

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-501458
(P2025-501458A)

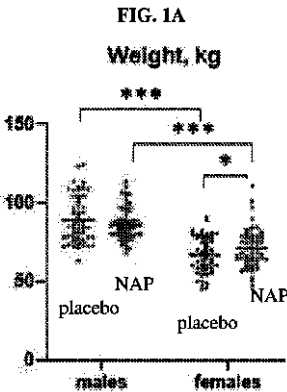
(43)公表日 令和7年1月22日(2025.1.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/08 (2019.01)	A 6 1 K	38/08	Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 8 5
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 H 0 4 5
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全44頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-533944(P2024-533944)	(71)出願人	507253749	最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和4年12月13日(2022.12.13)		ラモット アット テル アビブ ユニバー		
(85)翻訳文提出日	令和6年6月25日(2024.6.25)		シティ, リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/IL2022/051314		イスラエル国、6 1 3 9 2 0 1 テル ア		
(87)国際公開番号	WO2023/112025		ビブ、ラマト アビブ、ピーオーボックス		
(87)国際公開日	令和5年6月22日(2023.6.22)		3 9 2 9 6		
(31)優先権主張番号	63/289,174	(74)代理人	100114775		
(32)優先日	令和3年12月14日(2021.12.14)		弁理士 高岡 亮一		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100121511		
(31)優先権主張番号	63/306,146		弁理士 小田 直		
(32)優先日	令和4年2月3日(2022.2.3)	(74)代理人	100202751		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 岩堀 明代		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100208580		
	最終頁に続く		弁理士 三好 玲奈		
		(74)代理人	100191086		

(54)【発明の名称】 疾患の性特異的治療のためのN A P

(57)【要約】

本発明は、進行性核上性麻痺（Progressive Supranuclear Palsy、P S P）、統合失調症、健忘性軽度認知障害（amnesic Mild Cognitive Impairment、a M C I）、アルツハイマー病、及び自閉症などの作用依存性神経保護タンパク質（Activity-Dependent Neuroprotective Protein、A D N P）、及び／又は細胞骨格の異常な機能性に関連する疾患の性特異的治療及び用量滴定のための方法を提供する。これらの疾患における治療、例えば、用量及び／又はレジメンは、性別によって異なり、所望の効果をj得るために適合されなければならない。具体的には、P S Pに罹患している女性、又は統合失調症若しくはa M C Iに罹患している男性の治療における、ダブネチド（davunetide）の使用が、提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミノ酸配列 N A P V S I P Q（配列番号 1、N A P ペプチド）を含むペプチドと、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物であって、被験者における作用依存性神経保護タンパク質（Activity-Dependent Neuroprotective Protein、A D N P）の異常な機能性に関連する疾患又は障害の発症を、性特異的に治療又は抑制するのに使用するための、医薬組成物。

【請求項 2】

前記疾患又は前記障害が、タウオパチー、神経変性疾患、神経発生的疾患又は精神疾患から選択される、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 3】

前記疾患又は前記障害が、進行性核上性麻痺（Progressive Supranuclear Palsy、P S P）、統合失調症、健忘性軽度認知障害（amnesic Mild Cognitive Impairment、a M C I）、アルツハイマー病、A D N P 症候群、自閉症及び筋疾患から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4】

前記疾患が、進行性核上性麻痺（P S P）であり、前記使用が、女性被験者における P S P の発症を治療又は抑制することを含む、請求項 3 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 5】

前記 P S P の発症を治療又は予防することが、脳室のサイズの増加を予防又は抑制することを含む、請求項 4 に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 6】

前記治療が、P S P に関連する以下の症状：行動、延髄脳神経核障害、構音障害、眼球運動、四肢運動及び歩行、シュワブ・イングランド日常生活活動スケール（Schwab and England Activities of Daily Living Scale、S E A D L）のパラメータ、並びに／又は老年期鬱病評価スケール及び疾病重症度の臨床全般印象（Clinical Global Impression of Disease Severity）のパラメータの改善のうちの、少なくとも 1 種における改善を含む、請求項 4 ～ 5 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7】

前記女性被験者が、60 歳以上である、請求項 4 ～ 6 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

【請求項 8】

前記医薬組成物が、鼻腔内投与される、請求項 4 ～ 7 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 9】

前記使用が、前記 N A P ペプチドを 1 ～ 80 mg / 日で投与することを含む、請求項 4 ～ 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 10】

前記使用が、前記 N A P ペプチドを 40 ～ 80 mg / 日で投与することを含む、請求項 9 に記載の使用のための医薬組成物。

40

【請求項 11】

前記疾患が、進行性核上性麻痺（P S P）であり、使用が、男性被験者における P S P を治療することを含み、前記被験者が、1 ～ 50 mg / 日の前記 N A P ペプチドを投与される、請求項 3 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 12】

前記男性被験者が、60 歳以上である、請求項 11 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 13】

前記疾患が統合失調症であり、前記使用が男性被験者における統合失調症を治療することを含み、前記使用が、前記被験者に 10 ～ 80 mg / 日の前記 N A P ペプチドを投与することを含む、請求項 3 に記載の使用のための医薬組成物。

50

【請求項 14】

前記疾患が統合失調症であり、前記使用が女性被験者における統合失調症を治療することを含み、前記使用が、前記被験者に1～4mg／日の前記NAPペプチドを投与することを含む、請求項3に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 15】

前記疾患が健忘性軽度認知障害（amnesic Mild Cognitive Impairment、aMCI）であり、前記使用が男性被験者における健忘性aMCIを治療することを含み、前記使用が、前記被験者に10～80mg／日の前記NAPペプチドを投与することを含む、請求項3に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 16】

前記疾患が健忘性軽度認知障害（aMCI）であり、前記使用が女性被験者における健忘性aMCIを治療することを含み、前記使用が、前記被験者に35～80mg／日の前記NAPペプチドを投与することを含む、請求項3に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 17】

前記使用が、アルツハイマー病の性特異的治療又は予防を含む、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記被験者が、疾患の前駆期にある、請求項17に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 19】

前記アルツハイマー病が、以下：（i）異常なP53タンパク質、（ii）P-タウ217、（iii）P-タウ231、及び（iv）P-タウ181、並びに（v）ADNP発現における変化、のうちの少なくとも1種の生物学的検体中に存在することの特徴とする、請求項17又は18に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 20】

老年期鬱病評価スケールのパラメータを改善することを含む、請求項17～19のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 21】

前記使用が、女性被験者を治療することを含む、請求項17～20のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 22】

前記使用が、1～80mg／日、1～10mg／日、20～40mg／日、又は40～80mg／日の前記NAPペプチドを投与することを含む、請求項21に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 23】

前記使用が、男性被験者を治療することを含む、請求項17～20のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 24】

前記使用が、1～80mg／日、1～10mg／日、20～40mg／日、又は40～80mg／日の前記NAPを投与することを含む、請求項23に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 25】

前記使用が、前記医薬組成物の鼻腔内投与を含む、請求項1～24のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 26】

前記使用が、前記被験者における神経変性を抑制することを含む、請求項1～25のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 27】

前記アミノ酸配列NAPVSI PQ（配列番号1、NAPペプチド）を含むペプチドと、薬学的に許容されるキャリアと、を含み、抗アミロイドβ療法の副作用の改善及び／又は予防に使用するための、医薬組成物であって、前記療法が、抗アミロイドβ抗体を含む

10

20

30

40

50

、医薬組成物。

【請求項 28】

前記組成物が、性特異的型で投与される、請求項 27 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 29】

前記組成物が、女性被験者に投与される、請求項 27 又は 28 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 30】

前記使用が、1～70 mg / 日、又は 50～70 mg / 日の前記 NAP ペプチドを投与することを含む、請求項 29 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 31】

前記組成物が、男性被験者に投与される、請求項 27 又は 28 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 32】

前記使用が、1～70 mg / 日、1～50 mg / 日、又は 50～70 mg / 日の前記 NAP を投与することを含む、請求項 31 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 33】

前記使用が、抗アミロイドβ療法を開始する少なくとも 1 日前に、前記医薬組成物を投与することを含む、請求項 27～32 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 34】

前記使用が、前記医薬組成物を前記抗アミロイドβ療法と組み合わせて投与することを含む、請求項 27～33 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 35】

前記抗アミロイドβ療法が、アデュカヌマブ (aducanumab) 又はレカネマブ (lecanemab) を含む、請求項 27～34 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、進行性核上性麻痺に罹患している女性、統合失調症又は健忘性軽度認知障害に罹患している男性の治療などの、作用依存性神経保護タンパク質 (Activity-Dependent Neuroprotective Protein、ADNP) の異常な機能性に関連する疾患、又は微小管 (細胞骨格) 機能に密接に関連する疾患の、性特異的治療に関する。

【背景技術】

【0002】

NAP (NAPVSIPQ 単一アミノ酸文字コード、ダブネチド (davunetide)、AL-108、CP201 としても周知であり、NAP ペプチドと称される場合もある) は、作用依存性神経保護タンパク質 (ADNP) の最小の神経保護ペプチド部位である。NAP 及びパイプライン製品は、SxIP モチーフ (NAPVSIPQ) を介して微小管末端会合タンパク質 (EB1 / EB3) と会合することによって神経細胞を保護し、したがって、微小管動態及びタウ-微小管相互作用を増強し、シナプス (神経連鎖、synapse) を保護する。NAP は、ADNP-EB1 / EB3 相互作用を更に増強し、ADNP 欠損から保護する (Hacohen-Kleiman ら、The Journal of clinical investigation 2018 年、128 (11) : 4956-4969 を参照のこと)。近年、アクチン-タウ相互作用を含み、細胞骨格を調節するシグナル伝達経路の制御に関与する、NAP (NAPVISIP) におけるホモロジー 3 (SH3) ドメイン-リガンド会合部位が示された (Ivashko-Pachima ら、Mol Psychiatry. 2022 年、27 (8) : 3316-3327)。

【0003】

進行性核上性麻痺 (Progressive Supranuclear Palsy、PSP) は、稀で致命的な神経変性運動障害であり、疾患修飾療法 (Disease Modifying Therapy、DMT)

10

20

30

40

50

は、現在利用可能ではない。症状としては、発話、バランス、歩行、嚥下、視覚、認知、自律神経機能の変化、並びに振戦（震え）、硬直及び緩慢などのパーキンソン様症状が挙げられる。PSPは、急速進行性の神経変性疾患であり、脳細胞におけるタンパク質タウの異常な折り畳みによって引き起こされる、タウオパチーである。

【0004】

最も一般的なタウオパチーはアルツハイマー病であるが、その他のより頻度の低いタウオパチーも同様に存在する。タウオパチーは、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis、ALS）及び自閉症を含むがこれらに限定されない、その他の脳疾患においてもまた見出され得る。これらの疾患は全て、現在、疾患修飾治療剤を欠いている。

10

【0005】

より包括的には、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration、CBD）、及び多系統萎縮症（Multiple System Atrophy、MSA）は、発話、バランス、歩行、嚥下、視覚、認知、及び自律神経機能の変化を引き起こし得る、脳疾患である。これらの疾患はまた、振戦、硬直及び緩慢を含むパーキンソン病に類似した症状を含み得る。このため、人々は最初にパーキンソン病と診断され、「非定型パーキンソニズム（atypical parkinsonism）」症候群と称されるPSP、CBD、及びMSAを聞くことになる。それらは神経変性であり、症状が時間とともに変化し、かつ悪化する可能性があることを意味する。

【0006】

20

PSP、CBD、及びMSAは、特に、アルツハイマー病及びパーキンソン病などのより一般的な神経変性疾患と比較すると稀であると考えられている。しかしながら、PSP、CBD、及びMSAを有する人々の約25%のみが、正確に診断される。

【0007】

ダブネチド（NAP）治療は、健忘性軽度認知（amnesic mild cognitive、aMCI）において、認知スコアの増強を示した（Morimotoら、Dementia and geriatric cognitive disorders 2013年、35（5-6）：325-336）、及びprotection of daily living activities in schizophrenia patients（Javittら、Schizophrenia research 2012年、136（1-3）：25-31、Gozes I. Frontiers in neurology 2020年、11：608444）。ダブネチドの治療標的としてのaMCIの選択は、それがタウオパチー及び細胞死から保護するので明らかであり、aMCIは、主要なタウオパチーであるアルツハイマー病の前駆体である。統合失調症の選択は、微小管動態を増強することによって、統合失調症において欠損しているオートファジー（自食作用、autophagy）プロセスをダブネチドが増強するため、同様に関連する。重要なことに、ADNPは、オートファジープロセスを調節し、オートファジー制御タンパク質、例えば、微小管関連タンパク質1軽鎖3（Light Chain 3、LC3）と相互作用し、ベクリン1発現を調節し、NAP（ダブネチド）は、欠損したADNPの欠損を増強／置換し、神経保護を提供する（Sragovich S、Merenlender-Wagner A、Gozes I. Bioessays. 2017年、39（11））。

30

40

【0008】

タウオパチーが、マウス及びヒトにおけるADNP欠損／病理学的突然変異の主要な転帰であることを考慮すると（Griggら、Translational psychiatry 2020年10（1）：228）、NAP（ダブネチド）は、複数の前臨床モデルにおいてタウオパチーに対する保護を示し、同様に、上記で引用したaMCI試験において認知スコアの増加を示すが、純粋なタウオパチーにおける臨床研究は、ダブネチド保護の理想的な標的として、進行性核上性麻痺（PSP）において行われた。しかしながらこの試験は、安全性を示す一方で、その評価項目（エンドポイント、endpoints）を満たさなかった（Boxerら、The Lancet Neurology 2014

50

年、13(7):676-685を参照のこと)。

【0009】

結果を理解しようする中で、説明の1つは、前臨床研究において同定されたベル型用量反応(bell-shape dose response)を超える用量を示唆し(Bassanら、Journal of neurochemistry 1999年、72(3):1283-1293、Lekerら、Stroke 2002年、33(4):1085-1092)、またこれは、臨床試験において更に示唆された。したがって、統合失調症では、5mgの1日用量はプラセボ(偽薬)よりも有意に有効であったが、より多い15mgを1日2回投与すると、5mgの1日用量並びにプラセボと有意差がなかったが、これは、おそらく、能力不足及び高い変動によるものであり、ベル型反応に向かってプラトーに達する(plateauing)ことを示唆している(Javittら)。aMCIでは、(上記用量で)用量依存性があり、疾患特異性を示唆した(Morimotoら)。しかしながら、PSPで使用した用量(30mg、1日2回)は、おそらくベル型反応に達する最も高いaMCI及び統合失調症用量よりも2倍高かった。

10

【0010】

試験結果の説明のための別の調査では、タウをより詳細に調べた。実際、タウ(MAPT(Microtubule Associated Protein Tau)、微小管関連タンパク質タウ)mRNAスプライシングの調節を理解することは、PSP並びにその他のタウオパチーの病因を解決する目的のために重要である。タウオパチーは、(MAPTエクソン10の包含/排除によって決定される)3(3R)及び/又は4(4R)微小管結合ドメイン反復を含有するタウ凝集体の存在によって、並びに2つのN末端タウドメインに翻訳されるエクソン2及びエクソン3の包含/排除によって分類され得、PSPにおける1N4Rアイソフォーム及びアルツハイマー病側頭皮質における0Nアイソフォームの蓄積を伴う。重要なことに、NAP(ダブネチド)/ADNPは、タウ微小管会合を増強し(Ivashko-Pachimaら、Molecular psychiatry 2017年、22(9):1335-1344)、次に、ADNPは、スプライシング機構と直接相互作用して、エクソン10の包含を抑制する可能性がある。更に、純粋な4反復タウ(PSP)(ダブネチド保護のための潜在的に理想的な集団標的)におけるダブネチド試験は陰性とみなされたが(Boxerら)、遡及的に、陰性結果の一部は、4反復タウ微小管相互作用に対する動的3反復タウ(3つの微小管相互作用部位を含有する)の、NAPの優先的増強に起因した(Ivashko-Pachimaら、PLOS One 2019年、4(3):e0213666)。

20

30

【0011】

最後に、何がPSPタウオパチーを動因するかを理解しようとする試みにおいて、明快な研究によって、PSP脳における遺伝的変異及びフィラミンAの増加が同定された。したがって、フィラミンAレベルの増加は、相互作用するアクチンフィラメントを介して、タウのリン酸化及びタウの不溶性を増強した。更に、フィラミンAの減少は、PSP症例由来の培養細胞における異常なタウレベルを補正し、ヒトフィラミンAを保有するトランスジェニックマウスは、神経細胞(ニューロン、neuron)におけるタウ病理を再現した(Tsujikawaら、Science advances 2022年、8(21):eabm5029)。この点に関して、本発明者らは、ADNPがアクチン結合ドメインを含み、NAPがアクチン関連タンパク相互作用を修正することを示した(Ivashko-Pachimaら、Molecular psychiatry 2022、J. 27(8):3316-3327)。

