

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7701931号
(P7701931)

(45)発行日 令和7年7月2日(2025.7.2)

(24)登録日 令和7年6月24日(2025.6.24)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	33/242 (2019.01)	A 6 1 K	33/242	
A 6 1 K	31/451 (2006.01)	A 6 1 K	31/451	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
請求項の数 15 (全49頁)				
(21)出願番号	特願2022-548854(P2022-548854)	(73)特許権者	519062797	
(86)(22)出願日	令和3年2月13日(2021.2.13)		プリレニア ニューロセラピューティクス	
(65)公表番号	特表2023-518670(P2023-518670		リミテッド	
	A)		イスラエル国ヤクム6097200・ヤ	
(43)公表日	令和5年5月8日(2023.5.8)		クム グリーンワーク ビジネス パーク	
(86)国際出願番号	PCT/IL2021/050172		・マインドスペース オフィス・ビル	
(87)国際公開番号	WO2021/161319		ディング ディー	
(87)国際公開日	令和3年8月19日(2021.8.19)	(74)代理人	110001379	
審査請求日	令和5年1月10日(2023.1.10)		弁理士法人大島特許事務所	
(31)優先権主張番号	16/789,564	(72)発明者	ゲヴァ、ミカル	
(32)優先日	令和2年2月13日(2020.2.13)		イスラエル国イーブンーイエフダ000	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		0・ロズマリン 5・ビー．オー．ボッ	
(31)優先権主張番号	17/076,069	(72)発明者	ヘイデン、マイケル	
(32)優先日	令和2年10月21日(2020.10.21)		イスラエル国ヘルツリーヤ467256	
最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 プリドピジンおよび他の活性薬剤を使用して筋萎縮性側索を治療するための併用療法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に罹患した対象の治療に使用するための薬学的組成物であって、

前記対象を治療するのに有効な、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物と、

CNM-Au8ナノ結晶金を含む第2の組成物とを、含む、薬学的組成物。

【請求項2】

前記ALSが、孤発性または家族性ALSである、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記第1の組成物および前記第2の組成物が、前記対象における前記ALSの症状の発症を遅延させるか、その進行を軽減させるか、またはそれを改善するのに有効である、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記症状が、筋肉強直、筋脱力、筋肉の衰え、筋肉の痙攣、発話困難、嚥下困難、息切れ、咀嚼困難、歩行困難、筋線維束性攣縮、姿勢の悪化、呼吸機能の悪化、筋力の悪化、球機能の悪化、発話の悪化、唾液分泌の悪化、書字の困難、音声特性の低下、食品の切断および器具の取り扱いの困難、着替えの困難、呼吸困難、起坐呼吸である、請求項3に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記第1の組成物および前記第2の組成物が、運動ニューロンにおけるBDNF軸索内輸送の増強、運動ニューロンにおけるERK活性化の増強、NMJの形成および保存の改善、NMJ構造の保存、NMJ機能の増強、筋肉組織の神経支配率の改善、運動ニューロン軸索成長の増強、軸索変性の低減、運動ニューロン軸索変性の低減、筋肉細胞の生存期間の増強、筋線維直径および機能の増強、またはSOD1凝集の低減に有効である、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記第1の組成物および前記第2の組成物が、ALSに罹患した前記対象において、偽球疾患の進行をさらに軽減し、筋線維消耗の進行を低減し、かつ／または筋収縮を改善する、請求項1に記載の薬学的組成物。

10

【請求項7】

前記第1の組成物および前記第2の組成物が、毎日、1日2回、1週間に2回、1週間に3回、または1日1回よりも多い頻度で投与される、請求項1～6のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記第1の組成物が、経口投与されるかまたは胃管を介して投与される、請求項1～7のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記第1の組成物の前記プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の量が、1日当たり10mg～1日当たり135mgである、請求項1～8のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項10】

前記第1の組成物の前記プリドピジンが、プリドピジン塩酸塩である、請求項1～9のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記CNM-Au8ナノ結晶金の量が、5～50mg／日であり、経口投与される、請求項1～10のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記第2の組成物が、前記第1の組成物に先行して投与される、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項13】

前記第1の組成物が、前記第2の組成物に先行して投与される、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記第1の組成物が、前記第2の組成物と併用して投与される、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項15】

前記第2の組成物が、前記第1の組成物と併用して投与される、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本明細書では、治療有効量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を、フェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン(Zilucoplan)、ベルジペルスタット(verdiperstat)、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005またはICI4と組み合わせる併用療法または付加療法として投与することによって、ALSに罹患したヒト対象を治療するための方法が提供される。

【背景技術】

50

【0002】

筋萎縮性側索硬化症

【0003】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動皮質、脳幹、および脊髄における運動ニューロンの進行性喪失を特徴とする破壊的な神経変性疾患である（Peters 2015）。この急速に進行する致命的な疾患は、四肢、呼吸器、および球筋（bulbar muscles）の脱力感につながる。患者は、随意筋の制御を徐々に失い、四肢の機能の喪失、ならびに咀嚼、飲み込み、発話の能力の喪失、および最終的に呼吸する能力の喪失につながる。

【0004】

ALSは、ヨーロッパの2.8人/100,000人および北米の1.8人/100,000人の平均発症率、ならびにヨーロッパの5.40人/100,000人および北米の3.40人/100,000人の平均有病率を有する稀な病態である（Bozzoni 2016）。

【0005】

症例の約90%において、疾患の根底にある明らかな遺伝子変異は存在しない（孤発性ALS）。ALS症例の約5%~10%は家族性（fALS）であり、遺伝子変異によって引き起こされる。ALSに関連し、原因となると認識されている遺伝子は、25個を超える。最も一般的な病因性変異は、C9ORF72（fALSの33.7%）およびSOD1（fALSの14.8%）である（Zou et al. 2017）。

【0006】

ALS患者は、進行性筋萎縮および脱力感、疲労の増加、ならびに嚥下障害の徴候および症状を経験し、通常、誤嚥性肺炎、呼吸不全、および死につながる。進行性の機能的欠損は、全体的な自立性の喪失および死につながる。

【0007】

ALSは約3分の2の患者で四肢から始まり、ほとんどの場合、腕から始まる。最初の症状は通常、片側性で限局性である。初期の所見には、下垂足（foot drop）、歩行困難、手の器用さの喪失、または腕を頭上に持ち上げることの困難が含まれる。最終的には、四肢の機能が失われ、介護者への依存につながる可能性がある。患者は転倒するか、歩行する能力を全く失う場合もある。高齢女性に多く発生する球麻痺発症疾患は、予後が悪くなるようである（Chio et al. 2009）。

【0008】

ALSの非運動症状には、行動障害、遂行機能障害、および前頭側頭型認知症が含まれる。前頭側頭型認知症は、患者の約15%で発症するが、神経心理学的検査によって障害があるとされる患者は、50%もの多くに達する（Lomen-Hoerth et al. 2003; Gordon et al. 2011）。変化には、言語、判断力、人格、影響、および遂行機能が含まれる。ALSおよび認知症の患者は、おそらく意思決定能力の低下の結果として、生存期間が短くなる（Olney et al. 2005）。生存期間の中央値は、発症から2~4年であり、10年を超えて生存する患者は5~10%にすぎない（Chio et al. 2013）。

【0009】

ALSの治療のための疾患修飾療法は現在知られていない。承認されている2つの薬剤は、リルゾールおよびエダラボンである。リルゾールは疾患の進行速度を遅らせ、生存期間を2~3ヶ月延長し、エダラボンは肉体的な衰えを遅らせる（Jaiswal 2018）。

【0010】

ALSの病態生理学的メカニズムは多因子であるように見え、いくつかのメカニズムが神経変性に寄与している。これらには、オートファジーの障害、ミトコンドリア機能障害、グルタミン酸興奮毒性、酸化ストレスおよび神経炎症が含まれる。ALSにおける初期の病理学的事象としては、軸索内輸送における攪乱、毒性タンパク質凝集体の形成、お

10

20

30

40

50

およびNMJ破壊が含まれる。これらのすべては、軸索変性および運動ニューロン死につながる（Ionescu et al. 2019）。

【0011】

ALSの神経病理学的特徴には、筋萎縮、前角細胞の喪失、および脊髄側柱の硬化症が含まれる（Martel 2016）。アストロサイトおよびミクログリアの活性化として定義される神経膠症は、ALSの特徴でもある。

【0012】

プリドピジン

【0013】

プリドピジン（以前はACR16、Huntexil（登録商標））は、ハンチントン病（HD）およびALSの治療のための臨床開発におけるユニークな化合物である。プリドピジンの化学名は4-（3-（メチルスルホニル）フェニル）-1-プロピルピペリジンであり、その化学登録番号はCAS 346688-38-8（CSID: 7971505、2016）である。プリドピジン塩酸塩の化学登録番号は、882737-42-0（CSID: 25948790 2016）である。プリドピジンおよびその薬学的に許容される塩の合成のプロセスは、米国特許第7,923,459号およびPCT出願公開第WO2017/015609号に開示されている。米国特許第RE46,117号は、様々な疾患および障害の治療のためのプリドピジンを開示している。

10

【0014】

プリドピジンは、神経変性および神経発達障害の治療のためにPrilenia社によって開発された非常に強力な選択的なシグマ-1受容体（S1R）アゴニストである。

20

【0015】

S1Rは、主にミトコンドリア関連膜（MAM）に位置する細胞内リガンド作動性タンパク質であり、脳における細胞分化、神経可塑性、神経保護および認知機能に参与する。

【0016】

S1Rは、脳幹および脊髄の運動ニューロンにおける高発現を伴い（Mavlyutov et al. 2010; 2012; Waterhouse et al. 1997）、神経系において広く発現される（Gundlach et al., 1986）。

【0017】

S1Rは、カルシウムシグナル伝達、細胞骨格動態、神経栄養因子放出、ミトコンドリア機能、およびERストレスなどの神経変性疾患に関連する重要な細胞プロセスを調節する（Ryskamp, Korbán, et al. 2019; Hayashi 2019; Kourrich et al. 2012; Su et al. 2010）。これらの経路は、ALSにおいて損なわれている。

30

【0018】

プリドピジンは、HD、ALS、パーキンソン病（PD）およびアルツハイマー病（AD）を含む多数の非臨床モデルにおいてS1Rの活性化を介して神経保護特性を発揮する。プリドピジンは、神経芽細胞腫細胞株における神経保護する脳由来神経栄養因子（BDNF）の分泌をS1R依存的に増強し（Geva 2016）、S1Rの活性化によって脊椎障害および異常なカルシウムシグナル伝達を救済する（Ryskamp 2017）。

40

【0019】

PCT国際特許出願公開第2016/138135号は、特に、家族性成人筋萎縮性側索硬化症（ALS）および若年性筋萎縮性側索硬化症（ALS）を治療するためのS1Rアゴニストの使用を開示している。

【0020】

ALS、特に孤発性ALSに対する効果的な治療を提供するための要求が依然として対処されないままである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0021】

50

実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に罹患した対象の治療方法を提供し、本方法は、対象を治療するのに有効な、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物と、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、ICI4、SLS-005、またはそれらの組み合わせを含む第2の組成物とを対象に投与することを含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、ALSは、孤発性ALSである。

【0023】

いくつかの実施形態では、ALSは、家族性ALSである。

【0024】

実施形態では、本発明は、対象におけるALSの症状の発症を遅延させるか、または症状の進行を軽減させるか、または症状を改善する方法を提供し、本方法は、対象におけるALSの症状の発症を遅延させるか、または症状の進行を軽減させるか、または症状を改善させるのに有効な、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物と、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、またはICI4、もしくはそれらの組み合わせのいずれかを含む第2の組成物を対象に投与することを含む。

【0025】

別の実施形態では、症状は、筋肉強直、筋脱力、筋肉の消耗、筋痙攣、発話困難、嚥下困難、息切れ、咀嚼困難、歩行困難、筋線維束性攣縮、姿勢の悪化、呼吸機能の悪化、筋力低下、球機能の悪化、発話の悪化、唾液分泌の悪化、嚥下困難、書字の困難、食品の切断および器具の取り扱いの困難、着替えの困難、呼吸困難、起坐呼吸困難、またはそれらの組み合わせである。

【0026】

実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に罹患した対象の治療方法を提供し、本方法は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物と、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、ICI4、またはそれらの組み合わせを含む第2の組成物とを対象に投与することを含み、本方法は、運動ニューロンにおけるBDNF軸索内輸送およびミトコンドリア軸索内輸送を増強させ、ERK活性化を増強させ、（神経筋接合部）NMJの形成および保存を改善し、NMJ構造を保存し、NMJ機能を保存し、筋肉組織の神経支配率を改善し、運動ニューロン軸索成長を増強させ、軸索変性を低減させ、運動ニューロン軸索変性を低減させ、筋肉細胞生存率を増強させ、筋線維の直径および機能を増強させ、SOD1および／またはTDP43凝集を低減させるのにさらに有効である。

【0027】

実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に罹患した対象の治療方法を提供し、本方法は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物と、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、ICI4、またはそれらの組み合わせを含む第2の組成物とを対象に投与することを含み、本方法はさらに、ALSに罹患した対象において、偽球疾患の進行を軽減させ、筋線維の衰えの進行を低減させ、および／または筋収縮を改善し、筋強直を低減させ、筋脱力、筋肉の衰え、筋肉痙攣を低減させ、発話困難を改善し、唾液分泌を改善

10

20

30

40

50

し、嚥下困難を改善し、書字の困難を改善し、食品の切断および器具の取り扱いの困難を改善し、着替えおよび衛生の困難を改善し、寝返りおよび寝具の調整の困難を改善し、階段昇降の困難を改善し、息切れを改善し、起坐呼吸を改善し、息苦しさを改善し、咀嚼困難を改善し、歩行困難を改善し、筋線維束性攣縮を改善し、かつ／または姿勢の悪化を改善し、血漿ならびにCSF N F Lレベル、p N P Hおよび尿P 7 5レベルを維持もしくは低下させる。

【0028】

実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に罹患した対象の治療方法を提供し、本方法は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物と、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005 ICI4、またはそれらの組み合わせを含む第2の組成物とを対象に投与することを含み、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物および第2の組成物が、毎日、1日2回、1週間に2回、1週間に3回、または毎日1回よりも頻繁に投与される。別の実施形態では、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物は、経口投与されるか、または胃管によって投与される。別の実施形態では、投与されるプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の量は、10mg／日～135mg／日である。別の実施形態において、プリドピジンはプリドピジン塩酸塩である。

【0029】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）を含む。他の実施形態では、投与されるフェニル酪酸ナトリウムの量は、1～10グラム／日（経口）である。

【0030】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）を含む。他の実施形態では、投与されるタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）の量は、0.1～6グラム／日である。他の実施形態では、投与されるタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）の量は、0.5～3グラム／日（経口）である。

【0031】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）およびフェニル酪酸ナトリウム（PB）の組み合わせを含み、これはタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）およびフェニル酪酸ナトリウム（PB）のそれぞれの2つの別個の組成物を指すか、またはAMX0035などのタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）およびフェニル酪酸ナトリウム（PB）の両方を含む組成物を指す。他の実施形態では、投与されるタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）およびフェニル酪酸ナトリウム（PB）の両方を含む組成物の量は、0.1～5グラム／日のタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、および1～10グラム／日のフェニル酪酸ナトリウムである。他の実施形態では、投与されるタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）およびフェニル酪酸ナトリウム（PB）の両方を含む組成物の量は、0.5～3グラム／日のタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、および1～10グラム／日のフェニル酪酸ナトリウム（経口）である。

【0032】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、ジルコプランを含む。他の実施形態では、投与されるジルコプランの量は、0.05～0.5mg／kg／日（皮下注射）である。

【0033】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、ベルジペルスタットを含む。他の実施形態では、投与されるベルジペルスタットの量は、200～2000mg／日（経口）である。

【0034】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、CNM-Au8ナノ結晶金を含む。他の実

施形態では、投与されるCNM-Au8ナノ結晶金の量は、5～50mg／日（経口）である。

【0035】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、SLS-005を含む。他の実施形態では、投与されるSLS-005の量は、20～200g／日（経口または静脈内）である。

【0036】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、ICI4を含む。他の実施形態では、投与されるICI4の量は、0.2～8mg／kg／日（静脈内）である。

