

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7573512号
(P7573512)

(45)発行日 令和6年10月25日(2024.10.25)

(24)登録日 令和6年10月17日(2024.10.17)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/19 (2006.01)	A 6 1 K	31/19
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 K	31/198 (2006.01)	A 6 1 K	31/198
A 6 1 K	31/131 (2006.01)	A 6 1 K	31/131

請求項の数 9 (全30頁)

(21)出願番号	特願2021-505721(P2021-505721)	(73)特許権者	519307263 アルツェオン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国マサチューセッツ州01 701, フレミングハム, スピーン・ス トリート 111, スイート 306
(86)(22)出願日	令和1年7月30日(2019.7.30)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(65)公表番号	特表2021-533128(P2021-533128 A)	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(43)公表日	令和3年12月2日(2021.12.2)	(74)代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一
(86)国際出願番号	PCT/US2019/044023	(74)代理人	100187540 弁理士 國枝 由紀子
(87)国際公開番号	WO2020/028290	(72)発明者	ヘイ, ジョン アメリカ合衆国マサチューセッツ州01
(87)国際公開日	令和2年2月6日(2020.2.6)		最終頁に続く
審査請求日	令和4年7月27日(2022.7.27)		
(31)優先権主張番号	62/713,061		
(32)優先日	平成30年8月1日(2018.8.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

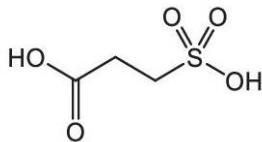
(54)【発明の名称】 神経変性障害を治療するための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象におけるアルツハイマー病を治療または予防することにおける使用のための薬学的組成物であって、以下の構造式を有する化合物：

【化1】



、またはその薬学的に許容される塩を含む、前記薬学的組成物。

【請求項2】

前記対象が ApoE4ヘテロ接合性である、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記対象が ApoE4/4ホモ接合性である、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記対象が治療前に22~28のMMSEスコアを有する、請求項1~3のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記対象が治療前に22~26のMMSEスコアを有する、請求項1~4のいずれか1

項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記対象の脳脊髄液中の 3 - S P A 濃度が 2 5 n g / m L 未満である場合に前記対象が治療または予防を必要とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記対象の脳脊髄液中の 3 - S P A 濃度が 6 n g / m l と 2 5 n g / m l との間である場合に前記対象が治療または予防を必要とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記対象の脳脊髄液中の 3 - S P A 濃度が 5 n g / m L 未満である場合に前記対象が治療または予防を必要とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。 10

【請求項 9】

前記対象の脳脊髄液中の 3 - S P A 濃度が 2 n g / m l ~ 4 n g / m L である場合に前記対象が治療または予防を必要とする、請求項 1 ~ 6 及び 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、2018年8月1日出願の米国仮出願第62/713,061号に対する優先権を主張するものであり、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。 20

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病 (A D) は、主に加齢に伴う脳の進行性の変性疾患である。 A D に関する社会的な医療費の増大は、米国で 5 7 0 万 (Alzheimer ' s Association 2 0 1 8)、そして世界では 3 , 5 0 0 万人 (World Alzheimer Report 2 0 1 6) を超える、地理的領域にまたがって罹患した患者の数によって強調される。 A D の臨床症状は、記憶、認知、推論、判断、及び方向性の喪失を特徴とする。この疾患が進行するにつれて、複数の認知機能の全体的な障害が発生するまで、運動、感覚、及び言語能力も影響を受ける。これらの認知機能の喪失は徐々に起こるが、通常、4年から12年の範囲で重度の障害及び最終的な死亡につながる。 30