40

【0012】

NAPの効果は、統合失調症、更に異常なADNPに関連する別の神経疾患に罹患している患者において試験された(Javittら、Schizophrenia research 2012年、136(1-3):25-31)。5mgの1日用量で処置された被験者の投与後のUCSD日常生活技能簡易評価(UCSD Performance-based Skills Assessment、UPSA)のスコアは、プラセボ群よりも有意に高かった。30m

50

g (15 mg を 1 日 2 回) のより多い用量で治療された患者のスコアは、5 mg の 1 日用量並びにプラセボと有意差がなかった。

【0013】

PSP 及びその他の神経変性疾患は、依然として治療法がなく、このようなものを緊急で提供する必要がある。同様に、統合失調症における認知障害は適切に対処されておらず、自閉症スペクトラム障害、アルツハイマー病を含むがこれらに限定されない発達障害も、未解決の医学的必要性である。

【発明の概要】

【0014】

本発明は、PSP に罹患している男性及び女性が、NAP ペプチド (ダブネチドとも称される) による治療に対して異なって反応するという、予想外の観察に基づいている。本発明者らは、実施例において、病気の男性は NAP による治療から恩恵を受けなかったが、治療された女性において有意な改善が見られたことを示す。本発明者らは、NAP ペプチドが、女性における神経変性によって引き起こされる脳室のサイズの増加を減少させることを見出した。これは、男性では観察されなかった。NAP タンパク質が PSP の治療に使用され得るという知見は、例えば、Boxer ら、(The Lancet Neurology 2014 年、13 (7) : 676-685) の以前の声明と矛盾し、ダブネチドが PSP の有効な治療ではないことを明確に述べている。更に、異常な ADNP タンパク質に関連するタウオパチーのメカニズム、特にアルツハイマー病の発症についての本発明者らの理解に基づいて、本性特異的治療が、これらの疾患及び状態において有効であることを見出した。更に、いくつかの生物学的抗アミロイドβ療法、例えば、アデュカヌマブ (aducanumab) の神経変性副作用が、脳室の増加において発現されるので、本発明者らは、NAP が、特に性特異的型において、当該副作用を低減することにおいて有益であり得ることを見出している。更に、本発明者らは、統合失調症に罹患している男性を 30 mg / 日の NAP で治療すると、その症状が有意に改善されることを示した。これは、女性では観察されなかった。健忘性軽度認知障害に罹患している男性についても、同様の観察がなされたが、NAP 30 mg / 日による男性の治療はその症状の有意な改善をもたらした。女性については、はるかに多い用量が必要とされるようである。したがって、一態様によれば、本発明は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含むペプチド (NAP V S I P Q : NAP ペプチド) と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、被験者における作用依存性神経保護タンパク質 (ADNP) の異常な機能性に関連する疾患又は障害の発症を性特異的に治療又は抑制するために使用するための、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、疾患又は障害は、神経変性疾患、神経発生的疾患又は精神疾患、及びタウオパチーから、選択される。いくつかの実施形態によれば、疾患は、タウパチーである。いくつかの実施形態によれば、疾患又は障害は、進行性核上性麻痺 (PSP)、統合失調症、アルツハイマー病、健忘性軽度認知障害 (a M C I)、ADNP 症候群、自閉症及び筋疾患から、選択される。

【0015】

いくつかの実施形態によれば、疾患は、進行性核上性麻痺 (PSP) であり、使用は、女性被験者における PSP の発症を治療又は抑制することを含む。いくつかの実施形態において、PSP の発症の治療又は予防は、脳室のサイズの増加を予防又は抑制することを含む。いくつかの実施形態によれば、使用は、1 ~ 80 mg / 日の NAP ペプチドを投与することを含む。いくつかの実施形態によれば、使用は、40 ~ 80 mg / 日の NAP ペプチドを投与することを含む。

【0016】

いくつかの実施形態によれば、疾患は、進行性核上性麻痺 (PSP) であり、使用は、男性被験者における PSP を治療することを含み、当該被験者に、1 ~ 50 mg / 日の NAP を投与することを含む。

【0017】

いくつかの実施形態によれば、疾患は、統合失調症であり、使用は、男性被験者にお

10

20

30

40

50

る統合失調症を治療することを含み、使用は、当該男性被験者に、10～80mg／日のNAPペプチドを投与することを含む。いくつかの実施形態によれば、使用は、当該男性被験者に、20～80mg／日のNAPペプチドを投与することを含む。

【0018】

いくつかの実施形態によれば、疾患は統合失調症であり、使用は、女性被験者における統合失調症を治療することを含み、使用は、当該被験者に、1～4mg／日のNAPペプチドを投与することを含む。

【0019】

いくつかの実施形態によれば、疾患は、健忘性軽度認知障害（aMCI）であり、使用は、男性被験者における健忘性aMCIを治療することを含み、使用は、当該被験者に、10～80mg／日又は25～80mg／日のNAPペプチドを投与することを含む。

【0020】

いくつかの実施形態によれば、疾患は、健忘性軽度認知障害（aMCI）であり、使用は、女性被験者における健忘性aMCIを治療することを含み、使用は、当該被験者に、35～80mg／日のNAPペプチドを投与することを含む。

【0021】

いくつかの実施形態によれば、使用は、アルツハイマー病の性特異的治療又は予防を含む。いくつかの実施形態によれば、使用は、疾患の前駆期における治療又は予防を含む。いくつかの実施形態によれば、アルツハイマー病は、生物学的検体中の以下：（i）異常なP53タンパク質、（ii）P-タウ217、（iii）P-タウ231、及び（ii）P-タウ181、並びに（iv）ADNP発現の変化、の少なくとも1つの存在によって特徴付けられている。

【0022】

いくつかの実施形態によれば、使用は、女性被験者を治療することを含み、1～80mg／日、1～10mg／日、20～40mg／日、又は40～80mg／日のNAPを投与することを含む。

【0023】

いくつかの実施形態によれば、使用は、男性被験者を治療することを含み、1～80mg／日、1～10mg／日、20～40mg／日、又は40～80mg／日のNAPを投与することを含む。

【0024】

別の態様によれば、本発明は、被験者における作用依存性神経保護タンパク質（ADNP）の異常な機能に関連する疾患又は障害の発症を治療又は抑制するための方法であって、当該被験者に、配列番号1のアミノ酸配列を含むペプチド（NAPVSI PQ、NAPペプチド）を性特異的な方法／様式で投与することを含む。

【0025】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、配列番号1のアミノ酸配列を含むペプチドを女性被験者に投与することを含む、当該女性被験者におけるPSPの発症を治療又は抑制する方法を提供する。いくつかの実施形態によれば、方法は、40～80mg／日のNAPペプチドを投与することを含む。

【0026】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、男性被験者におけるPSPの発症を治療又は抑制するための方法であって、当該被験者に、1～50mg／日のNAPを投与することを含む方法を提供する。

【0027】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、男性被験者における統合失調症を治療するための方法であって、当該男性被験者に、10～80mg／日のNAPペプチドを投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態によれば、方法は、当該男性被験者に、20～80mg／日のNAPペプチドを投与することを含む。

【0028】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態によれば、本発明は、女性被験者における統合失調症を治療するための方法であって、使用が、当該被験者に、1～4 mg／日のNAPペプチドを投与することを含む方法を提供する。

【0029】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、男性被験者における健忘性軽度認知障害（aMCI）を治療することを含む、健忘性aMCIを治療するための方法であって、使用が、当該被験者に、10～80 mg／日又は25～80 mg／日のNAPペプチドを投与することを含む方法を提供する。

【0030】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、女性被験者における健忘性aMCIを治療するための方法であって、使用が、当該被験者に、35～80 mg／日のNAPペプチドを投与することを含む方法を提供する。

10

【0031】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、性特異的様式で、それを必要とする被験者において、アルツハイマー病を治療又は予防するための方法を提供する。いくつかの実施形態によれば、治療又は予防は、疾患の前駆期における。いくつかの実施形態によれば、アルツハイマー病は、生物学的検体中の以下：（i）異常なP53タンパク質、（ii）P-タウ217、（iii）P-タウ231、及び（iii）P-タウ181、並びに（iv）ADNP発現の変化、の少なくとも1つの存在によって特徴付けられている。いくつかの実施形態によれば、方法は、女性被験者を治療することを含み、1～80 mg／日、1～10 mg／日、20～40 mg／日、又は40～80 mg／日のNAPを投与することを含む。いくつかの実施形態によれば、方法は、男性被験者を治療することを含み、1～80 mg／日、1～10 mg／日、20～40 mg／日、又は40～80 mg／日のNAPを投与することを含む。

20

【0032】

別の態様によれば、本発明は、抗アミロイドβ療法の副作用の改善及び／又は予防に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチドと、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物であって、療法が抗アミロイドβ抗体を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、組成物は、性特異的型で投与される。

【0033】

いくつかの実施形態によれば、組成物は、例えば、1～70 mg／日又は50～70 mg／日のNAPの用量で、女性被験者に投与される。

30

【0034】

いくつかの実施形態によれば、組成物は、例えば、1～70 mg／日、1～50 mg／日、又は50～70 mg／日のNAPの用量で、男性被験者に投与される。

【0035】

いくつかの実施形態によれば、抗アミロイドβ療法は、アデュカヌマブ又はレカネマブ（lecanemab）を含む。

【0036】

上記の態様及び実施形態のいずれか1つによれば、NAPペプチド又はNAPペプチドを含む医薬組成物は、鼻腔内投与される。

40

【0037】

上記態様及び実施形態のうちのいずれか1つによれば、性特異的治療は、被験者における神経変性を抑制することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1A】プラセボ又はNAPで治療され、性別によって分類された、PSP罹患被験者についての、ベースラインの個体群統計を示し（図1A－体重）、ベースラインにおけるそれらについて、試験された集団は、体重、身長、及び脳室体積が異なり、男性の値が明らかに高かった。

50

【図 1 B】プラセボ又は N A P で治療され、性別によって分類された、P S P 罹患被験者についての、ベースラインの個体群統計を示し（図 1 B－身長）、ベースラインにおけるそれらについて、試験された集団は、体重、身長、及び脳室体積が異なり、男性の値が明らかに高かった。

【図 1 C】プラセボ又は N A P で治療され、性別によって分類された、P S P 罹患被験者についての、ベースラインの個体群統計を示し（図 1 C－年齢）、ベースラインにおけるそれらについて、試験された集団は、体重、身長、及び脳室体積が異なり、男性の値が明らかに高かった。

【図 1 D】プラセボ又は N A P で治療され、性別によって分類された、P S P 罹患被験者についての、ベースラインの個体群統計を示し（図 1 D－脳室体積）、ベースラインにおけるそれらについて、試験された集団は、体重、身長、及び脳室体積が異なり、男性の値が明らかに高かった。

10

【図 1 E】プラセボ又は N A P で治療され、性別によって分類された、P S P 罹患被験者についての、ベースラインの個体群統計を示し（図 1 E－S E A D L（Schwab and England Activities of Daily Living Scale、シュワブ・イングランド日常生活活動スケール））、ベースラインにおけるそれらについて、試験された集団は、体重、身長、及び脳室体積が異なり、男性の値が明らかに高かった。

【図 1 F】プラセボ又は N A P で治療され、性別によって分類された、P S P 罹患被験者についての、ベースラインの個体群統計を示し（図 1 F－P S P R S）、ベースラインにおけるそれらについて、試験された集団は、体重、身長、及び脳室体積が異なり、男性の値が明らかに高かった。

20

【図 2】男性と女性とを分け、ダブネチド投与群及びプラセボ投与群を M R I によって測定し、投与 5 2 週目における脳室体積のベースライン変化率を年齢と相関させた、線形回帰を示す。

【図 3】男性と女性とを分け、ダブネチド投与群及びプラセボ投与群を M R I によって測定し、投与 5 2 週目における脳室体積を脳室ベースライン脳室体積（mm）と相関させた、線形回帰を示す。

【図 4 A】プラセボと比較した、ダブネチド投与された女性患者の脳脊髄液（cerebrospinal fluid、C S F）中の、総タウの減少を示す。

【図 4 B】プラセボと比較した、ダブネチド投与された女性患者の脳脊髄液（cerebrospinal fluid、C S F）中の、リン酸化タウの減少を示す。

30

【図 5】研究の主要評価項目（primary endpoints）である P S P R S 及び S E A D L、副次評価項目（secondary end point）である脳室体積変化、並びに年齢を含む、5 2 週目のプラセボ投与結果に対するダブネチド投与の結果における、ベースラインと比較したパーセント変化を使用する相関プロット r 値を示す。有意性は、* $P < 0.05$ によって示され、** $P < 0.01$ であり、*** $P < 0.001$ である。「.」は、# $P < 0.1$ 及び > 0.05 を示す。

【図 6 A】5 2 週間の試験にわたる、男性及び女性のプラセボ群の変化を比較した、線形回帰プロット、（図 6 A）P S P R S、（図 6 B）P S P R S の肢運動ドメイン、（図 6 C）S E A D L、（図 6 D）表は、ダブネチド投与された男性における統計的に有意な加速的増悪を示す。* は有意性を示し、# $P < 0.1$ 及び > 0.05 を、図に詳述されるように、プラセボと比較した。

40

【図 6 B】5 2 週間の試験にわたる、男性及び女性のプラセボ群の変化を比較した、線形回帰プロット、（図 6 A）P S P R S、（図 6 B）P S P R S の肢運動ドメイン、（図 6 C）S E A D L、（図 6 D）表は、ダブネチド投与された男性における統計的に有意な加速的増悪を示す。* は有意性を示し、# $P < 0.1$ 及び > 0.05 を、図に詳述されるように、プラセボと比較した。

【図 6 C】5 2 週間の試験にわたる、男性及び女性のプラセボ群の変化を比較した、線形回帰プロット、（図 6 A）P S P R S、（図 6 B）P S P R S の肢運動ドメイン、（図 6 C）S E A D L、（図 6 D）表は、ダブネチド投与された男性における統計的に有意な加

50

速的増悪を示す。*は有意性を示し、 $\# P < 0.1$ 及び > 0.05 を、図に詳述されるように、プラセボと比較した。

【図6D】52週間の試験にわたる、男性及び女性のプラセボ群の変化を比較した、線形回帰プロット、(図6A) P S P R S、(図6B) P S P R Sの肢運動ドメイン、(図6C) S E A D L、(図6D) 表は、ダブネチド投与された男性における統計的に有意な加速的増悪を示す。*は有意性を示し、 $\# P < 0.1$ 及び > 0.05 を、図に詳述されるように、プラセボと比較した。

【図7A】52週間の試験にわたる、女性のプラセボに対するダブネチドの変化を比較した、線形回帰プロット、(図7A) P S P R S、(図7B) P S P R Sの行動ドメイン、(図7C) P S P R Sの延髄脳神経核ドメイン (bulbar domain)、(図7D) S E A D Lを示す。*は、図に詳述されるように、プラセボと比較した有意性を示す。

【図7B】52週間の試験にわたる、女性のプラセボに対するダブネチドの変化を比較した、線形回帰プロット、(図7A) P S P R S、(図7B) P S P R Sの行動ドメイン、(図7C) P S P R Sの延髄脳神経核ドメイン (bulbar domain)、(図7D) S E A D Lを示す。*は、図に詳述されるように、プラセボと比較した有意性を示す。

【図7C】52週間の試験にわたる、女性のプラセボに対するダブネチドの変化を比較した、線形回帰プロット、(図7A) P S P R S、(図7B) P S P R Sの行動ドメイン、(図7C) P S P R Sの延髄脳神経核ドメイン (bulbar domain)、(図7D) S E A D Lを示す。*は、図に詳述されるように、プラセボと比較した有意性を示す。

【図7D】52週間の試験にわたる、女性のプラセボに対するダブネチドの変化を比較した、線形回帰プロット、(図7A) P S P R S、(図7B) P S P R Sの行動ドメイン、(図7C) P S P R Sの延髄脳神経核ドメイン (bulbar domain)、(図7D) S E A D Lを示す。*は、図に詳述されるように、プラセボと比較した有意性を示す。

【図8A】女性(図8A)及び男性(図8B)における、ベースラインから52週目のプラセボ投与に対するダブネチド投与の結果までの、探索的評価項目G D S (Geriatric depression scale、老年期鬱病評価スケール) 変化を示す。

【図8B】女性(図8A)及び男性(図8B)における、ベースラインから52週目のプラセボ投与に対するダブネチド投与の結果までの、探索的評価項目G D S (Geriatric depression scale、老年期鬱病評価スケール) 変化を示す。

