量の増加が得られ、このモデルがパーキンソン病の治療に有効であることが示される。

【 0 0 9 3 】

[ 実施例 7 : アルツハイマー病に対する有効性を評価するためのイブジラスト - リルゾールの組み合わせの臨床試験 ]

40

イブジラストとリルゾールの組み合わせは、医師の診断によりアルツハイマー病症状を呈する患者に投与され、独立した認定神経科医によって確認される。臨床試験に先立って、患者は、 M i n i M e n t a l S t a t u s E x a m ( M M S E ) , A l z h e i m e r D i s e a s e A s s e s s m e n t S c a l e ( A D A S ) , t h e B o s t o n N a m i n g T e s t ( B N T ) 、並びに t h e T o k e n T e s t ( T T ) のような適切な精神神経学検査 ( p s y c h o n e u r o l o g i c a l t e s t ) を受ける。神経心理学的検査は、臨床試験中の適切な時点で繰り返される。この検査は、患者の治療計画を知らない神経心理学者によって行われる。

【 0 0 9 4 】

50

この二重盲検試験では、患者は、試験開始時に患者を試験群又はプラセボ群に無作為に割り付ける。イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩及びリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩及びプラセボは、予め指定された間隔で経口投与される。試験患者は、プラセボを投与した対照群の個体と比較して試験組成物を使用する治療の有効性を決定するために指定の期間において評価される。3つの観察期間の各々について試験組成物とプラセボとの間の点数が統計的に比較される。治療しない場合、アルツハイマー病の自然経過は、臨床試験の経過中に患者の検査点数の顕著な低下をもたらす。もし、臨床試験の経過中にプラセボに比べて患者の点数が同じであったり改善される場合、本発明の組み合わせで治療された患者は、改善されたと見なされる。

#### 【0095】

10

[実施例8：ALSに対する有効性を評価するためのイブジラスト・リルゾールの組み合わせの臨床試験]

ALS症状を示す患者にイブジラスト及びリルゾールの組み合わせを投与した。二重盲検試験において、イブジラスト及びリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能なその塩及びプラセボは、患者群とプラセボ群に予め指定された間隔で経口投与される。試験患者は、プラセボを投与した対照群の個体と比較した組み合わせを用いた治療の有効性を決定するために指定の期間において評価される。T U F T S 定量的神経筋検査(T Q N E)は、ALSの強度と機能を測定するために、標準化され、信頼性が高く、検証された検査である。試験は、ひずみゲージ張力計(strain gauge tensiometer)を使用し、腕の8筋肉群の最大自発的等尺性収縮(M V I C)の測定を含む。この測定は、ALSにおける臨床試験の標準である。ALS機能評価尺度(ALSFRS)は、10種類の機能活動における患者の能力及び独立性の評価を決定するために使用される評価尺度である。ALSFRS点数と時間の経過に伴う強度の変化を相關させることによって妥当性が確立されている。ALSFRSは、一般に臨床試験における2次的結果測定法である。もし、臨床試験の過程にプラセボに比べて本発明の組み合わせで治療された患者の点数が同一であるか改善される場合、本発明の組み合わせで治療された患者は改善されたと見なされる。

#### 【0096】

20

[実施例9：パーキンソン病における有効性を評価するためのイブジラスト・リルゾールの組み合わせの臨床試験]

30

パーキンソン病の症状を示す患者にイブジラスト及びリルゾールの組み合わせを投与した。この内、二重盲検試験で、イブジラスト及びリルゾール、又はこれらの医薬的に許容可能なその塩、及びプラセボは、予め指定された間隔で患者群とプラセボ群に経口投与される。試験患者は、プラセボを投与した対照群の個体と比較して試験の組み合わせを使用する治療の有効性を決定するために指定の期間の間評価される。パーキンソン病に対して予め指定された一次的な有効性の結果は、基準線及び治療に対する最終の評価の間で一般に承認された統一パーキンソン病評価尺度(UPDRS II / III)の日常生活と運動成分の活動の変化である。UPDRS成分の点数(精神、運動、ADL)、改変Hoehn及びYahr段階、改変Schwab及びEngel and ADL点数などの他の評価尺度は、本発明の有効性を評価するのに使用され得る。

#### 【0097】

40

[実施例10：多発性硬化症に対する有効性を評価するためのイブジラスト・リルゾールの組み合わせの臨床試験]