【0037】

いくつかの実施形態では、第2の組成物の投与は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の投与に先行する。他の実施形態では、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物の投与は、第2の組成物の投与に先行する。他の実施形態では、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物は、第2の組成物を併用して投与される。他の実施形態では、第2の組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の組成物を併用して投与される。

【0038】

いくつかの実施形態では、本発明は、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、一定量のフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、ICI4、またはそれらの組み合わせとを含む薬学的組成物を提供する。

【0039】

本発明は、ヒト対象を治療するために有効な、一定量のフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、ICI4、またはそれらの任意の組み合わせと、一定量のプリドピジンまたは薬学的に許容される塩と、を対象に投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に罹患した対象を治療するための方法を提供する。

【0040】

本発明はまた、ALSに罹患したヒト対象の治療で使用するための、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、またはベルジペルスタット、またはCNM-Au8ナノ結晶金、またはICI4、またはSLS-005、もしくはそれらの組み合わせとの併用療法も提供する。

【0041】

いくつかの実施形態では、対象は、孤発性ALSに罹患している。

【0042】

いくつかの実施形態では、対象は、家族性ALSに罹患している。

【0043】

本発明はまた、有効量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、ジルコプラン、またはベルジペルスタット、またはCNM-Au8ナノ結晶金、またはICI4、またはSLS-005、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、もしくはそれらの組み合わせとを含む、ALSに罹患したヒト対象を治療するための薬学的組成物も提供する。

【0044】

本発明はまた、ALSの治療のための、ジルコプラン、またはベルジペルスタット、またはCNM-Au8ナノ結晶金、またはICI4、またはSLS-005、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、もしくはそ

10

20

30

40

50

これらの組み合わせと併用された薬剤の製造におけるプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

【0045】

一定量のジルコプラン、またはベルジペルスタット、またはCNM-Au8ナノ結晶金、またはSLS-005、またはICI4、またはフェニル酪酸ナトリウム(PB)、またはタウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、もしくはそれらの組み合わせと、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩とを対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象を治療する方法がさらに提供される。

【0046】

一定量のフェニル酪酸ナトリウム(PB)およびタウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)と、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩とを対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象を治療する方法がさらに提供される。

【0047】

一定量のジルコプラン、またはベルジペルスタット、またはCNM-Au8ナノ結晶金、またはSLS-005、またはICI4、もしくはそれらの組み合わせと、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩とを対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象を治療する方法がさらに提供される。

【0048】

いくつかの実施形態では、ALSの治療のための本発明の併用療法は、ジルコプラン、またはベルジペルスタット、またはCNM-Au8ナノ結晶金、またはSLS-005、またはICI4、またはフェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、もしくはそれらの組み合わせを含む第1の薬学的組成物と、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第2の薬学的組成物とを含む。ALSに罹患した対象を治療する際に、フェニル酪酸ナトリウム(PB)との付加療法または併用療法として使用するためのプリドピジンがさらに提供される。ALSに罹患した対象を治療する際に、タウロウルソデオキシコール酸との付加療法または併用療法として使用するためのプリドピジンがさらに提供される。ALSに罹患した対象を治療する際に、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)との付加療法または併用療法として使用するためのプリドピジンがさらに提供される。ジルコプランとの付加療法または併用療法として使用するためのプリドピジンがさらに提供される。ベルジペルスタットの付加療法または併用療法として使用するためのプリドピジンがさらに提供される。CNM-Au8ナノ結晶金との付加療法または併用療法として使用するためのプリドピジンがさらに提供される。SLS-005との付加療法または併用療法として使用するためのプリドピジンがさらに提供される。ICI4との付加療法または併用療法として使用するためのプリドピジンがさらに提供される。

【0049】

当該発明はまた、一定量のフェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸またはフェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、ICI4もしくはそれらの組み合わせと、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と、を含む薬学的組成物も提供する。

【0050】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療するための組み合わせの調製において、(a)一定量のフェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、

10

20

30

40

50

AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14と、

(b) 一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の量と、の使用も提供し、一定量のフェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸またはフェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14もしくはそれらの組み合わせと、一定量のプリドピジンとが同時にまたは同時期(*contemporaneously*)に投与される。

【0051】

本発明はまた、薬学的組成物と一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩とを対象に投与することによって、一定量のフェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶性金、SLS-005またはIC14を含む薬学的組成物を、運動障害に罹患した対象を治療するために使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせ提供する。

【0052】

当該発明はまた、薬学的組成物と、それぞれ一定量のフェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005またはIC14とを、対象に定期的に投与することによる、一定量のフェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005またはIC14と組み合わせた、運動障害に罹患した対象を治療するために使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物も提供する。

【0053】

別の態様では、本発明は、ALSの治療、予防または軽減のための薬剤として使用するための、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、フェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ヴェルディパーシュタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14もしくはそれらの組み合わせとの併用を提供する。

【0054】

別の態様では、本発明は、薬剤として使用するための、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、フェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005またはIC14との併用を提供する。

【0055】

別の態様では、本発明は、治療有効量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、フェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005またはIC14と、を1つ以上のアジュバント、賦形剤、担体および／または希釈剤とともに含む薬学的組成物を提供する。

【0056】

別の態様では、本発明は、ヒトを含む生きている動物体におけるALSの治療方法を提供し、本方法は、治療有効量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を、フェニ

10

20

30

40

50

ル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005またはIC14との併用療法で、そのような治療を必要とする生きている動物体に投与する工程を含む。

【0057】

別の態様では、本発明は、少なくとも2つの別個の単位剤形（A）および（B）を含むパーツキットを提供し、（A）は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含み、（B）は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶性金、SLS-005またはIC14を含み、任意選択で、（C）（A）のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、（B）のフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノクリルスタット、金、またはSLS-005またはIC14との、投与を必要とする患者への同時または同時期投与のための説明書を含む、パーツキットを提供する。

【0058】

別の態様では、本発明は、治療有効量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、治療有効量のフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわちAMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005またはIC14との組み合わせを対象に投与することを含み、それらを一緒にした場合の量が、ヒト患者の治療に有効である、ALSに罹患した対象を治療する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1A】軸索内輸送アッセイ。運動ニューロン（MN）における軸索内輸送追跡のための実験系（マイクロ流体チャンバ）の概略図。

【図1B】軸索内輸送アッセイ。軸索内輸送アッセイのための実験的ワークフロー。

【図1C】軸索内輸送アッセイ。MN軸索におけるQdot-BDNF軸索内輸送のタイムラプス画像およびキモグラフ。

【図2A】軸索に沿ったQdot-BDNFの瞬間速度値および粒子停止数に対するプリドピジンの効果を示すグラフ。WT、SOD1G93AまたはSigma-1受容体ノックアウト（S1R-/-）MNにおけるQdot-BDNF粒子の瞬間速度値（ $\mu\text{m}/\text{s}$ ）に対するプリドピジンの効果。プリドピジンは、SOD1G93A MNにおけるQdot-BDNFの瞬間速度を、S1R依存性メカニズムで増加させる。

【図2B】軸索に沿ったQdot-BDNFの瞬間速度値および粒子停止数に対するプリドピジンの効果を示すグラフ。粒子停止数に対するプリドピジンの効果（1秒当たりのQdot-BDNFの計数された停止の数）。プリドピジンは、SOD1G93A MNにおけるQdot-BDNFの停止数をS1R依存性メカニズムで低下させる。データは平均 $\pm$ SEMとして示されている。* p 値 <0.01 、*** p 値 <0.001 （ $n=6$ の独立した実験、各実験の試料サイズはバーに示されている、スチューデントの t 検定）。

【図3】筋神経支配および神経筋接合機能（NMJ）を測定する神経筋共培養アッセイの実験手順の概略図。脊髄外植片は近位コンパートメントで培養され、一次筋細胞は遠位コンパートメントで培養される。プリドピジンは、近位コンパートメントおよび遠位コンパートメントの両方に添加される。

【図4】SOD1G93A MNにおける軸索成長に対するプリドピジンの効果を示し、軸索が筋肉コンパートメントまでわたっている溝の数を測定するグラフ。プリドピジンは、SOD1G93A MNにおいて軸索成長を増加させる。データは平均 $\pm$ SEMとして

示されている。* p 値 < 0.05 。

【図5A】マイクロ流体コンパートメント (MFC) 共培養アッセイの結果。マイクロ流体共培養チャンバにおける神経筋接合部の顕微鏡画像である。上部パネル：軸索 (矢印) によって接続された遠位コンパートメントにおける筋細胞の位相画像である。下部パネル：筋細胞の高倍率画像：MN接点である。筋肉コンパートメントは、アセチルコリン受容体 (AChR) に蛍光標識されたブンガロトキシン (Btx) を蛍光マークすることによって可視化される。ニューロンコンパートメントは、MN特異的遺伝子マーカーHB9上に緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現することによってマークされる。(HB9:GFP) 挿入図：共局在化のレンダリング。

【図5B】マイクロ流体コンパートメント (MFC) 共培養アッセイの結果図。マイクロ流体共培養チャンバ内の筋収縮の経時的な強度測定から抽出された筋収縮痕跡である。

【図6】WTおよびSOD1G93A (SOD1) ALS筋細胞における神経支配率に対するプリドピジンの効果を示すグラフ。プリドピジンは、SOD1G93A MN-筋肉共培養における神経支配率を増加させる。

【図7】MN-筋細胞共培養における収縮筋細胞のレベルを示すグラフ。SOD1G93A筋細胞は、収縮性の低下を示す。同様に、S1R-/-ニューロンで神経支配されたWTおよびSOD1の両方の筋細胞は、収縮性の低下を示す。WTまたはSOD1G93A由来の筋肉組織中の神経筋接合部 (NMJ) およびWTまたはS1R-/-マウス由来の運動ニューロンに対するプリドピジンの効果である。プリドピジンは、S1R媒介メカニズムでSOD1G93A筋肉の筋肉収縮性を回復する。* p 値 < 0.05 、** p 値 < 0.01 、*** p 値 < 0.001 、**** p 値 < 0.0001 。(n=3つ以上の独立した実験からのマイクロ流体チャンバの数、スチューデントのt検定)

【図8A】ERKレベルに対するプリドピジンの効果。WT、SOD1G93A、およびS1R-/-MN培養抽出物からのウエスタンブロットに示される、総ERK (tERK) およびリン酸化ERK (pERK) レベルに対するプリドピジンの効果。プリドピジンは、用量依存的かつS1R依存的にpERKを増加させる。

【図8B】ERKレベルに対するプリドピジンの効果。tERK/pERKによって測定される、ERK活性化のプリドピジンの効果の定量化。データは平均pERK/ERK $\pm$ SEMとして示されている。プリドピジンは、S1R媒介メカニズムでpERKを増加させる。* p 値 < 0.05 、~ p 値 < 0.1 (n=3個の独立した実験、スチューデントのt検定)。

【図9A】SOD1凝集体に対するプリドピジンの効果。プリドピジン30mg/kgで処置された、または処置されていない、WTおよびSOD1G93A脊髄中の変異体SOD1凝集体を標識するためのNSC500色素での蛍光標識された脊髄の可視化および定量化。プリドピジンは、SOD1G93A筋中のSOD1凝集を低減させる。

【図9B】SOD1凝集体に対するプリドピジンの効果。灰白質 (GM) において特定された領域ごとの凝集体の数の定量分析。プリドピジンは、脊髄灰白質中のSOD1の凝集を低減させる。

【図9C】SOD1凝集体に対するプリドピジンの効果。白質 (WM) において特定された領域ごとの凝集体の数の定量分析。データは平均 $\pm$ SEMとして示されている。プリドピジンは、脊髄白質中のSOD1凝集を低減させる * p 値 < 0.05 、** p 値 < 0.01 (各群においてn=4匹のマウス、一元配置ANOVA、続いてフィッシャーのLSD事後検定)。

【図10A】筋組織に対するプリドピジンの効果。プリドピジン30mg/kgで処置された、または処置されていない、WTまたはSOD1G93Aマウスの腓腹筋からのヘマトキシリンおよびエオシン (H&E) 染色断面の代表的な画像。プリドピジンは、SOD1G93A筋肉の筋線維消耗を救う。

【図10B】筋組織に対するプリドピジンの効果。筋線維の消耗に対するプリドピジンの効果の評価：筋線維の直径に対するプリドピジンの効果の定量分析。プリドピジンは、SOD1G93A筋肉の筋線維消耗を救う。データは、平均 $\pm$ SEM (n=NMJの数) と

10

20

30

40

50

して示されている。* p 値 < 0.05 、*** p 値 < 0.001 （各群の $n = 5$ 匹のマウス、スチューデントの t 検定）。

【図 11A】NMJ に対するプリドピジンの効果。インビボでの NMJ 保存に対するプリドピジンの効果。筋肉コンパートメントは、蛍光標識された Btx によってマークされる。ニューロンコンパートメントは、ニューロフィラメント重鎖 (NFH) およびシナプトフィシン (SynP) タンパク質の免疫染色によってマークされる。下部パネル：神経マーカーおよび筋肉マーカーのオーバーレイは、NMJ 部位における重なり合いを示す。プリドピジンは、SOD1G93A 筋肉中の NMJ 数を保存する。

【図 11B】NMJ に対するプリドピジンの効果。神経支配された NMJ の割合に対するプリドピジンの効果の定量分析。データは、平均 $\pm$ SEM ($n = \text{NMJ の数}$) として示されている。プリドピジンは、SOD1G93A 筋肉中の NMJ の喪失を防ぐ。* p 値 < 0.05 、** p 値 < 0.01 （各群の $n = 5$ 匹のマウス、スチューデントの t 検定）。

【発明を実施するための形態】

【0060】

本発明は、ヒト対象を治療するのに有効な一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を対象に定期的に投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に罹患した対象を治療するための方法を提供する。

【0061】

実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に罹患した対象の治療方法を提供し、本方法は、対象を治療するのに有効な、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第 1 の組成物と、フェニル酪酸ナトリウム (PB)、タウロウルソデオキシコール酸 (TUDCA)、フェニル酪酸ナトリウム (PB) / タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8 ナノ結晶金、SL5-005（トレハロース）、IC14、またはそれらの組み合わせを含む第 2 の組成物とを対象に投与することを含む。

【0062】

本発明は、治療的に許容される量のプリドピジンを対象に投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に罹患した対象における ALS 機能性、呼吸機能、筋力、球機能、発話、またはそれらの任意の組み合わせの発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させる方法をさらに提供する。

【0063】

本発明の実施形態では、ALS は、孤発性 ALS である。

【0064】

本発明の実施形態では、ALS は、家族性 ALS (FALS) である。いくつかの実施形態では、ALS は、若年性 ALS (JALS) である。

【0065】

いくつかの実施形態では、ALS は、FALS ではない。いくつかの実施形態では、ALS は、若年性 ALS (JALS) ではない。

【0066】

本発明の一実施形態では、ALS の種類は、古典的、球麻痺型、フレイルアーム型、フレイルレッグ型、錐体路および呼吸器 ALS、進行性筋萎縮症、原発性側索硬化症、または進行性球麻痺である。

【0067】

本発明の一実施形態では、対象は、ALS 病因を引き起こすか、または ALS 病因に関与する遺伝子の変異型を保有する。いくつかの実施形態では、この遺伝子の変異型は、スーパーオキシドジスムターゼ 1 (SOD1)、TDP-43 をコードする TAR DNA 結合タンパク質 (TARDBP)、fused in sarcoma (FUS)、p62 (SQSTM1)、ユビリキン-2 (UBQLN2)、TANK 結合キナーゼ 1 (TBK1)、プロフィリン 1 (PFN1)、VCP または p97 (VCP)、アンジオゲニン (ANG)、オプチニューリン (OPTN)、C9 または f72、シグマー 1 受容体 (S1

10

20

30

40

50

R)、チューブリン α -4A(TUBA4A)、ダイナクチン(DCTN1)、hnRNPA1(HNRNPA1)、マトリン3(MATR3)、コイルド-コイル-ヘリックス-コイルド-コイル-ヘリックスドメイン含有10(CHCHD10)遺伝子、およびそれらの任意の組み合わせからなる遺伝子の群から選択される。

