

【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】令和 1 年 12 月 12 日 (2019.12.12)

【公表番号】特表 2018-531965 (P2018-531965A)

【公表日】平成 30 年 11 月 1 日 (2018.11.1)

【年通号数】公開・登録公報 2018-042

【出願番号】特願 2018-521617 (P2018-521617)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/56	(2017.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/59	(2017.01)
A 6 1 P	17/18	(2006.01)
A 6 1 P	39/06	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 K	31/195	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/355	(2006.01)
A 6 1 K	31/05	(2006.01)
A 6 1 K	31/201	(2006.01)
A 6 1 K	31/4188	(2006.01)
A 6 1 K	31/122	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	38/47	(2006.01)
A 6 1 K	38/46	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	47/56	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 K	47/59	
A 6 1 P	17/18	
A 6 1 P	39/06	
A 6 1 K	38/22	

A 6 1 K 38/43
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 31/198
 A 6 1 K 31/192
 A 6 1 K 31/195
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/355
 A 6 1 K 31/05
 A 6 1 K 31/201
 A 6 1 K 31/4188
 A 6 1 K 31/122
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 9/107
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 38/47
 A 6 1 K 38/46

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月30日(2019.10.30)

【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】

それを必要とするヒトにおける白質ジストロフィーを処置するための、1 種または複数種の治療剤にコンジュゲートされたまたはそれと複合体化された第 4 ～ 10 世代ポリ（アミドアミン）（P A M A M）ヒドロキシル - 末端デンドリマーを含む薬学的に許容される組成物であって、

前記治療剤が、極長鎖脂肪酸産生を防止もしくは低減する薬剤、ペルオキシソーム増殖を促進する薬剤、極長鎖脂肪酸除去を促進する薬剤、A B C D 2 発現を増加させる薬剤、酸化還元恒常性および／もしくはミトコンドリア呼吸を改善する薬剤、生体エネルギー不全を低減もしくは反転させる薬剤、軸索変性もしくは関連した自発運動能力障害を低減または反転させる薬剤、またはその組合せであり、

前記薬学的に許容される組成物が、前記ヒトに全身的に投与されることを特徴とする、薬学的に許容される組成物。

【請求項 2】

前記白質ジストロフィーが、ミエリン塩基性タンパク質の欠損症を伴う 1 8 q 症候群、急性散在性脳脊髄炎（A D E M）、急性散在性白質脳炎、急性出血性白質脳症、X 連鎖副腎白質ジストロフィー（A L D）、副腎脊髄ニューロパチー（A M N）、アイカルディ - グティエール症候群、アレキサンダー病、成人発症型常染色体優性白質ジストロフィー（A D L D）、神経軸索スフェロイドを伴う常染色体優性びまん性白質脳症（H D L S）、常染色体優性遅発性白質脳症、びまん性 C N S ミエリン形成不全を伴う小児期運動失調（C A C H）、カナバン病、皮質下梗塞および白質脳症を伴う大脳常染色体優性脳動脈症（C A D A S I L）、脳腱黄色腫症（C T X）、白質脳症を伴う頭蓋骨幹端異形成、R N A S E T 2 を伴う嚢胞性白質脳症、臨床症状を伴わない広範性大脳白質異常、小脳性運動失