多発性硬化症の症状を示す患者にイブジラスト及びリルゾールの組み合わせを投与した。二重盲検試験において、イブジラスト及びリルゾール又はこれらの医薬的に許容可能なその塩、及びプラセボは、予め指定された間隔で患者群とプラセボ群に経口投与される。臨床試験は、0から5の間の基準線の総合障害度評価尺度(EDDS)を有し、任意の最後の12ヶ月以内の少なくとも1回以上の再発及び多発性硬化症と一致する病変、以前のMRIスキャン、任意の6ヶ月内に行われたMRIスキャンでGd-E病変のあった、マクドナルド診断基準で診断された多発性硬化症患者を含む。

50

## 【0098】

臨床試験の1次エンドポイントは、EDSS又は多発性硬化症機能の総合点数によって測定された疾患の進行又は処置の失敗の有無を確認することができる時間である。2次エンドポイントは、再発率に関連するエンドポイントとMRI測定に関連するエンドポイントを含む。他の3次エンドポイントは、認知機能に関連するエンドポイント及びの質に関連するエンドポイントを含んで測定されてもよい。

## 【0099】

## [実施形態]

1. 神経変性疾患又は神経障害を患うヒト患者における神経変性疾患又は神経障害の負の作用を軽減する方法であって、

10

- (a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩  
を前記患者に投与することを含む、方法。

## 【0100】

2. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を別々の剤形で投与する、実施形態1の方法。

3. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を同一の剤形で投与する、実施形態1の方法。

## 【0101】

4. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を経口投与する、実施形態1～実施形態3のいずれか1つの方法。

20

5. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を錠剤又はカプセル剤形で投与する、実施形態1～実施形態4のいずれか1つの方法。

## 【0102】

6. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を液体剤形で投与する、実施形態1～実施形態5のいずれか1つの方法。

## 【0103】

7. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて約100mg/日から約4000mg/日の量で投与する、実施形態1～実施形態6のいずれか1つの方法。

30

## 【0104】

8. 前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて患者に対して約1mg/kg/日から約1000mg/kg/日の量で投与する、実施形態1～実施形態7のいずれか1つの方法。

## 【0105】

9. 前記神経変性疾患又は神経障害は、神経系を損傷させる、実施形態1～実施形態8のいずれか1つの方法。

10. 前記神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症及び/又はパーキンソン病の徵候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキイ（Steele-Richardson-Olszewski）症候群）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症（corticodentatinigral degeneration）、ハラーフォルデン・シュバッツ病（Hallevorden-Spatz）、進行性家族性ミオクローナス癲癇、姿勢・運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻轉ジストニア（捻轉痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸及び他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トウレット（Gilles de la Tourette syndrome）

40

50

me)、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症(OPCA)脊髄小脳変性症(フリードライヒ運動失調症(Friedreich's ataxia)及び関連疾患)、中枢自律神経系不全(シャイ・ドレーガー(Shy-Drager)症候群)、感覚の変化を伴わない筋力低下及び消耗性症候群(運動ニューロン疾患)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症(ウェルドニッヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病)、若年性脊髄性筋萎縮症(ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー(Wohlfahrt-Kugelberg-Welander)病)、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙攣性対麻痺、筋力低下及び消耗と感覚の変化を伴う症候群(進行性神経性筋萎縮症;慢性家族性ポリニューロパチー)、腓骨筋萎縮症(シャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Tooth)病)、肥厚性間質性ポリニューロパチー(Deferine-Sottas病)又は種々の形態の慢性進行性ニューロパチー、進行性視力低下症候群、網膜色素変性症(retinitis pigmentosa)、又は遺伝性視神經萎縮症(レーベル病(Leber's disease))、パーキンソン病及び他の錐体外路障害、進行性核上麻痺(スティール・リチャードソン・オルゼウスキー(Steele-Richardson-Olszewski)症候群)、捻転ジストニア(捻転痙攣;変形性筋ジストニア)、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロテイン血症(paraproteinemia)を伴う運動性ニューロパチー、運動神経優位型末梢神経障害、オリーブ橋小脳萎縮症(Azorean(マシャド・ジョセフ(Machado-Joseph)病)、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性強直性半信マヒ(spastic paraparesis)、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症(arthrogryposis multiplex congenital)又は若年性進行性球麻痺(ファチオ・ロンド(Fazio-Londe)病)、乳児期(ウェルドニッヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病)、小児期発病又は青年期(ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー(Wohlfahrt-Kugelberg-Welander)病)、家族性HTLV-1脊髄症、孤立性FSP又は複雑性FSP、スーパー・オキシド・ジスムターゼ欠損症ヘキソサミニダーゼA/B欠損症、アンドロゲン受容体突然変異(ケネディ症候群(Kennedy's syndrome))、ウイルス及びプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ(Creutzfeldt-Jakob)病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー(Gerstmann-Straussler-Scheinker)病、クールー、致死性家族性不眠症、アルパース病(Alper's disease)、再発型でない1次性又は2次性進行形多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、前頭側頭型認知症、ウィルソン病(Wilson's disease)、進行性神経障害痛、脳卒中による虚血(ischemia)、外相性脳損傷、又は、脊髄損傷である、実施形態1~実施形態9のいずれか1つの方法。