【図9A】ベースラインから16週までのC A N T A B D M T Sスケールでの、健忘性軽度認知障害 (a M C I) に罹患している高齢患者における変化に対する、プラセボ投与に対するダブネチド投与の効果を示す。D M T Sスケールは、12秒の遅延(短期視覚記憶及び言語作業記憶)後の、物体の正確な認識率の変化を測定した。患者は、12週間の試験にわたって、5mg/日及び30mg/日(15mg/bid)の二用量のダブネチドで治療され、4週間毎の評価は、治療の停止の4週間後の更なる評価を含む。ベースラインからのD M T Sスケールの変化を測定し、以下：図9A-女性、5mg/日、図9B-女性、15mg/1日2回、図9C 男性、5mg/日、及び図9D-男性、15mg/1日2回、のように示した。* $P < 0.01$ であり、 $\# P < 0.1 > 0.05$ である。

【図9B】ベースラインから16週までのC A N T A B D M T Sスケールでの、健忘性軽度認知障害 (a M C I) に罹患している高齢患者における変化に対する、プラセボ投与に対するダブネチド投与の効果を示す。D M T Sスケールは、12秒の遅延(短期視覚記憶及び言語作業記憶)後の、物体の正確な認識率の変化を測定した。患者は、12週間の試験にわたって、5mg/日及び30mg/日(15mg/bid)の二用量のダブネチドで治療され、4週間毎の評価は、治療の停止の4週間後の更なる評価を含む。ベースラインからのD M T Sスケールの変化を測定し、以下：図9A-女性、5mg/日、図9B-女性、15mg/1日2回、図9C 男性、5mg/日、及び図9D-男性、15mg/1日2回、のように示した。* $P < 0.01$ であり、 $\# P < 0.1 > 0.05$ である。

【図9C】ベースラインから16週までのC A N T A B D M T Sスケールでの、健忘性軽度認知障害 (a M C I) に罹患している高齢患者における変化に対する、プラセボ投与に対するダブネチド投与の効果を示す。D M T Sスケールは、12秒の遅延(短期視覚記

10

20

30

40

50

憶及び言語作業記憶)後の、物体の正確な認識率の変化を測定した。患者は、12週間の試験にわたって、5mg/日及び30mg/日(15mg/bid)の二用量のダブネチドで治療され、4週間毎の評価は、治療の停止の4週間後の更なる評価を含む。ベースラインからのDMTSスケールの変化を測定し、以下:図9A-女性、5mg/日、図9B-女性、15mg/1日2回、図9C 男性、5mg/日、及び図9D-男性、15mg/1日2回、のように示した。* $P < 0.01$ であり、# $P < 0.1 > 0.5$ である。

【図9D】ベースラインから16週までのCANTAB DMTSスケールでの、健忘性軽度認知障害(aMCI)に罹患している高齢患者における変化に対する、プラセボ投与に対するダブネチド投与の効果を示す。DMTSスケールは、12秒の遅延(短期視覚記憶及び言語作業記憶)後の、物体の正確な認識率の変化を測定した。患者は、12週間の試験にわたって、5mg/日及び30mg/日(15mg/bid)の二用量のダブネチドで治療され、4週間毎の評価は、治療の停止の4週間後の更なる評価を含む。ベースラインからのDMTSスケールの変化を測定し、以下:図9A-女性、5mg/日、図9B-女性、15mg/1日2回、図9C 男性、5mg/日、及び図9D-男性、15mg/1日2回、のように示した。* $P < 0.01$ であり、# $P < 0.1 > 0.5$ である。

【図10A】統合失調症に罹患していると診断された患者における、1週目からのUPSAスケールの変化に対する、プラセボ投与に対するダブネチド投与の効果を示す。患者は、6週間の試験又は12週間の試験にわたって、5mg/日及び30mg/日(15mg/bid)の2種の用量のダブネチドで、治療された。1週目からのUPSAスケールの変化を測定し、以下:図10A-女性、5mg/日、図10B-女性、15mg/1日2回、図10C 男性、5mg/日、及び図10D-男性、15mg/1日2回、のように示した。*は、図に詳述されるように、有意性を示す。#は、傾向(trending)を示す。5mg/日を使用した女性投与群と男性投与群との間には、 $P = 0.0276$ の有意差が存在している。全ての統計的比較は、2群間のスチューデントのT検定(Student t-tests)を含んでいた。

【図10B】統合失調症に罹患していると診断された患者における、1週目からのUPSAスケールの変化に対する、プラセボ投与に対するダブネチド投与の効果を示す。患者は、6週間の試験又は12週間の試験にわたって、5mg/日及び30mg/日(15mg/bid)の2種の用量のダブネチドで、治療された。1週目からのUPSAスケールの変化を測定し、以下:図10A-女性、5mg/日、図10B-女性、15mg/1日2回、図10C 男性、5mg/日、及び図10D-男性、15mg/1日2回、のように示した。*は、図に詳述されるように、有意性を示す。#は、傾向(trending)を示す。5mg/日を使用した女性投与群と男性投与群との間には、 $P = 0.0276$ の有意差が存在している。全ての統計的比較は、2群間のスチューデントのT検定(Student t-tests)を含んでいた。

【図10C】統合失調症に罹患していると診断された患者における、1週目からのUPSAスケールの変化に対する、プラセボ投与に対するダブネチド投与の効果を示す。患者は、6週間の試験又は12週間の試験にわたって、5mg/日及び30mg/日(15mg/bid)の2種の用量のダブネチドで、治療された。1週目からのUPSAスケールの変化を測定し、以下:図10A-女性、5mg/日、図10B-女性、15mg/1日2回、図10C 男性、5mg/日、及び図10D-男性、15mg/1日2回、のように示した。*は、図に詳述されるように、有意性を示す。#は、傾向(trending)を示す。5mg/日を使用した女性投与群と男性投与群との間には、 $P = 0.0276$ の有意差が存在している。全ての統計的比較は、2群間のスチューデントのT検定(Student t-tests)を含んでいた。

【図10D】統合失調症に罹患していると診断された患者における、1週目からのUPSAスケールの変化に対する、プラセボ投与に対するダブネチド投与の効果を示す。患者は、6週間の試験又は12週間の試験にわたって、5mg/日及び30mg/日(15mg/bid)の2種の用量のダブネチドで、治療された。1週目からのUPSAスケールの変化を測定し、以下:図10A-女性、5mg/日、図10B-女性、15mg/1日2

10

20

30

40

50

回、図10C 男性、5mg/日、及び図10D-男性、15mg/1日2回、のように示した。*は、図に詳述されるように、有意性を示す。#は、傾向(trending)を示す。5mg/日を使用した女性投与群と男性投与群との間には、 $P=0.0276$ の有意差が存在している。全ての統計的比較は、2群間のスチューデントのT検定(Student t-tests)を含んでいた。

【図11】ADNP症候群を有する雄マウス及び雌マウスにおける、遺伝子の逆調節を示す。脳海馬検体の完全なRNA配列決定により、ADNP変異HTR雄及びHTR雌では、対照の野生型(WT)と比較して、逆調節が示されるが、雄におけるHace1遺伝子/mRNAのイントロン保持事象(異常な代替スプライシング)をNAPで補正し、溶媒(生理食塩水)又はNAPで処理した。

10

【発明を実施するための形態】

【0039】

別段に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び/又は科学用語は、本発明が関連する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合は、定義を含む特許明細書が優先される。

【0040】

一態様によれば、本発明は、被験者における作用依存性神経保護タンパク質(ADNP)の異常な機能性に関連する疾患又は障害の、性特異的治療、発症の抑制又は予防に使用するための、アミノ酸配列NAPペプチドを含むペプチドと、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。

20

【0041】

いくつかの実施形態によれば、疾患又は障害は、神経変性疾患、神経発生的疾患又は精神疾患、及びタウオパチーから選択される。いくつかの実施形態によれば、疾患又は障害は、タウオパチーである。

【0042】

「タウオパチー(tauopathy)」という用語は、脳内の異常なタウタンパク質の沈着を特徴とする、神経変性障害を指す。タウオパチーは、ADNP欠損又はADNP異常機能の、主要な転帰である。

【0043】

作用依存性神経保護タンパク質(ADNP)の異常な機能性という用語は、ADNPタンパク質の正常な機能からの任意の逸脱を包含する。これは、典型的には、例えば、タンパク質分解部位の存在に起因してタンパク質の非機能的な機能不全又は短縮型をもたらす突然変異によって引き起こされる。

30

【0044】

「作用依存性神経保護タンパク質(Activity-Dependent Neuroprotective Protein)」(ADNP)という用語は、ヒトタンパク質因子を指す(Bassanら、Zamostianoら、J Biol Chem. 2001年、276(1):708-14)。このタンパク質は、例えば、Gozesら(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 427-432, 1996年、Bassanら)によって記載されるインビトロ皮質神経細胞培養アッセイによって測定され、Gozes, Book Chapter 13, in Neuroprotection in Alzheimer's Disease, 1th Edition-2016年12月30日、Gozes, Ed., Academic Press)において考察されるような、神経栄養活性/神経保護活性を有する。ADNPは、何百もの遺伝子を調節する。非限定的実施例は、実施例5に示されるHace1である。運動失調に関連するHace1(HECTドメイン及びアンキリン反復含有E3ユビキチンタンパク質リガーゼ1)(Bellamyら、PLoS One. 2022年、17(1):e0261845)、ハンチントン病(Ehrnhoeferら、Hum Mol Genet. 2018年、27(2):239-253。重度の神経発達障害(OMIM:616756)をもたらす突然変異、及び鬱病における更なる関与(Ciuculeteら、Clin Epigenetics. 2020

40

50

年、12(1):99)、及びアルツハイマー病(Niら、J Alzheimers Dis. 2018年、64(4):1149-1161)。

【0045】

「NAP」及び「NAPタンパク質(NAP protein)」という用語は、本明細書において互換的に使用され、配列番号1に記載されるアミノ酸NAPVSI PQからなる8-アミノ酸ペプチドを指し、ダブネチド(AL-108であって、CP201としても知られている)としても周知である。

【0046】

それにもかかわらず、その最も広い定義において、「NAPペプチド(NAP peptide)」という用語は、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド、及びアミノ酸NAPVSI PQ又は関連配列を含み、同じ生物学的活性を有するペプチドの、任意の誘導体又は類似体、例えば、国際公開第2008084483号、同第2006099739号、米国特許第2012208763号、及び同第20150141345号において定義され、その全体が参照により本明細書に組みこまれるペプチドを指す。いくつかの実施形態によれば、NAPという用語は、配列番号2~49のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を有するNAPの誘導体(NAP's derivatives)のうちの1つ、及びNAPアルファアミノイソ酪酸類自体、又はSKIP(Ivashko-Pachimaら、J Mol Neurosci. 2021年8月、71(8):1515-1524)、又はAc-SKIP(Ivashko-Pachima及びGozes(Front Cell Neurosci. 2019年10月1日、13:435. doi:10.3389/fncel.2019.00435)を指す。いくつかの実施形態によれば、本発明の治療方法は、ADNPを調節する、NAPの活性と同様の活性を有するその他の化合物、すなわち、NAPの代替物の使用を含む。ADNPを調節するようなNAPの代替物の実施例は、例えば、Sragovichら(Translational Psychiatry volume 9, Article number: 235(2019年))に記載されている血管活性腸管ペプチド(Vasoactive Intestinal Peptide、VIP)及び下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide、PACAP)、SNVは、Egerら(Front Pharmacol. 2021年5月5日、12:638128. doi:10.3389/fphar.2021.638128)に記載されているSNV、又はケタミン(Brownら、2015年4月2日、290:31-40)である。更に、NAP活性はまた、リスペリドン又はクロザピンを含むがこれらに限定されない抗精神病薬などのその他の薬物と組み合わせて、考慮されるべきである。

【0047】

状態又は患者を「治療する(treating)」という用語は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るための措置をとることを指す。有益な又は所望の臨床結果としては、疾患、状態、又は障害の進行を改善すること、抑止すること、実質的に抑制すること、遅らせること、又は逆行させること、状態の臨床的症状又は審美的症状を実質的に改善又は緩和すること、疾患、状態、又は障害の臨床的症状又は審美的症状の発症を実質的に予防すること、並びに有害な症状又は煩わしい症状から保護することが挙げられるが、これらに限定されない。治療することは、以下:(a)障害の重症度を低減すること、(b)治療される障害(複数可)に特徴的な症状の発症を制限すること、(c)治療される障害(複数可)に特徴的な症状の悪化を制限すること、(d)以前に障害(複数可)を有していた患者における障害(複数可)の再発を制限すること、及び/又は、(e)障害(複数可)に関して以前に無症候性であった患者における症状の再発を制限すること、のうちの1つ以上を達成することを更に指す。一実施形態では、治療するという用語は、疾患又は障害の進行を抑制することを指す。その他の実施形態では、本用語は、疾患又は障害の進行過程を逆行させ、漸減させることを指す。いくつかの実施形態によれば、本用語は、疾患を予防することをもまた、指す。本明細書中で使用される場合、「予防する(preventing)」という用語は、状態に関連して使用される場合、組成物を投与されない被験者と比較し

10

20

30

40

50

て、被験者における医学的状態の症状の頻度を減少させるか、又はその発症を遅延させる組成物の投与を指す。

【0048】

上記のように、本発明の主要な本質は、本明細書に記載の疾患の治療が性特異的である、ということである。「性特異的治療 (sex-specific treatment)」という用語は、男性及び女性の治療が、用量、レジメン、及び転帰の点で異なるという意味を有する。したがって、治療は、一方の性別に有効であり、他方の性別に無効である場合があり、一方の性別に有効な用量は、他方の性別に無効又は有害でさえある等である。「性特異的 (sex-specific)」及び「性特異的 (gender-specific)」という用語は、互換的に使用されてもよい。「性別 (sex)」という用語は、当該技術分野で周知の遺伝学によって定義される被験者の生物学的性別を指す。「男性 (male)」、「男性 (males)」、「男性 (man)」、及び「男性 (men)」という用語は、本明細書において、互換的に使用される。「女性 (female)」、「女性 (femles)」、「女性 (woman)」、及び「女性 (women)」という用語は、本明細書において、互換的に使用される。

10

【0049】

本明細書で使用される「医薬組成物 (pharmaceutical composition)」という用語は、任意選択的に1つ以上の薬学的に許容されるキャリアと一緒に製剤化された、本明細書で開示される少なくとも1種の活性剤を含む組成物を指す。医薬組成物の製剤化は、用途に応じて調整されてもよい。特に、医薬組成物は、哺乳動物への投与後に、活性成分の迅速放出、連続放出、又は遅延放出を提供するように、当該技術分野で周知の方法を使用して、製剤化されてもよい。例えば、製剤は、貼付剤 (plaster)、粒剤、ローション剤、塗布剤、リモナーゼ剤、芳香水剤、粉末剤、シロップ剤、眼科用軟膏剤、液剤 (Liquids and Solutions)、エアロゾル剤、エキス剤、エリキシル剤、軟膏剤、流エキス剤、乳剤、懸濁剤、煎じ薬、輸液剤、点眼液、錠剤、坐剤、注射剤、酒精剤 (spirit)、カプセル剤、クリーム剤、トローチ剤、チンキ剤、ペースト剤、丸剤、軟又は硬ゼラチンカプセル剤の中から選択された、任意の1種の製剤であってもよい。

20

【0050】

本明細書で使用される「薬学的に許容されるキャリア (pharmaceutically acceptable carrier)」又は「薬学的に許容される賦形剤 (pharmaceutically acceptable excipient)」は、薬学的投与に適合する、ありとあらゆる溶媒、分散媒、防腐剤、抗酸化剤、コーティング剤、等張剤及び吸収遅延剤、界面活性剤、充填剤、崩壊剤、会合剤、希釈剤、潤滑剤、滑剤、pH調整剤、緩衝剤、エンハンサ、湿潤剤、可溶化剤、界面活性剤、抗酸化剤等を指す。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。組成物は、補足的、追加的、又は強化された治療機能を提供するその他の活性化合物と、ラクトース、デンプン若しくはタルカンなどの固体キャリア又は賦形剤、あるいは水、脂肪油又は液体パラフィンなどの液体キャリアと、を含有してもよい。

30

【0051】

本発明の医薬組成物は、任意の周知の方法にて投与されてもよい。被験者に物質、化合物、又は薬剤「を投与する (administering)」又は「の投与 (administration of)」という用語は、当業者に周知の様々な方法のうちの1つを使用して実行され得る。例えば、化合物又は薬剤は、静脈内、動脈、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、眼内、舌下、経口 (摂取による)、鼻腔内 (吸入による)、脊髄内、脳内、及び経皮 (例えば皮膚管を介した吸収による) 投与され得る。化合物又は薬剤はまた、再充電可能ポリマーデバイス又は生体分解性ポリマーデバイスあるいはその他のデバイス、例えば、パッチ及びポンプ、あるいは製剤によって適切に導入され得、化合物又は薬剤の持続放出、徐放、又は制御放出をもたらす。投与はまた、例えば、1回、複数回、及び／又は1回以上の延長した期間で、実施され得る。いくつかの実施形態によれば、組成物は、1日に1回、2回、3回、4回、5回又は6回投与される。その他の実施形態によれば、組成物は、1ヶ月に1回、2回、3回、4回、5回又は6回投与される。いくつかの実施形態では、投与は