調および認知症として顕在化する家族性成人発症型白質ジストロフィー、成人発症型認知症および異常性糖脂質貯蔵を伴う家族性白質ジストロフィー、グロバイド細胞白質ジストロフィー、遺伝性成人発症型白質ジストロフィー疑似慢性進行性多発性硬化症、脳幹神経節および小脳の萎縮を伴うミエリン形成不全（HABC）、ミエリン形成不全、低ゴナドトロピン症、性腺機能低下症および歯数不足症、白質ジストロフィーを伴う脂肪膜性骨異形成症、異染性白質ジストロフィー（MLD）、皮質下嚢胞を伴う巨脳白質ジストロフィー（MLC）、軸索スフェロイドを伴う神経軸索白質脳症、新生児副腎白質ジストロフィー（NALD）、大脳白質異常を伴うオキュロデントデジタル異形成、色素グリアを伴う正染性白質ジストロフィー、卵巣白質ジストロフィー症候群、ペリツェウス・メルツバッハ病、レフサム病、シェーグレン・ラルソン症候群、スダン好性白質ジストロフィー、Van der Knaap症候群、消失性白質疾患（VWM）またはびまん性中枢神経系ミエリン形成不全を伴う小児期運動失調（CACH）、X連鎖副腎白質ジストロフィー（X-ALD）、新生児副腎白質ジストロフィー、幼児レフサム病、ツェルウェーガースペクトラム障害、脳幹および脊髄の関与ならびにラクテート上昇を伴う白質脳症（LBSL）、ならびにDARS2白質脳症からなる群から選択される、請求項1に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項3】

前記白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー（ALD）、異染性白質ジストロフィー（MLD）、クラッペ病、ならびに脳幹および脊髄の関与ならびにラクテート上昇を伴う白質脳症（LBSL）、ならびにDARS2白質脳症からなる群から選択される、請求項1に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項4】

前記ヒトがおよそ出生時から約18歳の間の幼児または小児である、請求項1から3のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項5】

前記デンドリマーが、1種または複数種の治療剤とコンジュゲートされている、請求項1から4のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項6】

前記PAMAMデンドリマーが第6世代PAMAMデンドリマーである、請求項1から5のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項7】

治療剤にコンジュゲートされた前記デンドリマーが、前記ヒトにおける白質ジストロフィーの1つまたは複数の症状を軽減するのに有効な量で存在する、請求項1から6のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項8】

治療剤にコンジュゲートされた前記デンドリマーが、長鎖脂肪酸産生を低減または防止する、ペルオキシソーム増殖、極長鎖脂肪酸除去、運動機能、ABCD2発現、ペルオキシソーム障害もしくは白質ジストロフィーにおいて突然変異したもしくは欠損の酵素を促進、増加、または改善する、およびその組合せの有効な量で存在する、請求項1から7のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項9】

前記治療剤が補酵素Q10である、請求項1から8のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項10】

前記治療剤がクレマスチンである、請求項1から8のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項11】

前記抗炎症剤がVBP15である、請求項1に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項12】

前記治療剤が、ペルオキシソーム障害もしくは白質ジストロフィーにおいて突然変異し

たもしくは欠損の機能的酵素または前記酵素をコード化する核酸である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 3】

前記酵素が、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C)、アスパルトアシラーゼ (A S P A) またはアリアルスルファターゼ A (A R S A) である、請求項 1 2 に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 4】

前記治療剤が、甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモン類似体である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 5】

前記甲状腺ホルモンが、天然もしくは合成トリヨードチロニン (T 3)、そのプロホルモンのチロキシン (T 4)、またはその混合物である、請求項 1 4 に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 6】

前記甲状腺ホルモン類似体が、ソベチロムである、請求項 1 4 に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 7】

前記治療剤が、極長鎖脂肪酸産生を防止または低減する、ペルオキシソーム増殖を促進する、極長鎖脂肪酸除去を促進する、またはその組合せである薬剤である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 8】

前記薬剤が、4 - フェニルブチレートである、請求項 1 7 に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 9】

前記治療剤が、A B C D 2 発現を増加させる薬剤である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 2 0】

前記薬剤が、ベンザフィブレートである、請求項 1 9 に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 2 1】

前記治療剤がエルカ酸である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 2 2】

前記治療剤がピオグリタゾンである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 2 3】

前記治療剤が、酸化還元恒常性および / またはミトコンドリア呼吸を改善し、生体エネルギー不全、軸索変性および / または関連した自発運動能力障害を低減または反転させる薬剤、またはその組合せである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記治療剤が、レスベラトロールである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 2 5】

前記デンドリマーが、治療剤、予防剤および診断剤からなる群から選択される第 2 の薬剤にさらにコンジュゲートされている、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 2 6】