【0068】

本発明のいくつかの実施形態では、ALS機能性の低下を維持するか、改善するか、または軽減させることは、ALS患者における発話、唾液分泌、嚥下、書字、食品の切断、および器具の取り扱い、着替えおよび衛生、寝返りおよび寝具の調整、歩行、階段昇降、呼吸困難、起坐呼吸、呼吸不全、またはそれらの任意の組み合わせの低下を維持するか、改善するか、または軽減させることを含む。

10

【0069】

本発明の実施形態では、呼吸機能の変化は、遅い肺活量(SVC)によって評価される。

【0070】

本発明の実施形態では、筋力の低下を維持するか、改善するか、または軽減させることは、ハンドヘルドダイナモメーター(HHD)、両側ハンドグリップ、またはそれらの組み合わせを使用して等尺的に測定される。

【0071】

本発明の実施形態では、球機能の低下を維持するか、改善するか、または軽減させることは、ALSFRS-R球サブドメイン(Q1~Q3)スコアによって測定される。

【0072】

本発明の実施形態では、球機能の低下を維持するか、改善するか、または軽減させることは、CNS-BFSによって測定される。

20

【0073】

本発明の実施形態では、対象は、球機能不全を有する。

【0074】

本発明の実施形態では、対象は、急速なベースライン前進行を有する。

【0075】

本発明の実施形態では、プリドピジンの量は、球機能不全の最初の証拠までの時間を変更するのに有効なものである。

【0076】

本発明の実施形態では、発話の低下を維持するか、改善するか、または軽減させることは、ALSFRS-R発話ドメインスコア(Q1)によって測定される。

30

【0077】

本発明の実施形態では、発話の低下を維持するか、改善するか、または軽減させることは、早期の変化を検出し、進行を追跡するためにデジタルで収集された発話の自動化アルゴリズム評価によって測定される。本発明の実施形態では、低下を維持するか、改善するか、または軽減させることは、ALS機能評価スケール改訂版(ALS Functional Rating Scale-Revised(ALSFRS-R))によって測定される。

【0078】

本発明の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)/タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005(トレハロース)、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の量は、対象におけるALSの症状の進行を阻害または低減するのに有効なものである。

40

【0079】

本発明の実施形態では、ALSの症状は、ALSの臨床症状である。

【0080】

本発明の実施形態では、ALSの症状は、筋脱力および萎縮、筋線維束性攣縮および痙

50

攣、痙縮性筋緊張亢進、反射亢進、構音障害、嚥下障害および呼吸衰弱、行動障害、遂行機能障害、機能障害、呼吸機能障害、筋力低下、球機能障害、発話障害、またはそれらの任意の組み合わせ、もしくは前頭側頭型認知症である。

【0081】

本発明の実施形態では、ALSの症状は、神経病理学的症状である。

【0082】

いくつかの実施形態では、症状は、球麻痺または情動調節障害（PBA）である。

【0083】

本発明の実施形態では、ALSの症状は、筋萎縮、運動ニューロンの喪失、前角細胞の喪失、脊髄側柱の硬化、または神経膠症である。

【0084】

一実施形態では、ALSの症状は、（a）肺機能の低下率、（b）機能的障害の低下率、または（c）下肢の能力スコアの低下率である。本発明の実施形態では、プリドピジンの量は、対象の生存期間を増強させるか、または対象において神経保護を引き起こすのに有効なものである。

【0085】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわちAMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005（トレハロース）、IC14、またはそれらの組み合わせと併用したプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩による対象の治療は、以下の1つ以上のドメインにおいて、対象におけるALS症状の発症の遅延、ALS症状の低下の軽減またはALS症状の改善をもたらす。

（1）発話、（2）唾液分泌、（3）嚥下、（4）書字、（5）食品の切断および器具の取り扱い（胃瘻造設術の有無にかかわらず）、（6）着替えおよび衛生、（7）寝返りおよび寝具の調整、（8）歩行、（9）階段昇降、（10）呼吸、（11）呼吸困難、（12）起坐呼吸、ならびに（13）機能不全。

【0086】

いくつかの実施形態では、患者は、評価尺度、例えば、筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール（ALSFRS）または改訂版ALSFRS（ALSFRS-R）を使用して、上記ドメインの変化について監視され、患者の機能変化は経時的に監視される。

【0087】

いくつかの実施形態では、情動調節障害（PBA）（CNS-LSによって測定される）は、患者において監視される。いくつかの実施形態では、PBAを経験する対象における感情的爆発の重症度および／または頻度は、プリドピジン治療によって低減される。

【0088】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005（トレハロース）、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者におけるALS機能評価スケール改訂版（ALSFRS-R）および／またはALSAQ-5によって測定される疾患の重症度の低下を維持するか、改善するか、または軽減させる。

【0089】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者における遅い肺活量（SVC）によって評価されるような呼吸機能の低下を維持するか、改善するか、または軽減させる。

【0090】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者におけるハンドヘルドダイナモメーター測定（HHD）によって測定される筋力の低下を維持するか、改善するか、または軽減させる。

【0091】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）と組み合わせたブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者における血漿、およびCSFにおけるリン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNFH）、およびニューロフィラメント軽鎖（NFL）の維持、低減、またはより少ない増加をもたらす。

10

【0092】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）と組み合わせたブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者における尿ニューロトロフィン受容体p75細胞外ドメイン（p75^{EC}D）の維持、低減、またはより少ない増加をもたらす。

20

【0093】

いくつかの研究では、ジッタ（jitter）、シマ（shimmer）、発音速度、発話速度、休止速度がALSにおいて影響されることを見出している。本発明のいくつかの実施形態では、ブリドピジンの使用は、参照により本明細書に組み込まれるStegmann, G. et al., 2020に記載されるように、デジタルで収集された発話の自動化アルゴリズム評価によって測定される発話特性の低下を維持するか、改善するか、または軽減させる。

30

【0094】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）と組み合わせたブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者におけるCNS-BFS発話サブドメインでの変化の傾きによって測定される発話特性を維持し、改善し、発話特性の低下を軽減し、発話特性の発症を遅延させる。

【0095】

本発明のいくつかの実施形態では、ALS患者におけるフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者における分析のAural Analyticsセットによって決定されるような音声特性の低下を維持するか、それを改善するか、その発症を遅延させるか、またはそれを軽減させる。

40

【0096】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組

50

み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者におけるエディンバラの認知および行動ALSスクリーニング（Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen（ECAS））によって測定される認知機能の低下を維持するか、改善するか、その発症を遅延させるか、またはそれを軽減させる。

【0097】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者における在宅臨床評価（週間ALSFRS-R、SVC、ピンチ力）の低下を維持するか、それを改善するか、その発症を遅延させるか、またはそれを軽減させる。

【0098】

いくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者におけるCNS-BFS（神経回路研究球機能スケールセンター）およびALSFRS-R総合スコアの球サブドメイン（Q1～Q3）スコアによって測定されるように、球機能の低下を維持するか、それを改善するか、その発症を遅延させるか、またはそれを軽減させる。

【0099】

本発明のいくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者におけるハンドヘルドダイナモメーター測定（HHD）および握力によって等尺的に測定される筋力の低下を維持するか、それを改善するか、その発症を遅延させるか、またはそれを軽減させる。

【0100】

いくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）と組み合わせたプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ALS患者におけるCNS-BFS合計スコアでの変化の傾きによって測定されるような球機能の低下を維持するか、それを改善するか、その発症を遅延させるか、またはそれを軽減させる。

【0101】

いくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるプリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、ベースラインにおけるALSFRS-R傾斜の計算値（ベースライン／発症時点における48-ALSFRS-R総スコア）が0.75pt／月以上であるALS患者におけるCNS-BFS総スコアでの変化の傾斜によって測定されるような球機能の低下を維持するか、それを改善するか、その発症を遅延させるか、またはそれを軽減させる。

【0102】

いくつかの実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジン、またはその薬学的に許容される塩の使用は、プラセボ群と比較して、ベースライン時に活動的な球症状がない治験参加者（ベースライン時にCNS-BFSスコア<30として定義される）間で6ヶ月までに球症状を発現するALS患者の割合を低減させる。

【0103】

本発明の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩は、毎日投与される。

10

【0104】

本発明の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩は、1日1回よりも多い頻度で投与される。

20

【0105】

本発明の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩は、1日2回投与される。本発明の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩は、1日3回投与される。

30

【0106】

本発明の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩は、1日1回よりも少ない頻度で、例えば、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回または1週間に1回投与される。

【0107】

本発明の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩は、毎日、1週間に2回、1週間に3回、または1日1回よりも多い頻度で投与される。

40

【0108】

本発明の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用されるブリドピジンまたはその薬学的に許容される塩は、経口投与される。

50

【0109】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物の単位用量は、10～250mgのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、10mg、22.5mg、45mg、67.5mg、90mg、または112.5mgのプリドピジンを含む。

【0110】

実施形態では、10～250mgのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩が、患者に1日当たり投与される。別の実施形態では、45～180mgのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩が、患者に1日当たり投与される。別の実施形態では、10mg、22.5mg、45mg、67.5mg、90mg、100mg、112.5mg、125mg、135mg、150mg、または180mgのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩が、患者に1日当たり投与される。

【0111】

実施形態では、薬学的組成物は、1日2回投与される。別の実施形態では、等量の薬学的組成物が、各投与時に投与される。実施形態では、2つの用量は、少なくとも6時間間隔、少なくとも7時間間隔、少なくとも8時間間隔、少なくとも9時間間隔、少なくとも10時間間隔、少なくとも11時間間隔で投与される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも12週間、少なくとも20週間、少なくとも24週間、少なくとも26週間、少なくとも52週間、または少なくとも78週間投与される。

【0112】

本発明の一実施形態では、プリドピジン塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコネート（aconate）、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、パモ酸塩（embonate）、エナント酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、およびトルエンスルホン酸塩からなる群から選択される。実施形態では、プリドピジンは、プリドピジン塩酸塩である。

【0113】

一実施形態では、対象は、ヒト対象である。

【0114】

本発明はまた、ALSに罹患したヒト対象の治療において使用するためのプリドピジンを提供する。

【0115】

本発明はまた、有効量のプリドピジンを含むALSに罹患したヒト対象の治療において使用するための薬学的組成物を提供する。

【0116】

本発明はさらに、ALSの治療のための方法であって、ALSを治療するのに有効な、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと併用して、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を治療を必要とする対象に定期的に投与することを含む、方法をさらに提供する。

【0117】

いくつかの実施形態では、本発明は、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、一定量のフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせとを含む薬学的組成物を提供する。

【0118】

いくつかの実施形態では、本発明は、ALSの治療で使用するための、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、一定量のフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせとを含む薬学的組成物を提供する。

【0119】

一実施形態では、ALSに罹患した対象の治療で使用するための薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む第2の組成物とを含み、これらは、同時にまたは同時期に投与されるように調製される。

【0120】

実施形態では、薬学的組成物は、ALSに罹患した対象の治療に有用である単位剤形であり、これは、

（a）一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の量と、

（b）一定量のフェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと、を含み、

該組成物中の該フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせと、該プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩とのそれぞれの量が、対象を治療するために、該組成物の該単位剤形のうちの1つ以上の該対象への併用投与時に有効である。

【0121】

実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物に対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物のフェニル酪酸ナトリウム（PB）に対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物のタウロウルソデオキシコール酸に対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）とタウロウルソデオキシコール酸との組み合わせ（すなわち、AMX0035）に対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物のジルコプランに対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物のベルジペルスタットに対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物のCNM-Au8ナノ結晶金に対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物のSLS-005に対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物のIC14に対する付加療法として、ALSに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンを含む。

【0122】

実施形態では、薬学的組成物は、第2の化合物と同時に、または同時期にALSに罹患

10

20

30

40

50

した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、フェニル酪酸ナトリウム（P B）である第2の化合物と同時に、または同時期にA L Sに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、フェニル酪酸ナトリウム（P B）とタウロウルソデオキシコール酸である第2の化合物と同時に、または同時期にA L Sに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、フェニル酪酸ナトリウム（P B）とタウロウルソデオキシコール酸との組み合わせ（すなわち、A M X 0 0 3 5）と同時に、または同時期にA L Sに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、ジルコプランである第2の化合物と同時に、または同時期にA L Sに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、ベルジペルスタットである第2の化合物と同時に、または同時期にA L Sに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、C N M - A u 8 ナノ結晶金である第2の化合物と同時に、または同時期にA L Sに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、S L S - 0 0 5である第2の化合物と同時に、または同時期にA L Sに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、I C 1 4である第2の化合物と同時に、または同時期にA L Sに罹患した対象の治療で使用するための一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0123】

別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のフェニル酪酸ナトリウム（P B）である化合物を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のタウロウルソデオキシコール酸である化合物を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のフェニル酪酸ナトリウム（P B）とタウロウルソデオキシコール酸との組み合わせを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のジルコプランである化合物を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のベルジペルスタットである化合物を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のC N M - A u 8 ナノ結晶金を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のS L S - 0 0 5を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のI C 1 4を含む。

【0124】

実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と同時に、または同時期に、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のフェニル酪酸ナトリウム（P B）である化合物を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と同時に、または同時期に、A L Sに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のタウロウルソデオキシコール酸である化合物を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩

と同時に、または同時期に、ALSに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と同時に、または同時期に、ALSに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のジルコプランである化合物を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と同時に、または同時期に、ALSに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のベルジペルスタットである化合物を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と同時に、または同時期に、ALSに罹患した対象の治療に使用するための、一定量のCNM-Au8ナノ結晶金を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、ALSに罹患した対象の治療で使用するための、一定量のSLS-005の組み合わせを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と同時に、または同時期に、ALSに罹患した対象の治療で使用するための、一定量のIC14の組み合わせを含む。

10

【0125】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として使用するためのフェニル酪酸ナトリウム（PB）である化合物を提供する。

【0126】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として使用するためのタウロウルソデオキシコール酸である化合物を提供する。

20

【0127】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として使用するためのフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を提供する。

【0128】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として使用するためのジルコプランである化合物を提供する。

30

【0129】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として使用するためのベルジペルスタットである化合物を提供する。

【0130】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として使用するためのCNM-Au8ナノ結晶金を提供する。

【0131】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩に対する付加療法として使用するためのSLS-005（トレハロース）を提供する。

40

【0132】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、プリドピジンに対する付加療法として使用するためのIC14を提供する。

【0133】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、フェニル酪酸ナトリウム（PB）である化合物に対する付加療法として使用するためのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0134】

50

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、タウロウルソデオキシコール酸である化合物に対する付加療法として使用するためのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0135】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）に対する付加療法として使用するためのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0136】

実施形態では、付加療法は、ALSの症状の治療、予防、または緩和のためのものである。

【0137】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、ジルコプランに対する付加療法として使用するためのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0138】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、ベルジペルスタットに対する付加療法として使用するためのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0139】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、CNM-Au8ナノ結晶金に対する付加療法として使用するためのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0140】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、SL5-005に対する付加療法として使用するためのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0141】

本発明はまた、ALSに罹患した対象を治療する際に、IC14に対する付加療法として使用するためのプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0142】

本発明はまた、ALSの症状の発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させることで使用のための、フェニル酪酸ナトリウム（PB）である化合物と、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせも提供する。

【0143】

本発明はまた、ALSの症状の発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させることで使用のための、タウロウルソデオキシコール酸である化合物と、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせも提供する。

【0144】

本発明はまた、ALSの症状の発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させることで使用のための、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）と、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせも提供する。

【0145】

本発明はまた、ALSの症状の発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させることで使用のための、ジルコプランと、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせも提供する。

【0146】

本発明はまた、ALSの症状の発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させることで使用のための、ベルジペルスタットと、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせも提供する。

【0147】

本発明はまた、ALSの症状の発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させることで使用のための、CNM-Au8ナノ結晶金と、プリドピジンま

10

20

30

40

50

たはその薬学的に許容される塩との組み合わせも提供する。

【0148】

本発明はまた、ALSの症状の発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させることで使用のための、SLS-005と、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせも提供する。

【0149】

本発明はまた、ALSの症状の発症を遅延させるか、その低下を改善するか、またはその低下を軽減させることで使用のための、IC14と、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせも提供する。