#### 【0106】

11. 神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)又は多発性硬化症である、実施形態1~実施形態10のいずれか1つの方法。

#### 【0107】

12. 神経変性疾患又は神経障害は、ALSである、実施形態1~実施形態11のいずれか1つの方法。

13. 前記イブジラスト及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なそれらの塩を同時に投与する、実施形態1~実施形態12のいずれか1つの方法。

#### 【0108】

14. 前記イブジラスト及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なそれらの塩を連続して投与する、実施形態1~実施形態12のいずれか1つの方法。

10

20

30

40

50

15. 慢性神経変性疾患と診断された患者における疾患の進行を遅らせる方法であって、

(a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び

(b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を前記患者に投与することを含む、方法。

#### 【0109】

16. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を経口投与する、実施形態15の方法。

17. 前記神経変性疾患は、神経系を損傷させる、実施形態15又は実施形態16の方法。

#### 【0110】

18. 前記神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症及び／又はパーキンソン病の徵候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（*S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i*）症候群）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症（*c o r t i c o d e n t a t i n i g r a l d e g e n e r a t i o n*）、ハラーフォルデン・シュバッツ病（*H a l l e r v o r d e n - S p a t z*）、進行性家族性ミオクローナス癲癇、姿勢・運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸及び他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット（*G i l l e s d e l a T o u r e t t e s y n d r o m e*）、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症（*O P C A*）脊髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症（*F r i e d r e i c h ' s a t a x i a*）及び関連疾患）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー（*S h y - D r a g e r*）症候群）、感覚の変化を伴わない筋力低下及び消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（*A L S*）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニッヒ・ホフマン（*W e r d n i g - H o f f m a n n*）病）、若年性脊髄性筋萎縮症（ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー（*W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r*）病）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋力低下及び消耗と感覚の変化を伴う症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコー・マリー・トゥース（*C h a r c o t - M a r i e - T o o t h*）病）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（*D e f e r i n e - S o t t a s*病）又は種々の形態の慢性進行性ニューロパチー、進行性視力低下症候群、網膜色素変性症（*r e t i n i t i s p i g m e n t o s a*）、又は遺伝性視神經萎縮症（レーベル病（*L e b e r ' s d i s e a s e*））、パーキンソン病及び他の錐体外路障害、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（*S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i*）症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロテイン血症（*p a r a p r o e i n e m i a*）を伴う運動性ニューロパチー、運動神経優位型末梢神経障害、オリーブ橋小脳萎縮症、*A z o r e a n*（マシャド・ジョセフ（*M a c h a d o - J o s e p h*））病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性強直性半信マヒ（*s p a s t i c p a r a p a r e s i s*）、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症（*a r t h r o g r y p o s i s m u l i p l e x c o n g e n i t a l*）又は若年性進行性球麻痺（ファチオ・ロンド（*F a z i o - L o n d e*）病）、乳児期（ウェルドニッヒ・ホフマン（*W e r d n i g - H o f f m a n n*）病）、小児期発病又は青年期（ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー（*W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r*）病）、家族性HTLV-1脊髄症、孤立性FSP又は複雑性FSP、スーパー・オキシド