【0003】

現在、 A D の承認された薬物の 2 つの分類は、コリンエステラーゼ阻害剤及びメマンチンである。どちらの分類も、 A D に見られる二次神経伝達物質の欠陥を標的とする症候性の薬剤である。ただし、どちらの分類も、臨床試験で 6 か月を超える治療の有効性を示すものではなく、これらの分類が基礎疾患の病理を標的としているという証拠はない。新たな抗アミロイド抗体 (例えば、アデュカヌマブ) は、疾患の初期段階で使用された場合、潜在的な疾患修飾治療として有望である。例えば、 L a s s e r e t a l . E f f i c a c y a n d S a f e t y o f G a n t e n e r u m a b i n P r o d r o m a l A D : R e s u l t s f r o m S c a r l e t R o a d - a G l o b a l , M u l t i c e n t e r T r i a l . A l z h e i m e r ' s A s s o c i a t i o n I n t e r n a t i o n a l C o n f e r e n c e (A A I C) 2 0 1 5 A b s t r a c t I D : 5 9 6 3 を参照のこと。ただし、一部のアミロイド免疫療法は、浮腫を伴うアミロイド関連画像異常 (a m y l o i d r e l a t e d i m a g i n g a b n o r m a l i t i e s w i t h e d e m a) (A R I A - E) の用量依存的リスクと関連しており、 A P O E 4 保因者でリスクの増大が報告されている。例えば、 S a l l o w a y e t a l . T w o P h a s e 3 T r i a l s o f B a p i n e u z u m a b i n M i l d - t o - M o d e r a t e A l z h e i m e r ' s D i s e a s e . N E n g l J M e d 2 0 1 4 ; 3 7 0 : 3 2 2 - 3 3、 S e v i g n y e t a l . , T h e a n t i b o d y a d u c a n u m a b r e d u c e s A b e t a p l a q u e s i n A l z h e i m e r ' s d i s e a s e . N a t u r e 2 0 1 6 ; 5 3 40 50

7:50-6、及び Caselli et al. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon4 effect. *N Engl J Med* 2009; 361: 255-263 を参照のこと。アミロイドクリアランス及び臨床的利益を示す用量は、アデュカヌマブの2つの最高用量でのARIA-Eの約40%という発生率に関連しているので、これは開発上の課題である。Sevigny et al. A dose titration regimen with aducanumab still shows approximately 35% incidence of ARIA-E in APOE carriers を参照のこと。例えば、Viglietta et al., Aducanumab titration dosing regimen: 12-month interim analysis from prime, a randomized double blind, placebo-controlled phase Ib study in patients with prodromal or mild Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2016; 3, suppl 1: 378. を参照のこと。ARIA-Eは、ほとんどの患者で無症候性または軽度の症候性である場合もあるが、一部の患者は、発作またはその他の重篤な有害事象を発症する場合もある。AD患者におけるARIA-Eのリスクは、MRIモニタリングを必要とする場合があり、これは高齢集団にとって負担となり、臨床診療におけるこれらの薬剤の有用性を制限する場合がある。

10

【0004】

20

現在、可溶性低分子量A₄₂オリゴマーは、ADの病因の主要な推進因子として認識されており、A₄₂オリゴマーの濃度の増大は、臨床症状の発症及び進行と密接に関連している。例えば、Viglietta et al. Soluble A₄₂ oligomers have been shown to cause synaptic damage, neuronal death, promote tau phosphorylation and drive tau pathology を参照のこと。例えば、Esparza et al., Amyloid beta oligomerization in Alzheimer's dementia vs. high pathology controls. *Ann Neurol* 2013; 73(1): 104-119、Hashimoto et al. Apolipoprotein E, especially apolipoprotein E4, increases tau peptide. *J Neurosci*. 2012; 32: 15181-15192、Ono et al., Low-n oligomers as therapeutic targets of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2011; 117: 19-28、Townsend et al., Effects of secreted oligomers of amyloid beta-protein on hippocampal synaptic plasticity: a potent role for trimers. *J. Physiol.*; 2006; 572: 477-92、及び Lambert et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A₁₋₄₂ are potent central nervous system neurotoxins. *PNAS*. 1998; 95: 6448-53 を参照のこと。重要なことに、APOE4/4のAD患者は、この集団の早期の発症の原因の可能性が高い、可溶性アミロイドオリゴマーの負荷が高いことが示されている (Usui et al., Site-specific modification of Alzheimer's peptides by cholesterol oxidation products enhances aggregation energetics and neurotoxicity. *PNAS*. ; 2009; 106: 18563-8)。

30

40

【0005】

現在まで、アデュカヌマブ及びALZ-801/トラミプロセートなどのA₄₂オリゴマ

50

ーを標的とする薬剤のみが、アミロイド陽性AD患者で臨床的利益を示している。トラミプロセート、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)は、アミロイドベータオリゴマーの神経毒性を軽減する経口アミロイド抗凝集剤である。軽度から中等度のADを対象としたトラミプロセート第3相治験では、脳海馬の容積の減少を遅らせ、サブセット分析で脳の認知及び機能を改善する能力など、優れた薬剤プロファイルが示された。例えば、Gauthier, S. et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MRI sub-group of the Alphase study. J Nutr Health Aging 13, 550-557 (2009)、Saumier, D., D 10
 uong, A., Haine, D., Garceau, D. & Sampalis, J. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: ADAS-cog subscale results from the Alphase Study. J Nutr Health Aging 13, 808-812 (2009)、及びAisen, P. S. et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). Arch Med Sci 7, 102-111 (2011)を参 20
 照のこと。