【0150】

本発明はまた、ALSの治療のための薬剤の製造におけるプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

【0151】

方法、使用、および組成物は、対象における神経学的退行を減少させることをさらに含む。

【0152】

実施形態では、本発明の方法は、治療有効量の、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、またはタウロウルソデオキシコール酸である第2の化合物を対象に投与することをさらに含む。実施形態では、本発明の方法は、治療有効量の、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を対象に投与することをさらに含む。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、またはタウロウルソデオキシコール酸である。実施形態では、本発明の方法は、治療有効量の、ジルコプランである第2の化合物を対象に投与することをさらに含む。実施形態では、本発明の方法は、治療有効量の、ベルジペルスタットである第2の化合物を対象に投与することをさらに含む。実施形態では、本発明の方法は、治療有効量のAu8ナノ結晶金を対象に投与することをさらに含む。実施形態では、本発明の方法は、治療有効量のSLS-005を対象に投与することをさらに含む。実施形態では、本発明の方法は、治療有効量のIC14を対象に投与することをさらに含む。本発明の実施形態では、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、第2の化合物（例えば、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせ）とは、1つの単位で投与される。別の実施形態では、プリドピジンと第2の化合物（例えば、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせ）とは、2つ以上の単位で投与される。

【0153】

実施形態では、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の量と、第2の化合物（フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせ）の量とは、同時に投与される。実施形態では、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の量と、第2の化合物（フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせ）の量とは、同時期に投与される。

【0154】

別の実施形態では、第2の化合物（フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組

10

20

30

40

50

み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、IC14、またはそれらの組み合わせ)の投与は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の投与に先行する。別の実施形態では、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の投与は、第2の化合物(フェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム(PB)/タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせ)の投与に先行する。

【0155】

実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、フェニル酪酸ナトリウム(PB)を受けている。別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、タウロウルソデオキシコール酸を受けている。別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、フェニル酪酸ナトリウム(PB)/タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)を受けている。

【0156】

実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、ジルコプラン療法を受けている。実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、ベルジペルスタット療法を受けている。実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、CNM-Au8ナノ結晶金療法を受けている。実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、SLS-005(トレハロース)療法を受けている。実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、IC14療法を受けている。

【0157】

別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、フェニル酪酸ナトリウム(PB)療法を少なくとも1週間、2週間、4週間、または6週間受けている。別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、タウロウルソデオキシコール酸療法を少なくとも1週間、2週間、4週間、または6週間受けている。別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、フェニル酪酸ナトリウム(PB)/タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)療法を少なくとも1週間、2週間、4週間、または6週間受けている。

【0158】

別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、ジルコプラン療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、ベルジペルスタット療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、CNM-Au8ナノ結晶金療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、SLS-005療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。別の実施形態では、対象は、プリドピジン療法を開始する前に、IC14療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。

【0159】

実施形態では、対象は、フェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム(PB)/タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)療法を開始する前に、プリドピジン療法を受けている。別の実施形態では、対象は、フェニル酪酸ナトリウム(PB)、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム(PB)/タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ(すなわち、AMX0035)療法を開始する前に、プリドピジン療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。

【0160】

実施形態では、対象は、ジルコプラン療法を開始する前に、プリドピジン療法を受けている。別の実施形態では、対象は、ジルコプラン療法の前に、プリドピジン療法を少なく

とも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。

【0161】

実施形態では、対象は、ベルジペルスタットを開始する前に、プリドピジン療法を受けている。別の実施形態では、対象は、ベルジペルスタット療法を開始する前に、プリドピジン療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。

【0162】

実施形態では、対象は、CNM-Au8ナノ結晶金療法を開始する前に、プリドピジン療法を受けている。別の実施形態では、対象は、CNM-Au8ナノ結晶金療法を開始する前に、プリドピジン療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。

10

【0163】

実施形態では、対象は、SLS-005療法を開始する前に、プリドピジン療法を受けている。別の実施形態では、対象は、SLS-005療法を開始する前に、プリドピジン療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。

【0164】

実施形態では、対象は、IC14療法を開始する前に、プリドピジン療法を受けている。別の実施形態では、対象は、IC14療法を開始する前に、プリドピジン療法を少なくとも24週間、28週間、48週間、または52週間受けている。

【0165】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、フェニル酪酸ナトリウム(PB)を含む。他の実施形態では、投与されるフェニル酪酸ナトリウムの量は、1~10グラム/日である。

20

【0166】

実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム(PB)は、経口投与される。別の実施形態では、1~10グラム/日のフェニル酪酸ナトリウム(PB)が、1日当たり患者に投与される。別の実施形態では、1~5グラム/日、1~3グラム/日、4~10グラム/日である。別の実施形態では、フェニル酪酸ナトリウム(PB)は、1日1回、1日2回、または1日2回を超えて投与される。

【0167】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、タウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)を含む。他の実施形態では、投与されるタウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)の量は、0.1~5グラム/日である。実施形態では、タウロウルソデオキシコール酸は、経口投与される。別の実施形態では、0.1~5グラム/日のタウロウルソデオキシコール酸が、1日当たり患者に投与される。別の実施形態では、0.5~3グラム/日のタウロウルソデオキシコール酸が、1日当たり患者に投与される。別の実施形態では、0.1~1グラム/日、0.1~2グラム/日、0.5~2グラム/日、1~3グラム/日である。別の実施形態では、タウロウルソデオキシコール酸は、1日1回、1日2回、または1日2回を超えて投与される。

30

【0168】

いくつかの実施形態では、第2の組成物は、タウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)およびフェニル酪酸ナトリウム(PB)の組み合わせを含み、これはタウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)およびフェニル酪酸ナトリウム(PB)のそれぞれの2つの別個の組成物を指すか、またはAMX0035などのタウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)およびフェニル酪酸ナトリウム(PB)の両方を含む組成物を指す。他の実施形態では、投与されるタウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)およびフェニル酪酸ナトリウム(PB)の両方を含む組成物の量は、1~10グラム/日のフェニル酪酸ナトリウム、および0.1~5グラム/日のタウロウルソデオキシコール酸である。他の実施形態では、投与されるタウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)およびフェニル酪酸ナトリウム(PB)の両方を含む組成物の量は、1~10グラム/日のフェニル酪酸ナトリウム、および0.5~3グラム/日のタウロウルソデオキシコール酸である。実施形

40

50

態では、AMX0035は、経口投与され、0.5～5gのフェニル酪酸ナトリウム、および0.2～5グラム／日のタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）を含む治療的組み合わせで患者に投与される。別の実施形態では、3グラム／日のフェニル酪酸ナトリウム、および1グラム／日のタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）、または6グラム／日のフェニル酪酸ナトリウム、および2グラム／日のタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）である。別の実施形態では、1～10グラム／日のフェニル酪酸ナトリウム、および0.5～3グラム／日のタウロウルソデオキシコール酸を含む組み合わせである。別の実施形態では、AMX0035は、1日1回、1日2回、または1日2回を超えて投与される。

【0169】

実施形態では、ジルコプランは、皮下注射によって投与される。別の実施形態では、ジルコプランは、0.05～0.5mg/kg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、ジルコプランは、0.22～0.42mg/kg／日、0.1～0.3mg/kg／日、または0.05～0.2mg/kg／日の1日用量で投与される。

【0170】

実施形態では、ベルジペルスタットは、経口投与される。別の実施形態では、ベルジペルスタットは、200～2000mg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、ベルジペルスタットは、1200mg／日、200～1000mg／日、500～1100mg／日、1300～2000mg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、ベルジペルスタットは、100～1000mg／bid（1日2回）の投薬量で1日2回投与される。別の実施形態では、ベルジペルスタットは、600mg／bid、100～500mg／bid、250～550mg／bid、または650～1000mg／bidの投薬量で1日2回投与される。別の実施形態では、ベルジペルスタットは、1日1回、1日2回、または1日2回を超えて投与される。

【0171】

実施形態では、CNM-Au8ナノ結晶金は、経口投与される。別の実施形態では、CNM-Au8ナノ結晶金は、5～50mg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、CNM-Au8ナノ結晶金は、5～10mg／日、15～20mg／日、15～30mg／日、20～30mg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、CNM-Au8ナノ結晶金は、1日1回、1日2回、または1日2回を超えて投与される。

【0172】

実施形態では、SLS-005は、経口または静脈内投与される。別の実施形態では、SLS-005は、20～200mg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、SLS-005は、20～50mg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、SLS-005は、25～75mg／日、50～150mg／日、75～200mg／日、100～200mg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、SLS-005は、1日1回、1日2回、または1日2回を超えて投与される。

【0173】

実施形態では、IC14は、静脈内投与される。別の実施形態では、IC14は、0.2～8mg/kg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、IC14は、1～4mg/kg／日、0.2～4mg/kg／日、0.2～0.9mg/kg／日、5～8mg/kg／日の1日用量で投与される。別の実施形態では、IC14は、1日1回、1日2回、または1日2回を超えて投与される。

【0174】

実施形態では、第2の化合物（フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせ）を単独で服用した場合の量、およびプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩の単独で服用した場合の量のそれぞれは、対象を治療するのに有効なものである。別の実施形態では、第2の化合物を単独で服用した場合の量

10

20

30

40

50

、プリドピジン、またはその薬学的に許容される塩を単独で服用した場合の量のいずれかは、対象を治療するのにあまり有効ではない。

【0175】

実施形態では、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩は、第2の化合物（フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせ）を併用して投与される。別の実施形態では、第2の化合物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を併用して投与される。

【0176】

実施形態では、意図される用量とは異なる量の負荷用量が、定期的な投与の開始時にある期間にわたって投与される。

【0177】

一実施形態では、対象の運動ニューロンにおけるBDNF軸索内輸送を増強させるのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象において運動ニューロンにおけるBDNF軸索内輸送を増強させる方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0178】

実施形態では、対象の運動ニューロンにおけるERK活性化を増強させるのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象における運動ニューロンにおけるERK活性化を増強させる方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0179】

実施形態では、対象の筋肉における神経筋接合部（NMJ）構造を保存するのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象の筋細胞中の神経筋接合部構造を保存する方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0180】

対象における筋収縮機能を改善するのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象における筋収縮機能を改善する方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0181】

対象における神経支配率を改善するのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象における筋組織の神経支配率を改善する方法がさらに提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0182】

実施形態では、対象における運動ニューロン軸索成長を増強させるのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象における運動ニューロン軸索成長を増強させる方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0183】

実施形態では、対象における筋細胞の生存を高めるのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象における筋細胞の生存を高める方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0184】

実施形態では、対象における筋線維消耗の進行を低減させるのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象における筋線維消耗の進行を低減させる方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0185】

実施形態では、対象における軸索変性を低減させるのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象における軸索変性を低減させる方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせを含む。

【0186】

実施形態では、対象におけるNMJ形成を保存するのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、ALSに罹患した対象におけるNMJ形成を保存する方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウル

10

20

30

40

50

ソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（P B）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、A M X 0 0 3 5）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、C N M－A u 8 ナノ結晶金、S L S－0 0 5、I C 1 4、またはそれらの組み合わせを含む。

【0187】

実施形態では、対象におけるN M J 構造および機能を保存するのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、A L S に罹患した対象におけるN M J 構造および機能を保存する方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（P B）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（P B）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、A M X 0 0 3 5）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、C N M－A u 8 ナノ結晶金、S L S－0 0 5、I C 1 4、またはそれらの組み合わせを含む。

10

【0188】

実施形態では、対象におけるタンパク質凝集を低減させるのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、A L S に罹患した対象におけるタンパク質凝集を低減させる方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（P B）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（P B）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、A M X 0 0 3 5）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、C N M－A u 8 ナノ結晶金、S L S－0 0 5、I C 1 4、またはそれらの組み合わせを含む。

20

【0189】

実施形態では、対象における偽球疾患の進行を減衰させるのに有効な、一定量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、本明細書に提供される第2の化合物とを、対象に投与することを含む、A L S に罹患した対象における偽球障害の進行を遅くするか、または偽球機能を改善する方法が提供される。別の実施形態では、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（P B）、タウロウルソデオキシコール酸、またはフェニル酪酸ナトリウム（P B）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、A M X 0 0 3 5）を含む。別の実施形態では、第2の化合物は、ジルコプラン、ベルジペルスタット、C N M－A u 8 ナノ結晶金、S L S－0 0 5、I C 1 4、またはそれらの組み合わせを含む。

30

【0190】

本発明は、治療有効量のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、治療有効量のフェニル酪酸ナトリウム（P B）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（P B）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、A M X 0 0 3 5）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、C N M－A u 8 ナノ結晶金、S L S－0 0 5、I C 1 4、またはそれらの組み合わせとを、治療を必要とする対象に投与することを含む、A L S の治療のための併用療法の方法をさらに提供する。

【0191】

前述の実施形態について、本明細書に開示される各実施形態は、他の開示される実施形態のそれぞれに適用し得ると考えられる。例えば、方法の実施形態に列挙された要素は、本明細書に記載の薬学的組成物、および使用実施形態では使用され得、逆もまた同様である。

40

【0192】

本明細書に記載の方法および用途の様々な要素のすべての組み合わせ、部分的組み合わせ、および並べ換えが想定され、それらは本発明の範囲内にある。

【0193】

薬学的に許容される塩

【0194】

50

本明細書で使用される場合、「プリドピジン」は、プリドピジン塩基またはその薬学的に許容される塩、ならびに誘導体、例えば、プリドピジンおよび塩の重水素に富むバージョンを意味する。重水素に富むプリドピジンおよび塩、ならびにそれらの調製方法の例は、米国出願公開第2013-0197031号、同第2016-0166559号および同第2016-0095847号に記載されており、これらのそれぞれの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。特定の実施形態において、プリドピジンは、HCl塩または酒石酸塩などの薬学的に許容される塩である。好ましくは、本明細書に記載される本発明の任意の実施形態において、プリドピジンは、その塩酸塩の形態である。

【0195】

薬学的に許容される付加塩の例としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコネート、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、パモ酸塩、エナント酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、およびトルエンスルホン酸塩などの、非毒性無機および有機酸付加塩が挙げられるが、これらに限定されない。そのような塩は、当技術分野において周知および記載されている手順によって形成され得る。

【0196】

「重水素に富む」とは、化合物の任意の関連部位での重水素の存在量が、ある量の化合物のその部位に天然に存在する重水素の存在量よりも多いことを意味する。天然に存在する重水素分布は約0.0156%である。したがって、「重水素に富む」化合物では、その関連部位のうちのいずれかでの重水素の存在量は、0.0156%超過であり、0.0156%超過~100%の範囲であり得る。重水素に富む化合物は、水素を重水素と交換するか、または重水素に富む出発物質で化合物を合成することによって得ることができる。

【0197】

プリドピジン類似体

【0198】

いくつかの実施形態では、本発明の方法、用途は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を利用する。一実施形態では、組成物は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つのプリドピジン類似体またはその薬学的に許容される塩とを含む。別の実施形態では、プリドピジン類似体は、化合物1~7の以下の構造によって表される。