10

20

30

40

50

ジスムターゼ欠損症ヘキソサミニダーゼ A / B 欠損症、アンドロゲン受容体突然変異(ケネディ症候群( Kennedy's syndrome) )、ウイルス及びプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ(Creutzfeldt-Jakob)病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー(Gerstmann-Straussler-Scheinker)病、クールー、致死性家族性不眠症、アルパース病(Alper's disease)、再発型でない1次性又は2次性進行形多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、前頭側頭型認知症、ウィルソン病(Wilson's disease)、進行性神経障害痛、脳卒中による虚血(ischemia)、外相性脳損傷、又は、脊髄損傷である、実施形態15～実施形態17のいずれか1つの方法。

10

## 【0111】

19. 前記神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)又は多発性硬化症である、実施形態15～実施形態18のいずれか1つの方法。

## 【0112】

20. 前記神経変性疾患又は神経障害は、ALSである、実施形態15～実施形態19のいずれか1つの方法。

21. 前記イブジラスト及び前記リルゾールは、同時に投与される、実施形態15～実施形態20のいずれか1つの方法。

## 【0113】

20

22. 前記イブジラスト及び前記リルゾールは、連続して投与される、実施形態15～実施形態21のいずれか1つの方法。

23. 経口投与のための組成物であって、

- (a) イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、
- (b) リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩、及び
- (c) 任意に、医薬的に許容可能な賦形剤又は担体、を含む組成物。

## 【0114】

24. 前記組成物は、イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて、約100mgから約4000mgの量で含む、実施形態23の組成物。

25. 前記組成物は、リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて、約50mgから約4000mgの量で含む、実施形態23又は実施形態24の組成物。

30

## 【0115】

26. 前記組成物は、約100mgから約4000mgの量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び約50mgから約4000mgの量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を含む、実施形態23～実施形態25のいずれか1つの組成物。

## 【0116】

27. 前記イブジラスト及び前記リルゾールは、単一錠剤又は單一カプセル剤形である、実施形態23～実施形態26のいずれか1つの組成物。

28. 前記イブジラスト及び前記リルゾールは、液体剤形である、実施形態23～実施形態27のいずれか1つの組成物。

40

## 【0117】

29. 神経変性疾患又は神経障害と診断された患者を治療する方法であって、

- (a) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び
  - (b) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩
- を前記患者に投与することを含む、方法。

## 【0118】

30. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を経口投与する、実施形態29の方法。

- 31. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬

50

的に許容可能なその塩を錠剤又はカプセル剤で投与する、実施形態29又は実施形態30の方法。

**【0119】**

32. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を液体剤形で投与する、実施形態29又は実施形態30の方法。

33. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて約1000mg/日から約4000mg/日の量で投与する、実施形態29～実施形態32のいずれか1つの方法。

**【0120】**

34. 前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて患者に対して約1mg/kg/日から約1000mg/kg/日の量で投与する、実施形態29～実施形態32のいずれか1つの方法。 10

**【0121】**

35. 前記神経変性疾患又は神經障害は、神經系を損傷させる、実施形態29～実施形態32のいずれか1つの方法。

36. 前記神経変性疾患又は神經障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神經学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症及び/又はパーキンソン病の徵候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i ）症候群）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症（corticodentatinal degeneration）、ハラーフォルデン・シュバッツ病（H a l l e r v o r d e n - S p a t z ）、進行性家族性ミオクロース癲癇、姿勢・運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸及び他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット（G i l l e s d e l a T o u r e t t e s y n d r o m e ）、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症（O P C A ）脊髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症（F r i e d r e i c h ' s a t a x i a ）及び関連疾患）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー（S h y - D r a g e r ）症候群）、感覚の変化を伴わない筋力低下及び消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（A L S ）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニッヒ・ホフマン（W e r d n i g - H o f f m a n n ）病）、若年性脊髄性筋萎縮症（ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー（W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r ）病）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋力低下及び消耗と感覚の変化を伴う症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコー・マリー・トゥース（C h a r c o t - M a r i e - T o o t h ）病）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（D e f e r i n e - S o t t a s 病）又は種々の形態の慢性進行性ニューロパチー、進行性視力低下症候群、網膜色素変性症（r e t i n i t i s p i g m e n t o s a ）、又は遺伝性視神經萎縮症（レーベル病（L e b e r ' s d i s e a s e ））、パーキンソン病及び他の錐体外路障害、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i ）症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロテイン血症（p a r a p r o e i n e m i a ）を伴う運動性ニューロパチー、運動神経優位型末梢神経障害、オリーブ橋小脳萎縮症、A z o r e a n （マシャド・ジョセフ（M a c h a d o - J o s e p h ））病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性強直性半信マヒ（s p a s t i c p a r a p a r e s i s ）、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症（a r t h r o g r a p h y p o s i s m u l t i p l e x c o n g e n i t a l ）又は若年性進行性球麻痺（ファ 20