40

50

、自己投与を含む直接投与、及び薬物を処方する行為を含む間接投与の、両方を含む。例えば、本明細書で使用する場合、患者に薬物を自己投与するように、若しくはその他人に薬物を投与させるように指示し、かつ／又は患者に薬物の処方箋を提供する医師が、その薬物を患者に投与する。一実施形態によれば、本発明の医薬組成物の投与は、経鼻投与である。

【0052】

本明細書中、上記で定義されるように、性特異的様式で治療される疾患又は障害は、ADNPの異常な機能性に関連する疾患又は障害である。このような疾患の非限定的な例は、進行性核上性麻痺（PSP）及び関連する疾患（CBD、MSA）、統合失調症及び関連する精神障害（鬱病を含む）、アルツハイマー病、健忘性軽度認知障害（aMCI）、パーキンソン病、神経発達障害（ADNP症候群、フェランーマクダーミド症候群、ドラベ症候群、レット症候群を含むがこれらに限定されない）、アンゲルマン症候群、突発性又は遺伝性の自閉症スペクトラム障害、ダウン症候群、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、運動失調、ハンチントン病、並びにADNPの異常な機能に関連する筋疾患（自然老化、デュシェンヌ型ジストロフィー及びポンベ病を含むがこれらに限定されない）である。これらの疾患又は障害は全て、ADNPの異常な長さ又は構造をもたらす異常な発現、ミスセンス、ナンセンス、及びフレームシフト突然変異などの、ADNP／細胞骨格の異常な機能性に関連するか、あるいはそれによって媒介される。

【0053】

PSP

一実施形態によれば、疾患は、進行性核上性麻痺（PSP）である。

【0054】

「進行性核上性麻痺」又は「PSP」という用語は、例えば、Shiら、Nature 2021年、598：359－363に記載されているように、Tauタンパク質の不溶性ヘリカルフィラメントを提示する、中脳及び前頭皮質における神経細胞及びグリア細胞の漸進的な劣化を含む、脳の多くの領域における細胞及び微小管関連タンパク質タウの異常な凝集体の蓄積を徐々に破壊し、不溶性の対になったヘリカルフィラメントをもたらす、未知の起源の神経障害を、指す。

【0055】

PSPは、神経病理学的異常の増加がある前駆症状期から、始まる。次に、患者は、PSPを示唆する（suggestive of PSP、s o PSP）単発症状を発症する。本明細書に記載の方法のいずれかにおいて、PSPは、古典的なPSP－リチャードソン症候群（PSP-Richardson's Syndrome、PSP－RS）、PSP－パーキンソン症候群（PSP-Parkinsonism、PSP－P）、PSP－大脳皮質基底核変性症（PSP-corticobasal syndrome、PSP－CBS）、PSP進行性非流暢性失語（PSP-Progressive Non-Fluent Aphasia、PSP－PNFA）、又はすくみ足を伴うPSP純粋無動症（PSP-Pure Akinesia with Gait Freezing、PSP－PAGF）であり得る（Lingら、J. Mov. Disord. 9（1）：3：13－2016年）。発症後、PSPの症状は、急速かつ進行的に悪化する。PSPと診断された被験者は、5年以内に重度の身体障害になり、6年以内に死亡する可能性がある。PSPの症状は、通常、60歳で最初に現れ、死亡するまで悪化する。PSPを有する人々は、一般に、機能的脳細胞の喪失によって自律神経及び運動機能（例えば、嚥下能力）が喪失されることによって引き起こされる、肺炎、窒息、又はその他の合併症により、死亡する。

【0056】

PSPの徴候及び症状としては、運動障害、認知障害、及び精神障害が挙げられる。随意運動は、PSPにおいて損なわれ得、偽延髄麻痺（すなわち、顔面運動を制御できないこと）、運動緩徐（すなわち、遅い又は異常な筋運動）、首及び胴体の硬直、歩行障害、バランス障害、姿勢不安定性、並びに発話及び嚥下困難を含む。本疾患の最も明白な外見上の徴候は、眼を正常に調整し、動かすことができないことであり、垂直方向の注視麻痺をもたらす。認知機能障害としては、実行機能（例えば、注意制御、抑制性制御、作業記

憶、認知柔軟性、推論、問題解決、及び計画設定)の喪失及び流暢性の低下が挙げられる。関連する精神医学的症状としては、鬱病、イライラ感、悲しみ又は無気力、不眠、疲労、及びエネルギー喪失が挙げられる。いくつかの実施形態では、被験者は、MDS PSP診断基準(例えば、Hoglingerら、Mov. Disord. 31:644-652、2016年に記載されるようなもの)を使用したPSPを有するように、同定され得る。

【0057】

いくつかの実施形態では、被験者は、例えば、少なくとも部分的に、タウタンパク質沈着物(例えば、4反復タウタンパク質沈着物)を検出すること、(例えば、本明細書に記載される若しくは当該技術分野で周知の画像化技術のいずれか、例えば、核磁気共鳴映像法(Magnetic Resonance Imaging、MRI)若しくは陽電子射出断層撮影法(Positron Emission Tomography、PET)走査を使用して)中脳及び／若しくは上小脳脚の萎縮を検出すること、並びに／又は、(例えば、本明細書に記載される若しくは当該技術分野で周知の画像形成法のいずれか、例えば、MRI、CTスキャン、若しくはPET走査を使用して)被験者における前頭皮質、尾状核、及び／若しくは視床における代謝低下を検出することによって、PSPを発症するリスクが高いと同定され得るか、又はPSP(例えば、本明細書に記載される任意の種類のPSP)を有すると同定され得る。

【0058】

いくつかの実施形態において、本発明は、被験者におけるPSPの発症又は進行を性特異的に治療又は抑制することを使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド(NAPペプチド)と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。一実施形態によれば、被験者は、女性である。

【0059】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、女性被験者における進行性核上性麻痺(PSP)の治療又はその発症の抑制に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド(NAPペプチド)と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。

【0060】

いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、50歳以上である。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、55歳以上である。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、60歳以上である。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、65歳以上である。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、70、75、80、85、又は90歳以上である。

【0061】

いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1~100mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1~70mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2~65mg/日、5~60mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、10~50mg/日、15~45mg/日、20~40mg/日若しくは25~35mg/日、又は約30mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、40~80mg/日、45~75mg/日、50~70mg/日、55~65mg/日、又は約60mg/日のNAPペプチドを投与される。上記実施形態のいずれか1つによれば、投与は、1回の用量で行われてもよく、又は数回の用量、例えば、2回、3回、若しくは4回の用量に分割されてもよい。

【0062】

いくつかの実施形態において、本発明は、男性被験者における進行性核上性麻痺(PSP)の治療又はその発症の抑制に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド(NAPペプチド)と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、50歳以上である。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、55歳以上である。いくつかの実施形態によれば、男

10

20

30

40

50

性被験者は、60歳以上である。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、65歳以上である。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、70、75、80、85、又は90歳以上である。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1～50mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～45mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、2～40mg/日、又は3～35mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1～30mg/日、5～35mg/日、10～40mg/日、又は10～35mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、10～50mg/日、15～45mg/日、20～40若しくは25～35mg/日、又は約30mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1～15mg/日、2～10mg/日、3～10mg/日、1～5mg/日、又は2～4mg/日のNAPペプチドを投与される。上記実施形態のいずれか1つによれば、投与は、1回の用量で行われてもよく、又は数回の用量、例えば、2回、3回、若しくは4回の用量に分割されてもよい。

10

【0063】

いくつかの実施形態によれば、治療の有効性は、疾患に関連する任意の周知の症状又はパラメータを測定することによって評価されてもよい。いくつかの実施形態によれば、治療は、パラメータの当該症状のうちの1つ以上の改善をもたらす。したがって、いくつかの実施形態によれば、治療は、PSPに関連する以下の症状：行動、延髄脳神経核障害、構音障害、眼球運動、四肢運動、及び歩行のうちの、少なくとも1つの改善を含む。その他の実施形態によれば、治療は、老年期鬱病スケール及び／又は疾患重症度の臨床総合所見（Clinical Global Impression）のスコアの改善を含む。その他の実施形態によれば、治療は、シュワブ・イングランド日常生活活動スケール（SEADL）のスコアの改善を含む。

20

【0064】

「改善された（improved）」という用語は、本出願に記載される疾患のいずれか1種の症状又はパラメータに言及する場合に、当該技術分野で周知のように、定量的及び定性的であってもよい。改善は、治療を受けていない被験者、すなわち、対照と比較して、測定／評価される。したがって、この用語は、治療剤を受けていない個体又は患者集団と比較して、治療された個体又は患者集団の症状及び／又はパラメータが、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は95%改善するという意味を有してもよい。更なる実施形態によれば、改善は、治療剤を受けていない個体又は患者集団と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、又は少なくとも10倍である。

30

【0065】

統合失調症

その他の実施形態によれば、疾患は、統合失調症である。「統合失調症（schizophrenia）」という用語は、当該技術分野で周知であり、例えば、DSM-IV-TRに記載されている精神障害を指す。

40

【0066】

いくつかの実施形態において、本発明は、被験者における統合失調症の性特異的治療に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。

【0067】

一実施形態によれば、被験者は、女性である。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、女性被験者における統合失調症の治療に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1～20mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～

50

15 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2 ~ 10 mg / 日、3 ~ 8 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1 ~ 4、1 ~ 3、又は 2 ~ 4 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、約 1、約 1.5、約 2、約 2.5、約 3、約 3.5、又は約 4 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、約 1、約 1.5、約 2、約 2.5、約 3、約 3.5、又は約 4 mg の N A P ペプチドを 1 日 2 回 (bis in die、b. i. d.) 投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、4 ~ 5 mg / 日、又は約 5 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。上記実施形態のいずれか 1 つによれば、投与は、1 回の用量で行われてもよく、又は数回の用量、例えば、2 回、3 回、若しくは 4 回の用量に分割されてもよい。

10

【0068】

いくつかの実施形態において、本発明は、男性被験者における統合失調症の治療に使用するための、アミノ酸配列 N A P V S I P Q を含むペプチド (N A P ペプチド) と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、10 ~ 80 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、15 ~ 75 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、15 ~ 70 mg / 日、20 ~ 60 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、20 ~ 40、又は 25 ~ 35 mg / 日で投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、25 ~ 60 mg / 日、又は 30 ~ 50 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、40 ~ 80 mg / 日、50 ~ 70 mg / 日、又は 55 ~ 65 mg の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、約 30、約 40、約 50、又は約 60 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。上記実施形態のいずれか 1 つによれば、投与は、1 回の用量で行われてもよく、又は数回の用量、例えば、2 回、3 回、若しくは 4 回の用量に分割されてもよい。

20

【0069】

健忘性軽度認知障害 (amnesic Mild Cognitive Impairment、a M C I)

その他の実施形態によれば、疾患は、健忘性軽度認知障害 (a M C I) である。「健忘性軽度認知障害 (amnesic mild cognitive impairment)」という用語は、主症状として記憶喪失を伴う軽度認知障害を指し、アルツハイマー病の前駆期として、頻繁に見られる。例えば、ある人が、予約、会話、又は最近の出来事などの、以前であれば容易に思い出したはずの重要な情報を忘れ始める場合がある。

30

【0070】

いくつかの実施形態において、本発明は、被験者における a M C I の性特異的治療に使用するための、アミノ酸配列 N A P V S I P Q を含むペプチド (N A P ペプチド) と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。

【0071】

一実施形態によれば、被験者は、女性である。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、女性被験者における a M C I の治療に使用するための、アミノ酸配列 N A P V S I P Q を含むペプチド (N A P ペプチド) と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、20 ~ 80 mg / 日の N A P ペプチドを 1 日 1 回又は 2 回投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、25 ~ 70 mg / 日、又は 30 ~ 70 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、35 ~ 75 mg / 日、40 ~ 70 mg / 日、又は 40 ~ 65 mg の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、40 ~ 80 mg / 日、50 ~ 70 mg / 日、又は 55 ~ 65 mg の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、又は約 60 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。

40

50

【0072】

いくつかの実施形態において、本発明は、男性被験者におけるaMCIの治療に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、10～80mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、15～75mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、15～70mg／日、20～60mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、20～40、又は25～35mg／日で投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、25～70mg／日、又は30～70mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、35～75mg／日、40～70mg／日、又は40～65mgのNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、40～80mg／日、50～70mg／日、又は55～65mgのNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、約30、約35、約40、約45、約50、約55、又は約60を投与される。上記実施形態のいずれか1つによれば、投与は、1回の用量で行われてもよく、又は数回の用量、例えば、2回、3回、若しくは4回の用量に分割されてもよい。

10

【0073】

アルツハイマー病のリスクがある患者

いくつかの実施形態において、本発明は、アルツハイマー病の性特異的予防における使用のための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。

20

【0074】

アルツハイマー病

その他の実施形態によれば、疾患は、アルツハイマー病である。「アルツハイマー病（Alzheimer's disease）」という用語は、神経細胞の不可逆的喪失及び痴呆をもたらす脳の進行性神経疾患を指す。アルツハイマー病の臨床的特徴は、記憶、判断、意思決定、物理的環境に対する見当識、及び言語における進行性障害である。

【0075】

いくつかの実施形態において、本発明は、被験者におけるアルツハイマー病の性特異的治療において使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。

30

【0076】

一実施形態によれば、被験者は、女性である。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、女性被験者におけるアルツハイマー病の治療に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1～80mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～70mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2～65mg／日、5～60mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、10～50mg／日、15～45mg／日、20～40mg／日若しくは25～35mg／日のNAPペプチド、又は約30～35mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、40～80mg／日、45～75mg／日、50～70mg／日、55～65mg／日、又は約60mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1～20mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～15mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2～10mg／日、3～8mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、4～5mg／日、又は約5mg／日のNAPペプチドを投与される。上記実施形態のいずれか1つによれば、投与は、1回の用量で行

40

50

われてもよく、又は数回の用量、例えば、2回、3回、若しくは4回の用量に分割されてもよい。一実施形態によれば、NAPペプチドの用量は、約5mgを1日1回、又は約15mgを1日2回である。

【0077】

いくつかの実施形態において、本発明は、男性被験者におけるアルツハイマー病の治療に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、5～30mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1～80mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～70mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2～65mg／日、5～60mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、10～50mg／日、15～45mg／日、20～40mg／日、又は25～35mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、40～80mg／日、45～75mg／日、50～70mg／日、55～65mg／日、又は約60mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1～20mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～15mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2～10mg／日、3～8mg／日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、4～5mg／日、又は約5mg／日のNAPペプチドを投与される。

10

20

【0078】

上記実施形態のいずれか1つによれば、アルツハイマー病は、疾患の初期段階にある。いくつかの実施形態によれば、被験者は、疾患の前駆期にある。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、男性被験者におけるアルツハイマー病の性特異的予防に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、被験者は、アルツハイマー病の発症前又は発症後であり、生物学的検体における以下のバイオマーカー：(i) 異常なP53タンパク質、(ii) P-タウ217、(iii) P-タウ231、及び(iii) P-タウ181、並びに(iv) 例えば、米国特許第2010303785号に記載されているようなADNP発現における変化、のうちの少なくとも1つによって特徴付けられている。「生物学的検体 (biological sample)」という用語は、診断又はモニタリングアッセイで使用され得る生物から得られる、様々な検体の種類を包含する。本用語は、血液、血清、生物学的起源のその他の液体検体、生検標本などの固体組織検体、又は組織培養物若しくはそれらに由来する細胞、及びそれらの後代を包含する。本用語は、具体的には臨床検体を包含し、血清、血漿、尿、眼球検体の場合では房水及び硝子体を含む生体液、並びに組織検体を含む。本用語はまた、試薬による処理、可溶化、又は特定成分の富化などの達成後に任意の方法で操作されている検体を包含する。

30

【0079】

生物学的検体は、血液又は血清検体であり得る。いくつかの実施形態による治療は、アルツハイマー病の臨床徴候が現れる前に、開始される。いくつかの実施形態によれば、治療は、アルツハイマー病に罹患している被験者の老年期鬱病スケールのスコアの改善を含む。

40

【0080】

いくつかの実施形態によれば、疾患又は障害は、自閉症である。いくつかの実施形態によれば、疾患又は障害は、ADNPの異常な機能性に関連するか、あるいはそれによって媒介される、筋疾患である。いくつかの態様において、本発明は、女性被験者における疾患又は障害の処置に使用するための、NAPと、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1～80mg／