前記第 2 の薬剤が、治療剤である、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 2 7】

前記デンドリマーが、抗炎症剤または抗酸化剤と、さらに複合体化しているか、共有結合しているか、またはそれらを分子内に分散もしくは封入させている、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 2 8】

前記デンドリマーが、ニューロン特異的クラス III ベータチューブリン (TUJ - 1) 陽性脊髄ニューロンを局在化および標的化するための治療活性薬剤と、コンジュゲートしているか、または複合体化している、請求項 1 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

デンドリマーコンジュゲートまたは複合体が、懸濁液、エマルジョンまたは溶液中に製剤化される、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の薬学的に許容される組成物。

【請求項 3 0】

前記薬学的に許容される組成物が、隔日、3 日毎、4 日毎、毎週、隔週、毎月、および隔月からなる群から選択される期間で前記ヒトに投与されることを特徴とする、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

それを必要とするヒトにおける白質ジストロフィーを診断またはモニタリングするための、診断剤と、複合体化した、共有結合した、またはそれらが分子内に分散もしくは封入されたデンドリマーを含む組成物であって、前記組成物が、前記ヒトに投与され、次いで前記組成物の投与後に前記診断剤の位置が検出されることを特徴とする、薬学的に許容される組成物。

【請求項 3 2】

前記組成物が、それを必要とするヒトに投与される場合、白質における脊髄ニューロンよりも灰白質における脊髄ニューロンにおいてより高い濃度を生成するのに有効な量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記組成物が、それを必要とするヒトに投与される場合、非損傷ニューロンにおけるよりも損傷ニューロンにおいてより高い濃度を生成するのに有効な量で投与されることを特徴とする、請求項 3 2 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 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 6】

組成物は、神経細胞を遮断する、髄鞘の成長または維持に影響を及ぼすペルオキシソーム障害、ならびに白質ジストロフィー、例えば副腎白質ジストロフィー (ALD) (X連鎖 ALD を含める)、異染性白質ジストロフィー (MLD)、クラッペ病 (グロボイド白質ジストロフィー)、ならびに脳幹および脊髄の関与およびラクテート上昇を伴う白質脳症 (LBSL) / DARS 2 白質脳症の処置における使用に適切である。一部の実施形態では、治療剤にコンジュゲートされたデンドリマーは、酸化ストレス、神経炎症、長鎖脂肪酸産生、運動機能の喪失またはその組合せを低減、防止またはそれ以外の方式で軽減する；ペルオキシソーム増殖、極長鎖脂肪酸除去、運動機能、ABCD 2 発現、ペルオキシソーム障害もしくは白質ジストロフィーにおける突然変異酵素もしくは酵素欠損またはその組合せを促進、増加または改善するのに有効な量における単位投与量である。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

それを必要とする対象におけるペルオキシソーム障害を処置するための方法であって、前記障害の処置または診断のための治療、予防または診断剤と、複合体化した、共有結合

した、またはそれらが分子内に分散もしくは封入されたデンドリマーを含む薬学的に許容される組成物を前記対象に全身的に投与することを含む方法。

(項目2)

前記ペルオキシソーム障害がペルオキシソーム新生障害である、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記ペルオキシソーム障害が、神経細胞を遮断する、髄鞘の成長または維持への作用を含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記ペルオキシソーム障害が白質ジストロフィーである、項目1に記載の方法。

(項目5)

それを必要とする対象における白質ジストロフィーを処置する方法であって、前記障害の処置または診断のための治療、予防または診断剤にコンジュゲートされたまたはそれと複合体化されたデンドリマーを含む薬学的に許容される組成物を前記対象に全身的に投与することを含む方法。

(項目6)