10

20

30

40

50

チオ・ロンド( Fazio - Londe )病)、乳児期( ウェルドニッヒ・ホフマン( Werdnig - Hoffmann )病)、小児期発病又は青年期( ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー( Wohlfahrt - Kugelberg - Welander )病)、家族性HTLV-1脊髄症、孤立性FSP又は複雑性FSP、スーパー・オキシドジスムター・ゼ欠損症ヘキソサミニダーゼA/B欠損症、アンドロゲン受容体突然変異( ケネディ症候群( Kennedy's syndrome ) )、ウイルス及びプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ( Creutzfeldt - Jakob )病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー( Gerstmann - Straussler - Scheinker )病、クールー、致死性家族性不眠症、アルパース病( Alpers' disease )、再発型でない1次性又は2次性進行形多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、前頭側頭型認知症、ウィルソン病( Wilson's disease )、進行性神経障害痛、脳卒中による虚血( ischaemia )、外相性脳損傷、又は、脊髄損傷である、実施形態29～実施形態35のいずれか1つの方法。  
10

#### 【0122】

37. 神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症( ALS )又は多発性硬化症である、実施形態29～実施形態36のいずれか1つの方法。

#### 【0123】

38. 神経変性疾患又は神経障害は、ALSである、実施形態29～実施形態37のいずれか1つの方法。  
20

39. 前記イブジラスト及び前記リルゾールを同時に投与する、実施形態29～実施形態38のいずれか1つの方法。

#### 【0124】

40. 前記イブジラスト及び前記リルゾールは、任意の順序で連続して投与される、実施形態29～実施形態38のいずれか1つの方法。

41. 虚血を起こしている患者の梗塞の体積( 血栓又は塞栓による局所循環の閉塞に起因する組織又は器官における壊死領域 )を減少させる方法であって、

( a ) 治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び  
30

( b ) 治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩

を前記患者に投与する段階を含み、治療された患者の梗塞体積は、对照群患者の梗塞体積に比べて減少する、方法。

#### 【0125】

42. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を経口投与する、実施形態41の方法。

43. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を錠剤又はカプセル剤形で投与する、実施形態41又は実施形態42の方法。

#### 【0126】

44. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を液体剤形で投与する、実施形態41又は実施形態42の方法。  
40

45. 前記イブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて約100mg/日から約4000mg/日の量で投与する、実施形態41～実施形態44のいずれか1つの方法。

#### 【0127】

46. 前記リルゾール又は医薬的に許容可能なその塩を、1回、2回、又は3回に分けて患者に対して約1mg/kg/日から約1000mg/kg/日の量で投与する、実施形態41～実施形態45のいずれか1つの方法。

#### 【0128】

47. 前記イブジラスト及び前記リルゾールは、単一剤形で同時に投与される、実施形  
50

態 4 1 ~ 実施形態 4 6 のいずれか 1 つの方法。

4 8 . 前記イブジラスト及び前記リルゾールは、別々の剤形として投与される、実施形態 4 1 ~ 実施形態 4 7 のいずれか 1 つの方法。

【 0 1 2 9 】

4 9 . 神経変性疾患の負の作用を軽減させる方法に使用するための、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩。

【 0 1 3 0 】

5 0 . 慢性神経変性疾患と診断された患者における疾患の進行を遅らせる方法に使用するための、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩。 10

【 0 1 3 1 】

5 1 . 神経変性疾患又は神経障害と診断された患者を治療する方法に使用するための、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩。