【0199】

10

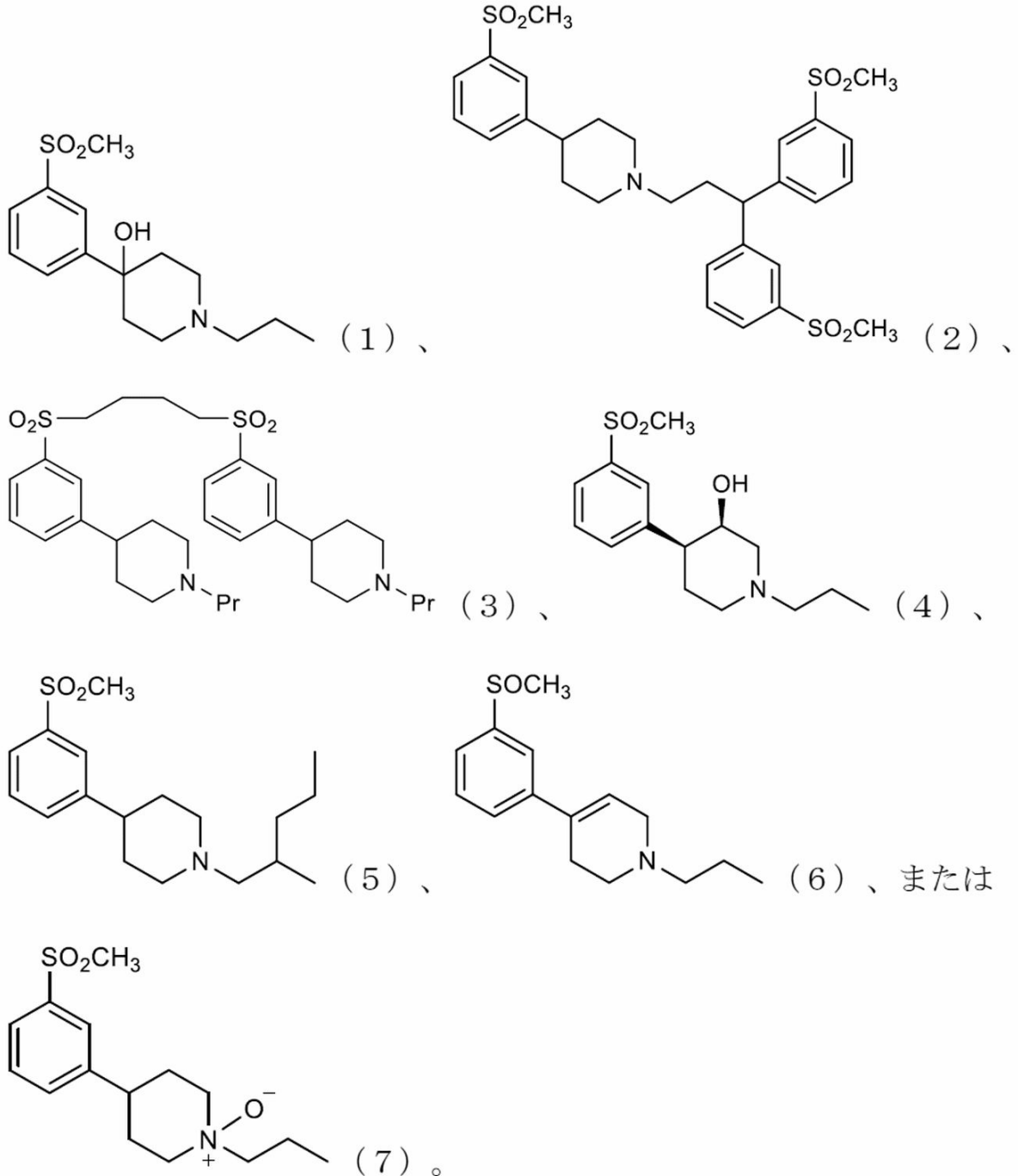
20

30

40

50

【化 1】



【 0 2 0 0 】

他の実施形態では、本発明のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、本発明のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、本発明のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物 3 またはその薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、本発明のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物 4 またはその薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、本発明のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物 5 またはその薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、本発明のプリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物 6 またはその薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、本発明の

プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物7またはその薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、本発明は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩と、化合物1および化合物4またはその薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、組成物中の化合物1、2、3、4、5、6もしくは7、またはその薬学的に許容される塩の濃度は、 $0.001\text{ w/w\%} \sim 10\text{ w/w\%}$ である。他の実施形態では、組成物中の化合物1、2、3、4、5、6もしくは7、またはその薬学的に許容される塩の濃度は、 $0.001\text{ w/w\%} \sim 0.05\text{ w/w\%}$ である。他の実施形態では、組成物中の化合物1、2、3、4、5、6もしくは7、またはその薬学的に許容される塩の濃度は、 $0.001\text{ w/w\%} \sim 0.5\text{ w/w\%}$ である。他の実施形態では、組成物中の化合物1、2、3、4、5、6もしくは7、またはその薬学的に許容される塩の濃度は、 $0.001\text{ w/w\%} \sim 0.15\text{ w/w\%}$ である。他の実施形態では、組成物中の化合物1、2、3、4、5、6もしくは7、またはその薬学的に許容される塩の濃度は、 $0.01\text{ w/w\%} \sim 0.15\text{ w/w\%}$ である。他の実施形態では、組成物中の化合物1、2、3、4、5、6もしくは7、またはその薬学的に許容される塩の濃度は、 $0.01\text{ w/w\%} \sim 0.5\text{ w/w\%}$ である。他の実施形態では、組成物中の化合物1、2、3、4、5、6、もしくは7、またはその薬学的に許容される塩の濃度は、 $0.01\text{ w/w\%} \sim 1\text{ w/w\%}$ である。

【0201】

実施形態では、プリドピジン類似体塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコネート、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、パモ酸塩、エナント酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、およびトルエンスルホン酸塩からなる群から選択される。

【0202】

薬学的組成物

【0203】

本発明に従って使用するためのプリドピジンは、粗製のままの化合物の形態で投与されるが、任意選択的に、生理学的に許容される塩の形態でのプリドピジンの好ましい投与は、1つ以上のアジュバント、賦形剤、担体、緩衝液、希釈剤、および／または他の通常の薬学的補助剤とともに含む薬学的組成物である。

【0204】

一実施形態では、本発明は、プリドピジンまたはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体を、1つ以上の薬学的に許容される担体、したがって、任意選択的に、フェニル酪酸ナトリウム (PB)、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム (PB) / タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ (すなわち、AMX0035)、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶性金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない、当該技術分野において既知で使用される他の治療成分および／または予防成分とともに含む薬学的組成物を提供する。

【0205】

担体は、製剤の他の成分と適合性があり、ヒト対象への投与に好適であるという意味で「許容できる」ものでなければならない。

【0206】

本明細書で使用される場合、特に明記されていない限り、以下の各用語は、以下の定義を有するものである。

【0207】

本明細書で使用される場合、「AMX0035」は、すでに使用されている2つの薬物、フェニル酪酸ナトリウム (PB) とタウロウルソデオキシコール酸 (TUDCA) との

経口組み合わせを意味する。

【0208】

フェニル酪酸ナトリウム（PB）－フェニル酪酸ナトリウムは、潜在的な抗腫瘍活性を有する短鎖脂肪酸酪酸塩の誘導体であるフェニル酪酸のナトリウム塩である。フェニル酪酸塩は、クラスⅠおよびⅡヒストンデアセチラーゼ（HDAC）を可逆的に阻害し、これは、遺伝子発現の全体的な増加、細胞増殖の減少、細胞分化の増加、および感受性腫瘍細胞集団におけるアポトーシスの誘導をもたらす。

【0209】

タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）－タウロウルソデオキシコール酸は、ウルソデオキシコール酸に由来する胆汁酸タウリン抱合体である。ヒト代謝産物、抗炎症剤、神経保護剤、アポトーシス阻害剤、心保護剤、骨密度維持薬としての役割を担う。これは、ウルソデオキシコール酸に由来する。これは、タウロウルソデオキシコレートの共役酸である。

【0210】

ジルコプランは、潜在的な抗炎症活性および細胞保護活性を有する、末端補体タンパク質C5の合成大環状ペプチド阻害剤である。皮下投与時に、補体ジルコプランは、末端補体タンパク質C5内のユニークな部位に結合し、C5bおよびC5bへのC5切断をブロックし、補体膜侵襲複合体（membrane-attack complex）（MAC）のC5b依存性集合を防止する。ジルコプランはまた、C5bとC6との間の相互作用を阻害し、それによってMAC集合をさらにブロックする。ジルコプランは、病理学的補体活性化によって引き起こされる組織損傷を阻害し、以前に別の神経筋病態である重症筋無力症において有益な効果を示した。

【0211】

ベルジペルスタット、1-（2-プロパン-2-イルオキシエチル）-2-スルファニリデン-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オンは、多系統萎縮症の治療で知られている。ベルジペルスタットは、ミクログリアなどの活性化免疫細胞中に存在する強力な酸化促進酵素であるミエロペルオキシダーゼ（MPO）を阻害する経口薬物である。ベルジペルスタット処置は、ミクログリアの活性化を低減させる可能性がある。

【0212】

CNM-Au8ナノ結晶金は、生体エネルギー反応をサポートし、細胞代謝の有害な生体生成物を排除することによって、エネルギー面での支援を提供する小さなナノ結晶である。CNM-Au8は、前臨床モデルにおける神経保護効果を示す。CNM-Au8は、炭酸水素ナトリウム緩衝化、医薬品グレード水中に懸濁保持された、表面が清浄化され、ファセットカットされた幾何学的結晶から構成される金ナノ粒子のみからなる。

【0213】

SLS-005（トレハロース）は、低分子量の二糖類（（2R,3S,4S,5R,6R）-2-（ヒドロキシメチル）-6-〔（2R,3R,4S,5S,6R）-3,4,5-トリヒドロキシ-6-（ヒドロキシメチル）オキサン-2-イル〕オキシオキサン-3,4,5-トリオール）であり、タンパク質を安定化させ、細胞から廃棄物をクリアするプロセスであるオートファジーを活性化させる。SLS-005は、オートファジー関連遺伝子の発現にとって重要である転写因子EBを活性化する。

【0214】

IC14は、免疫細胞上のCD14を阻害するモノクローナル抗体薬物である。CD14は、免疫系のマスター調節因子である。CD14の過剰活性化は、脳組織を損傷する有害な炎症をもたらす。

【0215】

本明細書で使用される場合、ミリグラムで測定されるプリドピジンの「量」または「用量」は、調製物の形態にかかわらず調製物中に存在する非誘導体化プリドピジン塩基のミリグラムを指す。「45mgのプリドピジンの用量」は、調製物の形態にかかわらず、天然に存在する同位体分布を有する非誘導体化プリドピジン塩基45mgを提供するのに十

10

20

30

40

50

分な、調製物中のプリドピジンの量を意味する。したがって、塩、例えばプリドピジン塩酸塩の形態である場合、45 mg の非誘導体化プリドピジン塩基の用量を提供するために必要な塩形態の質量は、付加塩イオンの存在のために45 mg よりも大きいであろう。同様に、重水素に富む誘導体の形態である場合、天然に存在する同位体分布を有する45 mg の誘導体化プリドピジン塩基の用量を提供するために必要な誘導体化形態の質量は、付加重水素の存在のために45 mg よりも大きいであろう。

【0216】

本明細書に開示される任意の範囲とは、範囲内のすべての100分の1、10分の1、および整数の単位量が本発明の一部として具体的に開示されることを意味する。これにより、例えば、0.01 mg ~ 50 mg は、0.02、0.03・・・0.09；0.1；0.2・・・0.9；および1、2・・・49 mg の単位量は、本発明の実施形態として含まれる。本明細書に開示される任意の範囲の時間（すなわち、数週間、数ヶ月、または数年）とは、範囲内の日数および／または数週間のすべての長さが、本発明の一部として具体的に開示されることを意味する。したがって、例えば、3～6ヶ月は、3ヶ月と1日、3ヶ月と1週間、および4ヶ月が本発明の実施形態として含まれることを意味する。

10

【0217】

本明細書で使用される場合、数値または範囲の文脈における「約」は、列挙または特許請求された数値または範囲の±10%を意味する。

【0218】

本明細書で使用される場合、「単剤療法」は、単一の活性薬剤による治療、例えば、プリドピジン単独による治療を意味する。

20

【0219】

本明細書で使用される場合、「併用的に」は、例えば、一次化合物の有効性もしくは安全性を増加させるため、またはその活性を促進するための、追加の化合物の一次化合物との治療または投与を意味する。

【0220】

本明細書で使用される場合、「定期的投与」は、ある期間によって分離された反復／周期的投与を意味する。投与間の期間は、その時々で一貫していることが好ましい。定期的な投与は、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、毎週、1週間に2回、1週間に3回、1週間に4回などの投与を含み得る。

30

【0221】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」は、同時または同時期の投与のいずれかによる治療で使用するための試薬の集合を意味する。同時投与とは、プリドピジンと第2の化合物（例えば、AMX0035）との混合物（真の混合物、懸濁液、乳剤、または他の物理的組み合わせにかかわらず）の投与を指す。この場合、組み合わせは、投与の直前に組み合わせられるプリドピジンおよび第2の化合物（フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005、IC14、またはそれらの組み合わせ）の混合物または別個の容器であってもよい。同時期投与、または同時投与（concomitant administration）とは、プリドピジンおよび第2の化合物（例えば、AMX0035）の、プリドピジンまたは第2の化合物のいずれか単独の活性に対する追加的または好ましくは相乗的活性が観察されるか、または各薬剤の個々の治療効果が重複することを可能にするのに十分に近い時間で、同時にまたは十分に接近した時間での別個の投与を指す。

40

【0222】

本明細書で使用される場合、「付加」または「付加療法」は、療法で使用するための試薬の集合体を意味し、療法を受ける対象は、第1の治療レジメンに加えて1つ以上の異なる試薬の第2の治療レジメンを開始する前に、1つ以上の試薬の第1の治療レジメンを開始し、そのため、療法で使用する試薬のすべてが同時に開始されるわけではない。例え

50

ば、すでにAMX0035療法を受けている患者にプリドピジン療法を追加する。

【0223】

本明細書で使用される場合、プリドピジンの量を指すとき、「有効な」とは、所望の治療反応をもたらすのに十分なプリドピジンの量を指す。好ましい実施形態では、投与されるプリドピジンの量は、有害な副作用（毒性、刺激、またはアレルギー反応など）をもたらさない。

【0224】

「対象への投与」または「（ヒト）患者への投与」とは、疾患、障害、または状態、例えば、病的な状態に関連する症状を緩和、治癒、または軽減するために、対象／患者に薬剤、薬物、または治療薬を与える、調剤する、または適用することを意味する。

10

【0225】

本明細書で使用される「治療すること」は、疾患もしくは障害の阻害、退縮、または静止を誘導すること、または疾患もしくは障害の重症度を軽減し、抑制し、阻害し、低減させること、疾患もしくは障害の症状を排除し、または実質的に排除し、または改善することを包含する。

【0226】

対象における疾患進行および／または疾患合併症の「阻害」は、対象における疾患進行および／または疾患合併症を予防または低減させることを意味する。

【0227】

疾患または障害に関連する「症状」には、疾患または障害に関連する任意の臨床的または実験室的症状が含まれ、対象が感じるまたは観察することができるものに限定されない。

20

【0228】

本明細書で使用される場合、疾患、障害、または状態「に罹患した対象」とは、疾患、障害、または状態を有すると臨床的に診断された対象を意味する。

【0229】

グリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）は、GDNF遺伝子によってコードされるタンパク質であり、その多くの種類のニューロンの生存を促進すると考えられている。

【0230】

脳由来神経栄養因子（BDNF）は、ニューロンによって産生されるタンパク質であり、機能を維持し、ニューロンの成長および神経新生を促進する役割を果たす。

30

【0231】

本出願の全体を通じて、ある特定の刊行物および特許出願刊行物が参照される。刊行物の完全な引用は、特許請求の範囲の直前に見出すことができる。これらの刊行物および特許出願刊行物の開示は、それらの全体において本発明に関連する現況技術分野をより完全に説明するために、参照により本出願に組み込まれる。

【0232】

本発明は、以下の実験の詳細を参照することによってよりよく理解されるであろうが、当業者は、特定の実験の詳細が、その後続く特許請求の範囲により完全に記載されるように、本発明の例示にすぎないことを容易に理解するであろう。

【0233】

実験の詳細

40

【0234】

実験1：軸索内輸送アッセイにおけるプリドピジンの効果。

【0235】

健康な運動ニューロン（MN）は、長い距離にわたって軸索を伸ばし、様々な細胞外微小環境を通して、筋肉とシナプスを形成する。この特殊な形態を維持するニューロンの能力は、細胞骨格要素および細胞体への、また細胞体からのタンパク質および細胞器官の連続的な輸送に依存する。細胞骨格の変化は、軸索内輸送、成長、および神経筋接合部（NMJ）機能に影響を与えるALSの病因に関与する主要な経路である（Eykens and Robberecht, 2015）。軸索内輸送の変化は、ALSを含む神経変性

50

疾患で生じる最初の細胞プロセスのうちの1つである。

【0236】

軸索内輸送は、神経細胞体をそれらの軸索およびシナプスから分離するマイクロ流体チャンバ（MFC）のインビトロコンパートメント化システムを使用して評価され、細胞微小環境の特異的なモニタリングおよび操作による蛍光標識分子（例えば、Qdot-BDNF）の逆行性／順行性輸送の研究を可能にした（図1A；Zahavi 2015；Ionescu 2016）。