50

日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～70mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2～65mg/日、5～60mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、10～50mg/日、15～45mg/日、20～40mg/日、又は25～35mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、40～80mg/日、45～75mg/日、50～70mg/日、55～65mg/日、又は約60mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1～20mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～15mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2～10mg/日、3～8mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、4～5mg/日、又は約5mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態において、本発明は、男性被験者における疾患又は障害の治療に使用するための、アミノ酸配列NAPVSI PQを含むペプチド（NAPペプチド）と、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1～80mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1～70mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、2～65mg/日、5～60mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、10～50mg/日、15～45mg/日、20～40mg/日、又は25～35mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、40～80mg/日、45～75mg/日、50～70mg/日、又は55～65mg/日、又は約60mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1～20mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1～15mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、2～10mg/日、3～8mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、4～5mg/日又は約5mg/日のNAPペプチドを投与される。上記実施形態のいずれか1つによれば、投与は、1回用量で行われてもよい、又は複数回用量、例えば、2回用量、3回用量、若しくは4回用量へと分割されてもよい。

10

20

30

【0081】

更に別の態様によれば、本発明は、抗アミロイドβ療法の副作用の改善及び／又は予防に使用するための、NAPペプチドと、薬学的に許容されるキャリアと、を含む、医薬組成物であって、当該療法が抗アミロイドβ抗体を含む、医薬組成物を提供する。

【0082】

本明細書で使用される場合、「抗アミロイドーβ抗体（anti-amyloid-β antibodies）」という用語は、アミロイドーβに特異的に結合し、アルツハイマー病の治療に使用される抗体を指す。いくつかの実施形態によれば、抗アミロイドβ療法は、アデュカヌマブ、bupineuzuman、ガンテネルマブ（gantenerumab）、ガンテネルマブ、レカネマブ（lecanemab）、及びソラネズマブ（solanezumab）から、選択される。いくつかの実施形態によれば、抗アミロイドーβ療法は、アデュカヌマブである。

40

【0083】

いくつかの実施形態によれば、組成物は、性特異的型で投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、女性である。いくつかの実施形態によれば、組成物は、女性被験者に投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1～80mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1～70mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2～65mg/日、5～60mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、10～50mg/日、15～45mg/日、20～40mg/日、又は25～35mg/日のNAPペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、40～80mg/日、45～75mg/日、50～70mg/日、55～65

50

mg / 日、又は約 60 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、1 ~ 20 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、被験者は、1 ~ 15 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、2 ~ 10 mg / 日、3 ~ 8 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、女性被験者は、4 ~ 5 mg / 日、又は約 5 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。

【0084】

いくつかの実施形態によれば、被験者は、男性である。いくつかの実施形態において、N A P ペプチドを含む医薬組成物は、男性被験者に投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1 ~ 80 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1 ~ 70 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、2 ~ 65 mg / 日、5 ~ 60 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、10 ~ 50 mg / 日、15 ~ 45 mg / 日、20 ~ 40 mg / 日、又は 25 ~ 35 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、40 ~ 80 mg / 日、45 ~ 75 mg / 日、50 ~ 70 mg / 日、又は 55 ~ 65 mg / 日、又は約 60 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1 ~ 20 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、1 ~ 15 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、2 ~ 10 mg / 日、3 ~ 8 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。いくつかの実施形態によれば、男性被験者は、4 ~ 5 mg / 日又は約 5 mg / 日の N A P ペプチドを投与される。上記実施形態のいずれか 1 つによれば、投与は、1 回用量で行われてもよい、又は複数回用量、例えば、2 回用量、3 回用量、若しくは 4 回用量へと分割されてもよい。

10

20

【0085】

上記実施形態のいずれか 1 つによれば、使用は、抗アミロイドβ療法を開始する少なくとも 1 日前に、医薬組成物を投与することを含む。上記実施形態のいずれか 1 つによれば、使用は、抗アミロイドβ療法を開始する前に少なくとも 2 日間、3 日間、4 日間、5 日間、6 日間又は 7 日間、医薬組成物を投与することを含む。上記実施形態のいずれか 1 つによれば、使用は、抗アミロイドβ療法を開始する前に、少なくとも 2、3、4、5、6、7 若しくは 8 週間、又は 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 若しくは 12 ヶ月間、医薬組成物を投与することを含む。

30

【0086】

いくつかの実施形態によれば、使用は、医薬組成物を、抗アミロイドβ療法と組み合わせて投与することを含む。

【0087】

更に別の態様によれば、本発明は、被験者における作用依存性神経保護タンパク質（A D N P）の異常な機能性に関連する疾患又は障害の発症又は進行を、治療又は抑制する方法であって、治療が性特異的である方法を提供する。

【0088】

更に別の態様によれば、本発明は、女性被験者における進行性核上性麻痺（P S P）の発症又は進行を、治療又は抑制する方法であって、アミノ酸配列 N A P V S I P Q（配列番号 1）を含むペプチドを投与することを含む方法を提供する。

40

【0089】

更に別の態様によれば、本発明は、男性被験者における進行性核上性麻痺（P S P）の発症又は進行を、治療又は抑制する方法であって、アミノ酸配列 N A P V S I P Q（配列番号 1）を含むペプチドを、1 ~ 50 mg / 日投与することを含む方法を提供する。

【0090】

更に別の態様によれば、本発明は、アミノ酸配列 N A P V S I P Q（配列番号 1）を含むペプチドを、10 ~ 80 mg / 日投与することを含む、男性被験者における統合失調症

50

を治療する方法を提供する。

【0091】

更に別の態様によれば、本発明は、男性被験者におけるaMCIの発症又は進行を、治療又は抑制する方法であって、アミノ酸配列NAPVSI PQ（配列番号1）を含むペプチドを、20～80mg／日投与することを含む方法を提供する。

【0092】

更に別の態様によれば、本発明は、女性被験者におけるaMCIの発症又は進行を、治療又は抑制する方法であって、アミノ酸配列NAPVSI PQ（配列番号1）を含むペプチドを、35～80mg／日投与することを含む方法を提供する。

【0093】

更に別の態様によれば、本発明は、好ましくは、性特異的な様式／型でアルツハイマー病の発症を予防する方法を提供する。

【0094】

更に別の態様によれば、本発明は、女性被験者における統合失調症を治療する方法であって、アミノ酸配列NAPVSI PQ（配列番号1）を含むペプチドを、1～4mg／日投与することを含む方法を提供する。

【0095】

更に別の態様によれば、本発明は、被験者における作用依存性神経保護タンパク質（ADNP）の異常な機能性に関連する疾患又は障害の発症又は進行を性特異的に治療又は抑制するための医薬を調製するための、アミノ酸配列NAPVSI PQ（配列番号1）を含むペプチドの使用を提供する。

【0096】

更に別の態様によれば、本発明は、女性被験者における進行性核上性麻痺（PSP）の発症又は進行を治療又は抑制するための医薬を調製するための、アミノ酸配列NAPVSI PQ（配列番号1）を含むペプチドの使用を提供する。

【0097】

更に別の態様によれば、本発明は、男性被験者における統合失調症を治療するための医薬を調製するための、アミノ酸配列NAPVSI PQ（配列番号1）を含むペプチドの使用であって、当該治療が、15～80mg／日のペプチドを投与することを含む、医薬を投与することを含む、使用を提供する。

【0098】

本発明の実施形態及び態様のいずれか1つによれば、NAPを使用する治療は、対応する疾患に対して一般的に使用される任意の治療と、組み合わせられてもよい。

【0099】

ここで、本発明を、以下の非限定的実施例に従って説明する。

【0100】

ここまで本発明を一般的に説明したが、これらは、例示として提供され、本発明を限定することを意図しない以下の実施例を参照して、より容易に理解されるであろう。

【0101】

「a」、「an」、及び「the」という用語は、本明細書において互換的に使用され、1つ以上を意味する。

【0102】

「及び／又は（and/or）」という用語は、述べられた場合の一方又は両方が生じ得ることを示すために使用され、例えば、A及び／又はBは、（A及びB）並びに（A又はB）を含む。

【0103】

「又は（or）」という用語は、本明細書で使用される場合、適切な場合に組み合わせられ得る選択肢を示す。すなわち、「又は」という用語は、列挙された各選択肢を別々に含むとともに、組み合わせが互いに排他的でない場合には、それらの組み合わせを含む。

【0104】

10

20

30

40

50

「含む (comprising)」、「含む (comprise(s))」、「含む、含まれる (include(s))」、「有する (having)」、「有する (has)」、及び「含有する (contain(s))」という用語は、本明細書では互換的に使用され、「少なくとも部分的に構成される (consisting at least in part of)」という意味を有する。「含む (comprising)」という用語が含まれる本明細書の各記載を解釈する場合、それ以外の特徴又はこの用語で始まる特徴もまた存在する可能性がある。「含む (comprise)」及び「含む (comprises)」などの関連用語も、同様に解釈される。「有する (have)」、「有する (has)」、「有している (having)」及び「含む (comprising)」という用語はまた、「からなる (consisting of)」及び「から本質的になる (consisting essentially of)」の意味を包含し得、これらの用語によって置換されてもよい。したがって、「アミノ酸配列を含む (comprising the amino acid sequence)」という用語は、「アミノ酸配列からなる (consisting of the amino acid sequence)」という用語を包含し、それによって置き換えられてもよい。「からなる (consisting of)」という用語は、具体的に説明又は列挙されていない構成要素、工程、又は手順を除外する。「から本質的になる (consisting essentially of)」という用語は、組成物又は構成要素が追加の成分を含み得るが、追加の成分が請求項に係る組成物又は方法の基本的かつ新規な特徴を実質的に変更しない場合のみを意味する。

10

【0105】

本明細書で使用される場合、「約 (about)」という用語は、量、時間的持続期間などの測定可能な値を指す場合、指定された値から $+/-10\%$ 、若しくは $+/-5\%$ 、 $+/-1\%$ 、又は $+/-0.1\%$ の変動を包含することが意図される。

20

【実施例】

【0106】

実施例 1. 進行性核上性麻痺の性特異的治療のための N A P

方法

本実施例では、Boxerらに記載されているように実施された臨床試験の結果を用いた。その後、二重盲検並行群間第2/3相試験において、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、英国、及び米国の48施設で、参加者を1:1の割合で置換ブロックに無作為に割り当て、ダブネチド (N A P、配列番号1として示されるアミノ酸配列 N A P V S I P Qを有する、30mgを1日2回鼻腔内投与) 又はプラセボを52週間投与した。参加者は、PSPについて修正された、Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndrome study criteria (パーキンソンプラス症候群における神経保護及び自然史の試験基準) を満たした。主要評価項目は、52週までの、PSP評価スケール (PSPRS、28項目、6カテゴリ、0 = 正常、100 = 大部分の障害) 及びシュワブ・イングランド日常生活活動スケール (SEADL、11ポイント評価スケール、0 = 休止期、100% = 完全に独立的、10%増分) における、ベースラインからの変化であった。データ収集を、0、6、13、26、39、及び52週目に行った。全ての参加者及び研究人員は、治療割り当てに対してマスキングされた。分析は、治療の意図によるものであった。試験は、Clinicaltrials.gov、番号NCT01110720で登録される。313人の参加者を、無作為にダブネチド (n = 157) 又はプラセボ (n = 156) に割り当て、241人 (77%) が試験を完了した (ダブネチド群及びプラセボ群で、それぞれ、118人及び156人であった)。副次転帰は、T1強調磁気共鳴画像法 (MRI) 走査の境界シフト積分分析で測定した脳室体積であり、大部分を、0週目及び52週目に回収した。同時に、選択された患者にもまた腰椎穿刺を行い、脳脊髄液 (CSF) 中のタウ含量及びタウ過剰リン酸化を評価した。Boxerらは、ダブネチドはPSPの有効な治療法ではなく、疾患修飾治療の臨床試験はPSPを有する患者において実行可能であり、その他の有望なタウ指向治療法を用いて続行されるべきであると結論付けた。

30

40

【0107】

50

疾患の進行、性別／年齢／ベースライン差異及び薬物の影響を更に理解するために、本発明者らは、試験結果を再評価して、男性と女性を分離し、主要評価項目及び副次評価項目を評価した。この点に関して、本発明者らは更に、https://www.physio-pedia.com/Progressive_Supranuclear_Palsy_Rating_Scale (PSP-RS) からの、PSP-RSの6つの障害領域、すなわち、日常活動（病歴による、合計最大スコア24を有する7項目）、行動（精神、情動、日常生活の活動への干渉、最大スコア16）、延髄脳神経核（発話及び嚥下、最大スコア8）、眼球運動（眼及び眼瞼活動、16ポイント）、四肢運動（振戦を含む巧緻運動技能、16ポイント）、及び歩行／正中線（全身運動技能、20ポイント）を個々に評価した。

10

【0108】

統計的考察：脳室体積測定を含めるために、コホートは、ダブネチド又はプラセボで治療された女性及び男性のPSP患者から構成され（52週間の治療における性別投与群についての検体サイズ：48～55）、結果変数は、研究開始時に評価されて1日2回の投与後52週目まで経過観察された脳室体積（体積と称される）、PSP-RS及びSEADLを含んだ。

【0109】

Graph Pad Prism 7.0ソフトウェアを使用して、データ分析を実施した（図1及び図4を参照のこと）。その他の統計的検定及び視覚化を、基本ライブラリ、ggplot2及びggplot2拡張パッケージを用いて、Rバージョン4.2.1（2022年06月23日）で行った。相関プロット統計（図2、図3、及び図5）を、標準的なピアソン法を用いて計算した。（図3からの）体積変化は、ベースラインと52週目の測定値との間の差異である。図（図5）におけるPSP-RS、SEADL、及び脳室体積は、ベースライン測定値のパーセンテージとして、ベースライン測定値と52週目の測定値との間の差異によって表される。図6及び図7は、ほとんどのパラメータの非正規分布に起因する経時的な絶対変化を示し、統計的有意性をウィルコクソン検定（Wilcoxon test）を使用して測定した。（最後から2番目の上／下の分位数からの3*IQR偏差として定義される）極値のみを、最終計算から除外した。極度であると考えられる観察は11個のみであり、本発明者らの結果に対するそれらの影響は、有意ではなかった。図8は、老年期鬱病スケールスケール（GDS）を表すものであり、excelを用いて作成した。

20

30

【0110】

結果

有意なベースライン性別差異

図1は、ベースラインにおいて、試験された集団が体重及び身長によって異なり、明らかに男性の値がより高いことを明らかにしている。更に、平均して、無作為化された女性のダブネチド群は、プラセボ群と比較して有意に増加した体重を示した。年齢に関して、差異はなかった。

【0111】

脳構造に注目すると、以前の評価から予想されるように、脳室体積のMRI測定値は、試験された女性と比較するとベースラインで男性ではより大きい。このことは、結果の分析における性別分離が、元の設計にかかわらず、神経保護薬物試験に必要であることを示唆している。

40

【0112】

PSP評価スケール（PSP-RS）及びシュワブ・イングランドADL（SEADL）スケールのベースライン測定値に、差異は見られなかった。しかしながら、性特異的なダブネチド投与群とプラセボ群とを比較する、より綿密な検査（スチューデントのt検定、片側検定）は、女性のみにおいて平均脳室体積及びPSP-RS測定値の増加（それぞれ、 $P=0.0716$ 及び $P=0.0934$ ）並びにSEADL測定値の減少（ $P=0.0934$ ）の傾向を示し、ダブネチド投与された女性群対プラセボ群の不利な開始点を潜在的

50

に示した（図 1 D～図 1 F）。

【0113】

ダブネチド処置は、PSP 女性患者における年齢／脳室体積依存性増加に対して、有意な神経保護を提供する

脳室体積における有意な性別及び年齢の差異を考慮すると、ダブネチドの標的は神経保護であり、本発明者らは、最初に、ダブネチド保護効果に対する年齢に伴うベースライン脳室体積変化のパーセントに焦点を当てた。プラセボ群は、年齢群にわたって試験期間（52 週間）中の脳室体積増加のパーセンテージに差異を示さなかった、すなわち、一定の悪化があったが、ダブネチド投与は、高齢女性患者において有意な神経保護効果を示した（図 2）。男性では、ダブネチド群とプラセボ群との間に、差異は観察されなかった（図 2）。したがって、試験期間（52 週間）中、年齢群にわたってダブネチド投与された男性における脳室体積変化の変動は、プラセボ群のものと同等であったが、プラセボ群と比較した脳室体積の変化の有意差がダブネチド投与された女性について観察され、高齢女性患者におけるその神経保護効果を示した（図 2）。更に年齢に注目すると、最も有益なダブネチド効果は、60 歳を超える女性において見出された。したがって、本発明者らは、ダブネチド投与された女性において、有意な年齢／脳室体積減少の相関を見出したが（ $r = -0.5$ 、 $P = 0.0001$ ）（図 2）、一方で、男性患者は効果を示さなかった。更に、性別及びベースライン脳室体積測定値によって試験集団を分けた図 3 は、プラセボ群において、ベースライン脳室体積と相関する劇的な増加を示し（ $r = 0.74$ 、 b 、 $P = 2.36 \times 10^{-9}$ ）、女性においては、ダブネチド投与によって完全に保護された。女性とは対照的に、男性コホートは、ベースライン脳室体積測定への依存を示さず、薬物効果も示さなかった（図 3）。