【 0 1 3 2 】

5 2 . 前記神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症及び / 又はパーキンソン病の徵候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i ）症候群）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症（c o r t i c o d e n t a t i n i g r a l d e g e n e r a t i o n ）、ハラーフォルデン・シュバッツ病（H a l l e r v o r d e n - S p a t z ）、進行性家族性ミオクローナス癲癇、姿勢・運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸及び他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット（G i l l e s d e l a T o u r e t t e s y n d r o m e ）、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症（O P C A ）脊髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症（F r i e d r e i c h ' s a t a x i a ）及び関連疾患）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー（S h y - D r a g e r ）症候群）、感覚の変化を伴わない筋力低下及び消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（A L S ）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニッヒ・ホフマン（W e r d n i g - H o f f m a n n ）病）、若年性脊髄性筋萎縮症（ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー（W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r ）病）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋力低下及び消耗と感覚の変化を伴う症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコー・マリー・トゥース（C h a r c o t - M a r i e - T o o t h ）病）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（D e f e r i n e - S o t t a s 病）又は種々の形態の慢性進行性ニューロパチー、進行性視力低下症候群、網膜色素変性症（r e t i n i t i s p i g m e n t o s a ）、又は遺伝性視神經萎縮症（レーベル病（L e b e r ' s d i s e a s e ））、パーキンソン病及び他の錐体外路障害、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i ）症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロテイン血症（p a r a p r o e i n e m i a ）を伴う運動性ニューロパチー、運動神経優位型末梢神経障害、オリーブ橋小脳萎縮症、A z o r e a n （マシャド・ジョセフ（M a c h a d o - J o s e p h ））病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性強直性半信マヒ（s p a s t i c p a r a p a r e s i s ）、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症（a r t h r o g r y 40

30

40

50

posis multiplex congenital) 又は若年性進行性球麻痺(ファチオ・ロンド(Fazio-Londe)病)、乳児期(ウェルドニッヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病)、小児期発病又は青年期(ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー(Wohlfahrt-Kugelberg-Welander)病)、家族性HTLV-1脊髄症、孤立性FSP又は複雑性FSP、スーパーオキシドグリムターゼ欠損症ヘキソサミニダーゼA/B欠損症、アンドロゲン受容体突然変異(ケネディ症候群(Kennedy's syndrome))、ウイルス及びプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ(Creutzfeldt-Jakob)病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー(Gerstmann-Straussler-Scheinker)病、クールー、致死性家族性不眠症、アルパース病(Alper's disease)、再発型でない1次性又は2次性進行形多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、前頭側頭型認知症、ウィルソン病(Wilson's disease)、進行性神経障害痛、脳卒中による虚血(ischemia)、外相性脳損傷、又は、脊髄損傷である、実施形態49～実施形態51のいずれか1つの、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩。  
10

## 【0133】

53. 前記神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)又は多発性硬化症である、実施形態49～実施形態52のいずれか1つの、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩。  
20

## 【0134】

54. 前記神経変性疾患又は神経障害は、ALSである、実施形態49～実施形態53のいずれか1つの、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩。

## 【0135】

55. 虚血を起こしている患者の梗塞の体積(血栓又は塞栓による局所循環の閉塞に起因する組織又は器官における壊死領域)を減少させる方法に使用するための、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩。  
30

## 【0136】

56. 神経変性疾患の負の作用を軽減させるための医薬の製造において、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩の使用。

## 【0137】

57. 慢性神経変性疾患と診断された患者における疾患の進行を遅らせるための医薬の製造において、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩の使用。

## 【0138】

58. 神経変性疾患又は神経障害と診断された患者を治療するための医薬の製造において、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩の使用。  
40

## 【0139】

59. 前記神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病(葉性萎縮)、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症及び/又はパーキンソン病の徵候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上麻痺(スティール・リチャードソン・オルゼウスキー(Steelle-Richardson-Olszewski)症候群)、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症(corticodentatinigral degeneration)、ハラーフォルデン・シュバッツ病(Hallervorden-Spa  
50