【0237】

量子ドット標識BDNF（Qdot-BDNF）は、マイクロ流体チャンバ（MFC）内の脊髄外植片から成長した運動ニューロンの軸索内で逆行性輸送される。MFCを使用して、Qdot-BDNF軸索内輸送を分析した（図1A）。ALSについてのSOD1モデル（SOD1G93A）におけるBDNFの軸索内輸送が妨害される（Billsland 2010；Perlson 2009；De Vos 2007）。運動ニューロンの軸索に沿ったQdot-BDNFの輸送に対するプリドピジンの効果を、胚生期E12.5 SOD1G93AおよびWT同腹仔マウス（WT）からの脊髄外植片において評価した。軸索内輸送アッセイのための実験的ワークフロー（左から右へ、図1B）：SOD1G93Aまたは野生型（WT）脊髄外移植片をMFC中に植え込んだ。植え込み後約5日で、軸索は遠位コンパートメントに侵入し始める。植え込み後6日目に、両方のコンパートメントに一定量のプリドピジンを添加する。7日目に、Qdot-BDNFを遠位コンパートメントに添加し、高分解能スピニングディスク共焦点顕微鏡を使用して軸索内輸送を画像化する。マイクロ流体チャンバシステムの概略図（図1A）：近位コンパートメントに植え込まれた外植片は、軸索を遠位コンパートメントまで伸ばし、ここでは可視化の前にQdot-BDNFだけが適用される。

【0238】

スピニングディスク共焦点顕微鏡法を使用して、運動ニューロン外植片培養物の軸索に沿ってQdot-BDNFを追跡した。60倍の倍率で収集したQdot-BDNF軸索内輸送のタイムラプス画像（図1C）。矢印は、細胞体に向かって逆行性輸送される（左）単一のQdot-BDNFの粒子を指す。スケールバー：10 μm。下部パネルは、時間（y軸）の関数として軸索（x軸）に沿った動きをプロットする完全なQdot-BDNFタイムラプス動画のキモグラフを示している。スケールバー：水平10 μm、垂直100秒（図1C）。

【0239】

ビヒクルおよびプリドピジンを、実験6日目に2濃度（0.1 μM、および1 μM）で両方のコンパートメントに添加し、プリドピジンで一晩インキュベーションした後にQdot-BDNFを遠位コンパートメントに添加した（図1Aおよび1B）。6つの異なる培養物からの6つの独立した生物学的反復を試験し、各培養物からのニューロン／グリア約250個のBDNF粒子を溝内の軸索に沿って追跡した。速度とは、単一のBDNF粒子の運動を指す。実験を、シグマ1受容体（S1R）が遺伝的に欠失したマウス（S1RKOまたはS1R-/-）からのMNで繰り返した（Langa, 2003）。上記のように、S1R-/-マウス胚からの腹側脊髄切片をMFC内で培養して植え付け、Qdot-BDNFの軸索内輸送を分析した。

【0240】

プリドピジンを含むかまたは含まないSOD1G93およびS1R-/-外植片を、野生型同腹仔対照（WT）と比較した。

【0241】

Qdot-BDNF粒子追跡を、半自動化スポット追跡機能を使用してBitplane Imarisで実行した。粒子分析の包含基準：追跡持続時間>10フレーム、平均速度≥0.2 μm/秒、停止持続時間：<0.1 μm/秒の速度で3フレーム。次いで、データを、6つの独立した培養物からの瞬間速度（図2A）および停止カウント（図2B）を含む粒子輸送のさらなる分析のためにMATLAB（登録商標）にエクスポートした。

【0242】

結果

【0243】

図2Aは、プリドピジンがSOD1G93A運動ニューロンにおけるBDNF軸索内輸送の瞬間速度を増強することを示す。BDNF逆行性輸送の瞬間速度は、SOD1G93A運動ニューロン内で低下する。SOD1G93A MNは、WT MNに対してより遅い速度を示す。プリドピジンの処置は、SOD1G93A MN (0.1 μ Mおよび1 μ M)において瞬間速度を加速させる。ALS患者のための標準的な治療法である25 μ Mまたは100 μ Mのリルゾールの、SOD1G93A MNへの適用は、瞬間速度に影響を及ぼさない。S1R-/-MNは、BDNF軸索内輸送の速度の低減を示す。0.1 μ Mまたは1 μ Mのいずれかでのプリドピジンは、S1R KO MNにおけるこれらの欠陥を回復させることができず、プリドピジンの効果がS1Rによって媒介されることを示す (図2A)。

10

【0244】

SOD1G93A MNでは、WT MNと比較して、粒子停止カウント (1秒当たりのQdot-BDNFの計数された停止の数)が増加している。プリドピジンは、SOD1G93A MN (0.1 μ Mおよび1 μ Mの両方)における軸索内輸送中の休止の数を低減させる。プリドピジンは、S1R-/-MNにおけるQdot-BDNFの粒子停止カウントpを救出することができず、プリドピジンの効果がS1Rによって媒介されることを示している (図2B)。データは平均 $\pm$ SEMとして示される。* p 値<0.01、*** p 値<0.001、**** p 値<0.0001。(スチューデントのt検定)。

20

【0245】

これらの結果は、プリドピジンがSOD1G93A運動ニューロンにおけるBDNF軸索内輸送を増強させ、ALS関連欠損を是正することを実証する。

【0246】

実験2：軸索-筋肉成長/変性アッセイに対するプリドピジンの効果。

【0247】

ALSの病因における初期の事象は軸索変性である。コンパートメント共培養マイクロ流体チャンバシステムを使用して、プリドピジンが軸索変性を変化させるかどうかを決定した (図3)。症状前 (P60) WTまたはSOD1G93Aマウスからの一次筋肉細胞を培養した。6日目に、一次骨格筋芽細胞を、MFCの遠位コンパートメントで培養した。約6日後 (12日目)、HB9-GFP (特異的運動ニューロンマーカー)を発現するWTまたはSOD1G93A E12.5マウス胚からの腹側脊髄外植片を近位コンパートメントに植え付け、続いてプリドピジンまたはビヒクルを両方のコンパートメントに適用した。プリドピジンは、1日おきに新しくした。外植片植え付けから2日後 (14日目)に、スピニングディスク共焦点システムでのライブイメージングを使用して、運動軸索の成長および変性を評価した。軸索成長を、10分ごとに8時間にわたってイメージングすることによって追跡した。実験を3回繰り返した。

30

【0248】

結果

40

【0249】

データは、プリドピジンが軸索成長を増加させることを実証する (図4)。SOD1G93A変異を保有する筋細胞は、WT筋細胞と比較して、マイクロ流体コンパートメントチャンバの遠位コンパートメントに侵入することができる健全な軸索の数が低減している。1 μ Mのプリドピジンでの処置 (最も右側のバー)は、遠位コンパートメント (筋肉細胞を有するコンパートメント)に侵入するSOD1G93A軸索の数を顕著に増加させる。(Y軸は、筋肉コンパートメントに侵入する軸索を有する溝の平均数である)。データは平均 $\pm$ SEMとして示される。* p 値<0.05; (スチューデントのt検定)。

【0250】

これらの結果は、プリドピジンがALSニューロンにおける軸索成長を増強させること

50

を実証する。

【0251】

実験3：神経筋接合部（NMJ）の形成および機能に対するプリドピジンの効果の評価。

【0252】

シナプスは、ALSにおいて最も早く破壊される細胞コンパートメントである。ALSモデルにおけるシナプス機能に影響を及ぼすプリドピジンの能力を試験するために、上述の実験2からの培養物を、軸索が遠位コンパートメント内に伸長してNMJを生成するまでの約4日間（18日目）さらに増殖させた。この共培養物において、MN軸索は、完全に分化した一次筋細胞上でNMJを形成した。これらは、筋肉内に位置するシナプス後マーカー（AChR、アセチルコリン受容体）のHb9：GFニューロンマーカーとの共局在化によって観察することができる。図5A：上部パネル：軸索（矢印）によって連結された遠位コンパートメントにおける筋細胞の位相差顕微鏡画像。スケールバー：20 μm。下部パネル：筋細胞の高倍率画像：MN接触点は、シナプス後AChRのHb9：GF軸索との共局在化、およびシナプス前およびシナプス後マーカーの三次元共局在化（coloc）によって見られるように、NMJの形成を明らかにする。

10

【0253】

NMJ機能を評価するために、筋収縮の動画を、1000フレームについて毎秒30フレームのフレームレートで収集した（図5B）。筋収縮の強度経時測定から抽出された筋収縮の痕跡は、非収縮性の不動筋細胞の平坦な痕跡（上部）、および複数の破裂事象を示す収縮筋細胞の痕跡（下部）を示す。

20

【0254】

MNおよびNMJの形成および機能に対するプリドピジンの効果を研究するために、0.1 μMもしくは1 μMのプリドピジンまたはビヒクルのいずれかを添加した。以前に報告されたように、生細胞イメージングを使用して、筋管における神経支配および神経支配誘発性収縮の%の測定を評価した（Ionescu 2015；Zahavi 2015）。簡潔に言うと、少なくとも1つの軸索が重なったMFCの遠位コンパートメントにおける筋肉の収縮活動を調べた。筋肉は、動画中のそれらの運動性活動に応じて、以下の2つのグループ：「収縮」または「非収縮」に分類された。筋肉の運動性を、各筋肉の強度経時プロットを生成することによって検証した（図5b）。チャンバ当たりの収縮筋線維の数を、同じチャンバ内で分析された筋線維の総数で除し、NMJ活動の出力としての収縮筋管の割合を得た。

30

【0255】

結果

【0256】

プリドピジンは、収縮筋細胞の%の増加によって測定されるように、筋肉神経支配を増強させ、NMJ機能を増加させる。SOD1変異を有する筋肉の神経支配率は、WT（野生型）筋肉と比較して低い（WTでの約40%と比較して20%の神経支配）。プリドピジン1 μMは、SOD1変異を有する筋肉の神経支配率を、WTレベル近くまで顕著に増加させる（図6）。

【0257】

収縮筋管のパーセントは、WT MNで支配されたWT筋細胞と比較して、WT MNで支配されたSOD1筋細胞で減少する。プリドピジン（0.1 μMおよび1 μM）と共培養したSOD1G93A筋細胞の処置により、収縮筋細胞の割合が顕著に増加し、神経筋活性がWTレベルまで回復する。WTおよびSOD1筋細胞の両方は、S1R-/-MNで神経支配されたときに、収縮性の低下を示す。S1R-/-MNとWT筋細胞との組み合わせは、WT MNと比較して、収縮筋管の数を低下させる。0.1 μMのプリドピジンのS1R-/-共培養物への適用は、WTニューロンとの共培養物中の同じ濃度のプリドピジンで見られるように、神経筋活動を回復させず、プリドピジンの効果がS1Rを介して媒介されることを示す。データは平均±SEMとして示される。* p値<0.05、** p値<0.01、*** p値<0.001、**** p値<0.0001。（スチュ

40

50

ーデントの t 検定)。

【0258】

実験4：WTおよびSOD1G93A MNにおけるERKの活性化に対するプリドピジン効果

【0259】

ERK経路は、増殖および分化を含む多数の細胞機能を促進する。神経細胞におけるERKリン酸化(活性化)は、神経保護および神経細胞生存を促進するBDNFなどの神経栄養シグナル伝達と関連している(Bonni 1999)。プリドピジンは、S1Rを介してラット線条体におけるBDNFシグナル伝達を増強させ、それによってERK活性化を増強することが以前に確立された(Geva 2016)。2DIVでの一次MN培養物を、ニューロトロフィンおよび無血清培地(PNB)中で一晩飢餓状態にした。翌日、培養物を陽性対照としてプリドピジンまたはBDNFで30分間処理し、ERKおよびリン酸化ERKタンパク質のレベルを測定した。

【0260】

結果

【0261】

プリドピジンは、WT(左パネル)およびSOD1G93A(中央パネル)MN培養物において適用の早くも30分後に、リン酸化ERK(pERK)(0.1 μMおよび1 μM)の顕著な増加を誘導する。プリドピジンは、S1R-/-MN培養物(右パネル)において効果を有さず、これは、ERKのプリドピジンの活性化が、S1Rを介して媒介されることを示す(図8A)。pERKの定量化は、それぞれ0.1 μMおよび1 μMのプリドピジンに続いてのWT MNの約3.5および約4倍の増加を明らかにしている。SOD1G93Aは、それぞれ0.1 μMおよび1 μMのプリドピジンに続いて、pERKの約2.9および約8.5倍の増加を示している。データは、平均pERK/ERK比±SEMとして示されている。* p値<0.05、~p値<0.1(スチューデントのt検定)(図8B)。

【0262】

実験5：SOD1G93Aマウスの脊髄における変異型SOD1凝集体に対するプリドピジンの効果。

【0263】

プリドピジンは、軸索内輸送、軸索変性、NMJ機能およびERK活性化へのその効果について実証されているように、S1Rの活性化によって神経保護特性を誘導する。S1Rは、ミトコンドリア外膜に近接してER膜上に常在し、ここで、突然変異体SOD1タンパク質は、SOD1G93Aマウスの脊髄に凝集する傾向がある(Millecamps and Julien 2013)。

【0264】

発症前のSOD1G93Aマウス(5週齢)およびWT対照を、生理食塩水または30 mg/kgのプリドピジンのいずれかで、11週にわたって(16週齢まで)毎日のs.c.(皮下)投与で処置した。実験の終わりに、腰椎脊髄(L1~L6)を抽出し、固定し、凍結切除のために埋め込んだ。次に、10 μMの切片を調製し、NSC500染料で染色して、SOD1凝集体を可視化した(Hammarstrom 2010)。脊髄の灰白質(GM)および白質(WM)における変異体SOD1凝集体の数に対するプリドピジン処置のインビボ効果を評価した。

【0265】

結果

【0266】

図9A-左パネル：3つのマウス群についての蛍光標識された脊髄の低倍率の代表的な画像。右パネル：左パネルで正方形でマークされた領域についての高倍率画像。スケールバー：左パネル：500 μm；右パネル50 μm上から下へ：WTビヒクル、SOD1G93Aビヒクル、SOD1G93A 30 mg/kg、すべてNSC500染料で染色

10

20

30

40

50

して、変異体 SOD1 タンパク質凝集体を標識した。

【0267】

mSOD1 凝集体の数の顕著な増加は、WT マウスと比較して、SOD1 G93A マウスの脊髄の灰白質の両方で観察される。30 mg/kg のプリドピジンは、SOD1 G93A 脊髄の灰白質（図9B）および白質（図9C）の両方における凝集体の数を、約50% 有意に減少させる（図9A～9C）。データは平均±SEMとして示されている。*p 値<0.05、**p 値<0.01（一元配置ANOVA、続いてフィッシャーのLSD 事後検定）。（図9B～9Cのy軸は、平方mm当たりのNSC500陽性SOD1凝集体の数である）。

【0268】

実験6：インビボでの筋線維萎縮およびNMJ保存のプリドピジン効果。

【0269】

NMJの破壊とその後の骨格筋の消耗は、ALSの2つの主な病態である。筋線維萎縮およびNMJの保存に対するプリドピジンの効果をインビボで評価した。発症前のSOD1 G93A マウスおよびWT対照（5週齢）を、生理食塩水またはプリドピジン30 mg/kgのいずれかで、11週間にわたって毎日のs.c投与によって処置した。ビヒクルまたはプリドピジン処置（30 mg/kg s.c.）マウスからの腓腹筋を、SOD1 G93A およびWT マウスから16週齢で抽出した。筋肉の断面をヘマトキシリン&エオシン（H&E）で染色し、平均筋線維径を各群について定量化した（図10a）。NMJ 保存は、シナプス前（神経細胞、NFH+シナプシン-I）およびシナプス後（筋肉、A c h R（B T X））マーカーを共局在化させ、腓腹筋内の完全に神経支配されたNMJの数を計数する共焦点イメージングによって評価した（図11A）。

【0270】

結果

【0271】

図10A：3つの群：WT-ビヒクル処置、SOD1 G93A-ビヒクル処置、およびSOD1 G93A-30 mg/kgのプリドピジン処置マウスからのマウスの腓腹筋からのH&E染色断面の代表的な画像：SOD1 G93A-ビヒクルマウスの筋組織構造は不良であり、WT-ビヒクルと比較して筋線維の直径が小さいことが明らかである（図10A～10B）。プリドピジン（30 mg/kg、s.c 毎日投与）は、SOD1 G93A において筋線維直径の有意な約4 μmの増加をもたらす（図10B）。