10

20

【0114】

同様の結果が、全集団レベルで見られた（スチューデントの t 検定、両側検定、 $*P = 0.04$ 、及び $\#P = 0.056$ 、ウィルコクソン検定、女性については、ダブネチド保護）。非常に少数の個体を見た探索的結果は、女性コホートが、プラセボと比較して、ダブネチド投与された患者の脳脊髄液（CSF）中の総タウ及びリン酸化タウの減少の傾向も示すこともまた示し（図 4）、実験を、Rojasら（Neurology 2018 年、90（4）：e273–e281）に詳述されているように実施した。

【0115】

ダブネチド神経保護は、研究の主要評価項目：SEADL 及び PSPRS と、有意に相關する

図 5 は、研究の主要評価項目である PSPRS 及び SEADL、副次評価項目である脳室体積変化、並びに年齢を含む、52 週目のプラセボ投与結果に対するダブネチド投与結果における、ベースラインと比較した変化率の相関プロットを示す。

【0116】

男性に見られた唯一の有意な相関が、ダブネチド群におけるベースライン年齢及び SEADL 変化とであった、という事実においても、男性の疾患の経過は、女性と異なるようであった（図 5）。

【0117】

更に、上記の結果（図 2）と一致して、脳室体積は、女性においてのみ、年齢と有意に相関した（ $r = -0.505^{***}$ ）。脳室体積に対するこの女性特異的なダブネチド保護は、試験の主要評価項目 SEADL、 $r = -0.298^*$ 、及び PSPRS（ほとんど有意、 $r = 0.272$ 、プラセボ群についてのみ）と相関し、ダブネチド神経保護を示し、臨床的保護へと変換された。更に、ベースラインから 52 週目までの SEADL 及び PSPRS パーセント変化は、女性群において更に相関していた（ $r = -0.403^{**}$ 、プラセボ、及び $r = -0.347^*$ 、ダブネチド）。

【0118】

女性におけるダブネチド投与による、有意な性別差異及び SEADL 悪化に対する保護
プラセボ投与された女性のみにおける、ベースラインレベルと相関する劇的な体積増加

30

40

50

を伴う、脳室体積における観察された性別差異、及びダブネチド保護を考慮して（図3）、本発明者らは、女性及び男性における臨床的疾患進行を別々に調べた。図6は、経時的な、すなわち、プラセボ群における試験開始後6、13、26、39、及び52週間のPSPRSにおける変化を示し、疾患進行を定義する。有意に加速された疾患進行が女性において観察され、52週目に有意性にほぼ達した（ $\#P=0.05$ 、図6A）。PSPRSは、6つのドメイン：毎日の活動（履歴による）、行動、延髄脳神経核、眼球運動、四肢運動、及び歩行／正中線における、28項目にわたる障害を測定する。したがって、本発明者らはまた、6つの異なるドメインを調べ、26週目及び52週目に、それぞれ、 $*P=0.03$ 及び 0.02 で、四肢運動活性（巧緻運動技能）における、男性と女性との間の有意差を明らかにした（図6B）。これらの知見は、性別依存的疾患進行を示す。図6Cは更に、13週目で既に有意に達し（ $**P=0.01$ ）、その後も継続する、男性と女性との間のSEADLの悪化の劇的な差を示す。

10

【0119】

男性における効力を見ると、ダブネチド投与群は、プラセボ群と比較して、26週目からPSPRSにおける有意な増加及びSEADLにおける有意な減少を示し、女性におけるものより急速な疾患進行を模倣した（図6D）。

【0120】

対照的に、女性では、ダブネチド投与は、52週で有意な改善に向かう傾向があるPSPRS測定値をもたらした（図7A）。6週目に眼球運動活性に対する一時的な悪影響（ $P=0.0127$ ）が検出された。しかしながら、その他の全てのPSPRSドメインに関して、有害作用は認められなかった。興味深いことに、プラセボ群では、女性の精神行動について有意な悪化が見出されたが（ $***r=0.18$ 、 $P=0.000388$ 、見当識障害の測定、思考過程の遅さ及び不注意を含む精神緩徐、日常生活の活動に影響を及ぼす情動失禁及び把持行動）、ダブネチド投与では、疾患の進行はほとんど停止し、これは、疾患の改善を示す（ $\#r=0.092$ 、 $P=0.0705$ 、図7B）。更に、PSPRSの延髄脳神経核ドメインに対する有意な保護効果が見出された。治療52週目に、ダブネチドは、構音不能、発語に使用される筋肉の制御不能をもたらす脳損傷によって引き起こされる発語困難、及び嚥下障害、嚥下困難から保護した（図7C、 $*P=0.0222$ ）。なお、四肢運動技能は、男性に対して女性においてより速く悪化することを示し（図6B）、女性におけるダブネチド投与によって、部分的に保護された（ $\#P=0.0838$ ）。最後に、女性におけるダブネチド効力は、SEADLにおいて異常であり（ベースラインからの変化）、39週目に開始し、52週目に継続する有意な保護効果を示した（図7D、それぞれ、 $*P=0.0187$ 及び $**P=0.00537$ ）。したがって、本発明者らは、女性特異的な標的関与及び脳室体積における増加に対する保護が、延髄脳神経核機能活動に対する有意な保護と結びついており、日常生活の活動（SEADL）と相関するPSPRS内の精神活動の有意な悪化がないことを見出した。

20

30

【0121】

更に、本発明者らは、更なる副次評価項目CGIC（Clinical Global Impression of Change、改善度の臨床的全般印象度）を再評価した。探索的評価項目としては、CGIDs（Clinical Global Impression of Disease Severity、疾病重症度の臨床全般印象）、GDS（Geriatric Depression scale、老年期鬱病評価スケール）、及びRBANS（Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Disease Severity、神経心理学的疾病重症度評価のための反復性バッテリー）が挙げられる。

40

【0122】

ベースライン測定値に比例する割合として52週間の変化を計算し、分析を最初に追加の副次評価項目であるCGICに拡張すると、SEADLとの有意な相関が示された（それぞれ、女性ダブネチド投与群及びプラセボ群について、 $r=-0.306*$ 、 $-0.304*$ 、及び男性プラセボについて $-0.307*$ ）。CGIDsは、SEADLと最も有意に相関した（それぞれ、女性のダブネチド及びプラセボが $r=-0.470***$ 及

50

び -0.408^{**} 、並びに男性のプラセボについて -0.301^{**} ）。CGIDsはまた、女性プラセボ群及び男性ダブネチド群について、患者年齢と高度に相関した（それぞれ、 $r=-0.483^{***}$ 及び -0.421^{**} ）。年齢もまた、男性のダブネチド群について、CGICとよく相関した（ -0.331^{*} ）。上記の結果と一致して、CGIDsはまた、女性プラセボ群についてのみ、脳室体積と相関した（ 0.405^{**} ）。GDSスコアは、女性プラセボ群においてのみ相関を示し、脳室体積とほぼ有意に（ $r=0.253$ ）、CGIDs及びSEADLと有意に（それぞれ、 $r=0.323^{*}$ 、 -0.310^{*} ）、相関を示した。この点において、ウィルコクソン検定は、（老年期鬱病を測定する）GDSスコアが、52週目にプラセボと比較してダブネチド投与された女性において有意に改善したが（ $*P=0.023$ ）、一方で、プラセボ群において高度に有意な性別差異があったことを示した（ $**P=0.007$ ）（図8）。対照的に、CGIDsは、性別依存的なダブネチド投与群の差を伴って（ $P=*0.02$ ）、ダブネチド投与された男性においてのみ悪化した（ $*P=0.013$ ）。

10

【0123】

その他の探索的評価項目は、更なる有意な相関を示し、例えば、音素流暢性（phonemic fluency）は、ダブネチド保護と一致して、女性プラセボ群においてのみにおいて、CGIDsと最も有意に相関した（ $r=0.447^{**}$ ）。対照的に、男性では、音素流暢性は、文字番号シーケンス（ $r=0.556^{***}$ ダブネチド、 $r=0.419^{**}$ プラセボ）並びにプラセボ群のGDS及びSEADL（それぞれ、 $r=0.306^{*}$ 、 0.281^{*} ）と、ほとんど相関した。文字番号配列決定は、ダブネチド投与された男性においてのみ、CGICと相関した（ $r=0.288^{*}$ ）。カラートレイル2テスト（color trails2 test）、実行機能の神経心理学的評価（Boxerら）は、女性のダブネチド群におけるCGICとの相関に向かう傾向があった（ $r=0.254$ ）。

20

【0124】

考察

驚くべき女性特異的PSP関連神経変性は、本研究において、脳室体積の増加（ベースライン開始点に依存する）として観察された。したがって、本発明者らは、男性と比較して、女性PSP患者における神経変性の加速を示す、脳室体積測定の性別依存的な差次的脆弱性を見出した。本発明者らは更に、男性及び女性において差次的疾患進行を見出したが、女性に関しては、巧緻運動の悪化であると思われるものにおいて、より速く進行する。更に、PSP女性患者の脳は、年齢及びベースライン量に依存する様式で見られるように、PSP男性の脳とは異なってダブネチド投与に反応し、神経保護を必要とし、ダブネチドは、性別依存的様式でADNPによって調節される微小管細胞骨格相互作用、脳構造、及び軸索輸送を保護する。

30

【0125】

疾患の発症の1年以内に入り、無気力及び実行機能障害は、PSP女性患者においてより頻繁であり、不明瞭な発話、重度の嚥下障害、及び認識障害に達する時間は、女性においてより早期であり、これは、現在の研究における、男性ではなく女性における脳室体積とのSEADL相関、SEADL進行における男性－女性の差、及び女性におけるダブネチド延髄脳神経核保護と相関する。

40

【0126】

これらの知見は、研究集団に適切な薬物及び用量選択の必要性を強調する。

【0127】

それにもかかわらず、挙動結果と脳室体積保護との相関は、非常に重要である。ごく最近の総説は、FDA（Food and Drug Administration、米国食品医薬品局）承認薬であるアデュカヌマブ（抗アミロイド β 療法）で治療された、初期のアルツハイマー病患者の脳における、進行性の投与依存的な脳室拡大を引用した（Aytton S. Nature reviews Neurology 2022年、18（7）：383－384）。本発明者らの現在の知見は、ダブネチドが、アミロイド標的化薬物のこの望ましくない潜在的な副作用に対して保護し、並びに疾患関連の脳室体積損失に対して保護するこ

50

とを意味しており、PSP及びそれ以降に罹患している選択された女性集団において示されたヒト有効性 (human efficacy) を有する、その種類の薬物の第1のものを提示する。PSPに罹患している女性におけるGDS＝老年性鬱病スケールの改善は、これらの疾患の背後にある共通の機構を考慮して、アルツハイマー病並びにアルツハイマー病鬱病の主要なリスクである老年性鬱病に罹患している被験者における同じ適応症に対して、治療が有効であり得ることを示し、更に、一般的な鬱病の治療法として、性別依存的投薬レジメンを示している。

【0128】

実施例2．アルツハイマー病神経変性の予防

真核生物におけるタンパク質相互作用部位の線形モチーフ (Eukaryotic Linear Motif, ELM) 予測ツールによるコンピュータ分析を行い、以下のクラス：システイニルアスパラギン酸特異的プロテアーゼ、サブチリシン様プロタンパク質転換酵素 (subtilisin-like proprotein convertases, PCSK) 哺乳動物サブチリシン／ケキシンアイソザイム (subtilisin/kexin isozymes, SKI)、及び、塩基性アミノ酸対切断系4、SPC4、を含むいくつかのカスパーゼ切断部位を、ADNPにおいて同定した。

10

【0129】

カスパーゼは、アポトーシス (細胞自滅)、発生、及び分化において、重要な役割を果たす。カスパーゼは、特異的切断モチーフによってそれぞれの基質を認識する。カスパーゼ切断部位の周囲に、基質の5つのアミノ酸が存在し、(N末端からC末端)：P4、P3、P2、P1、P-1と名付けられている。P1及びP-1における必須アスパラギン酸の間の切断可能な結合 (通常、小アミノ酸) は、カスパーゼ-3及び-7によって切断されるが、P-1に対するP4位は、基質特異性及び認識に関して重要である。

20

【0130】

本発明者らは、ADNP残基734～738が、カスパーゼ-3及びカスパーゼ-7の認識モチーフであるモチーフDDSDSを含有することを見出した。カスパーゼ基質の切断は、アポトーシス細胞死の特徴的な形態学的性質 (膜小胞形成、核濃縮、細胞円形化、及びアポトーシス小胞の形成を含む) を生じる。したがって、アポトーシス経路における主要な酵素である活性化カスパーゼ-3は、アポトーシス細胞のマーカーとして使用されることが多い。カスパーゼ切断後のADNPタンパク質の長さは、737aaである。興味深いことに、p.Arg730*におけるADNPにおける最も一般的な自閉症／知的障害を引き起こす新生突然変異 (de novo mutations) の1種は、カスパーゼ切断部位の近くに、密接に位置する。更に、老化／アルツハイマー病に関連するADNPにおける病原性突然変異の1種である再発性体細胞ADNPフレームシフト型突然変異 (recurrent somatic ADNP frameshift mutation) p.Arg730Thrfs*4は、ADNP長を734aaのタンパクへと切断する。

30

【0131】

サブチリシン様プロタンパク質転換酵素 (PCSK) 哺乳動物サブチリシン／ケキシンアイソザイムSKI) は、哺乳動物の神経細胞及び内分泌細胞において広範に発現され、神経ペプチド及びペプチドホルモン前駆体の両方のタンパク質分解プロセッシングにおいて主要な役割を果たす。サブチリシン様ファミリーのメンバーは、潜在的な前駆体タンパク質を生物学的に活性な産物へとプロセッシングする、プロタンパク質転換酵素である。PCSK1 (プロタンパク質転換酵素1、NEC1) 及びPCSK2 (プロタンパク質転換酵素2、NEC2) は、インスリン生合成の調節において重要な、I型プロインスリンプロセッシング酵素である。これらの酵素は、プロオピオメラノコルチン、プロレニン、プロエンケファリン、プロダイノルフィン、プロソマトスタチン及びプロガストリンを切断することをもまた、周知である。

40

【0132】

本発明者らは、ADNP残基367～371KQLLPが、サブチリシン様ファミリーのメンバーによって認識される切断モチーフを含むことを決定した。この部位における切

50

断後のADNPの長さは、367aaである。興味深いことに、短縮型変異p.Ile359Thrfs*8の後のADNPの長さは、367aaであり、死後のアルツハイマー病の脳において見出される。

【0133】

PACE4（塩基性アミノ酸対切断系4、SPC4）は、塩基性アミノ酸対プロセッシング部位で前駆体タンパク質を切断し得る、カルシウム依存性セリンエンドプロテアーゼである（例えば、p.Lys20*、死後のアルツハイマー病の脳において見出される）。その基質には、形質転換成長因子β関連タンパク質、プロアルブミン、並びにフォン・ウィルブランド因子（Willebrand factor）及び種々の神経ペプチドが含まれる。更に、いくつかの塩基性アミノ酸対が、ADNPに見出される。

10

【0134】

考察

以前の研究は、ADNP内の短い活性モチーフであるNAPが、活性化カスパーゼ3関連アポトーシスに対して保護することを示している。本発明者らの知見は、以前の観察と合わせて、カスパーゼ3によるADNP切断が、以下：1）DNA損傷を増強すること、及び2）ADNP-タウ-微小管相互作用を減少させて、タウオパチーを生じさせ、続いて又は並行してアポトーシスを生じさせること、の2つのレベルで有害であり得ることを示唆している。これらの知見は、ADNPが神経細胞におけるアポトーシス経路の一部であることを意味する。

【0135】

また、タウのカスパーゼ3依存性タンパク質分解切断が、神経原線維変化を引き起こし、正常な加齢の間に認知障害をもたらすという知見もまた、興味深く、関連する。これは、不溶性タウ凝集体が、タウ陽電子射出断層撮影法（PET）によって依然として検出可能ではないアルツハイマー病の初期前臨床段階の間に増加する血漿P-タウ217レベルの発見と結び付けられており、初期バイオマーカを示している。しかしながら、疾患発症の少なくとも6年前に明らかであるP53の折り畳まれていない立体配座変異体において、更に初期のバイオマーカが示唆されている。前駆期アルツハイマー病におけるリン酸化Tau及び修飾P53はまた、アルツハイマー病患者の血清検体において減少する唯一のタンパク質であることが見出されたADNPと、認知的に問題のない健康な高齢者における知能と相関するADNP血清レベルとに関連する。重要なことに、ADNPは、クロマチン及び微小管/タウレベルでサーチュイン1（SIRT1）と間接的に相互作用する、並びに健康な老化に関連する2つの重要な遺伝子であるフォークヘッドボックスO3（FOXO3）を調節する。