前記白質ジストロフィーが、ミエリン塩基性タンパク質の欠損症を伴う18q症候群、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、急性散在性白質脳炎、急性出血性白質脳症、X連鎖副腎白質ジストロフィー(ALD)、副腎脊髄ニューロパチー(AMN)、アイカルディ-グティエール症候群、アレキサンダー病、成人発症型常染色体優性白質ジストロフィー(ADLD)、神経軸索スフェロイドを伴う常染色体優性びまん性白質脳症(HDLS)、常染色体優性遅発性白質脳症、びまん性CNSミエリン形成不全を伴う小児期運動失調(CACHまたは消失性白質疾患)、カナバン病、皮質下梗塞および白質脳症を伴う大脳常染色体優性脳動脈症(CADASIL)、脳腱黄色腫症(CTX)、白質脳症を伴う頭蓋骨幹端異形成、RNASET2を伴う嚢胞性白質脳症、臨床症状を伴わない広範性大脳白質異常、小脳性運動失調および認知症として顕在化する家族性成人発症型白質ジストロフィー、成人発症型認知症および異常性糖脂質貯蔵を伴う家族性白質ジストロフィー、グロバイド細胞白質ジストロフィー(クラッペ病)、遺伝性成人発症型白質ジストロフィー疑似慢性進行性多発性硬化症、脳幹神経節および小脳の萎縮を伴うミエリン形成不全(HABC)、ミエリン形成不全、低ゴナドトロピン症、性腺機能低下症および歯数不足症(4H症候群)、白質ジストロフィーを伴う脂肪膜性骨異形成症(那須病)、異染性白質ジストロフィー(MLD)、皮質下嚢胞を伴う巨脳白質ジストロフィー(MLC)、軸索スフェロイドを伴う神経軸索白質脳症(スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症-HDLS)、新生児副腎白質ジストロフィー(NALD)、大脳白質異常を伴うオキュロデントデジタル異形成、色素グリアを伴う正染性白質ジストロフィー、卵巣白質ジストロフィー症候群、ベリツェウス・メルツパッハ病(X連鎖痙攣性対麻痺)、レフサム病、シェーグレン-ラルソン症候群、スダン好性白質ジストロフィー、Van der Knaap症候群(皮質下嚢胞またはMLCを伴う空胞化白質ジストロフィー)、消失性白質疾患(VWM)またはびまん性中枢神経系ミエリン形成不全を伴う小児期運動失調(CACH)、X連鎖副腎白質ジストロフィー(X-ALD)、ならびにツェルウェーガー症候群、新生児副腎白質ジストロフィー、幼児レフサム病を含めたツェルウェーガースペクトラム障害、脳幹および脊髄の関与ならびにラクテート上昇を伴う白質脳症(LBSL)、ならびにDARS2白質脳症からなる群から選択される、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー(ALD)(X連鎖性ALDを含める)、異染性白質ジストロフィー(MLD)、クラッペ病(グロバイド白質ジストロフィー)、ならびに脳幹および脊髄の関与ならびにラクテート上昇を伴う白質脳症(LBSL)/DARS2白質脳症からなる群から選択される、項目5に記載の方法。

(項目8)

前記対象がおよそ出生時から約18歳の間の幼児または小児である、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記デンドリマーが、少なくとも 1 種の治療剤と、複合体化した、共有結合した、またはそれらが分子内に分散もしくは封入された第 4 ~ 10 世代ポリ (アミドアミン) (P A M A M) ヒドロキシル - 末端デンドリマーである、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記 P A M A M デンドリマーが第 6 世代 P A M A M デンドリマーである、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

治療剤にコンジュゲートされたまたはそれと複合体化された前記デンドリマーが、前記対象における前記ペルオキシソーム障害または白質ジストロフィーの 1 つまたは複数の症状を軽減するのに有効な量における単位投与量である、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