【0272】

SOD1 G93A ビヒクル処置マウスの筋肉は、WT マウスと比較して、NMJの予想される約60%の巨大な損失およびシナプス後器官の形態変化を示す（図11A～11B）。顕著なことに、プリドピジン処置は、SOD1 G93A マウスにおけるNMJの損失を約20%に制限する。データは平均±SEMとして示される。*p 値<0.05、**p 値<0.01、***p 値<0.001（二重盲検スチューデントのt検定）。

【0273】

全体として、これらの結果は、プリドピジンがALSの細胞および動物モデルにおいて神経保護効果を発揮することを実証する。

【0274】

インビトロでは、SOD1 G93A MNでは、プリドピジンはBDNF軸索内輸送を増強させ、ERK活性化を上方制御し、軸索成長を増強させ、筋肉の神経支配を回復させ、NMJ形成および機能を改善する。これらの神経保護効果は、S1R遺伝子の遺伝的欠失としてS1Rによって媒介され、プリドピジンの効果を消滅させる。SOD1 G93A ALSマウスのインビボのプリドピジン処置は、脊髄（な特徴的な疾患表現型の1つ）における変異型SOD1凝集を低減させ、ALS低減筋線維径を増加させ、疾患組織で観察される変性NMJを保存する。これらのデータは、神経保護剤としてのプリドピジンおよびALS患者の治療のための治療標的としてのS1Rの使用を支持する。

【0275】

図において、略号は以下の通りである。Geno. = 遺伝子型（すなわち、野生型（WT）、変異体SOD1）、Prido. = プリドピジン、mpk = 1 キログラム当たりのミリグラム。

【0276】

実験7：C9orf72 iPSC由来運動ニューロンにおける神経突起長および神経細胞生存に対するプリドピジンの効果。

【0277】

神経突起長および神経細胞生存に対するプリドピジン単独の効果を、ユニークなヒト転写因子誘導多能性幹細胞（iPSC）分化株において評価する。ALS変異C9orf72および同一源の（isogenic）対照を有するiPSCは、統合転写因子カセット（Ngn2、Isl1、およびLhx3）のドキシサイクリン誘導活性化によって運動ニューロンに分化する。神経細胞の生存期間および神経突起の長さを、Incucyteシステムを使用した高含量画像分析によって評価する。C9orf72細胞は、健常な同一源の対照細胞と比較して、生存期間の低減および軸索成長の低下を示す。

【0278】

プリドピジンの効果を、Incucyteシステムを使用して、C9orf72 iPSC由来のMNおよび同一源の対照において評価する。

【0279】

実験8：C9ORF72ヒトiPSC由来運動ニューロン生存期間および神経突起長に対する他の薬物と組み合わせたプリドピジンの効果。

【0280】

追加の薬物と組み合わせたプリドピジンの効果を、Incucyteシステムにおける高含有量分析を使用して、C9orf72 iPSC由来のMNの神経細胞生存期間および神経突起長について評価する。評価された薬剤は、以下から選択される：（1）フェニル酪酸ナトリウム（PB）とタウロウルソデオキシコール酸との組み合わせ（AMX0035）、（2）ジルコプラン、（3）ベルジペルスタット、（4）CNM-Au8ナノ結晶金、（5）SLS-005（トレハロース）または（6）ICI4。

【0281】

プリドピジンと追加の薬物との組み合わせは、神経突起外生育および細胞生存期間に対する相加効果または相乗効果のいずれかを示す。

【0282】

実験9：本発明におけるプリドピジンと別の薬物との組み合わせによる、ヒト対象におけるALSの治療。

【0283】

本発明において、プリドピジンを追加の薬物とともに定期的に経口投与することは、ALSに罹患したヒト対象におけるALSの症状を低減する上で臨床的に有意義な利点を提供する。プリドピジン併用療法は、過度の有害な副作用なしに患者を治療する有効性を提供し、下記の1～7のうちの少なくとも1つにおいて有効である

1. 本療法は、ALSの症状を改善することに有効である。
2. 本療法は、細胞生存期間および神経突起成長を増強させることに有効である。
3. 本療法は、運動ニューロンにおけるBDNF軸索内輸送を増強し、かつ／またはERK活性化を増強させることに有効である。
4. 本療法は、NMJの形成および保存を改善し、NMJ構造を保存し、NMJ機能を保存し、かつ／または筋肉組織の神経支配率を改善することに有効である。
5. 本療法は、運動ニューロン軸索成長を増強させ、および／または運動ニューロン軸索変性を含む軸索変性を低減させることに有効である。
6. 本療法は、筋肉細胞生存期間を増強させ、筋線維直径および機能を増強させ、筋線維の消耗の進行を低減させ、および／または筋肉の収縮を改善することに有効である。
7. 本療法は、SOD1凝集を低減させ、および／または偽球疾患の進行を軽減させることに有効である。

【0284】

一部の患者では、主治医は、プリドピジンおよび第2の化合物を投与し、第2の化合物は、フェニル酪酸ナトリウム（PB）、タウロウルソデオキシコール酸、フェニル酪酸ナトリウム（PB）／タウロウルソデオキシコール酸の組み合わせ（すなわち、AMX0035）、ジルコプラン、ベルジペルスタット、CNM-Au8ナノ結晶金、SLS-005（トレハロース）、IC14、またはそれらの組み合わせである。

【0285】

参考文献

「Bilsland et al.(2010) Deficits in axonal transport precede ALS symptoms in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A.107(47):20523-8.」

10

「Bonni A, et al.(1999) Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. Science 286:1358-1362.」

「Bozzoni et al.(2016) Amyotrophic lateral sclerosis and environmental factors", Funct. Neurol.31(1):7-19.」

「Chio, A. et al.(2009) Prognostic Factors in ALS: A Critical Review. Amyotrophic Lateral Sclerosis 10(5-6):310-323.」

「Chio, A., et al.(2013) Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. Neuroepidemiology 2013;41:118-130.」

20

「De Vos et al.(2007) Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. Hum Mol Genet.16(22):2720-2728.」

「Eykens C, Robberecht W (2015) The genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis: recent breakthroughs. Adv Genomics Genetics 5:327-345.」

「Geva et al.(2016). Pridopidine activates neuroprotective pathways impaired in Huntington Disease. HMG 25(18):3975-87.」

「Gordon, Paul H., et al.(2011) The Range and Clinical Impact of Cognitive Impairment in French Patients with ALS: A Cross-Sectional Study of Neuropsychological Test Performance. Amyotrophic Lateral Sclerosis 12:372-378.」

30

「Guidance for Industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling, U.S. Dept. Health and Human Svcs., FDA, Ctr. for Drug Eval. and Res., Ctr. For Biologics Eval. and Res., Clin. Pharm., Nov.1999 .」

「Gundlach, A. L.,et al.(1986) Autoradiographic Localization of Sigma Receptor Binding Sites in Guinea Pig and Rat Central Nervous System with (+)3H-3-(3-Hydroxyphenyl)-N-(1-Propyl)Piperidine. Journal of Neuroscience 6(6):1757-1770.」

「Hammarstrom P, et al, (2010) A fluorescent pentameric thiophene derivative detects in vitro-formed prefibrillar protein aggregates. Biochemistry 49:6838-45.」

40

「Ionescu et al.(2016) Compartmental microfluidic system for studying muscle-neuron communication and neuromuscular junction maintenance. (2016) European Journal of Cell Biology 95(2) 69-88.」

「Ionescu et al.(2019) Targeting the Sigma-1 Receptor via Pridopidine Ameliorates Central Features of ALS Pathology in a SOD1G93A Model. Cell Death and Disease 10:210.」

「Jaiswal, Manoj Kumar. (2019) Riluzole and Edaravone: A Tale of Two Amyotrophic Lateral Sclerosis Drugs. Medicinal Research Reviews 1-16.」

「Kourrich, S. et al. (2012) The Sigma-1 Receptor: Roles in Neuronal Plasticity

50

y and Disease. Trends in Neurosciences 35 (12):762-71.]

「Langa F et al.(2003) Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (sigma 1) knockout mice. Eur J Neurosci.18:2188-96.」

「Lomen-Hoerth, C., et al.(2003) Are Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Cognitively Normal? Neurology 60:1094-1097.」

「Martel et al.(2016) From animal models to human disease: a genetic approach for personalized medicine in ALS, Acta Neuropathol. Commun.4(1):70.」

「Mavlyutov, T. A., et al.(2010) The Sigma-1 Receptor Is Enriched in Postsynaptic Sites of C-Terminals in Mouse Motoneurons. An Anatomical and Behavioral Study. Neuroscience 167 (2):247-55.」

「Mavlyutov, T. A., et al.(2012) Development of the Sigma-1 Receptor in C-Terminals of Motoneurons and Colocalization with the N,N'-Dimethyltryptamine Forming Enzyme, Indole-N-Methyl Transferase. Neuroscience 206:60-68.」

「Millecamps and Julien (2013) Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci.14:161-76.」

「Olney, R. K., et al.(2005) The Effects of Executive and Behavioral Dysfunction on the Course of ALS." Neurology 65:1774-1777.」

「Perlson, et al.(2009) A Switch in Retrograde Signaling from Survival to Stress in Rapid Onset Neurodegeneration. J Neurosci.2009 29(31):9903-9917.」

「Peters et al.(2015) Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS, J. Clin. Invest.125(5):1767-1779.」

「Ryskamp, Daniel A., et al.(2019) Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases. Frontiers in Neuroscience 13:862.」

「Ryskamp, et al (2017) The sigma-1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease. Neurobiol of Disease 97(Pt A):46-59.」

「Su, Tsung Ping, et al.(2010) The Sigma-1 Receptor Chaperone as an Inter-Organellar Signaling Modulator. Trends in Pharmacological Sciences Vol.31 No. 12.」

「Waterhouse, Rikki N., et al.(1997) Halogenated 4-(Phenoxymethyl)Piperidines as Potential Radiolabeled Probes for σ -1 Receptors: In Vivo Evaluation of [123I]-1-(Iodopropen-2-yl)-4-[(4-Cyanophenoxy)methyl] Piperidine. Journal of Medicinal Chemistry 40, 1657-1667.」

「Zahavi, et al.(2015) A compartmentalized microfluidic neuromuscular coculture system reveals spatial aspects of GDNF functions. J.Cell Sci.128, 1241-1252.」

「Zou et al.(2016) Toward precision medicine in amyotrophic lateral sclerosis, Ann. Transl. Med.4(2):27.」

「Zou et al.(2017) Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 88(7), 540-549. Riluzole - Drug Summary, PDR (Prescribers' Digital Reference), www.pdr.net/drug-summary/Rilutek-riluzole-526 accessed July 28, 2017.」

「Edaravone- Drug Summary, PDR (Prescribers' Digital Reference), www.pdr.net/drug-summary/Radicava-edaravone-24080 accessed July 28, 2017.」

「Dextromethorphan hydrobromide/quinidine sulfate - Drug Summary, PDR (Prescribers' Digital Reference), http://www.pdr.net/drug-summary/Nuedexta-dextromethorphan-hydrobromide-quinidine-sulfate-1344.3281 accessed August 14, 2017.」

10

20

30

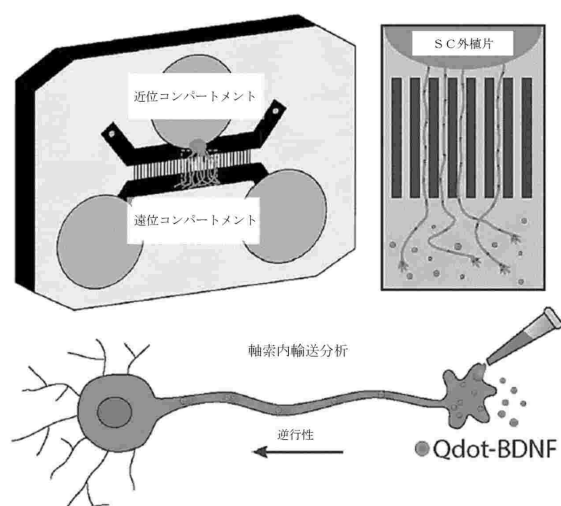
40

50

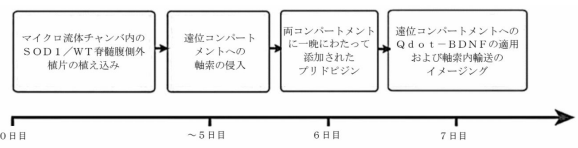
U.S. Patent No. 7,923,459
U.S. Patent No. RE46117
PCT Application Publication No. WO 2016/138135
PCT Application Publication No. WO 2017/015609