【0006】

ALZ-801は、アルツハイマー病(AD)の治療のためのベータアミロイド(A)オリゴマー形成の経口小分子阻害剤として臨床開発中である。ALZ-801は、薬物動態特性及び胃腸の耐受性が改善されたトラミプロセートのパリンコンジュゲートである。例えば、Hey et al., Clinical Pharmacokinetics and Safety of ALZ-801, a Novel Prodrug of Tramiprosate in Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. Clin Pharmacokinetics 2018; 315-333. Tramiprosate, the active moiety of ALZ-801, inhibits the formation of A oligomers in vitroを参照のこと。例えば、Kocis et al., Elucidating the Abeta42 Anti-Aggregation Mechanism of Action of Tramiprosate in Alzheimer's Disease: Integrating Molecular Analytical Methods. Pharmacokinetic and Clinical Data. CNS Drugs 2017; 31: 495-509を参照のこと。経口トラミプロセートは、100mgのBIDのトラミプロセート、150mgのBIDのトラミプロセート、またはプラセボで治療された軽度から中等度のAD患者2,015人を含む、2つの第3相治験で以前に評価した。これらの第3相 40
 治験及び安全性延長試験の安全性データによって、最大2.5年というトラミプロセート曝露による好ましい安全性プロファイルが示唆されている。例えば、Abushakra et al., Clinical effects of tramiprosate in APOE 4/4 homozygous patients with mild Alzheimer's disease suggest disease modification potential. J Prev Alzheimers Dis 2017; 4: 149-56を参照のこと。アポリポタンパク質E(APOE4)の4対立遺伝子を有する対象のサブグループ解析では、認知に関する陽性の臨床的意義のある有用性があった。

【発明の概要】

10

20

30

40

50

【0007】

現在、トラミプロセートの代謝物である3-スルホプロパン酸(3-SPA)が、薬物未使用(ナイーブ)対象のヒト脳脊髄液(CSF)及び血漿に存在することが判明している。例えば、図2を参照のこと。この内因性3-SPAは、トラミプロセートに匹敵する効力を有する小さなオリゴマーへのA₄₂の凝集を阻害することが見出された。例えば、図5及び図6を参照のこと。

【0008】

さらに、本発明者らは、軽度から中等度のADを有する対象において、認知障害の重症度と3-SPAの濃度との間に逆相関があることを確認し、これによって、認知障害の重症度が増すにつれて3-SPAのレベルが低下すること、及びより高いレベルの3-SPAを維持することが、ADに関連する認知機能低下を予防または軽減するのにある役割を果たしている場合がある(例えば、対象におけるアルツハイマー病の重症度を判断するための十分に実証された方法である、対象のミニメンタルステート検査(「MMSE」)スコアによって測定される)ことが示唆される。例えば、Pangman, et al., Applied Nursing Research, 13(4): 209-213を参照のこと。本発明者らが見出したのは、MMSEスコアが高い(すなわち、認知障害が少ない)AD対象は、MMSEスコアが低い対象と比較してCSF中の3-SPAのレベルが高かったことであった。例えば、図7を参照のこと。この相関関係により、軽度から中等度のADに罹患している試験母集団の対象についてのMMSEスコアとCSF中の3-SPA濃度との間の傾向またはベストフィットのラインを決定することが可能になった。

【0009】

これらの発見から、本発明者らは、3-SPA CSFレベルを、認知障害が最も少ないAD対象(すなわち、MMSE=30)で見られるレベル(「ベースライン閾値レベル」)よりも高くすること、及びそのような高いレベルを維持することは、プラセボ治療と比較して、それらの対象をさらなる認知低下から保護するか、または認知低下の速度を低下させるはずであると仮定する。このようなベースライン閾値レベルを超える3-SPA CSFレベルの増大は、ALZ-801、トラミプロセート、またはトラミプロセートの別のプロドラッグもしくはトラミプロセートに対する前駆体(これらは全て最終的に3-SPAを生成する)を投与することによって、あるいは外因性型の3-SPA、例としては、3-PSAのプロドラッグまたは前駆体など、を投与することによって達成され得る。