治療剤にコンジュゲートされた前記デンドリマーが、酸化ストレス、神経炎症、長鎖脂肪酸産生、運動機能の喪失またはその組合せを低減、防止またはそれ以外の方式で軽減する；ペルオキシソーム増殖、極長鎖脂肪酸除去、運動機能、A B C D 2 発現、ペルオキシソーム障害もしくは白質ジストロフィーにおいて突然変異したもしくは欠損の酵素、またはその組合せを促進、増加、または改善する；およびその組合せの有効な量における単位投与量である、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記治療剤が抗炎症剤または抗酸化剤である、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記治療剤が、ステロイド性抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤および金化合物抗炎症剤からなる群から選択される、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記抗炎症剤が V B P 15 である、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記治療剤が、ペルオキシソーム障害もしくは白質ジストロフィーにおいて突然変異したもしくは欠損の酵素の野生型コピーまたは前記酵素をコード化する核酸である、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記酵素が、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C)、アスパルトアシラーゼ (A S P A) またはアリアルスルファターゼ A (A R S A) である、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記治療剤が、甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモン類似体である、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記甲状腺ホルモンが、天然もしくは合成トリヨードチロニン (T 3)、そのプロホルモンのチロキシン (T 4)、またはその混合物である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記甲状腺ホルモン類似体が、ソベチロムである、項目 18 に記載の方法。

(項目 21)

前記治療剤が、極長鎖脂肪酸産生を防止または低減する、ペルオキシソーム増殖を促進する、極長鎖脂肪酸除去を促進する、またはその組合せである薬剤である、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記薬剤が、4 - フェニルブチレートである、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記治療剤が、A B C D 2 発現を増加させる薬剤である、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記薬剤が、ベンザフィブレートである、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記治療剤が、神経炎症を低減する、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記治療剤が、N - アセチルシステイン、ピオグリタゾンまたはビタミン E である、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記治療剤が、酸化還元恒常性および / またはミトコンドリア呼吸を改善し、生体エネルギー不全、軸索変性および / または関連した自発運動能力障害を低減または反転させる、またはその組合せである、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記治療剤が、レスベラトロールである、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記デンドリマーが、第 1 の治療剤、ならびに治療剤、予防剤および診断剤からなる群から選択される第 2 の薬剤にコンジュゲートされている、項目 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記デンドリマーが、2 種の治療剤にコンジュゲートされている、項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記デンドリマーが、抗炎症剤または抗酸化剤ならびに N - アセチルシステイン、4 - フェニルブチレート、ベンザフィブレート、甲状腺ホルモン (T 3)、ソベチロム、ピオグリタゾン、レスベラトロール、V B P 1 5、ビタミン E、エルカ酸、ビオチン、補酵素 Q 1 0、クレマスチン、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C) およびアリアルスルファターゼ A (A R S A) からなる群から選択される薬剤と、複合体化しているか、共有結合しているか、またはそれらを分子内に分散もしくは封入させている、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記デンドリマーが、ニューロン特異的クラス I I I ベータチューブリン (T U J - 1) 陽性脊髄ニューロンを局在化および標的化するための治療活性薬剤と、複合体化しているか、共有結合しているか、またはそれらを分子内に分散もしくは封入させている、項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

デンドリマー治療剤が、ペルオキシソーム障害または白質ジストロフィーを有する個体に投与される、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 4)

デンドリマーコンジュゲートまたは複合体が、懸濁液、エマルジョンまたは溶液中に製剤化される、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記組成物が、隔日、3 日毎、4 日毎、毎週、隔週、毎月、および隔月からなる群から選択される期間で前記対象に投与される、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

脊髄ニューロン損傷の存在、位置または程度を検出する方法であって、診断剤と、複合体化した、共有結合した、またはそれらが分子内に分散もしくは封入されたデンドリマーを、それを必要とする対象に投与すること、次いで脊髄における前記診断剤の位置を検出することを含む、方法。

(項目 3 7)

前記検出が、ペルオキシソーム障害または白質ジストロフィーの診断を容易にする、項目 36 に記載の方法。

(項目 38)

脊髄ニューロン損傷の進行または脊髄ニューロン損傷の処置のための治療剤の効力をモニタリングする方法であって、診断剤と、複合体化した、共有結合した、またはそれらが分子内に分散もしくは封入されたデンドリマーを、それを必要とする対象に投与すること、次いで、第 1 の時点で脊髄における前記診断剤の位置を検出すること、前記診断剤コンジュゲートと、複合体化した、共有結合した、またはそれらが分子内に分散もしくは封入された前記デンドリマーを前記対象に投与すること、次いで、第 2 の時点で脊髄における前記コンジュゲートの位置を検出すること、ならびに前記第 1 および第 2 の時点からの検出結果を比較することで、前記損傷が悪化したか、改善したか、または依然として同じであるかを決定することを含む方法。