【図面】

【図 1 A】



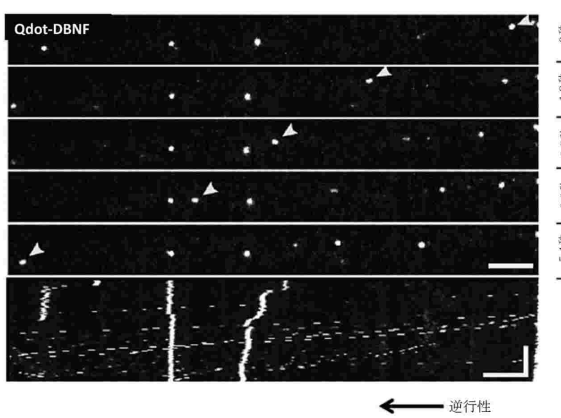
【図 1 B】



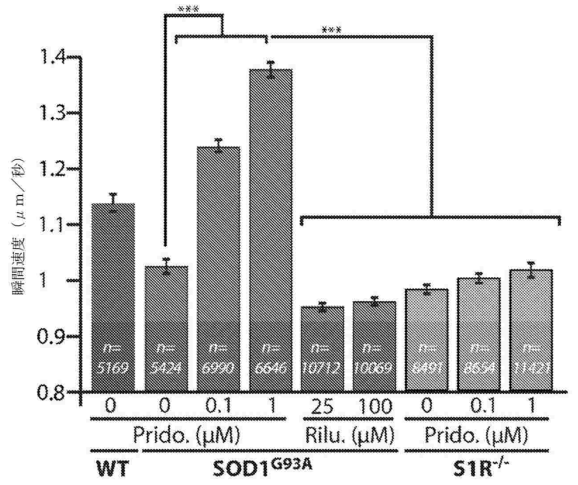
10

20

【図 1 C】



【図 2 A】

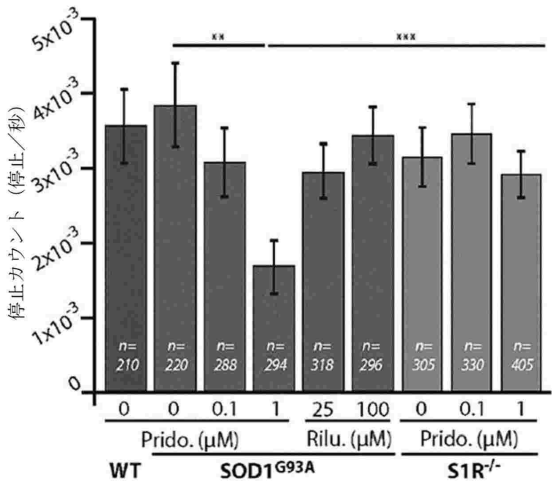


30

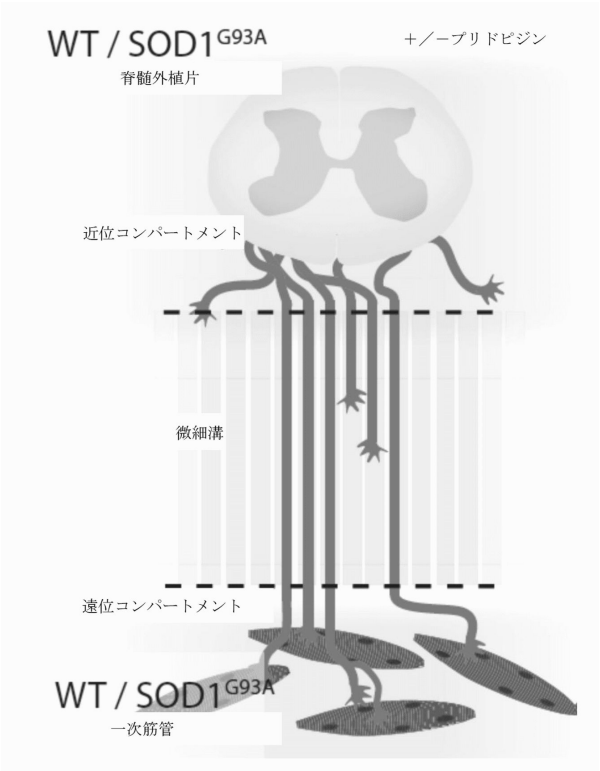
40

50

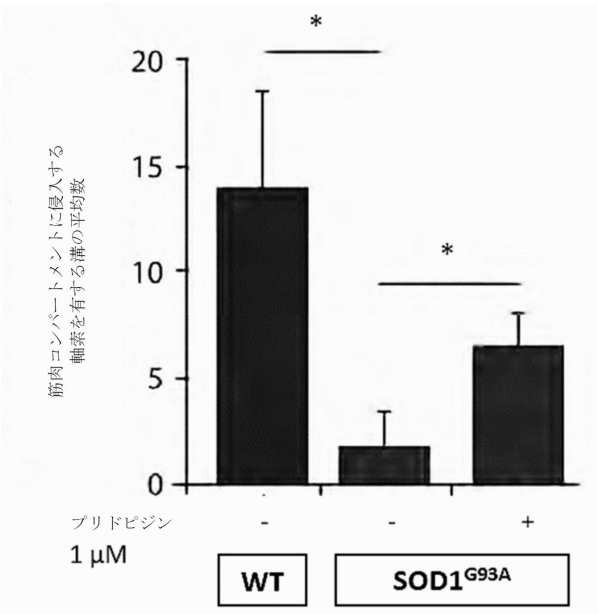
【図 2 B】



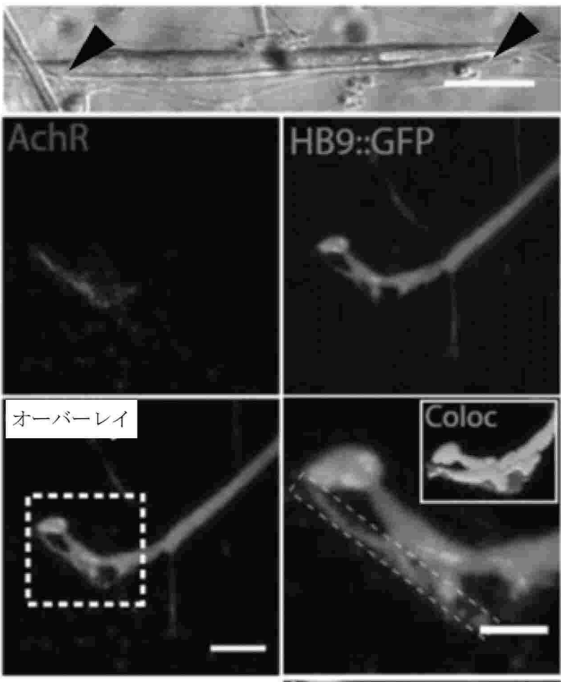
【図 3】



【図 4】



【図 5 A】



10

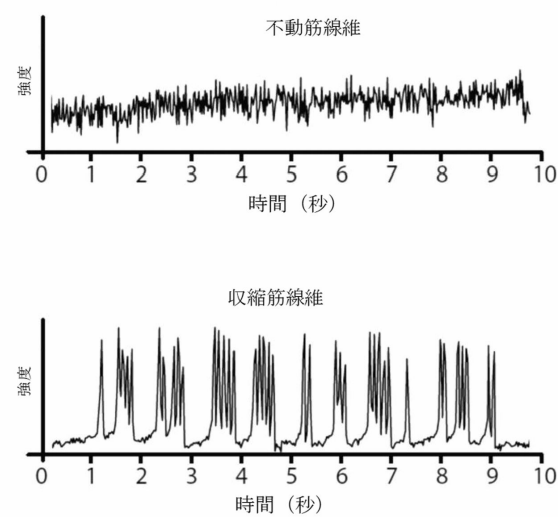
20

30

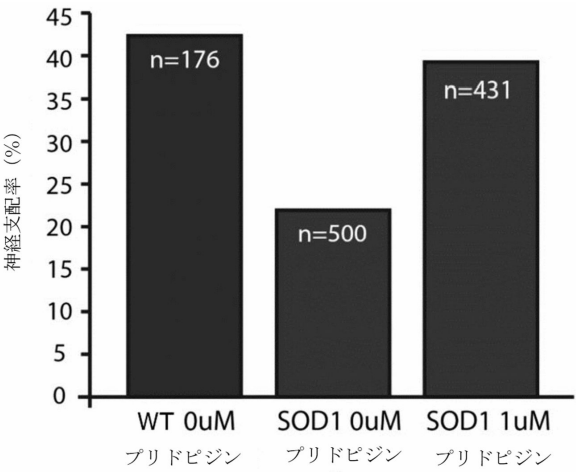
40

50

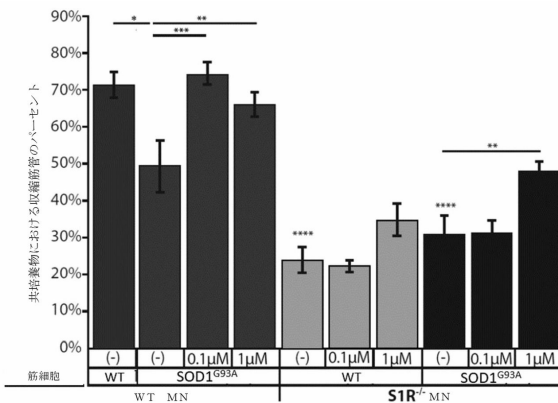
【図 5 B】



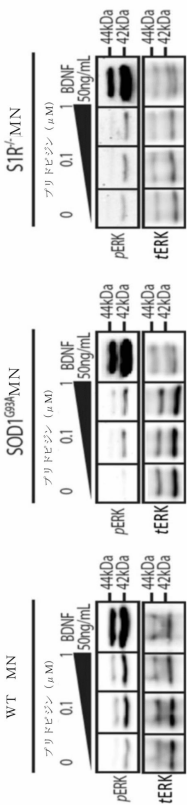
【図 6】



【図 7】



【図 8 A】



10

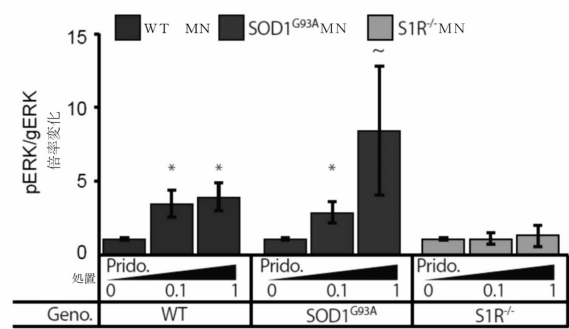
20

30

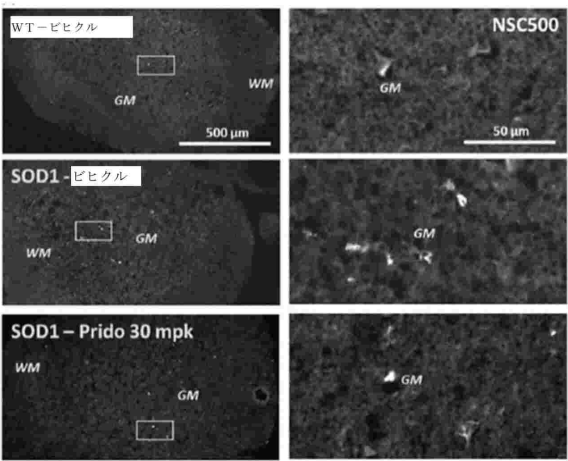
40

50

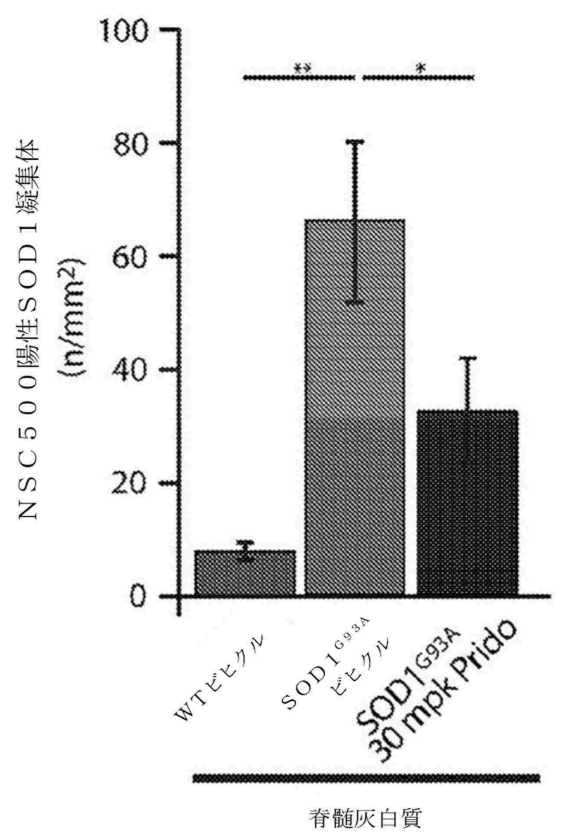
【図 8 B】



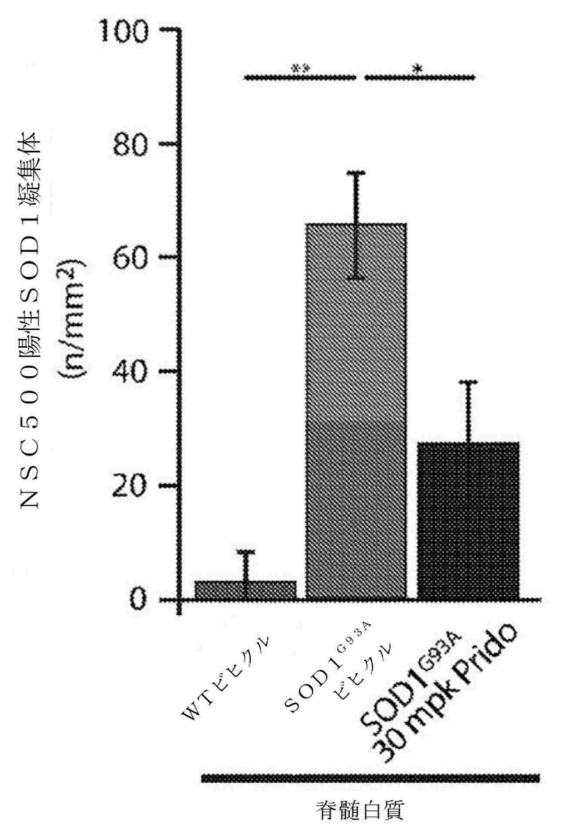
【図 9 A】



【図 9 B】



【図 9 C】



10

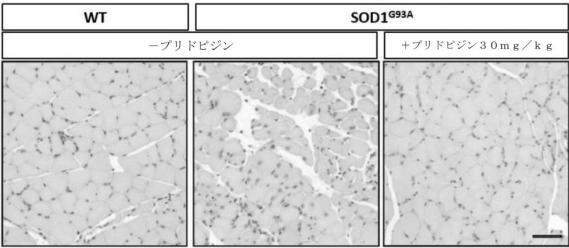
20

30

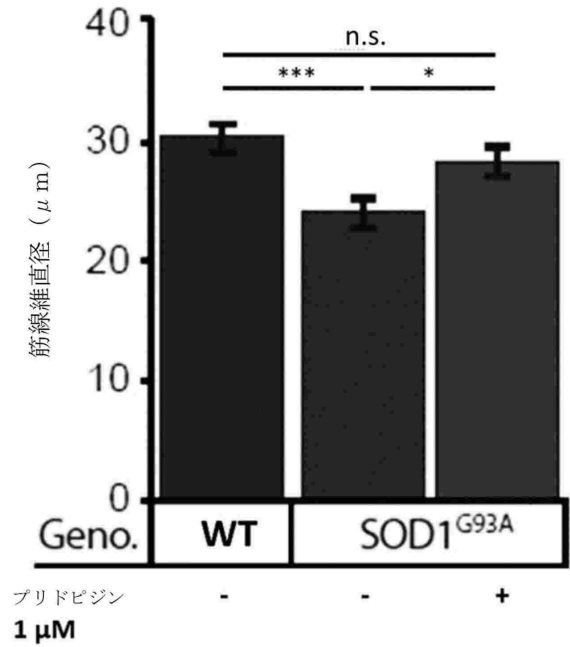
40

50

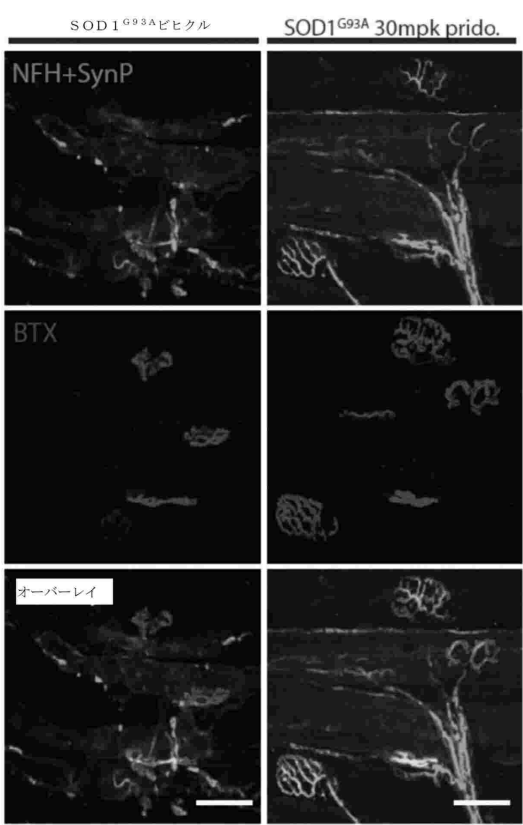
【図 1 0 A】



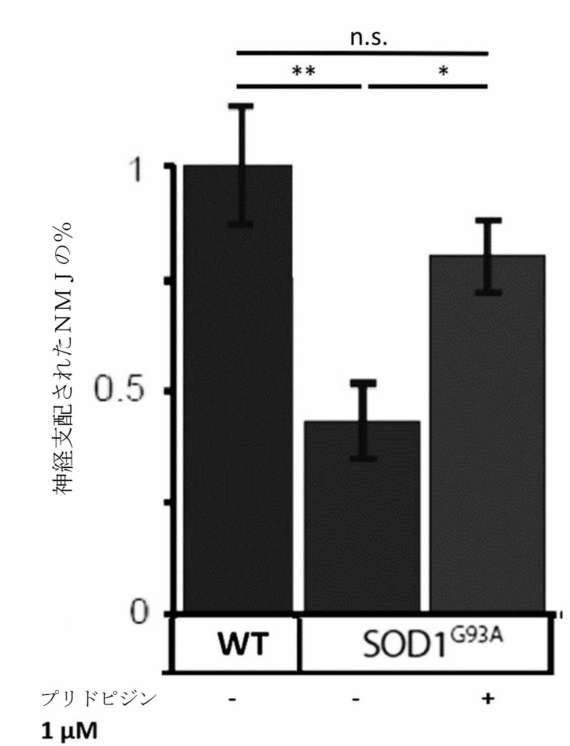
【図 1 0 B】



【図 1 1 A】



【図 1 1 B】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

1・ハーメノフィルム 10・スイート 318・マインドスペース オフィシズ・プリレニア ニュー
ーロセラピューティクス リミテッド内

審査官 池田 百合香

(56)参考文献

国際公開第2019/036358 (WO, A1)

特表2016-518403 (JP, A)

FIGUEIREDO M, FDA gives OK to HEALEY ALS platform Trial Testing First Three Therapies, ALS News Today, 2020年01月27日, <https://alsnewstoday.com/news/fda-gives-ok-healey-als-platform-trial-testing-first-three-therapies-zilucoplan-cnm-au8-verdiperstat/>

Clinical Trial: Amylyx Pharmaceuticals is Now Enrolling in Phase II CENTAUR Clinical Trial, ALS ASSOCIATION, 2019年03月14日, als.org/blog/clinical-trial-amylyx-pharmaceuticals-now-enrolling-phase-ii-centaur-clinical-trial

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 ~ 33/44

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)