20

30

【0136】

まとめると、本発明者らの研究は、体液中及び画像化によって同定された修飾P53バイオマーカ、P-タウ217及びリン酸化Tauのうちの1種以上を示す罹患性個体におけるADNP指向型療法を示唆している。示唆される療法は、以前のヒト経験及び健忘性軽度認知障害（aMCI）患者における認知スコア保護/増強を伴う、経鼻NAP（ダブネチド）投与であろう。

【0137】

興味深いことに、RNA配列決定結果において、ADNP（NAPペプチドの親タンパク質）を特異的に分析した場合（Wangら、J Clin Invest. 2022年、132（2）：e149904）、本発明者らは、今回、対照に対するアルツハイマー病検体（1群あたり、約70～80検体）においてのみ、及び側頭皮質においてのみ、その発現の統計的に有意な増加を見出した。具体的には、側頭皮質についてのFDR（False Discovery Rate）＝偽発見率は、対照と比較して、アルツハイマー病検体におけるより高いADNP発現について、非常に高い有意性（0.0008）を示した。

40

【0138】

実施例3．健忘性軽度認知障害の性特異的治療。

50

上記の実施例と一致して、本発明者らは、aMCI臨床試験の結果を分析した（Gozesら、Curr Alzheimer Res. 2009年、6（5）：455－60、Morimotoら、Dement Geriatr DisDisord. 2013年、35（5－6）：325－36.）が、これは、健忘性軽度認知障害（aMCI）（アルツハイマー病（AD）の前兆）に罹患している被験者に対する、NAPペプチドの効果を試験したものである。結果を再分析すると、本発明者らは、男性と女性とを分離し、CANTAB Delayed Match-to-Sample DMTS（CANTAB遅延見本合わせ）試験によって有効性を試験した場合に、驚くべきことに、性別に関連する差異を見出した。DMTSは、検体に対する同時及び遅延視覚見本合わせ（delayed visual matching to sample）を使用する、遅延及び認識記憶の試験である。このタスクでは、被験者は、スクリーン上に複雑な視覚パターンを示され、遅延（同時、0、4、又は12秒）後に、4つのパターンが表示される。被験者のタスクは、ここでは12秒間隔後に描かれている、元の検体に一致するパターンを選択することである。したがって、aMCIに罹患している被験者を、1日5mg又は1日2回（BID）15mgのいずれかで、鼻腔内ダブネチド投与（同じ強度のダブネチド溶液の1回又は3回のパフ）によって治療した。治療は12週間であり、試験は、ベースライン及び4週間毎（治療の中止後4週間もまた含む）であった。データを分析する場合、本発明者らは、以下に概説するように、ここで初めて男性と女性とを分離した。76人の女性を3つの群へと分けた（各群25人又は26人の女性、プラセボ群は約半分に分け、それぞれ同じプラセボ（薬物を含まない製剤）容量を与え、その他の2つの群には、NAPペプチド（ダブネチド、AL-108）を与えた）。並行して、同様に分けられた68人の男性の群を試験した。注目すべきことに、以前の分析は全て、男性と女性とを区別しなかった。ここで、男性及び女性を別々に分析すると、本発明者らの新たな驚くべき結果は、プラセボ群の女性についての -0.409 の r^2 及び男性についての 0.3217 の r^2 と対比して、15mgで1日2回ダブネチド投与された女性についての $r^2 = 0.4291$ 及び男性についての $r^2 = 0.7538$ の経時的な改善の相関を示す（性別差を示す、図9）。更に、全ての試験時点でのスチューデントのt検定は、男性のみにおいて、試験8週目における有意差並びに4週目及び16週目における傾向を示し、PSP結果を更に対比させ、驚くべき性別差／疾患の差を強調した。本発明者らは、30mg／日のNAPペプチドによる男性の治療が、以前の刊行物において観察又は予測されなかった統計的に有意な効果を提供したことを示す。本発明者らは更に、特に女性において、はるかに多い用量が必要とされると結論付けている。このようなものとして、60～80mg／日のNAPの用量が示唆されている。

10

20

30

40

50

【0139】

実施例4．統合失調症の性特異的治療

Javittrら、（Schizophrenia research 2012年、136（1－3）：25－31）は、統合失調症患者におけるUCSD日常生活技能簡易評価（UPSA）において、NAP（ダブネチド）が保護を提供することを示した。簡潔に述べると、統合失調症を有する63人の被験者は、多施設、二重盲検、並行群無作為化臨床試験において、12週間、2種の異なる用量（5、30mg／日）のうちの1種でのダブネチド又はプラセボを受けた。MATRIXコンセンサス認知機能評価バッテリー（MCCB）により、認知効果を評価した。100の最大スコアを有するUCSD日常生活技能簡易評価（UPSA）及び統合失調症認知評価スケール（Schizophrenia Cognition Rating Scale、SCoRS）により、機能的能力を評価した。被験者は、試験の間、現在の抗精神病治療を継続した。UPSAについては、試験群全体にわたって、治療の有意な主効果があった（ $p = .048$ ）。群間効果サイズ（ d ）値は0.74及び0.48であり、それぞれ、5及び30mg用量に有利であった。データが男性と女性とを混合したことを考慮すると、性別間で差異は観察されなかったと仮定された。

【0140】

両方の疾患におけるPSP及びADNPの関与について得られた結果を考慮して、本発

明者らは、1群あたり7～16人の被験者を有する男性及び女性について、別々にデータを分析した。本発明者らは、5mgを毎日投与した性別群において、驚くべき有意差を見出した(* $P=0.0276$)。したがって、治療された女性は、平均14.9ポイント(12週間後に15%の改善)を有したが、男性は、平均7.4ポイントの改善に向かう傾向があった(それぞれ、図10A及び図10C)。更なる驚きは、女性における用量の増加が、UPSAに対して有意に低い効果をもたらした。すなわち、12週目に、5mg/日を投与された女性が、15mg/1日2回を投与された女性よりも有意に良好であったという、予想外の発見を含んだ(図10A対図10B、*** $P=0.002$)。全体として、5mgの1日用量は、処置の6週間後及び12週間後に検出されたように、女性にとって有益であった。同じ低用量は、特に6週間の治療後に男性においても同様に有効であったが(図10C)、15mg/1日2回の投与は、12週間治療された男性においてのみ、驚くべき有意な結果を示した(図10D)。これは、15mg/bidがUPSAに対して有意に有効ではないというJavittの記述とは、矛盾している。

10

【0141】

女性に戻ると、驚くべき結果は、1日5mg未満のダブネチド用量が有効であることを示唆しており、性別差異を強く主張している。ベル型反応を考慮して、本発明者らは、5mg/日未満、1～4mg/日という低い用量が、女性における統合失調症治療において最大効果を提供すると結論付けている。

【0142】

年齢(42～56歳)とUPSA変化との比較における線形回帰分析は、女性における最も有効な用量、すなわち、12週間にわたって5mg/日、($R^2=0.2356$)との最も興味深い正の相関を示し、驚くべきことに、以前には見られなかった年齢/有効性効果を主張する、高齢女性における正の薬物効果が、明らかに増加した。

20

【0143】

実施例5

本実験において、本発明者らは、タウオパチーを示すAdnp変異(HTR(Tyr)と称される)マウスの海馬RNA配列決定を分析した(Karmonら、Biol Psychiatry. 2022年、92(1):81-95)。本モデルでは、歩行障害は雌において強調され、NAP投与によって改善された。本発明者らは、マウスの性別に対する依存性として、治療されるマウスにおけるNAPペプチド(ダブネチド)脳(海馬)作用における、驚くべき鏡像を見出した。ここで、本発明者らは、Hace1(HECTドメイン及びアンキリン反復含有E3ユビキチンタンパク質リガーゼ1)のNAP投与の結果としての、性特異的逆発現を初めて示す(図11)。Hace1は、運動失調及びハンチントン病に関連し、鬱病及びアルツハイマー病にもまた関与する。NAP保護(図11)は、Hace1に関連又は媒介される疾患の性別依存的治療法を更に証明する。

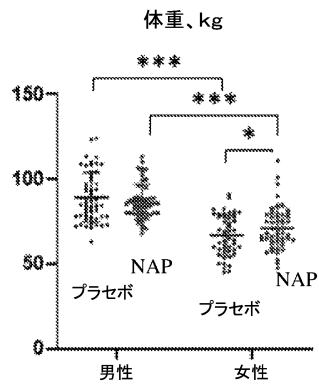
30

【0144】

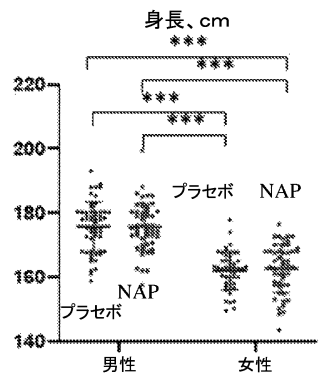
本発明は、その好ましい実施形態として本明細書で上述してきたが、添付の特許請求の範囲で定義される本発明の趣旨及び性質から逸脱することなく、それを変更することができる。

40

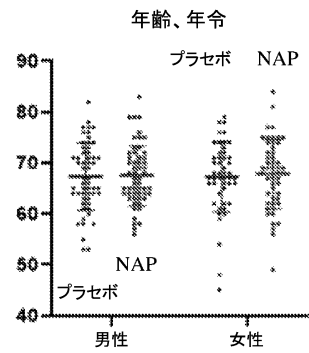
【図面】
【図 1 A】



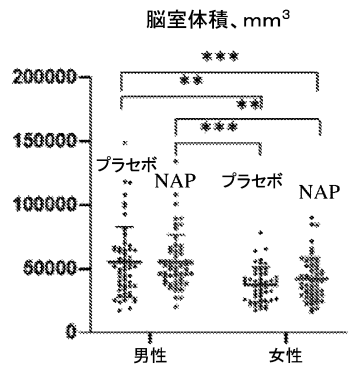
【図 1 B】



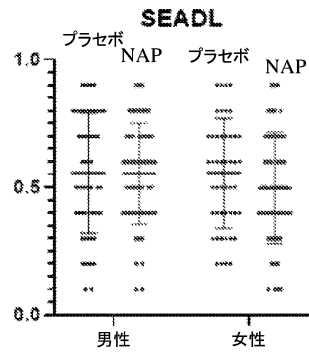
【図 1 C】



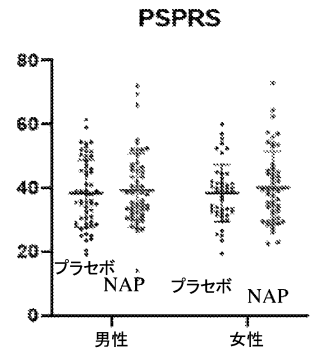
【図 1 D】



【図 1 E】



【図 1 F】



10

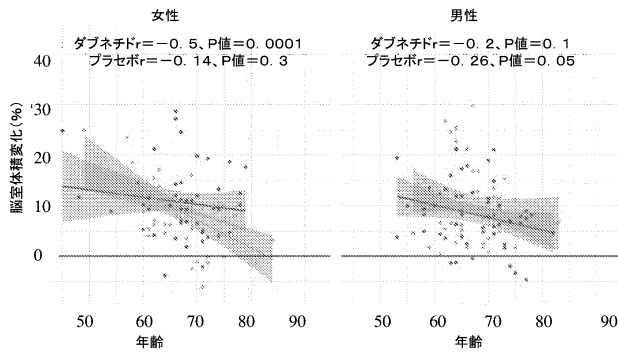
20

30

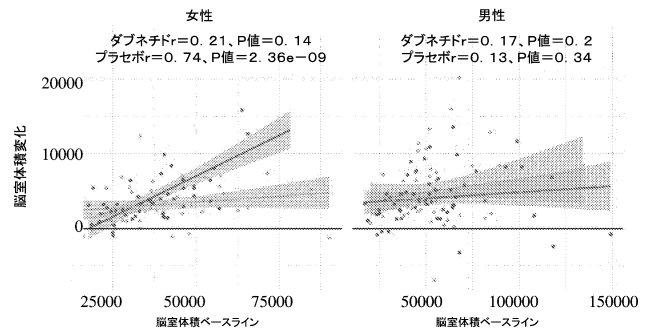
40

50

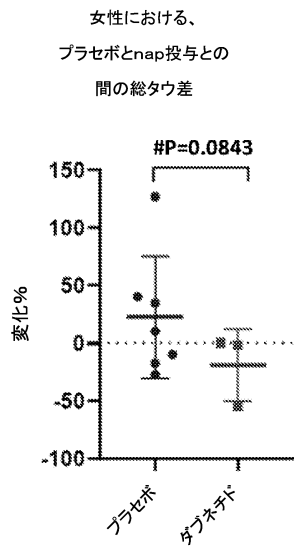
【図 2】



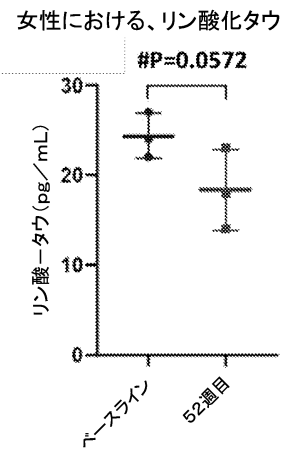
【図 3】



【図 4 A】



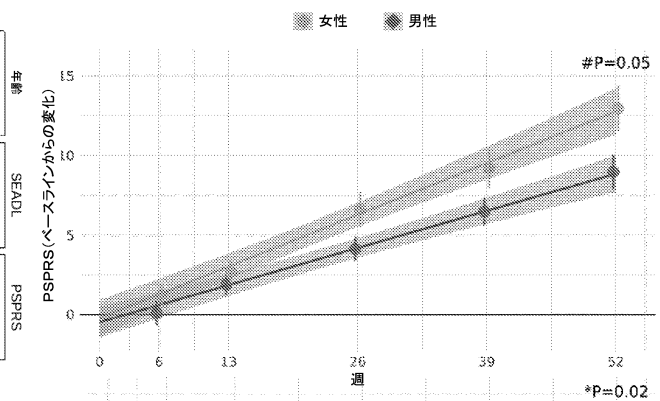
【図 4 B】



【図 5】

SEADL	PSPRS	脳室体積
女性_ダブネチド: 0.097 女性_プラセボ: 0.170 男性_ダブネチド: 0.324* 男性_プラセボ: -0.110	女性_ダブネチド: -0.134 女性_プラセボ: -0.194 男性_ダブネチド: -0.180 男性_プラセボ: -0.181	女性_ダブネチド: -0.505*** 女性_プラセボ: -0.140 男性_ダブネチド: -0.199 男性_プラセボ: -0.264
	女性_ダブネチド: -0.347* 女性_プラセボ: -0.403** 男性_ダブネチド: -0.171 男性_プラセボ: -0.240	女性_ダブネチド: -0.039 女性_プラセボ: -0.298* 男性_ダブネチド: -0.164 男性_プラセボ: -0.095
		女性_ダブネチド: 0.082 女性_プラセボ: 0.272 男性_ダブネチド: 0.096 男性_プラセボ: 0.228