t z )、進行性家族性ミオクローヌス癲癇、姿勢・運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸及び他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット（G i l l e s d e l a T o u r e t t e s y n d r o m e ）、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症（O P C A ）脊髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症（F r i e d r e i c h ' s a t a x i a ）及び関連疾患）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー（S h y - D r a g e r ）症候群）、感覚の変化を伴わない筋力低下及び消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（A L S ）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニッヒ・ホフマン（W e r d n i g - H o f f m a n n ）病）、若年性脊髄性筋萎縮症（ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー（W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r ）病）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋力低下及び消耗と感覚の変化を伴う症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコー・マリー・トウース（C h a r c o t - M a r i e - T o o t h ）病）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（D e f e r i n e - S o t t a s 病）又は種々の形態の慢性進行性ニューロパチー、進行性視力低下症候群、網膜色素変性症（r e t i n i t i s p i g m e n t o s a ）、又は遺伝性視神經萎縮症（レーベル病（L e b e r ' s d i s e a s e ））、パーキンソン病及び他の錐体外路障害、進行性核上麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー（S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i ）症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロテイン血症（p a r a p r o e i n e m i a ）を伴う運動性ニューロパチー、運動神経優位型末梢神経障害、オリーブ橋小脳萎縮症、A z o r e a n （マシャド・ジョセフ（M a c h a d o - J o s e p h ））病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性強直性半信マヒ（s p a s t i c p a r a p a r e s i s ）、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症（a r t h r o g r a p h y p o s i s m u l i p l e x c o n g e n i t a l ）又は若年性進行性球麻痺（ファチオ・ロンド（F a z i o - L o n d e ）病）、乳児期（ウェルドニッヒ・ホフマン（W e r d n i g - H o f f m a n n ）病）、小児期発病又は青年期（ウォルファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー（W o h l f a r t - K u g e l b e r g - W e l a n d e r ）病）、家族性H T L V - 1脊髄症、孤立性F S P 又は複雑性F S P 、スーパー・オキシドジスムターゼ欠損症ヘキソサミニダーゼA / B 欠損症、アンドロゲン受容体突然変異（ケネディ症候群（K e n n e d y ' s s y n d r o m e ））、ウイルス及びプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ（C r e u t z f e l d t - J a k o b ）病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー（G e r s t m a n n - S t r a u s s l e r - S c h e i n k e r ）病、クールー、致死性家族性不眠症、アルパース病（A l p e r ' s d i s e a s e ）、再発型でない1次性又は2次性進行形多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、前頭側頭型認知症、ウィルソン病（W i l l s o n ' s d i s e a s e ）、進行性神経障害痛、脳卒中による虚血（i s c h e m i a ）、外相性脳損傷、又は、脊髄損傷である、実施形態5 6 ~ 実施形態5 8 のいずれか1つの使用。

## 【0 1 4 0】

6 0 . 前記神経変性疾患又は神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S ）又は多発性硬化症である、実施形態5 6 ~ 実施形態5 9 のいずれか1つの使用。

## 【0 1 4 1】

6 1 . 前記神経変性疾患又は神経障害は、A L S である、実施形態5 6 ~ 実施形態6 0 のいずれか1つの使用。

6 2 . 虚血を起こしている患者の梗塞の体積（血栓又は塞栓による局所循環の閉塞に起

10

20

30

40

50

因する組織又は器官における壊死領域)を減少させる方法に使用するための医薬の製造において、治療有効量のイブジラスト又は医薬的に許容可能なその塩、及び治療有効量のリルゾール又は医薬的に許容可能なその塩の使用。

#### 【0142】

特定の実施形態を示して開示したが、添付の請求の範囲に規定されるような広い態様の技術から逸脱することなく、当業者には変更及び修正ができることを理解されたい。

本明細書で例示的に説明される実施形態は、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素又は制限のない場合に適合するように実施されてもよい。従って、例えば、「含む( *comprising* )」、「含む( *including* )」、「含有する( *containing* )」等の用語は、制限なく広く解釈され得る。また、本明細書で使用された用語及び表現は、制限するものではなく説明の用語として使用されており、図示して説明された特徴又はその一部の等価物を排除するような用語及び表現の使用に対する意図はなく、請求された技術の範囲内で様々な変更が可能であることが認められる。10

#### 【0143】

本開示は、本明細書に記述された特定の実施形態によって限定されるものではない。当業者には、明らかであるように、多くの修正及び変更がその思想及び範囲を逸脱することなく行うことができる。本開示に列挙されたものに加え、本発明の範囲内にある機能的に等価な方法及び組成物は、上述の記載から当業者に明らかであろう。このような修正及び変形は、添付する特許請求の範囲に含まれることが意図される。本開示は、添付する特許請求の範囲及びそのような特許請求の範囲が権利を与える均等物の全範囲によってのみ制限されるべきである。本開示は、特定の方法、試薬、化合物、組成物、又は生物学的システムに制限されず、当然変化し得ることが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、限定を意図するものではないことも理解されたい。20