(項目 39)

項目 1 から 38 のいずれかに記載の方法における使用のためのデンドリマー組成物。

(項目 40)

白質における脊髄ニューロンよりも灰白質における脊髄ニューロンにおいてより高い濃度を生成する、項目 39 に記載のデンドリマー組成物。

(項目 41)

非損傷ニューロンにおけるよりも損傷ニューロンにおいてより高い濃度を生成する、項目 39 または 40 に記載のデンドリマー組成物。

(項目 42)

酸化ストレス、神経炎症、長鎖脂肪酸産生、運動機能の喪失またはその組合せを低減、防止またはそれ以外の方式で軽減する；ペルオキシソーム増殖、極長鎖脂肪酸除去、運動機能、A B C D 2 の発現、ペルオキシソーム障害もしくは白質ジストロフィーにおいて突然変異したもしくは欠損の酵素の野生型コピーの発現、またはその任意の組合せを促進、増加または改善する治療剤と、複合体化した、共有結合した、またはそれらが分子内に分散もしくは封入されたデンドリマーを含むデンドリマー組成物。

(項目 43)

前記治療剤が、抗炎症剤または抗酸化剤である、項目 42 に記載の組成物。

(項目 44)

前記治療剤が、ステロイド性抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、および金化合物抗炎症剤からなる群から選択される、項目 43 に記載の組成物。

(項目 45)

前記抗炎症剤が、V B P 15 である、項目 44 に記載の組成物。

(項目 46)

前記治療剤が、ペルオキシソーム障害または白質ジストロフィーにおいて突然変異したもしくは欠損の酵素の野生型コピー、または前記酵素をコード化する核酸である、項目 42 に記載の組成物。

(項目 47)

前記酵素が、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C) またはアリアルスルファターゼ A (A R S A) である、項目 46 に記載の組成物。

(項目 48)

前記治療剤が、甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモン類似体である、項目 42 に記載の組成物。

(項目 49)

前記甲状腺ホルモンが、天然または合成トリヨードチロニン (T 3)、そのプロホルモンのチロキシン (T 4)、またはその混合物である、項目 48 に記載の組成物。

(項目 50)

前記甲状腺ホルモン類似体が、ソベチロムである、項目 49 に記載の組成物。

(項目 51)

前記治療剤が、長鎖脂肪酸産生を防止もしくは低減する、ペルオキシソーム増殖を促進する、極長鎖脂肪酸除去を促進する、またはその組合せである薬剤である、項目４２に記載の組成物。

(項目５２)

前記薬剤が、４－フェニルブチレートである、項目５１に記載の組成物。

(項目５３)

前記治療剤が、ＡＢＣＤ２発現を増加させる薬剤である、項目４２に記載の組成物。

(項目５４)

前記薬剤が、ベンザフィブレートである、項目５３に記載の組成物。

(項目５５)

前記治療剤が、神経炎症を低減する、項目４２に記載の組成物。

(項目５６)

前記治療剤が、ピオグリタゾンまたはビタミンＥである、項目５５に記載の組成物。

(項目５７)

前記治療剤が、酸化還元恒常性および／もしくはミトコンドリア呼吸を改善する、生体エネルギー不全、軸索変性および／もしくは関連した自発運動能力障害を低減もしくは反転させる、またはその組合せである、項目４２に記載の組成物。

(項目５８)

前記治療剤が、レスベラトロールである、項目５７に記載の組成物。

(項目５９)

前記デンドリマーが、第４～６世代ポリ(アミドアミン)(PAMAM)ヒドロキシル末端デンドリマーである、項目４２から５８のいずれか一項に記載の組成物。

(項目６０)

前記PAMAMデンドリマーが第６世代PAMAMデンドリマーである、項目５９に記載の組成物。