【図 6 A】



10

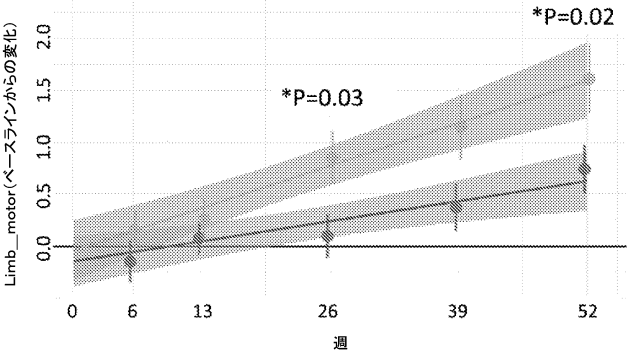
20

30

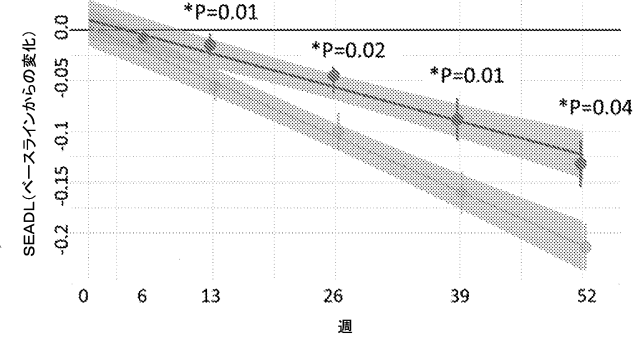
40

50

【図 6 B】



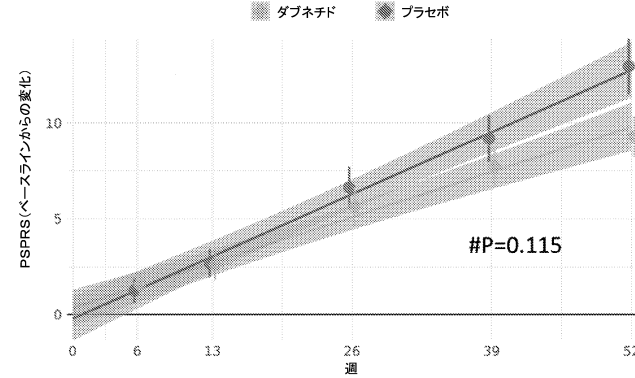
【図 6 C】



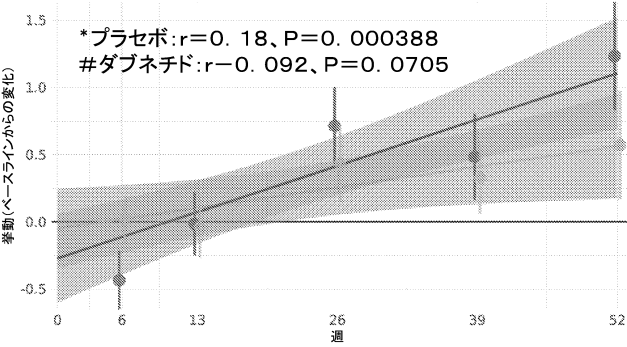
【図 6 D】

測定基準	週	性別	group1	group2	n1	n2	P
PSPRS	6	男性	ダブネチド	プラセボ	63	62	0.538
PSPRS	13	男性	ダブネチド	プラセボ	63	62	0.171
PSPRS	26	男性	ダブネチド	プラセボ	62	61	0.014
PSPRS	39	男性	ダブネチド	プラセボ	62	61	0.024
PSPRS	52	男性	ダブネチド	プラセボ	62	62	0.00615
SEADL	6	男性	ダブネチド	プラセボ	62	62	0.102
SEADL	13	男性	ダブネチド	プラセボ	62	62	0.14
SEADL	26	男性	ダブネチド	プラセボ	63	61	0.0103
SEADL	39	男性	ダブネチド	プラセボ	63	61	0.00244
SEADL	52	男性	ダブネチド	プラセボ	63	61	0.0119

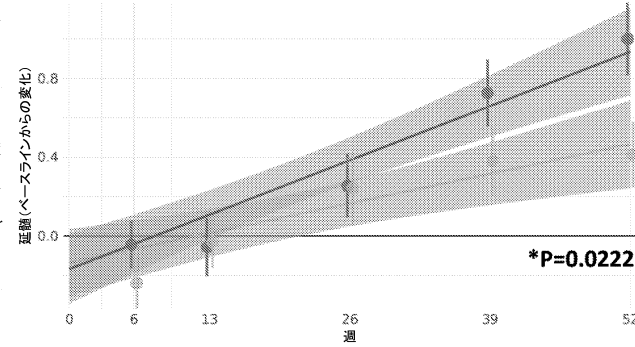
【図 7 A】



【図 7 B】



【図 7 C】



10

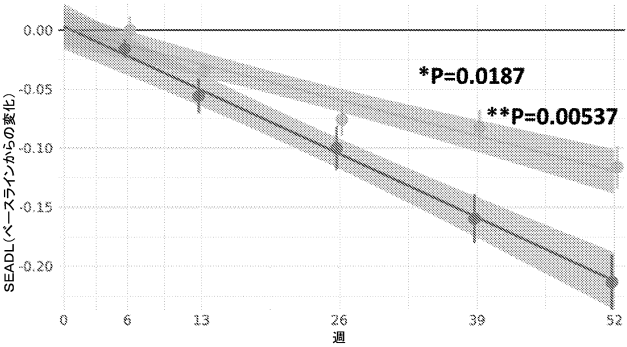
20

30

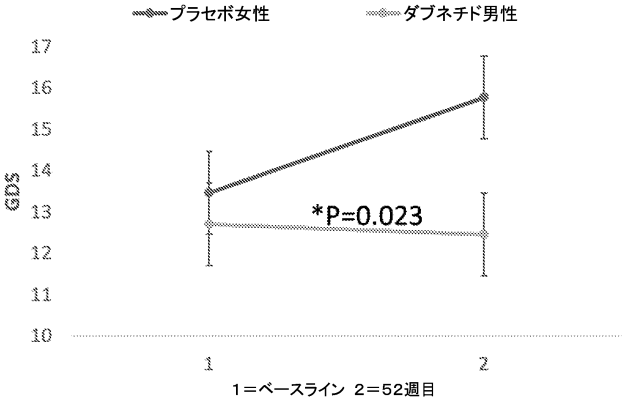
40

50

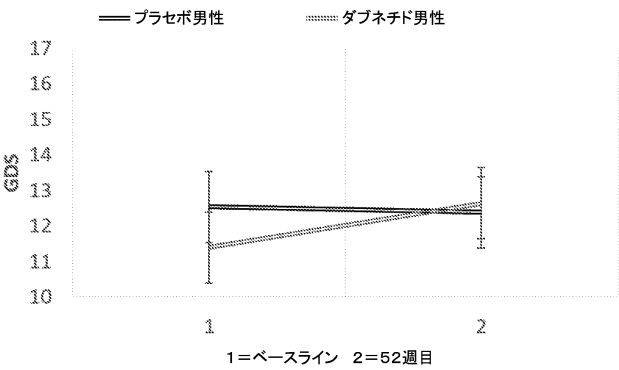
【図 7 D】



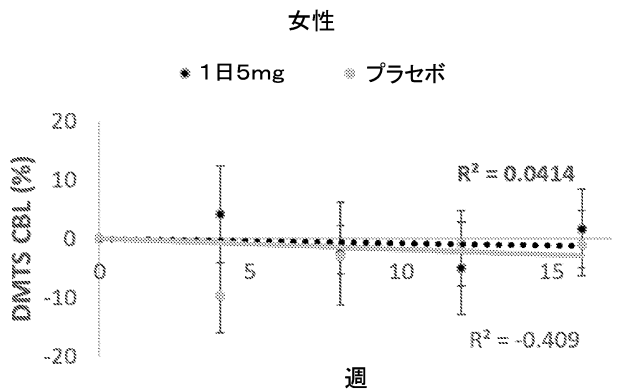
【図 8 A】



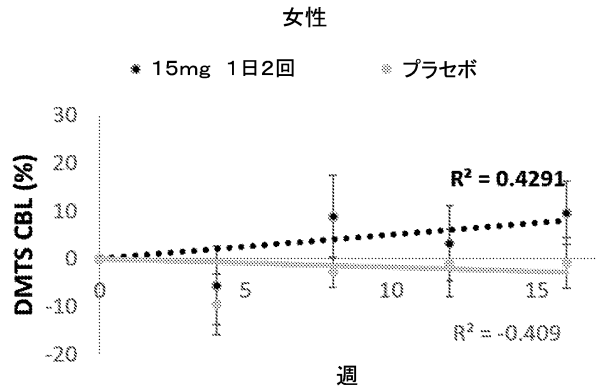
【図 8 B】



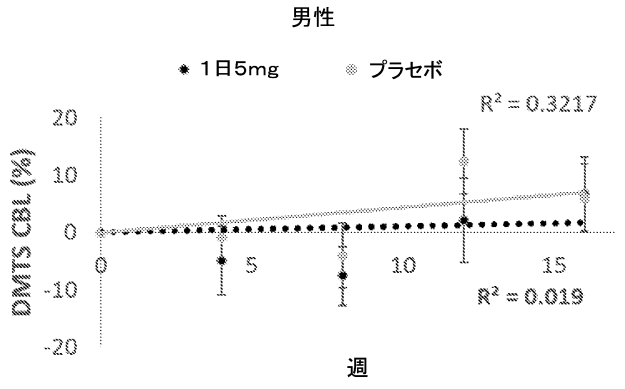
【図 9 A】



【図 9 B】



【図 9 C】



10

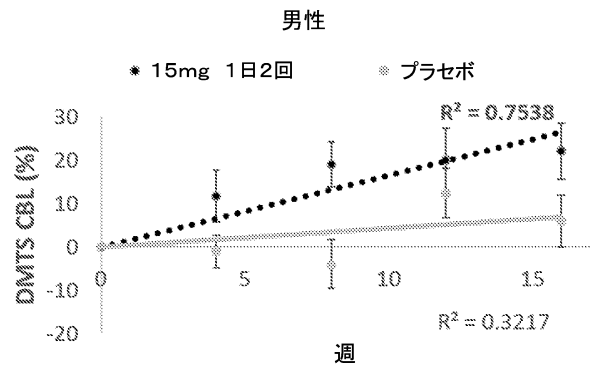
20

30

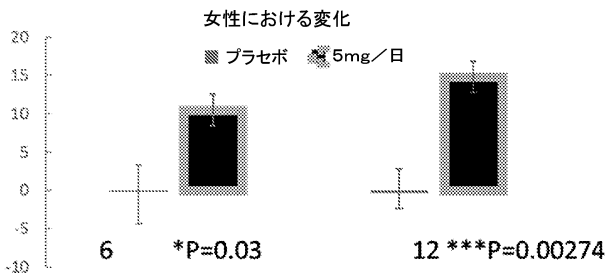
40

50

【図 9 D】

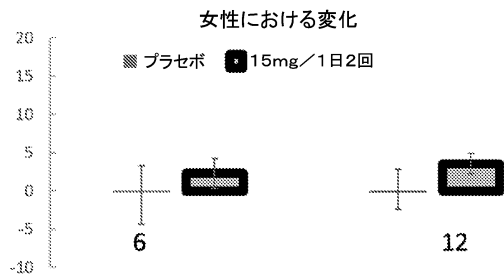


【図 10 A】

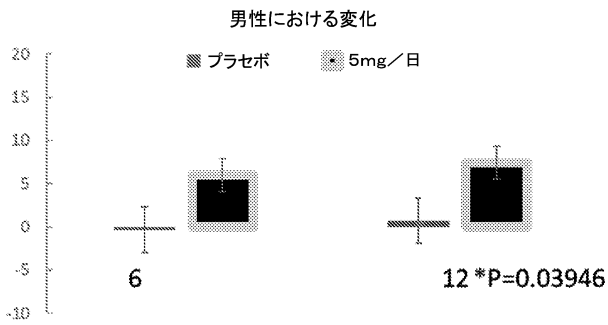


10

【図 10 B】

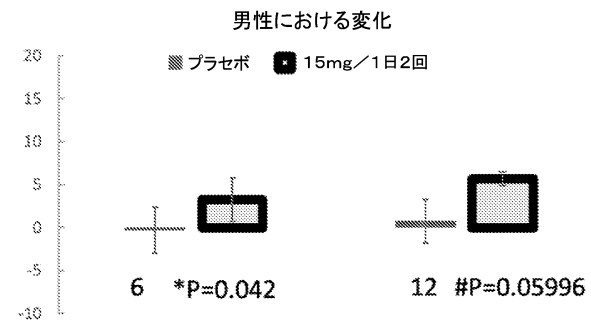


【図 10 C】

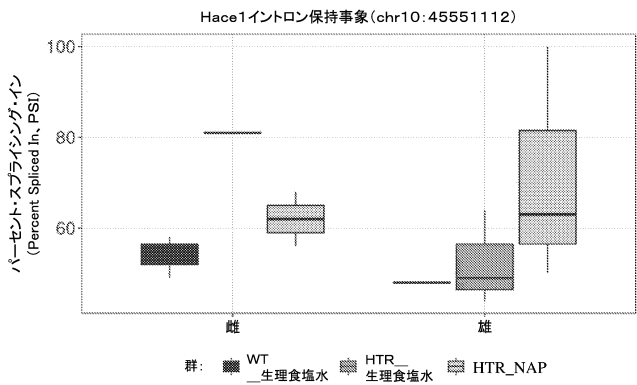


20

【図 10 D】



【図 11】



30

40

50

【配列表】

2025501458000001.xml

10

20

30

40

50

【手続補正書】
【提出日】令和6年8月8日(2024.8.8)
【手続補正1】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】

2025501458000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL2022/051314
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 38/18(2023.01); A61P 25/28(2023.01); A61P 21/00(2023.01); C07K 7/06(2023.01) CPC:A61K 38/18; A61P 25/28; A61P 21/00; C07K 7/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 38/18; A61P 25/28; A61P 21/00; C07K 7/06 CPC:A61K 38/18; A61P 25/28; A61P 21/00; C07K 7/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: NCBI, PATENTSCOPE, Eponline, Esp@cenet, Google Patents, MEDLINE, PubMed, Google Scholar, PatBase Search terms used: Nap peptide sex specific treatment, anti-amyloid-? antibodies side effect AL-108, (progressive supranuclear palsy OR alzheimer's disease OR schizophrenia) AND (NAP OR AL-108 OR davunetide)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Gozes, Ilana. "Sexual divergence in activity?dependent neuroprotective protein impacting autism, schizophrenia, and Alzheimer's disease." Journal of neuroscience research 95.1-2 (2017): 652-660.# https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.23808 Retrieved on 15/3/2023 (2016/11/07)	1-3,13-18
Y	abstract, 1st paragraph on 1st column on p. 653	21-26
Y	Gozes, Ilana, et al. "Addressing Alzheimer's disease tangles: from NAP to AL-108." Current Alzheimer Research 6.5 (2009): 455-460.# https://www.reprintsdesk.com/userv3/fulltextreader.aspx Retrieved on: 09/03/2023 (2009/12/31)	19,21-26
X	abstract, 2nd paragraph on first column on p. 456, 3rd paragraph on 1st column on p. 455, 2nd column on p. 458	1-3,15-18
X	the whole document, especially abstract, 1st and 2nd paragraphs on 1st column on p.455, 1st paragraph on 1st column on p. 456, 2nd paragraph on 2nd column on p. 458	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 March 2023		Date of mailing of the international search report 21 March 2023
Name and mailing address of the ISA/IL Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Israel Telephone No. 972-73-3927176 Email: pectoffice@justice.gov.il		Authorized officer PERLMAN Noa Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL2022/051314

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13~~ter~~.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL2022/051314

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y X	Sragovich, Shlomo, Avia Merenlender-Wagner, and Ilana Gozes. "ADNP plays a key role in autophagy: from autism to schizophrenia and Alzheimer's disease." <i>Bioessays</i> 39.11 (2017): 1700054. # https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/bies.201700054 Retrieved on: 09/03/2023 (2017/09/21) 2nd paragraph on 2nd column on p. 7 abstract, fig. 1, 3rd paragraph on 1st column on p. 3 until 2nd paragraph on the same page, 2nd paragraph on 2nd column on p. 7	19 1-3,13,14
X	Malishkevich, A., et al. "Activity-dependent neuroprotective protein (ADNP) exhibits striking sexual dichotomy impacting on autistic and Alzheimer's pathologies." <i>Translational psychiatry</i> 5.2 (2015): e501-e501. # https://www.nature.com/articles/tp2014138 Retrieved on: 09/03/2023 (2015/02/03) abstract, last paragraph on second column on p. 1, 1st paragraph on first column on p. 7, last paragraph on 1st column on p.8	13,14
A	Boxer, Adam L., et al. "Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial." <i>The Lancet Neurology</i> 13.7 (2014): 676-685. # https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129545/pdf/nihms-605918.pdf Retrieved on 15/3/2023 (2015/07/01) p. 4, p. 8, last paragraph on p. 10)	4-12

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
C 0 7 K	7/06	(2006.01)	C 0 7 K	7/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 高橋 香元

(72)発明者

ゴゼス, イラナ

イスラエル国, 6 1 3 9 2 0 1 テル アビブ, ピー. オー. ボックス 3 9 2 9 6, ラモット ア
ット テル アビブ ユニバーシティ, リミテッド内

(72)発明者

シャピラ, ガイ

イスラエル国, 6 1 3 9 2 0 1 テル アビブ, ピー. オー. ボックス 3 9 2 9 6, ラモット ア
ット テル アビブ ユニバーシティ, リミテッド内

(72)発明者

ロビンツェバ, アレクサンドラ

イスラエル国, 6 1 3 9 2 0 1 テル アビブ, ピー. オー. ボックス 3 9 2 9 6, ラモット ア
ット テル アビブ ユニバーシティ, リミテッド内

(72)発明者

カルモン, ギドン

イスラエル国, 6 1 3 9 2 0 1 テル アビブ, ピー. オー. ボックス 3 9 2 9 6, ラモット ア
ット テル アビブ ユニバーシティ, リミテッド内

(72)発明者

ショムロン, ノーム

イスラエル国, 6 1 3 9 2 0 1 テル アビブ, ピー. オー. ボックス 3 9 2 9 6, ラモット ア
ット テル アビブ ユニバーシティ, リミテッド内

F ターム (参考)

4C084 AA02 AA19 BA01 BA08 BA17 BA23 DC50 MA59 NA05 NA14
ZA011 ZA021 ZA151 ZA161 ZA162 ZA181 ZA941 ZB211 ZC412 ZC541
4C085 AA14 CC23 EE03
4H045 AA10 AA20 AA30 BA15 CA40 EA20 FA10