#### 【0144】

当業者には理解されるように、任意の目的及び全ての目的のために、特に叙述した説明を提供する観点から、本明細書に開示された任意及び全ての範囲は、その可能な全ての下位範囲及びその下位範囲の組み合わせを含む。例えば、本明細書に開示された異性体比を記載する範囲は、それらの比率の任意及び全ての可能な下位範囲を含む。列挙された範囲は、十分に記述され、同じ範囲を少なくとも2分の1, 3分の1, 5分の1, 10分の1などに細分化され得ることが容易に認識できる。非限定的な例として、本明細書で説明する各範囲は、下位3分の1、中間3分の1、及び上位3分の1などに容易に分類され得る。また、当業者であれば理解できるように、「~まで」、「少なくとも」、「より大きい」、「未満」等のような全ての言葉は、列挙された数字を含み、続いて言及したように下位範囲に分類され得る。最後に、当業者には理解されるように、範囲は各個別の要素を含む。30

#### 【0145】

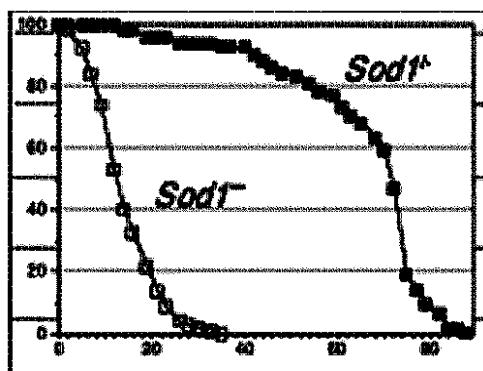
本明細書に言及された全ての刊行物、特許出願、発行された特許及びその他の文献は、各個別の刊行物、特許出願、発行された特許又はその他の文献が具体的及び個別的に表示されたように、その全体が参考として引用される。参考文献に収録された内容に含まれた定義は、本明細書における定義と矛盾する範囲で排除される。40

#### 【0146】

他の実施形態は、添付の特許請求の範囲に記載される。

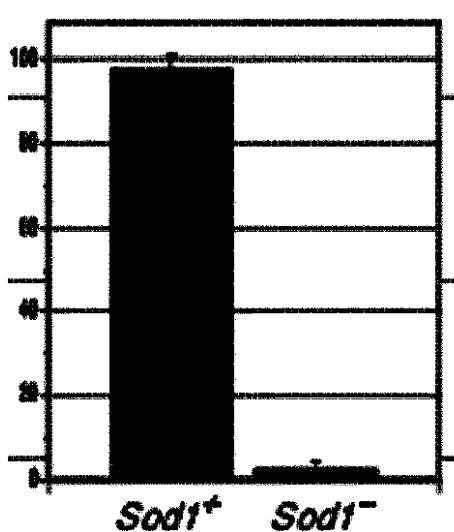
【図1】

FIG. 1



【図2】

FIG. 2



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 9/20 (2006.01) A 6 1 K 9/20  
A 6 1 K 9/48 (2006.01) A 6 1 K 9/48  
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08

(72)発明者 松田 和子  
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ ホヤ ジラード アベニュー 7 5 1 4  
ナンバー 1 1 5 2

(72)発明者 岩城 裕一  
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ ホヤ ウエスト ミルランズ ドライブ  
1 1 1 0

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 特表2 0 1 0 - 5 3 3 1 9 3 ( J P , A )  
特表2 0 0 3 - 5 2 2 1 2 1 ( J P , A )  
Neuropharmacology, 2004, Vol.46, No.3, pp.404-411  
J. Neurol. Sci., 2005, Vol.233, No.1-2, pp.113-115  
Cell. Mol. Life Sci., 2013, Vol.70, No.24, pp.4729-4745  
Eur. J. Pharmacol., 2013, Vol.698, No.1-3, pp.6-18  
Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., 2010, Vol.460, No.2, pp.525-542

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7  
A 6 1 K 3 1 / 4 2 8  
A 6 1 P 2 1 / 0 2  
A 6 1 P 2 5 / 2 8  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )