

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-510556  
(P2025-510556A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/397(2006.01)	A 6 1 K 31/397	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4245(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/137(2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全34頁) 最終頁に続く

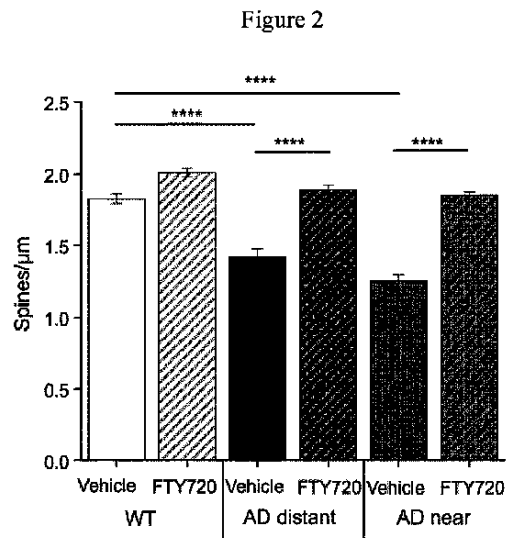
(21)出願番号 特願2024-552684(P2024-552684)	(71)出願人 524209659 オッター - フォン - ゲーリケ - ウニヴェル ズィテート マクデブルク
(86)(22)出願日 令和5年3月30日(2023.3.30)	
(85)翻訳文提出日 令和6年10月16日(2024.10.16)	
(86)国際出願番号 PCT/EP2023/058360	ドイツ国, 3 9 1 0 6 マクデブルク, ウニヴェルジターツブラッツ 2
(87)国際公開番号 WO2023/187091	(74)代理人 110003487 弁理士法人東海特許事務所
(87)国際公開日 令和5年10月5日(2023.10.5)	
(31)優先権主張番号 22166162.2	(72)発明者 レスマン, フォルクマー
(32)優先日 令和4年3月31日(2022.3.31)	ドイツ国, 3 9 1 0 8 マクデブルク, アーデルハイトリング 2 1 エー
(33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)	(72)発明者 ゴットマン, クルト
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,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,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く	(72)発明者 ドイツ国, 7 9 3 4 1 ケンツィンゲン , イム カイザーウェルク 1 5
	(72)発明者 エンドレス, トーマス
	ドイツ国, 3 9 1 1 6 マクデブルク, 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 ( S 1 P R ) モジュレーター

(57)【要約】

本発明は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 ( S 1 P R ) モジュレーターに関する。

【選択図】図 2



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 ( S 1 P R ) モジュレーター。

**【請求項 2】**

前記 S 1 P R モジュレーターは、フィンゴリモド ( F T Y 7 2 0 )、シポニモド ( B A F 3 1 2 )、オザニモド ( R P C 1 0 6 3 )、セラリフィモド ( O N O - 4 6 4 1 )、G S K 2 0 1 8 6 8 2、ボネシモド ( A C T 1 2 8 8 0 0 )、およびアミセリモド ( M T - 1 3 0 3 ) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

10

**【請求項 3】**

前記 S 1 P R モジュレーターは、フィンゴリモド ( F T Y 7 2 0 ) である、請求項 2 に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

**【請求項 4】**

アルツハイマー型認知症に罹患している前記患者は、約 4 0 歳以上である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

**【請求項 5】**

前記アルツハイマー型認知症は、散発性アルツハイマー型認知症または家族性アルツハイマー型認知症である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

20

**【請求項 6】**

前記治療は、アルツハイマー型認知症を回復させるのに有効である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

**【請求項 7】**

前記 S 1 P R モジュレーターは、腹腔内または経口投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

**【請求項 8】**

前記 S 1 P R モジュレーターは、1 ~ 2 日あたり体重 1 k g あたり 0 . 0 0 8 m g ~ 5 m g の S 1 P R モジュレーターの量で投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

30

**【請求項 9】**

前記 S 1 P R モジュレーターは、フィンゴリモドであり、2 日あたり体重 1 k g あたり 0 . 0 0 8 m g ~ 3 m g のフィンゴリモドの量で投与される、請求項 8 に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

**【請求項 1 0】**

前記投与は、約 1 ヶ月 ~ 2 4 ヶ月の期間にわたって、好ましくは約 1 ヶ月 ~ 1 2 ヶ月、例えば、約 1 ヶ月 ~ 6 ヶ月、または約 1 ヶ月 ~ 2 ヶ月の期間にわたって行われる、請求項 8 または 9 に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

**【請求項 1 1】**

投与される前記患者は、行動療法、リアリティオリエンテーション訓練、理学療法、作業療法、もしくは認知訓練 ( 記憶訓練 ) またはそれらの組み合わせを受けたことがある / 受けている患者である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

40

**【請求項 1 2】**

前記 S 1 P R モジュレーターは、アデユカヌマブ、レカネマブ、ガンテネルマブ、リルゾール、ドネペジル、フルオキセチン、シタロプラム、メチレンブルー、クルクミン、塩化リチウム、ロスコピチン、メマンチン、セレン酸ナトリウム、ピリドキサミン ( ビタミン B 6 )、および 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド - 1 - D - リボフラノシド ( A I C A R ) からなる群から選択される薬剤と組み合わせて使用される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の使用するための S 1 P R モジュレーター。

50

## 【請求項 13】

アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための組み合わせであって、前記組み合わせは、

(i) S1PRモジュレーター、および

(ii) 他の治療物質を含む、使用するための組み合わせ。

## 【請求項 14】

前記S1PRモジュレーターは、フィンゴリモド(FTY720)、シポニモド(BAFF312)、オザニモド(RPC1063)、セラリフィモド(ONO-4641)、GSK2018682、ポネシモド(ACT128800)、およびアミセリモド(MT-1303)からなる群から選択される、請求項13に記載の使用するための組み合わせ。

10

## 【請求項 15】

前記S1PRモジュレーターは、フィンゴリモド(FTY720)である、請求項14に記載の使用するための組み合わせ。

## 【請求項 16】

前記他の治療物質は、アデュカヌマブ、レカネマブ、ガントネルマブ、リルゾール、ドネペジル、フルオキセチン、シタロプラム、メチレンブルー、クルクミン、塩化リチウム、ロスコピチン、メマンチン、セレン酸ナトリウム、ピリドキサミン(ビタミンB6)、および5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド-1-D-リボフラノシド(AICAR)からなる群から選択される、請求項13~15のいずれか1項に記載の使用するための組み合わせ。

20

## 【請求項 17】

アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための、請求項1~12に規定されるスフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーターまたは請求項13~16に規定される組み合わせを含む医薬組成物。

## 【請求項 18】

アルツハイマー型認知症を治療するための方法であって、

(i) S1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターと他の治療物質とを含む組み合わせを提供するステップと、

(ii) アルツハイマー型認知症に罹患している患者に、治療有効量で、前記S1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターと他の治療物質とを含む前記組み合わせを投与するステップと、を含む、方法。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーターに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

(背景)

認知症は、21世紀の医療と社会福祉における最大の世界的課題の1つである。それは主に65歳以上の人に発生する。現在、世界中で約5,000万人が認知症を患っており、この数は2050年までに3倍になると予測されている。2015年の世界の認知症関連コストは年間8,000億ユーロを超えており、認知症患者の数が増加するにつれてこの数字は増加し続けるであろう。

40

## 【0003】

アルツハイマー病(AD)は、認知機能の進行性の低下を特徴とする認知症の最も一般的な形態(約60%)である。病理学的には、ADは脳内のアミロイドプラークと神経原線維変化を特徴とし、シナプスとニューロンの喪失を伴い、認知障害、そして最終的には認知症を引き起こす。運動または健康的な食事などの生活習慣によって病気の発症を遅らせることはできるかもしれないが、30年超にわたる認知症研究の結果、ごく最近になっ

50

て、AD患者の認知症の原因治療に用いられる単一の薬剤（アデユカヌマブ、2021年にFDA承認）が発見された。

【0004】

ますます多くの証拠が、ADの病因がニューロンに限定されるのではなく、脳内の免疫機構との強い相互作用を含むことを示唆している。誤って折り畳まれて凝集したタンパク質は、ミクログリアとアストログリア上のパターン認識受容体に結合し、炎症性メディエーターの放出を特徴とする自然免疫反応を引き起こし、これが病気の進行と重症化に寄与する。この炎症反応は、AD患者として明確に分類することはできないが、同様のシナプス機能障害を示す認知症患者の約40%にも見られ、そのため神経炎症に対処する治療からも恩恵を受けると考えられる。したがって、神経炎症シグナル伝達の減少に焦点を当てた治療法は、AD関連の障害、および他のタイプの認知症（血管性認知症、ADと血管性認知症の混合型、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症など）で観察される障害を改善するための最も有望な介入の1つである。したがって、FDA承認の抗炎症薬をADおよびその他のタイプの認知症の治療に転用することは、効果的なAD/認知症治療薬を迅速に開発する上で重要な利点をもたらす可能性がある。

10

【0005】

フィンゴリモド（FTY720、Gilenya（ジレニア）（登録商標））は、2011年以来再発性多発性硬化症（RMS）の治療薬として承認（FDAおよびEMA）されている薬剤である。標的組織では、それは、スフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1PR1~5）の強力なモジュレーターであるフィンゴリモドリン酸（fingolimod-phosphate）に変換される。スフィンゴシン-1-リン酸受容体は、細胞外スフィンゴシン-1-リン酸を認識して結合し、細胞プロセスに影響を与える、7つのらせん膜貫通型Gタンパク質共役受容体のファミリーである。これらは5つのサブタイプに分けられる：S1PR1、S1PR2、S1PR3、S1PR4、およびS1PR5。免疫システムでは、フィンゴリモド誘発性のS1PR受容体調節により、リンパ節におけるT細胞の保持が促進され、それによって自己反応性リンパ球による中枢神経系への侵入が減少し、ここで、自己反応性リンパ球は、神経線維を覆う保護鞘（ミエリン）を攻撃し、神経に永久的な損傷やまたは劣化を引き起こす。

20

【0006】

現時点では、アルツハイマー型認知症の治療法は知られていない。特に、病気がまだ始まっていないものの、すでに末期段階にある場合には、AD進行を止めることができるアルツハイマー型認知症の治療法は知られていない。

30

【0007】

本発明は、スフィンゴシン-1-リン酸受容体のモジュレーター（フィンゴリモド、FTY720など）による治療が、AD後期におけるシナプス欠損および記憶障害の進行を止める可能性があるという驚くべき発見に基づいている。さらに驚くべきことは、S1PRモジュレーターによる治療がADの回復に効果的であるという発見である。S1PRモジュレーターは併用療法にも使用され得る。

【0008】

（発明の概要）

第1の態様では、本発明は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1PR）モジュレーターに関する。S1PRモジュレーターは、フィンゴリモド（FTY720）、シポニモド（BAF312）、オザニモド（RPC1063）、セラリフィモド（ONO-4641）、GSK2018682、ボネシモド（ACT128800）、およびアミセリモド（MT-1303）からなる群から選択され得る。

40

【0009】

第2の態様では、本発明は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための組み合わせに関し、組み合わせは、

（i）S1PRモジュレーター、および

50

( i i ) 他の治療物質を含む。

【 0 0 1 0 】

他の治療物質は、アデュカヌマブ、レカネマブ、ガントネルマブ、リルゾール、ドネペジル、フルオキセチン、シタロプラム、メチレンブルー、クルクミン、塩化リチウム、ロスコピチン、メマンチン、セレン酸ナトリウム、ピリドキサミン（ビタミン B 6）、および 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド - 1 - D - リボフラノシド（AICAR）からなる群から選択され得る。

【 0 0 1 1 】

第 3 の態様では、本発明は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための、第 1 の態様に規定されるスフィンゴシン - 1 - リン酸受容体（S1PR）モジュレーターまたは第 2 の態様に規定される組み合わせを含む医薬組成物に関する。

10

【 0 0 1 2 】

第 4 の態様では、本発明は、以下のステップを含むアルツハイマー型認知症の治療方法に関する：

( i ) S1PR モジュレーターまたは S1PR モジュレーターと他の治療物質とを含む組み合わせを提供することと、

( i i ) アルツハイマー型認知症に罹患している患者に、治療有効量で、S1PR モジュレーターまたは S1PR モジュレーターと他の治療物質とを含む組み合わせを投与すること。

20

【 0 0 1 3 】

本発明のこの概要は、本発明のすべての特徴および / またはすべての側面を必ずしも説明するものではない。他の実施形態は、以下の詳細な説明を検討することで明らかになるであろう。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 4 】

( 詳細な説明 )

定義

以下では、図面を参照して本発明をさらに詳しく説明する。しかしながら、記載された本発明の特定の実施形態、実施例、または結果は、例示のみを意図したものであり、添付の特許請求の範囲によって示される本発明の範囲をいかなる形で制限するものと解釈されるべきではない。

30

【 0 0 1 5 】

本発明は、本明細書に記載された特定の方法論、プロトコル、および試薬に限定されるものではなく、これらは変化する可能性があることを理解されたい。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためだけのものであり、本発明の範囲を制限することを意図したのではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ制限されることを理解されたい。別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者が一般的に理解している意味と同じ意味を持つ。

【 0 0 1 6 】

この明細書で引用されている各文書（すべての特許、特許出願、科学出版物、製造元の仕様、指示などを含む）は、上記または下記にかかわらず、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。そのような組み込まれた参照文献の定義または教示と本明細書で述べられている定義または教示との間に矛盾がある場合、本明細書の本文が優先される。

40

【 0 0 1 7 】

本発明（特に請求項の文脈において）における「含む（comprising）」という用語またはその変形である「含む（comprise(s)）」は、特に明記しない限り、それぞれ制限のない用語（open-ended term）または非排他的な包含（non-exclusive inclusion）（すなわち、「含むが、これに限定されない」という意味）として解釈されるものとする。

50

## 【 0 0 1 8 】

本明細書において発明を説明する文脈（特に請求項の文脈）で使用される「a」、「an」、および「the」という用語は、それぞれ少なくとも1つの要素または構成要素を含むものと解釈され、本明細書で別途記載されている場合、または文脈によって明らかに矛盾していない限り、単数形と複数形の両方を含むものと解釈されるものとする。

## 【 0 0 1 9 】

さらに、明示的に反対のことが述べられていない限り、「または」という用語は、排他的「または」（つまり、「および/または」を意味する）ではなく、包括的な「または」を指す。

## 【 0 0 2 0 】

本明細書では、すべての数値は、明示的に示されているかどうかにかかわらず、「約」という用語によって修飾されているものとみなされる。本明細書における値の範囲の記載は、本明細書に別途記載がない限り、その範囲内に含まれる各個別の値を個別に参照するための簡略な方法として機能することを目的としており、各個別の値は、本明細書に個別に記載されたかのように本明細書に組み込まれる。

## 【 0 0 2 1 】

「例えば（for example）」、「例えば（e.g.）」、「など（such as）」の用語またはその変形の使用は、本発明をよりわかりやすく説明することのみを意図しており、特に断りがない限り、本発明の範囲を制限するものではない。これらの用語は、「これらに限定されない」または「限定なく」を意味するものと解釈される。

## 【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される「認知症」という用語は、日常生活に支障をきたすほど深刻な精神能力の低下を指す一般的な用語である。認知症は、記憶力、推論力、またはその他の思考力の低下に関連する一連の症状を指す。認知症にはさまざまな種類があり、その原因となる病状もさまざまである。混合性認知症は、複数の種類の認知症による脳の変化が同時に起こる状態である。アルツハイマー病は認知症の最も一般的な原因であり、認知症症例の60～80%（AD、または混合性AD+血管性認知症）を占める。アルツハイマー病は特定の病気である。認知症はそうではない。

## 【 0 0 2 3 】

本明細書で使用される「アルツハイマー病（AD）」という用語は、神経変性疾患を指す。これは認知症の最も一般的な形態である。アルツハイマー病は、大脳皮質と特定の皮質下領域におけるニューロンとシナプスの喪失を特徴とし、これらの領域に著しい変性を引き起こす。アルツハイマー病では、異常に折り畳まれたAベータおよびタウタンパク質が罹患組織に蓄積することにより、脳内でのタンパク質の誤った折り畳みと凝集（いわゆる「プラーク」の形成）が引き起こされる。最も一般的な初期症状は、最近の出来事を思い出すことの困難さ（短期記憶喪失）である。病気が進行するにつれて、症状は、言語障害、見当識障害、気分変動、意欲の喪失、自己管理の不能、および行動上の問題を含み得る。病状が悪化すると、家族や社会から引きこもることが多くなる。徐々に身体機能が失われ、最終的には死に至る。

## 【 0 0 2 4 】

本明細書で使用されている「アルツハイマー型認知症」という用語は、アルツハイマー病の特定の形態を指す。

## 【 0 0 2 5 】

アルツハイマー病（AD）は、世界中の高齢者の認知症の主な原因であり、家族性および散発性の形で発症するが、後者がこの病気に罹患する患者の大多数を占めている。

## 【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される「散発性アルツハイマー型認知症」という用語は、遺伝的素因と環境要因の両方が疾患の発生に寄与する多因子疾患を指す。AD認知症症例の大部分（95%超）は、この疾患の散発性タイプに属する。散発性アルツハイマー病はあらゆる年齢の成人に発症する可能性があるが、通常は65歳以降に発症する。

10

20

30

40

50

## 【0027】

本明細書で使用される「家族性アルツハイマー型認知症」という用語は、アミロイド前駆体タンパク質（APP）、プレセニン1（PS1）、およびプレセニン2（PS2）などの3つの遺伝子のいずれかの変異から生じる疾患を指し、通常は散発性よりもやや若い年齢層で発症し、より攻撃的な進行の経過をたどる。AD認知症症例の少数（5%未満）は家族性アルツハイマー型認知症に属する。

## 【0028】

本明細書で使用される「スフィンゴシン-1-リン酸（sphingosine-1-phosphate）（S1P）」という用語は、とりわけ、リンパ球の移動、脳および心臓の発達、血管透過性、ならびに血管および気管支の緊張の調節に関するシグナル伝達分子を指す。この点に関して、S1Pは一連の膜結合型S1P受容体、特に臓器および細胞に特異的なさまざまな発現パターンを示し、異なる機能を持つS1P受容体サブタイプ（S1PR1、2、3、4、5）を介して作用する。

10

## 【0029】

本明細書で使用される「スフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1PR）」という用語は、S1Pが結合する受容体を指す。

## 【0030】

生化学および薬理学において、「受容体モジュレーター」とは、特定の細胞受容体、つまり、シグナルを受信および伝達し、何らかの形の細胞反応を引き起こすタンパク質構造体に結合してその活性を調節する内因性または外因性の物質の総称である。受容体モジュレーターは、受容体のさまざまな部分に作用し、さまざまな有効性レベルで正、負、または中立の方向に活動を調節する。これらの受容体モジュレーターのカテゴリーには、受容体アゴニストと受容体アンタゴニストが含まれる。一般的に、アゴニストは受容体に結合し、意図された（自然な）結合リガンドと同様の反応を生成するモジュレーター（例えば薬物）である。アンタゴニストは、受容体に結合して受容体が細胞反応を起こすのを止めるモジュレーター（例えば薬物）である。

20

## 【0031】

本明細書で使用される「スフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1PR）モジュレーター」という用語は、例えばリンパ球上のS1P受容体に結合し、受容体の内在化をもたらす分子を指す。その後、S1P勾配に対する感受性が失われ、リンパ球がリンパ節内に留まると考えられている。循環する細胞数が減少し、中枢神経系への炎症細胞の移動が減少する。さらに、S1PRモジュレーターの血液脳関門、ミクログリア、アストロサイト、およびオリゴデンドロサイトへの直接的な影響も関連している可能性がある。

30

## 【0032】

本発明で好ましく使用されるS1PRモジュレーターは、フィンゴリモド（FTY720）、シボニモド（BAF312）、オザニモド（RPC1063）、セラリフィモド（ONO-4641）、GSK2018682、ポネシモド（ACT128800）、およびアミセリモド（MT-1303）からなる群から選択される。より好ましくは、S1PRモジュレーターは、フィンゴリモド（FTY720）、オザニモド（RPC1063）、シボニモド（BAF312）、およびポネシモド（ACT128800）からなる群から選択される。

40

## 【0033】

本明細書で使用される「患者」という用語は、本明細書に記載のS1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターと他の治療物質を含む組み合わせを投与される可能性のある任意の個人を指す。特に、本明細書で使用される「対象」という用語は、本明細書に記載のS1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターと他の治療物質を含む組み合わせによる治療から利益を得る可能性のある任意の個人を指す。具体的には、「患者」という用語は、本発明の文脈では、疾患または状態、すなわち、アルツハイマー型認知症に対する医療処置を受けている、または受ける予定である、または受けたことがある対象を指す。好ましくは、アルツハイマー型認知症は、散発性アルツハイマー型認知症または

50

家族性アルツハイマー型認知症である。

【0034】

患者は、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、ラクダ、またはブタといった脊椎動物であり得る。「患者」はヒトであることが特に好ましい。

【0035】

本明細書で使用される「治療」、特に「治療法」という用語は、疾患に罹患している対象の健康状態を改善し、および/または寿命を延ばす(増加させる)任意の療法を指す。当該治療法は、対象の疾患を排除し、対象の疾患の進行を阻止または遅らせ、対象の疾患の進行を阻害し、疾患に苦しむ対象の症状の重症度を軽減し、および/または現在疾患を患っているもしくは過去に疾患を患っていた対象の再発を軽減することができる。

10

【0036】

本明細書で使用される「投与用である(is for administration)」および「投与される予定である(is to be administered)」という表現は、「投与されるように調製される」と同じ意味を有する。言い換えれば、活性化化合物が「投与用である」という記述は、当該活性化化合物がその治療効果を発揮できる状態になるように当該活性化化合物が処方され、用量に配合されているという意味で理解されなければならない。本発明の文脈では、本明細書に記載のS1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターを含む組成物は、投与用に調製され得る。

【0037】

本発明において、S1PRモジュレーター、またはそれを含む組成物は、一般に「治療(薬学的)有効」量で投与される。本明細書で使用される「治療(薬学的)有効」量という用語は、一般に、単独で、またはさらなる用量と組み合わせて、所望の反応または所望の効果を達成する薬物の量を指す。特定の疾患の治療の場合、所望の反応は、好ましくは、疾患の進行の阻害に関連する。これには、病気の進行を遅らせること、特に病気の進行を阻止または逆転させることが含まれる。病気の治療において望ましい反応は、病気の発症を遅らせること、または発症を予防することであり得る。薬剤の「治療(薬学的)有効」量は、一般的に、治療する患者の状態、病気の重症度、年齢、生理的状态、サイズ、および体重を含む患者の個々のパラメータ、治療期間、付随する治療の種類(ある場合)、投与の具体的な経路、ならびに同様の要因に依存する。初回用量で患者の反応が不十分な場合は、より高い用量(または異なるより局所的な投与経路によって達成される実質的により高い用量)が使用され得る。

20

30

【0038】

本明細書に記載の医薬組成物は、好ましくは、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤、希釈剤、および/または担体をさらに含む。

【0039】

本明細書で使用される「賦形剤」という用語は、結合剤、潤滑剤、増粘剤、界面活性剤、防腐剤、乳化剤、緩衝剤、香味剤、または着色剤などの有効成分ではない医薬組成物中のすべての物質を指すことを意図する。

【0040】

本明細書で使用される「希釈剤」という用語は、希釈剤および/または薄め剤を指す。さらに、「希釈剤」という用語は、溶液、懸濁液(例えば、液体または固体懸濁液)および/または媒体を含む。

40

【0041】

本明細書で使用される「担体」という用語は、例えばヒトへの投与に適した、1つ以上の適合する固体または液体の充填剤に関する。「担体」という用語は、活性成分の適用、または活性成分の意図された作用部位への浸透を容易にするために活性成分と組み合わせられる天然または合成の有機または無機成分を指す。好ましくは、担体成分は、水または油などの滅菌液体であり、これには、鉱油、動物、または植物由来のもの、例えば、ピーナツ油、大豆油、ゴマ油、ヒマワリ油などが含まれる。塩溶液ならびに水性デキストロスおよびグリセリン溶液も水性担体化合物として使用可能である。局所適用において皮膚

50

への浸透を改善または促進する担体化合物はジメチルスルホキシド (DMSO) である。別の好ましい担体は、層状複水酸化物 (LDH) ナノ粒子からなる。例えば、このような LDH ナノ粒子は、 $[Mg_3Al(OH)_8](CH_3CHOHCOO)$  の形態であり、これは、例えば、NaOH で pH を制御した 4.5 ~ 6.5 で  $Mg$  (乳酸)<sub>2</sub>・3H<sub>2</sub>O と  $Al$  (乳酸)<sub>3</sub> を反応させて得られ、CO<sub>2</sub> および炭酸から保護され得る。環状 RNA は LDH ナノ粒子に挿入され、LDH ナノ粒子として投与することも、VLP と併用投与することもできる。

#### 【0042】

医薬品担体、希釈剤、および/または賦形剤は、意図される投与経路および標準的な医薬品慣行を考慮して選択され得る。本発明の医薬組成物は、担体 (複数可)、賦形剤 (複数可) もしくは希釈剤 (複数可) として、またはそれらに加えて、任意の適切な結合剤 (複数可)、潤滑剤 (複数可)、懸濁剤 (複数可)、コーティング剤 (複数可)、および/または可溶化剤 (複数可) を含んでいてもよい。適切な結合剤の例は、デンプン、ゼラチン、グルコース、ラクトース、スクロース、トレハロースなどの天然糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ならびにポリエチレングリコールを含む。適切な潤滑剤の例は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。防腐剤、安定剤、染料、さらには香料も医薬組成物中に提供され得る。防腐剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、および p - ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。酸化防止剤および懸濁剤も使用され得る。

10

20

#### 【0043】

本明細書中のいかなる文言も、請求項に記載されていない要素が本発明の実施に必須であることを示すものとして解釈されるべきではない。

#### 【0044】

##### 実施形態

本発明は、スフィンゴシン - 1 - リン酸受容体のモジュレーター (フィンゴリモド、FTY720 など) による治療が、AD 後期におけるシナプス欠損および記憶障害の進行を止める可能性があるという驚くべき発見に基づいている。さらに驚くべきことは、S1PR モジュレーターによる治療が AD の回復に効果的であるという発見である。S1PR モジュレーターは併用療法にも使用され得る。

30

#### 【0045】

したがって、第 1 の態様では、本発明は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 (S1PR) モジュレーターに関する。

#### 【0046】

本発明で使用される S1PR モジュレーターは、フィンゴリモド (FTY720)、シポニモド (BAF312)、オザニモド (RPC1063)、セラリフィモド (ONO-4641)、GSK2018682、ボネシモド (ACT128800)、およびアミセリモド (MT-1303) からなる群から選択され得る。フィンゴリモド (FTY720)、オザニモド (RPC1063)、シポニモド (BAF312)、またはボネシモド (ACT128800) が好ましい S1PR モジュレーターである。したがって、好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 (S1PR) モジュレーターは、フィンゴリモド (FTY720)、オザニモド (RPC1063)、シポニモド (BAF312)、またはボネシモド (ACT128800) である。

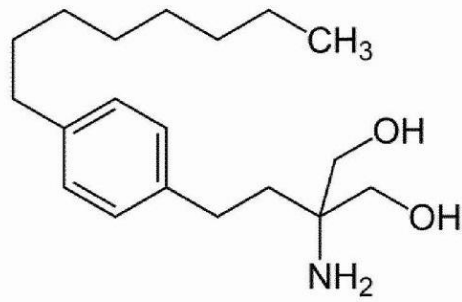
40

#### 【0047】

フィンゴリモド (FTY720、Gilenya (登録商標)) は、次の化学式を有する：

50

【化1】

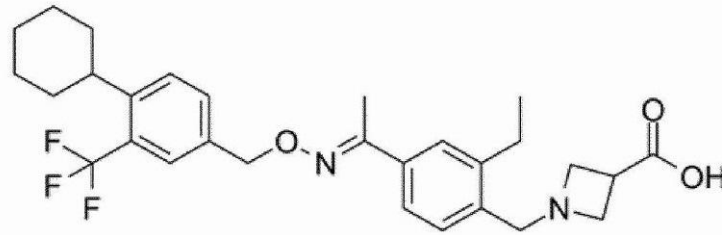


10

【0048】

シボニモド (BAF312) は、次の化学式を有する：

【化2】

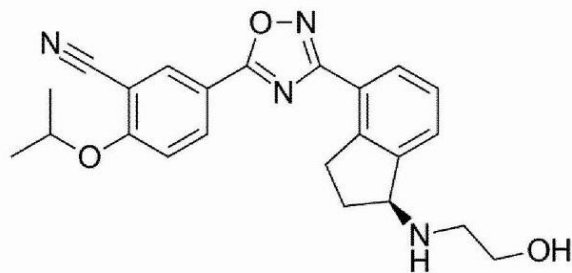


20

【0049】

オザニモド (RPC1063、商品名 Zeposia (登録商標)) は、次の化学式を有する：

【化3】



30

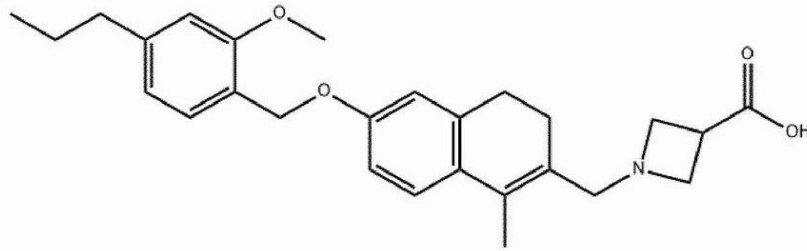
【0050】

セラリフィモド (ONO-4641) は、次の化学式を有する：

40

50

【化4】

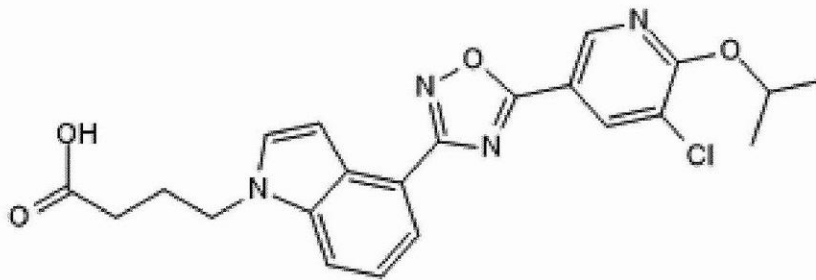


10

【0051】

GSK2018682は、次の化学式を有する：

【化5】

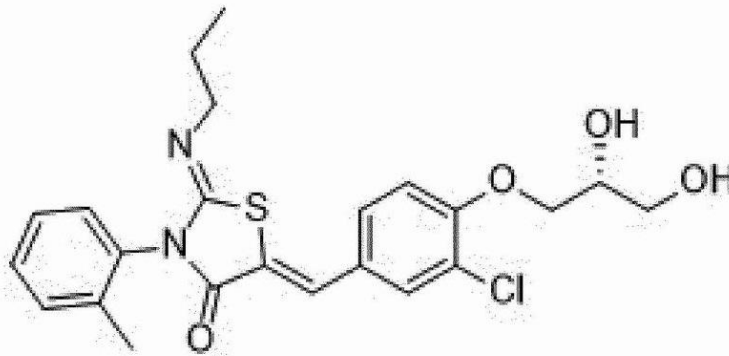


20

【0052】

ポネシモド (ACT128800) は、次の化学式を有する：

【化6】



30

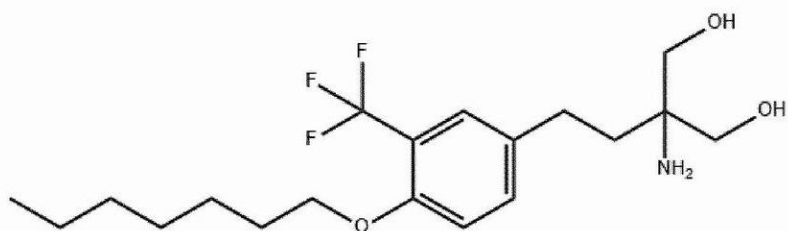
【0053】

アミセリモド (MT-1303) は、次の化学式を有する：

40

50

## 【化 7】



10

## 【0054】

上記のS1PRモジュレーターは、これまで多発性硬化症または炎症性腸疾患の治療薬として使用されてきた。

## 【0055】

当業者は、特定の上記のS1PRモジュレーターは、1つ以上の非対称またはキラル炭素原子の結果として、異なる光学異性体を有する可能性があることを理解している。さらに、一部のS1PRモジュレーターは多型性を示す可能性がある。また、上記S1PRモジュレーターの薬学的に許容される塩、エステル、溶媒和物、または水和物、ならびに生体内で上記S1PRモジュレーターに変換され得るプロドラッグも、本発明で使用できる

20

## 【0056】

上記S1PRモジュレーターの薬学的に許容される塩の例は、十分に塩基性のS1PRモジュレーターと生理学的に許容される、塩酸、硫酸、またはリン酸などの鉱酸との塩、または酢酸、乳酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、またはサリチル酸などの有機酸との塩である。さらに、十分に酸性のS1PRモジュレーターは、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または有機塩基の塩、例えば、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、コリン水酸化物塩、ピペリジン塩、モルホリン塩、トリス(2-ヒドロキシエチル)アミン塩、リジン塩またはアルギニン塩を形成し得る。

30

## 【0057】

上記S1PRモジュレーターの薬学的に許容されるエステルは、人体内のエステラーゼ酵素によって加水分解されて上記化学式を有するS1PRモジュレーターとなり得るエステルである。

## 【0058】

上記S1PRモジュレーターの薬学的に許容される溶媒和物は、溶媒の分子と上記S1PRモジュレーターの分子との相互作用によって形成される複合化合物(付加物)である。水和物は、溶媒が水である溶媒和物である。

## 【0059】

本発明によると、スフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーター(フィンゴリモドなど)は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療に使用され得、ここで、当該患者は、約40歳以上である。

40

## 【0060】

治療対象となるアルツハイマー型認知症は、散発性アルツハイマー型認知症または家族性アルツハイマー型認知症であり得る。家族性アルツハイマー病は、古典的アルツハイマー病のまれな特殊な形態(1~2%)であり、病気の発症年齢が若く、約40歳で始まる可能性があり、一方、散発性アルツハイマー病は通常、60歳以上で始まる。

## 【0061】

したがって、本発明によると、スフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュ

50

レーター（フィンゴリモドなど）は、散発性アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療に使用され得、ここで、患者は約60歳以上であってもよく、または家族性アルツハイマー型認知症に罹患している患者の場合には、患者は約40歳以上であってもよい。

【0062】

したがって、より好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1PR）モジュレーターは、フィンゴリモド（FTY720）、オザニモド（RPC1063）、シポニモド（BAF312）、またはポネシモド（ACT128800）であり、ここで、アルツハイマー型認知症は散発性アルツハイマー型認知症であり、患者は約60歳以上である。

【0063】

別のより好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1PR）モジュレーターは、フィンゴリモド（FTY720）、オザニモド（RPC1063）、シポニモド（BAF312）、またはポネシモド（ACT128800）であり、ここで、アルツハイマー型認知症は家族性アルツハイマー型認知症であり、患者は約40歳以上である。

【0064】

当業者は、アルツハイマー病患者の上記の年齢は、疾患の発生の境界が重複する可能性があるため、非常に近似値に過ぎないことを理解する。

【0065】

本発明の一実施形態では、スフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1PR）モジュレーター（フィンゴリモドなど）を投与される患者は、行動療法、身体運動訓練、リアリティオリエンテーション訓練、理学療法、作業療法、または認知訓練（記憶訓練）、あるいはそれらの組み合わせを受けたことがあるまたは受けている患者である。

【0066】

本発明によると、S1PRモジュレーター（フィンゴリモドなど）は、アルツハイマー型認知症を回復させるために使用され得る。これは本発明の非常に驚くべき発見である。

【0067】

本発明において、S1PRモジュレーターの投与経路は特に制限されず、経腸または経口のいずれであってもよい。例としては、腹腔内投与または経口投与が挙げられる。

【0068】

当業者は、S1PRモジュレーターが、そのまま投与されてもよいし、またはS1PRモジュレーターを活性剤として含み、任意で、生薬で一般的に使用される薬学的に許容される賦形剤（例えば、担体、充填剤、希釈剤、吸収剤、結合剤、補助剤など）を含む医薬組成物または製剤の形態で投与されてもよいことを理解している。

【0069】

経口投与の場合、S1PRモジュレーターは、例えば、錠剤（発泡錠、徐放錠、放出制御錠、または腸溶性コーティング錠を含む）、糖衣錠、丸剤、顆粒、散剤、ゲル剤、半固形剤、カプセル剤（ソフトカプセルおよびハードカプセル、徐放性カプセル、放出制御カプセル、または腸溶性コーティングカプセルを含む）として製剤化され得る。上記の経口投与形態は、例えば、当該技術分野で周知の薬学的に許容される担体を使用して、標準的な生薬手順に従って調製することができる。薬学的に許容される担体としては、充填剤、吸収剤、湿潤剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤などが挙げられる。充填剤としては、デンプン、ラクトース、マンニトール、微結晶セルロースなどが挙げられる。吸収剤としては、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウムなどが挙げられる。湿潤剤としては、水、エタノールなどが挙げられる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン（ポビドン、INN）、微結晶セルロースなどが挙げられる。崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、界面活性剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク粉、ポリエチレングリコール、ドデシル硫酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、タルク粉などが挙げられる。また、液体（水溶液または油溶液など）、

10

20

30

40

50

乳剤、懸濁液、またはシロップも経口投与に適する。

【0070】

腹腔内投与の場合、S1PRモジュレーターは、例えば、注射用溶液、乳剤、または懸濁液として製剤化され得る。適切な溶媒は、例えば3%ジメチルスルホキシド(DMSO)である。

【0071】

S1PRモジュレーターを含む医薬組成物または製剤は、保存剤、安定剤(例えばUV安定剤)、乳化剤、甘味剤、香料、着色剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、抗酸化剤などの生薬に使用される添加物も含まれ得る。

【0072】

本発明によると、アルツハイマー病の治療のためのS1PRモジュレーター(フィンゴリモドなど)は、1~2日あたり体重1kgあたり約0.008~約5mg、例えば約0.03mg~約5mgのS1PRモジュレーターの量で投与され得る。この範囲内での適切な量の例は、1~2日あたり体重1kgあたり0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、3、3.5、4、4.5、および5mgのS1PRモジュレーター(フィンゴリモドなど)である。

【0073】

フィンゴリモド(FTY720)は、例えば、1~2日あたり体重1kgあたり約0.008mg(多発性硬化症患者の1日用量0.5mgに相当)~約3mgのフィンゴリモドの量で投与され得、例えば、1~2日あたり体重1kgあたり約0.2mg~約3mgのフィンゴリモドの量、または1~2日あたり体重1kgあたり約0.2mg~約1mgのフィンゴリモドの量で投与され得る。この範囲内での適切な量の例は、1~2日あたり体重1kgあたり0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、および3mgのフィンゴリモドである。

【0074】

オザニモド(RPC1063)は、例えば、フィンゴリモド(FTY720)と同じ量で、例えば、1~2日あたり体重1kgあたり約0.008mg(多発性硬化症患者の1日用量0.5mgに相当)~約3mgのオザニモドの量で投与され得、例えば、1~2日あたり体重1kgあたり約0.2mg~約3mgのオザニモドの量、または1~2日あたり体重1kgあたり約0.2mg~約1mgのオザニモドの量で投与され得る。この範囲内での適切な量の例は、1~2日あたり体重1kgあたり0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、および3mgのオザニモドである。

【0075】

シボニモド(BAF312)は、例えば、1~2日あたり体重1kgあたり約0.008mg~約3mgのシボニモドの量で投与され得、例えば、1~2日あたり体重1kgあたり約0.2mg~約3mgのシボニモドの量、または1~2日あたり体重1kgあたり約0.2mg~約1mgのシボニモドの量で投与され得る。この範囲内での適切な量の例は、1~2日あたり体重1kgあたり0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、

10

20

30

40

50

1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、および3mgのシポニモドである。

【0076】

ポネシモド(ACT128800)は、例えば、1~2日あたり体重1kgあたり約0.008mg~約3mgのポネシモドの量で投与され得、例えば、1~2日あたり体重1kgあたり約0.2mg~約3mgのポネシモドの量、または1~2日あたり体重1kgあたり約0.2mg~約1mgのポネシモドの量で投与され得る。この範囲内での適切な量の例は、1~2日あたり体重1kgあたり0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、および3mgのポネシモドである。

10

【0077】

当業者は、個々の患者の状況に応じて、他の投与量および/または投与期間が適切であるかまたは必要であり得ることを理解している。

【0078】

したがって、さらにより好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーターは、フィンゴリモド(FTY720)、オザニモド(RPC1063)、シポニモド(BAF312)、またはポネシモド(ACT128800)であり、ここで、アルツハイマー型認知症は散発性アルツハイマー型認知症であり、患者は約60歳以上であり、

20

フィンゴリモドは、1~2日あたり体重1kgあたり、約0.008~約5mg、例えば、約0.03mg~約5mgのフィンゴリモドの量で投与され、

オザニモドは、1~2日あたり体重1kgあたり、約0.008~約5mg、例えば、約0.03mg~約5mgのオザニモドの量で投与され、

シポニモドは、1~2日あたり体重1kgあたり、約0.008~約5mg、例えば、約0.03mg~約5mgのシポニモドの量で投与され、または、

30

ポネシモドは、1~2日あたり体重1kgあたり、約0.008~約5mg、例えば、約0.03mg~約5mgのポネシモドの量で投与される。

【0079】

別のさらにより好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するためのスフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーターは、フィンゴリモド(FTY720)、オザニモド(RPC1063)、シポニモド(BAF312)、またはポネシモド(ACT128800)であり、ここで、アルツハイマー型認知症は家族性アルツハイマー型認知症であり、患者は約40歳以上であり、

フィンゴリモドは、1~2日あたり体重1kgあたり、約0.008~約5mg、例えば、約0.03mg~約5mgのフィンゴリモドの量で投与され、

40

オザニモドは、1~2日あたり体重1kgあたり、約0.008~約5mg、例えば、約0.03mg~約5mgのオザニモドの量で投与され、

シポニモドは、1~2日あたり体重1kgあたり、約0.008~約5mg、例えば、約0.03mg~約5mgのシポニモドの量で投与され、または、

ポネシモドは、1~2日あたり体重1kgあたり、約0.008~約5mg、例えば、約0.03mg~約5mgのポネシモドの量で投与される。

【0080】

例えば、オザニモド(RPC1063)はさまざまな強度のカプセルとして入手可能で、1日1回服用する必要がある。副作用のリスクを軽減するために、治療開始時または治療中断後に用量を徐々に増やすことがある。開始用量は、最初の4日間は0.23mgカ

50

ブセルを1日1錠、次の3日間（5日目、6日目、7日目）は0.46mgカプセルを1日1錠、そして8日目からは0.92mgカプセルを1日1錠とし得る。

【0081】

本発明によると、S1PRモジュレーターの投与は、例えば、約1ヶ月～24ヶ月の期間にわたって、好ましくは約1ヶ月か～12ヶ月の期間にわたって、例えば、約1ヶ月～6ヶ月、または約1ヶ月～2ヶ月に行われ得る。しかしながら、当業者は、個々の患者の状況に応じて、他の投与期間が適切であるか、または必要となる場合があることを理解している。例えば、2ヶ月間（毎日、または1日おき、または週1回）適用し、その後6ヶ月間中断し、その後再び2ヶ月間（異なるリズム、例えば週1回、1日おき、毎日、または異なるFTY720濃度で）適用するなどの繰り返しのリズムカルな適用、または治療の中断を交互に繰り返す繰り返しの治療期間でからなる任意のその他の関連スキームも可能である。

10

【0082】

本発明の一実施形態では、S1PRモジュレーターを投与される患者は、行動療法、身体運動訓練、リアリティオリエンテーション訓練、理学療法、作業療法、または認知訓練（記憶訓練）、あるいはそれらの組み合わせを受けたことがあるまたは受けている患者であり得る。

【0083】

本発明の別の実施形態では、S1PRモジュレーターは、アデュカヌマブ、レカネマブ、ガンテネルマブ、リルゾール、ドネベジル、フルオキセチン、シタロプラム、メチレンブルー、クルクミン、塩化リチウム、ロスコピチン、メマンチン、セレン酸ナトリウム、ピリドキサミン（ビタミンB6）、および5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド-1-D-リボフラノシド（AICAR）からなる群から選択される薬剤と組み合わせて使用され得る。

20

【0084】

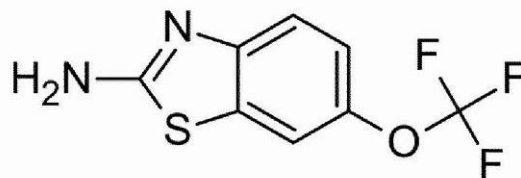
アデュカヌマブは、2021年6月に米国でAduhelm（アドゥヘルム）（Biogen）の名称でアルツハイマー病の治療のための迅速承認を受けたアミロイド 標的モノクローナル抗体である。レカネマブは、もう一つのアミロイド を標的としたモノクローナル抗体であり、ごく最近、米国食品医薬品局（FDA）によってアルツハイマー病の治療薬として承認された。ガンテネルマブもアミロイド を標的としたモノクローナル抗体であり、現在研究が進められている。

30

【0085】

リルゾールは米国で筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療薬として承認されており、化学式は次のとおりである：

【化8】



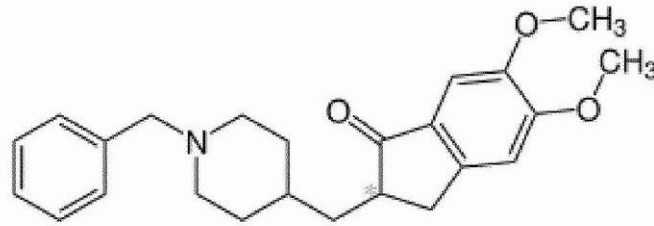
40

【0086】

ドネベジルは、アルツハイマー病による軽度、中等度、重度の認知症の治療薬として2006年に米国で承認されており、化学式は次のとおりである：

50

## 【化 9】

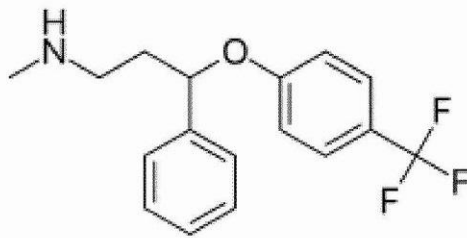


10

## 【0087】

フルオキセチンは、Prozac（プロザック）およびSarafem（サラフェム）などのブランド名で販売されている抗うつ薬である。これは世界保健機関の必須医薬品リストに掲載されており、化学式は次のとおりである：

## 【化 10】

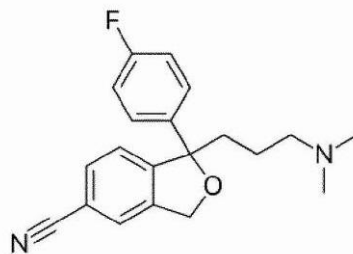


20

## 【0088】

シタロプラムは、Celebra（セレキサ）などのブランド名で販売されている抗うつ薬である。これは世界保健機関の必須医薬品リストに掲載されており、化学式は次のとおりである：

## 【化 11】



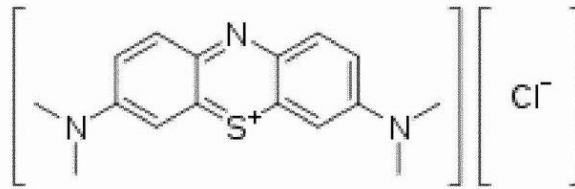
40

## 【0089】

メチレンブルー（メチルチオニウムクロリド）はチアジン染料の塩である。これはタウタンパク質凝集阻害剤であり、ミトコンドリアの生理的に正常な機能を安定させ、有毒な酸素ラジカルの形成を防ぐ。その化学式は、次のとおりである：

50

## 【化 1 2】

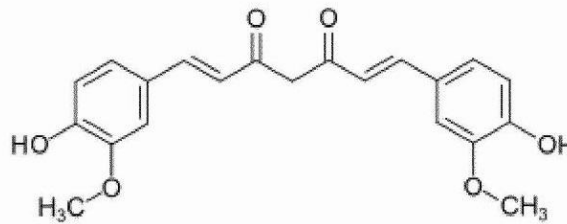


## 【0090】

10

クルクミンは、ウコン属の植物によって生成される明るい黄色の化学物質ある。これはタウタンパク質凝集阻害剤であり、化学式（ケト互変異性体）は次のとおりである：

## 【化 1 3】



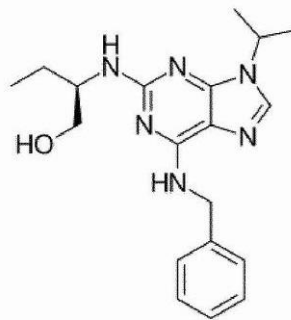
20

塩化リチウムはタウタンパク質凝集阻害剤である。

## 【0091】

ロスコビチン（セリシクリブ、CYC202）は、慢性炎症疾患の治療薬として現在研究中である。これはタウタンパク質凝集阻害剤であり、化学式は次のとおりである：

## 【化 1 4】



30

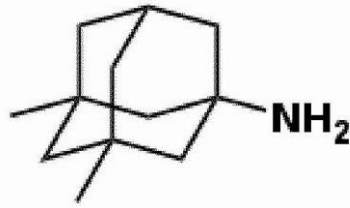
## 【0092】

40

メマンチンは2003年に米国で医療用として承認され、中度から重度のアルツハイマー病の進行を遅らせるために使用される。これはタウタンパク質凝集阻害剤であり、化学式は次のとおりである：

50

## 【化 1 5】



10

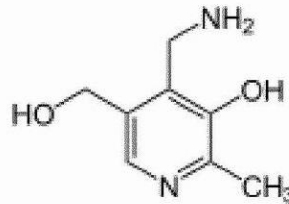
## 【0093】

セレン酸ナトリウムはタウタンパク質凝集阻害剤であり、化学式は  $\text{Na}_2\text{SeO}_4$  である。

## 【0094】

ピリドキサミンはビタミン B 6 の一種である。これはミトコンドリアの生理的に正常な機能を安定させ、有毒な酸素ラジカルの形成を防ぐ。その化学式は、次のとおりである：

## 【化 1 6】

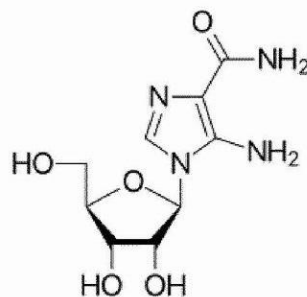


20

## 【0095】

5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド - 1 - β - D - リボフラノシド (アカデシン、AICAR) は、急性リンパ性白血病の治療に使用され、化学式は次のとおりである：

## 【化 1 7】



30

40

## 【0096】

当業者は、特定の上記の化合物は、1つ以上の非対称またはキラルな炭素原子の結果として、異なる互変異性体形態および/または異なる光学異性体を有する可能性があることを理解している。さらに、一部の化合物は多型性を示し得る。また、上記化合物の薬学的に許容される塩、エステル、溶媒和物、または水和物、ならびに生体内で上記化合物に変換され得るプロドラッグも、本発明で使用できることは明らかである。

## 【0097】

上記化合物の薬学的に許容される塩の例は、十分に塩基性の上記化学式の化合物と生理学的に許容される、塩酸、硫酸、またはリン酸などの鉱酸との塩、または酢酸、乳酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、またはサリチル酸などの有機酸との塩である

50

。さらに、十分に酸性の上記化学式の化合物は、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または有機塩基の塩、例えば、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、コリン水酸化物塩、ピペリジン塩、モルホリン塩、トリス(2-ヒドロキシエチル)アミン塩、リジン塩またはアルギニン塩を形成し得る。

【0098】

上記化合物の薬学的に許容されるエステルは、上記化合物のエステルであり、人体内のエステラーゼ酵素によって上記式の化合物に加水分解され得る。

【0099】

上記化合物の薬学的に許容される溶媒和物は、溶媒の分子と上記化合物の分子との相互作用によって形成される複合化合物(付加物)である。水和物は、溶媒が水である溶媒和物である。

【0100】

本発明者らは、フィンゴリモドの投与により、15ヶ月齢の雄のADマウスの皮質におけるCD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>加齢/AD関連ミクログリアの頻度の増加および量の増加が減少することを発見した(図8および9参照)。したがって、フィンゴリモドが皮質内のCD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>加齢/AD関連ミクログリア細胞を標的としていると推測するのは妥当である。したがって、本明細書に記載のフィンゴリモドなどのスフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーターは、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療に使用するためのものであり、ここで、フィンゴリモドは、患者の皮質内のCD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>加齢/AD関連ミクログリア細胞を標的とする。

【0101】

本発明の第1の態様は、以下のように代替的に定式化され得る：アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療用医薬品の製造におけるスフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーターの使用。さらに、本発明の第1の態様は、以下のように代替的に定式化され得る：アルツハイマー型認知症を治療するための方法であって、

(i) S1PRモジュレーターを提供するステップと、

(ii) アルツハイマー型認知症に罹患している患者に、治療有効量で、S1PRモジュレーターを投与するステップと、を含む、方法。

【0102】

第2の態様では、本発明は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための組み合わせに関し、組み合わせは、

(i) S1PRモジュレーター、および

(ii) 他の治療物質を含む。

【0103】

本発明のこの態様によると、S1PRモジュレーターは、フィンゴリモド(FTY720)、シポニモド(BAF312)、オザニモド(RPC1063)、セラリフィモド(ONO-4641)、GSK2018682、ポネシモド(ACT128800)、およびアミセリモド(MT-1303)からなる群から選択され得る。フィンゴリモド(FTY720)、オザニモド(RPC1063)、シポニモド(BAF312)、またはポネシモド(ACT128800)が好ましいS1PRモジュレーターである。したがって、好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための組み合わせであって、

(i) S1PRモジュレーター、および

(ii) 他の治療物質を含み、

ここで、スフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーターは、フィンゴリモド(FTY720)、オザニモド(RPC1063)、シポニモド(BAF312)、またはポネシモド(ACT128800)である。

【0104】

10

20

30

40

50

他の治療物質も、患者のアルツハイマー型認知症の治療に適している。

より好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための組み合わせであって、

( i ) S 1 P R モジュレーター、および

( i i ) アルツハイマー型認知症の治療に適した他の治療物質を含み、

ここで、スフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 ( S 1 P R ) モジュレーターは、フィンゴリモド ( F T Y 7 2 0 )、オザニモド ( R P C 1 0 6 3 )、シボニモド ( B A F 3 1 2 )、またはボネシモド ( A C T 1 2 8 8 0 0 ) であり、アルツハイマー型認知症は散発性アルツハイマー型認知症であり、患者は約 6 0 歳以上である。

【 0 1 0 5 】

10

別のより好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための組み合わせであって、

( i ) S 1 P R モジュレーター、および

( i i ) アルツハイマー型認知症の治療に適した他の治療物質を含み、

ここで、スフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 ( S 1 P R ) モジュレーターは、フィンゴリモド ( F T Y 7 2 0 )、オザニモド ( R P C 1 0 6 3 )、シボニモド ( B A F 3 1 2 )、またはボネシモド ( A C T 1 2 8 8 0 0 ) であり、アルツハイマー型認知症は家族性アルツハイマー型認知症であり、患者は約 4 0 歳以上である。

【 0 1 0 6 】

S 1 P R モジュレーターの他の好ましい実施形態については、本発明の第 1 の態様を参照されたい。

20

【 0 1 0 7 】

他の治療物質は、アデユカヌマブ、リルゾール、ドネベジル、フルオキセチン、シタロプラム、メチレンブルー、クルクミン、塩化リチウム、ロスコピチン、メマンチン、セレン酸ナトリウム、ピリドキサミン ( ビタミン B 6 )、および 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド - 1 - D - リボフラノシド ( A I C A R ) からなる群から選択され得る。

【 0 1 0 8 】

S 1 P R モジュレーターと他の治療物質の好ましい組み合わせは次のとおりである：

- フィンゴリモドとフルオキセチン
- オザニモドとフルオキセチン
- シボニモドとフルオキセチン
- ボネシモドとフルオキセチン
- フィンゴリモドとシタロプラム
- オザニモドとシタロプラム
- シボニモドとシタロプラム
- ボネシモドとシタロプラム
- フィンゴリモドと A I C A R
- オザニモドと A I C A R
- シボニモドと A I C A R
- ボネシモドと A I C A R
- フィンゴリモドと亜セレン酸ナトリウム
- オザニモドと亜セレン酸ナトリウム
- シボニモドと亜セレン酸ナトリウム
- ボネシモドと亜セレン酸ナトリウム
- フィンゴリモドと A I C A R
- オザニモドと A I C A R
- シボニモドと A I C A R
- ボネシモドと A I C A R
- フィンゴリモドと L i C l

30

40

50

- オザニモドとL i C l
- シボニモドとL i C l
- ボネシモドとL i C l
- フィンゴリモドとレカネマブ
- オザニモドとレカネマブ
- シボニモドとレカネマブ
- ボネシモドとレカネマブ
- フィンゴリモドとガンテネルマブ
- オザニモドとガンテネルマブ
- シボニモドとガンテネルマブ
- ボネシモドとガンテネルマブ
- フィンゴリモドとアデュカヌマブ
- オザニモドとアデュカヌマブ
- シボニモドとアデュカヌマブ
- ボネシモドとアデュカヌマブ

10

## 【0109】

組み合わせの成分、すなわち、S 1 P Rモジュレーターと他の治療物質は、一緒に投与することも、または互いに独立して投与することもできます（例えば、1つずつ）。

## 【0110】

さらにより好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための組み合わせであって、

20

( i ) S 1 P Rモジュレーター、および

( i i ) アルツハイマー型認知症の治療に適した他の治療物質を含み、

ここで、スフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 ( S 1 P R )モジュレーターは、フィンゴリモド ( F T Y 7 2 0 )、オザニモド ( R P C 1 0 6 3 )、シボニモド ( B A F 3 1 2 )、またはボネシモド ( A C T 1 2 8 8 0 0 )であり、アルツハイマー型認知症を治療するのに適した他の治療物質は、フルオキセチン、シタロプラム、A I C A R、亜セレン酸ナトリウム、L i C l、レカネマブ、およびガンテネルマブからなる群から選択され、アルツハイマー型認知症は散発性アルツハイマー型認知症であり、患者は約60歳以上である。

30

## 【0111】

上記実施形態では、

フィンゴリモドは、特に、1～2日あたり体重1kgあたり、約0.008～約5mg、例えば、約0.03mg～約5mgのフィンゴリモドの量で投与され、

オザニモドは、特に、1～2日あたり体重1kgあたり、約0.008～約5mg、例えば、約0.03mg～約5mgのオザニモドの量で投与され、

シボニモドは、特に、1～2日あたり体重1kgあたり、約0.008～約5mg、例えば、約0.03mg～約5mgのシボニモドの量で投与され、または、

ボネシモドは、特に、1～2日あたり体重1kgあたり、約0.008～約5mg、例えば、約0.03mg～約5mgのボネシモドの量で投与される。

40

## 【0112】

別のさらにより好ましい実施形態では、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための組み合わせであって、

( i ) S 1 P Rモジュレーター、および

( i i ) アルツハイマー型認知症の治療に適した他の治療物質を含み、

ここで、スフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 ( S 1 P R )モジュレーターは、フィンゴリモド ( F T Y 7 2 0 )、オザニモド ( R P C 1 0 6 3 )、シボニモド ( B A F 3 1 2 )、またはボネシモド ( A C T 1 2 8 8 0 0 )であり、アルツハイマー型認知症を治療するのに適した他の治療物質は、フルオキセチン、シタロプラム、A I C A R、亜セレン酸ナトリウム、L i C l、レカネマブ、およびガンテネルマブからなる群から選択され、アル

50

ツハイマー型認知症は家族性アルツハイマー型認知症であり、患者は約40歳以上である。

【0113】

上記実施形態では、

フィンゴリモドは、特に、1～2日あたり体重1kgあたり、約0.008～約5mg、例えば、約0.03mg～約5mgのフィンゴリモドの量で投与され、

オザニモドは、特に、1～2日あたり体重1kgあたり、約0.008～約5mg、例えば、約0.03mg～約5mgのオザニモドの量で投与され、

シボニモドは、特に、1～2日あたり体重1kgあたり、約0.008～約5mg、例えば、約0.03mg～約5mgのシボニモドの量で投与され、または、

ポネシモドは、特に、1～2日あたり体重1kgあたり、約0.008～約5mg、例えば、約0.03mg～約5mgのポネシモドの量で投与される。

【0114】

他の好ましい実施形態については、本発明の第1の態様を参照されたい。

【0115】

本発明の第2の態様は、以下のように代替的に定式化され得る：アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療のための医薬品の製造のための、以下の組み合わせの使用：

(i) S1PRモジュレーター、および

(ii) 他の治療物質。

【0116】

さらに、本発明の第2の態様は、以下のように代替的に定式化され得る：アルツハイマー型認知症を治療するための方法であって、

(i) S1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターと他の治療物質とを含む組み合わせを提供するステップと、

(ii) アルツハイマー型認知症に罹患している患者に、治療有効量で、S1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターと他の治療物質とを含む組み合わせを投与するステップと、を含む、方法。

【0117】

第3の態様では、本発明は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の治療において使用するための、第1の態様に規定されるスフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)モジュレーターまたは第2の態様に規定される組み合わせを含む医薬組成物に関する。

好ましくは、医薬組成物は、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤、希釈剤、および/または担体を含む。

【0118】

第4の態様では、本発明は、以下のステップを含むアルツハイマー型認知症の治療方法に関する：

(i) S1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターと他の治療物質とを含む組み合わせを提供することと、

(ii) アルツハイマー型認知症に罹患している患者に、治療有効量で、S1PRモジュレーターまたはS1PRモジュレーターと他の治療物質とを含む組み合わせを投与すること。

【0119】

好ましい実施形態については、本発明の第1または第2の態様を参照されたい。

【0120】

本発明の範囲から逸脱することなく、本発明の様々な修正および変更が当業者には明らかであろう。本発明は特定の好ましい実施形態に関連して説明されているが、請求項に記載される発明はそのような特定の実施形態に過度に限定されるべきではないことが理解されるべきである。実際、関連分野の当業者にとって明らかな、本発明を実施するための記載されたモードの様々な修正は、本発明によってカバーされることが意図されている。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0121】

以下の図は本発明を単に例示するものであり、添付の特許請求の範囲に示される本発明の範囲をいかなる形でも限定するものと解釈されるべきではない。

## 【0122】

【図1】フィンゴリモド (FTY720) が15ヶ月齢の雄のADモデルマウスのCA1錐体ニューロンの脊柱欠損を回復させた顕微鏡写真を示す (Radde et al., 2006)。

【図2】対応する樹状突起棘密度分析の定量的結果を示す。

【図3】フィンゴリモド (FTY720) が15ヶ月齢の雄のADマウスの文脈恐怖学習 (contextual fear learning) の障害を回復させたことを示す (Radde et al., 2006)。用量FTY720: 3.0 mg/kg/2日目を1ヶ月間。 10

【図4】フィンゴリモド (FTY720) が15ヶ月齢の雄のADマウスのCA3錐体ニューロンと歯状回顆粒細胞の脊柱欠損を回復させたことを示す (Radde et al., 2006)。用量FTY720: 1.0 mg/kg/2日目を1ヶ月間。

【図5】フィンゴリモド (FTY720) が15ヶ月齢の雄のADマウスのCA3錐体ニューロンと歯状回顆粒細胞の脊柱欠損を回復させたことを示す (Radde et al., 2006)。用量FTY720: 3.0 mg/kg/2日目を1ヶ月間。

【図6】低用量のフィンゴリモド (FTY720) が6~7ヶ月齢の雄のADマウスのCA1錐体ニューロンの脊柱欠損を回復させたことを示す (Radde et al., 2006)。低用量FTY720: 0.2 mg/kg/2日目を1ヶ月間。 20

【図7】慢性 (4週間) オザニモド治療により、高齢 (16ヶ月齢) の雄のADマウスのCA1錐体ニューロンの脊柱欠損が回復したことを示す (Radde et al., 2006)。オザニモドの用量: 1 mg/kgを飲料水で1ヶ月間。

【図8】フィンゴリモド (FTY720) が15ヶ月齢の雄のADマウスの皮質におけるCD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>加齢/AD関連ミクログリアの頻度増加を減少させることを示す。WT: 野生型の同腹仔APP/PS1: ADマウス (Radde et al., 2006) 物質A: 対照物質B: FTY720 (1.0 mg/kg/日)を1ヶ月間。

【図9】フィンゴリモド (FTY720) が15ヶ月齢の雄のADマウスの皮質におけるCD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>加齢/AD関連ミクログリアの数増加を減少させることを示す。WT: 野生型の同腹仔APP/PS1: ADマウス (Radde et al., 2006) 物質A: 対照物質B: FTY720 (1.0 mg/kg/日)を1ヶ月間。 30

## 【実施例】

## 【0123】

以下に示す例は説明のみを目的としており、上記の発明を何ら制限するものではない。

## 【0124】

アルツハイマー病の治療に使用されるS1PRモジュレーターの例として、フィンゴリモド (FTY720) の治療効果を、それぞれ2ヶ月齢と4ヶ月齢で大脳新皮質と海馬にアミロイド (A) 病理を発症し始める確立された二重トランスジェニックアミロイド前駆体タンパク質/プレセニン1 (APP/PS1) アルツハイマー病 (AD) マウスモデルで試験した。このADマウスモデルは、特にヒトのAD病理に近いものである。これらのマウスでは、生体外急性スライスにおけるシャッフアー側副CA1シナプスのLTP (長期増強) 障害が5ヶ月齢で観察され、6ヶ月齢を超えると生体内記録で検出可能になる。さらに、このAPP/PS1マウスモデルでは、海馬依存性の学習障害が生後5~8ヶ月で明らかになる。 40

## 【0125】

上記APP/PS1マウスモデルにおいて、AD表現型が症状後期に改善されるかどうかを試験するために、シナプスと記憶の大幅な喪失がすでに起こっている15ヶ月齢でフィンゴリモド (FTY720) 治療を開始した。 50

## 【0126】

雄のAPP/PS1マウスと同腹仔対照群（野生型の健康なマウス）に、フィンゴリモド（FTY720、3% DMSOに溶解、1.0 mg/kgまたは3.0 mg/kg体重）を1~2ヶ月間、隔日で腹腔内（i.p.）注射して治療した。

## 【0127】

動物の分析は、樹状突起スパイン密度分析（dendritic spine density analysis）、LTP記録、モリス水迷路空間学習および記憶テスト、文脈恐怖条件訓練（contextual fear condition training）および記憶テスト、ミクログリア症およびアストログリオシスの免疫組織学的染色、生化学的脳由来神経栄養因子（BDNF）定量化および下流TrkB受容体（高親和性BDNF受容体）シグナル伝達、ならびに統計分析を含む。

10

## 【0128】

スパイン密度は、海馬アンモニア角-1（CA1）錐体ニューロンのゴルジコックス染色によって決定された。APP/PS1マウスでは、アミロイド（A）プラークが青色蛍光染料メトキシX-04で可視化された。

## 【0129】

図1は、ビヒクルおよびフィンゴリモド処理した野生型（WT）動物（WT、上部パネル）、最も近いプラークから50 μm超離れたAPP/PS1動物（AD遠位、中央パネル）、または最も近いプラークから50 μm未満離れたAPP/PS1マウス（AD近位、下部パネル）における15ヶ月齢マウス由来のCA1錐体ニューロンの二次先端樹状突起を示す。スケールバー：すべての画像で5 μm。

20

## 【0130】

図2は、図1の6つの異なるグループについて示された二次先端CA1樹状突起におけるスパイン密度の定量化を示す。各バーは、動物あたり10の異なるCA1錐体ニューロンの10個の樹状突起の平均値を表す（各グループ三匹）。アスタリスクの付いた水平バーは、選択されたグループ間の統計的有意性を示す。差の有意性は、二元配置分散分析とその後のTukeyのポストホック試験（各グループ三匹の動物からn=30の樹状突起）で試験した。有意水準は0.05とした（ $p < 0.05$ ）。異なる有意水準はアスタリスクで示され、\*\* =  $p < 0.01$ 、\*\*\* =  $p < 0.001$ である。

## 【0131】

APP/PS1マウスにおける脊柱救済（spine rescue）の同一の効果は、はるかに低用量のフィンゴリモド（FTY720）、例えば、0.2 mg/kg体重を同じ処置計画で適用した場合にも観察された（図6参照）。

30

## 【0132】

図は、フィンゴリモド処置APP/PS1マウスにおけるプラークから離れた樹状突起における脊柱欠損の完全な救済、およびプラークに近い樹状突起における脊柱欠損の有意な改善を示す（図1および2参照；6~7ヶ月齢ADマウス）。15~16ヶ月齢のADマウスの歯状回顆粒細胞とCA3錐体ニューロンでは、1か月のFTY治療により、Aプラーク付近と遠方の脊柱の減少が完全に回復した（図4を参照）。シナプスパインの数は、両年齢（6~7ヶ月および15~16ヶ月）で、同年齢の健康なマウス（野生型の同腹仔）のレベルまで回復することができ、シナプスと記憶の大規模な喪失がすでに起こっている場合でも、短期間のフィンゴリモド（FTY720）治療によりアルツハイマー病の症状が回復することを示す（図1、2、4、5、6を参照）。フィンゴリモドは、15ヶ月齢の雄のADマウスの皮質におけるCD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>加齢/AD関連ミクログリアの頻度の増加および数の増加を減少させる（図8および9参照）。

40

## 【0133】

図3は、フィンゴリモド（FTY720）が15ヶ月齢の雄のADマウスの文脈恐怖学習（contextual fear learning）の障害を回復させたことを示す。用量FTY720：3.0 mg/kg/2日目を1ヶ月間。

## 【0134】

50

図7は、別のS1PRモジュレーター（オザニモド）も、高齢（16ヶ月齢）の雄のADマウスのCA1錐体ニューロンの脊柱欠損を回復する非常に類似した能力を持っていることを示す。オザニモドの用量：15ヶ月目から、1mg/kgを飲料水で1ヶ月間。

【0135】

図4は、フィンゴリモド（FTY720）が15ヶ月齢の雄のADマウスのCA3および歯状回錐体ニューロンの脊柱欠損を回復させたことを示す。用量FTY720：1.0mg/kg/2日目を1ヶ月間。

【0136】

図5は、フィンゴリモド（FTY720）が15ヶ月齢の雄のADマウスのCA3および歯状回錐体ニューロンの脊柱欠損を回復させたことを示す。用量FTY720：3.0mg/kg/2日目を1ヶ月間。

10

【0137】

図6は、低用量のフィンゴリモド（FTY720）が6~7ヶ月齢の雄のADマウスのCA1錐体ニューロンの脊柱欠損を回復させたことを示す。低用量FTY720：0.2mg/kg/2日目を1ヶ月間。

【0138】

図8は、フィンゴリモド（FTY720）が15ヶ月齢の雄のADマウスの皮質におけるCD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>加齢/AD関連ミクログリアの頻度増加を減少させることを示す。WT：野生型の同腹仔、APP/PS1：ADマウス（Radde et al, 2007）

20

物質A：対照、物質B：FTY720（1.0mg/kg/2日目）を1ヶ月間。

【0139】

図9は、フィンゴリモド（FTY720）が15ヶ月齢の雄のADマウスの皮質におけるCD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>加齢/AD関連ミクログリアの数増加を減少させることを示す。WT：野生型の同腹仔、APP/PS1：ADマウス（Radde et al, 2007）、物質A：対照、物質B：FTY720（1.0mg/kg/2日目）を1ヶ月間。

【0140】

本発明を説明するために、特定の代表的な実施形態および詳細が示されているが、当業者には、さまざまな変更および修正が可能であり、添付の特許請求の範囲内で、本発明を具体的に説明および請求されている方法以外で実施できることは明らかである。

30

【0141】

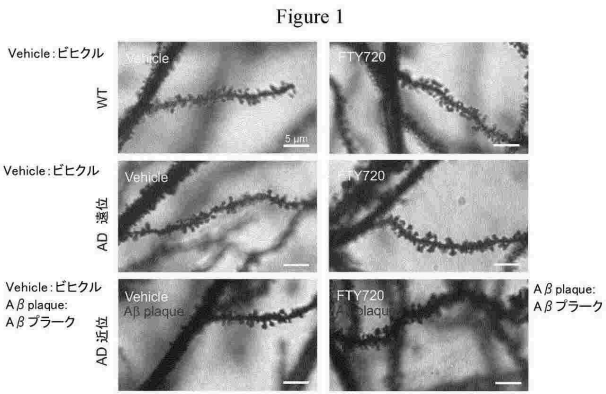
参考文献

Radde R, Bolmont T, Kaeser SA, Coomaraswamy J, Lindau D, Stoltze L, Calhoun ME, Jaggi F, Wolburg H, Gengler S, Haass C, Jhetti B, Czech C, Holscher C, Mathews PM, Jucker M. Abeta42-driven cerebral amyloidosis in transgenic mice reveals early and robust pathology. *EMBO Rep.* 2006 Sep; 7(9):940-6. doi:10.1038/sj.embor.7400784. Epub 2006 Aug 11. PMID:16906128; PMCID:PMC1559665.

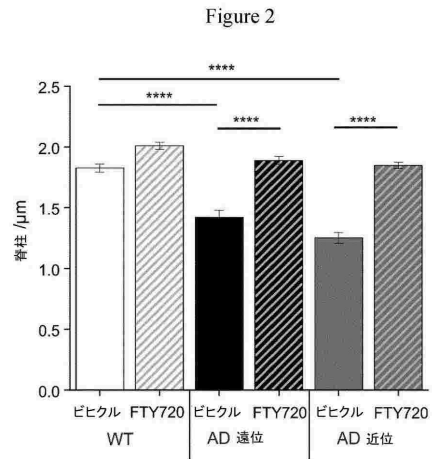
40

【 図 面 】

【 図 1 】

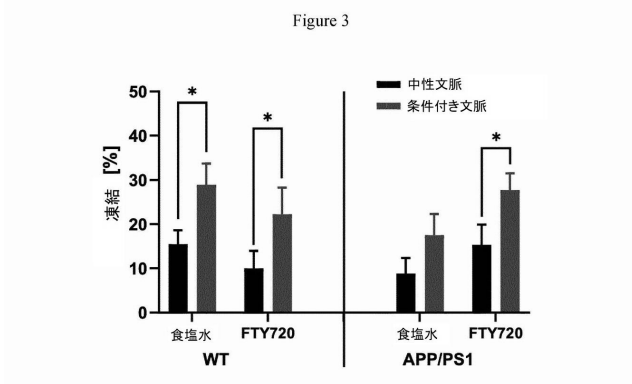


【 図 2 】

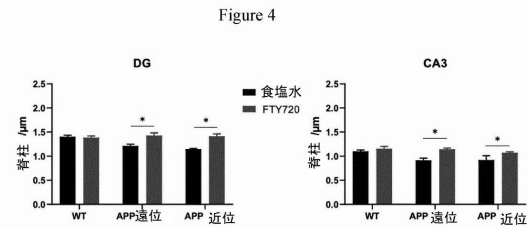


10

【 図 3 】



【 図 4 】



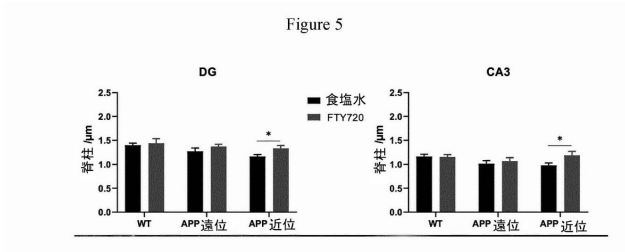
20

30

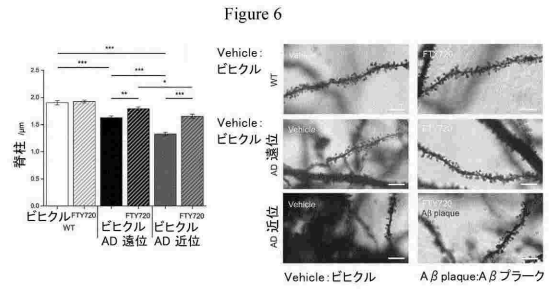
40

50

【 図 5 】

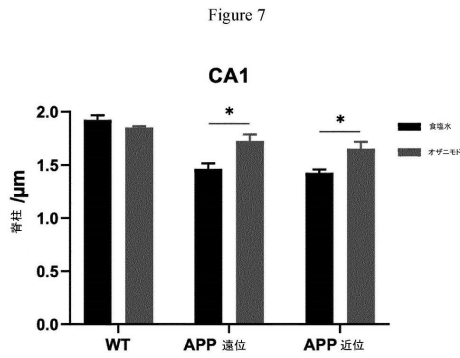


【 図 6 】

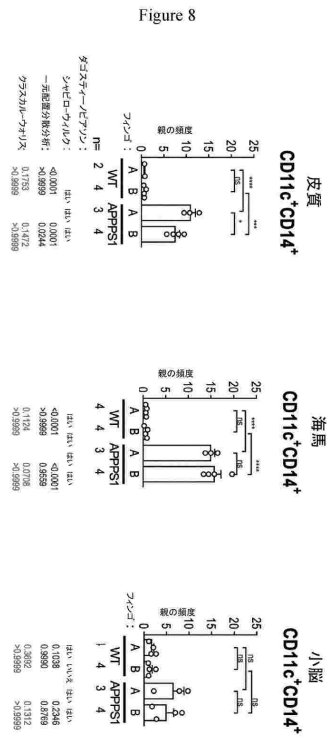


10

【 図 7 】



【 図 8 】



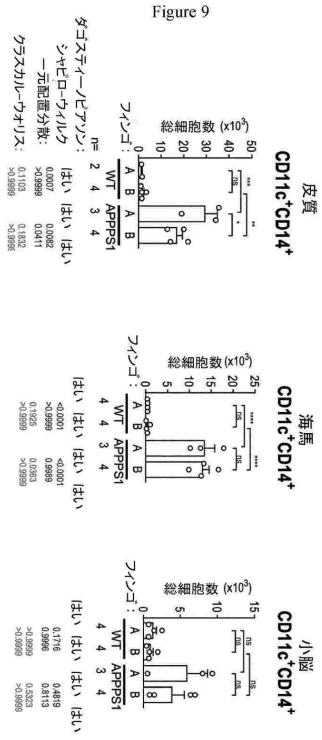
20

30

40

50

【 図 9 】



10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No <b>PCT/EP2023/058360</b>
--

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV.	<b>A61K31/137</b>	<b>A61K31/397</b>
	<b>A61K31/4245</b>	<b>A61K45/06</b>
	<b>A61P25/28</b>	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
<b>A61K A61P</b>		
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)		
<b>EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<b>X</b>	<b>KARTALOU GEORGIA-IOANNA ET AL:</b> <b>"Anti-Inflammatory Treatment with FTY720</b> <b>Starting after Onset of Symptoms Reverses</b> <b>Synaptic Deficits in an AD Mouse Model",</b> <b>INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR</b> <b>SCIENCES,</b> <b>vol. 21, no. 23,</b> <b>25 November 2020 (2020-11-25), page 8957,</b> <b>XP055956523,</b> <b>DOI: 10.3390/ijms21238957</b> <b>See results;</b> <b>figure 2</b>  -----  -/--	<b>1-18</b>
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
<b>28 August 2023</b>	<b>04/09/2023</b>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <b>Pacreu Largo, Marta</b>	

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2023/058360

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>FAGAN STEVEN G ET AL: "Fingolimod Rescues Memory and Improves Pathological Hallmarks in the 3xTg-AD Model of Alzheimer's Disease", MOLECULAR NEUROBIOLOGY, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 59, no. 3, 15 January 2022 (2022-01-15), pages 1882-1895, XP037703483, ISSN: 0893-7648, DOI: 10.1007/s12035-021-02613-5 [retrieved on 2022-01-15] abstract</p> <p>-----</p>	1-3, 7-10, 17, 18
X	<p>CARRERAS ISABEL ET AL: "Dual dose-dependent effects of fingolimod in a mouse model of Alzheimer's disease", SCIENTIFIC REPORTS  vol. 9, no. 1 29 July 2019 (2019-07-29), XP055956311, DOI: 10.1038/s41598-019-47287-1 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.nature.com/articles/s41598-019-47287-1">http://www.nature.com/articles/s41598-019-47287-1</a> abstract</p> <p>-----</p>	1-3, 7-10, 17, 18
X	<p>ANGELOPOULOU EFTHALIA ET AL: "Beneficial Effects of Fingolimod in Alzheimer's Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential", NEUROMOLECULAR MEDICINE, HUMANA PRESS, US, vol. 21, no. 3, 16 July 2019 (2019-07-16), pages 227-238, XP036858747, ISSN: 1535-1084, DOI: 10.1007/s12017-019-08558-2 [retrieved on 2019-07-16] page 230 - page 235; table 1</p> <p>-----</p>	1-11, 17, 18
X	<p>PATNAIK ABHISARIKA ET AL: "Fingolimod Modulates Dendritic Architecture in a BDNF-Dependent Manner", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, vol. 21, no. 9, 27 April 2020 (2020-04-27), page 3079, XP055956557, DOI: 10.3390/ijms21093079 abstract</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-11, 17, 18

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2023/058360

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Asle-Rousta Masoumeh ET AL: "ACTIVATION OF SPHINGOSINE 1-PHOSPHATE RECEPTOR-1 BY SEW2871 IMPROVES COGNITIVE FUNCTION IN ALZHEIMER'S DISEASE MODEL RATS", EXCLI Journal, 3 June 2013 (2013-06-03), pages 449-461, XP055956320, Retrieved from the Internet: URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417237/ [retrieved on 2022-08-30] abstract</p> <p>-----</p>	1, 7, 17, 18
X	<p>WO 2016/044103 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US] ET AL.) 24 March 2016 (2016-03-24) claims 1, 4, 7, 8</p> <p>-----</p>	13-15, 17, 18
X	<p>FESSEL JEFFREY: "Reversing Alzheimer's disease dementia with clemastine, fingolimod, or rolipram, plus anti-amyloid therapy", ALZHEIMER'S &amp; DEMENTIA: TRANSLATIONAL RESEARCH &amp; CLINICAL INTERVENTIONS / vol. 8, no. 1 1 January 2022 (2022-01-01), XP055956551, ISSN: 2352-8737, DOI: 10.1002/trc2.12242 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/trc2.12242 abstract page 5</p> <p>-----</p>	12-18

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/EP2023/058360**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>WO 2016044103 A1</b>	<b>24-03-2016</b>	<b>AR 101901 A1</b>	<b>18-01-2017</b>
		<b>CA 2961187 A1</b>	<b>24-03-2016</b>
		<b>EP 3193870 A1</b>	<b>26-07-2017</b>
		<b>US 2016074380 A1</b>	<b>17-03-2016</b>
		<b>US 2017224674 A1</b>	<b>10-08-2017</b>
		<b>US 2017354651 A1</b>	<b>14-12-2017</b>
		<b>WO 2016044103 A1</b>	<b>24-03-2016</b>

---

10

20

30

40

50

## 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)

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/426 (2006.01)</b>	A 6 1 K	31/426	
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P	25/28	
<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P	43/00	1 2 1

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,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,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アムツガルテンシュトラッセ 1 9 シー

## (72)発明者

カータラー , ジョージア - イオアナ

アメリカ合衆国 , 1 0 1 2 8 ニューヨーク , セカンド アベニュー 1 7 4 0

## F ターム (参考)

4C084 AA17 AA19 MA02 MA52 MA66 NA05 NA14 ZA161 ZA162 ZC412  
ZC75

4C086 AA01 AA02 BC02 BC71 BC82 GA07 GA08 GA09 MA01 MA02  
MA04 MA52 MA66 NA05 NA14 ZA16 ZC41 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA10 KA01 MA01 MA02 MA04 MA72 MA86 NA05  
NA14 ZA16 ZC41 ZC75