【0010】

したがって、一態様では、特定のベースライン閾値レベル未満、例えば、3-SPAのCSF濃度(±10%)値(様々な認知障害のアルツハイマー病を有する対象のランダムな母集団のベストフィット(最適な適合)におけるMMSE30に対して決定された)未満の3-SPA濃度を有する対象におけるアルツハイマー病(AD)などの神経変性障害を治療するための方法が本明細書で提供される。

【0011】

認知障害の様々な重症度によって定義される、選択されたAD対象を治療するための方法も本明細書で提供される。例えば、一態様では、治療のために選択された対象は、例えば、軽度または軽度から中等度のAD重症度を示す特定のMMSEスコアを有し得る。他の態様では、対象は特定のMMSEスコアを有し、アポリポプロテインE(APOE)遺伝子の1つ以上の4対立遺伝子を有し得(例えば、APOE4に対してホモ接合性である)、異常なフリーアンドキュードセレクトイブリマインド(Free and Cued Selective Reminding)(FCRS)記憶試験は、軽度認知障害、及び特定の臨床的認知症評価(CDR)を示す。

【0012】

本明細書でさらに提供されるのは、特定のベースライン閾値レベル未満、例えば、3-SPA CSF濃度(±10%)値(認知機能低下に罹っている対象のランダムな母集団のベストフィットにおけるMMSE30に対して決定された)未満の3-SPA濃度を有する対象における、認知症の予防または、さらなる認知低下の予防のための方法である。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】ALZ-801の3-スルホプロパン酸(3-SPA)への代謝変換を示している。

【図2】ADと診断されていない薬物ナイレブ(未使用)の対象のヒト脳脊髄液(CSF)に存在する3-SPAの濃度(ng/ml)を示すグラフである。

【図3】イオン移動度分光分析-質量分析(IMMS-MS)ドリフト時間を、A42オリゴマーのプロファイルとの比が1:1000である3-SPAとのA42の4時間のインキュベーション後の質量/電荷(m/z)の関数として示している。これらの条件下でのA42二量体、三量体、及び五量体の検出によって、4時間のインビトロインキュベーションがオリゴマー形成の完全な阻害には不十分であったことが明らかになる。

10

【図4】イオン移動度分光分析-質量分析(IMMS-MS)ドリフト時間を、24時間のインキュベーション後、質量/電荷(m/z)の関数として示し、1,000倍過剰の3-SPAを含むA42オリゴマーのプロファイルを示す。五量体のみが検出された。

【図5】1,000:1過剰の3-SPAの存在下でのA42の半環状高次構造を示す分子動力学実験を示す。3-SPAの機能的結果は、トラミプロセートで見られる機能的最終結果、すなわち、A42オリゴマー形成の阻害と類似している(Kocis et al., Pharmacokinetic and Clinical Data. CNS Drugs 2017; 31: 495-509)。

【図6】様々なMMSEスコア(ADの重症度)を有するADを有する対象の集団からのヒトCSFにおける3-SPAレベル間の逆相関を示している。

20

【図7】真正の3-SPA参照標準(EDC及びTFEAで誘導体化)のLC-MS/MSスペクトルを示す。

【図8】パネルAは、3-SPA標準のLC-MS/MSクロマトグラムを示す。パネルBは、MMSE 20の単一のAD対象由来のヒトCSFのLC-MS/MSクロマトグラムを示す。

【図9】雄性SDラットにおける3-SPAの単回経口及びiv(静脈内)投与の平均薬物動態曲線を示している(それぞれ30mg/kg及び10mg/kg、 $n=3$)。データは、平均±SDを示す。

【図10】雄性SDラット($n=3$)における30mg/kgの単回経口投与後の3-SPAの平均の脳、CSF及び血漿の濃度の時間経過を示している。データは、平均±SDを示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0014】

トラミプロセート(ホモタウリン、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3-APS)、またはAlzhemed(商標))は、可溶性A β に結合し、アミロイド凝集及びその後の沈着を減少させる経口投与化合物である。例えば、Gervais et al., Targeting soluble A β peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. Neurobiol Aging. 2007; 28: 537-47を参照のこと。インビトロでは、トラミプロセートは、ニューロン及びマウスの器官型海馬培養におけるA β 誘発性神経毒性に対する神経保護を提供し、部分的には、 γ -アミノ酪酸A(GABA-A)受容体の活性化を介して、ラット海馬におけるA β 誘発性長期増強(LTP)阻害を逆転させる(Krzywkowski et al., Tramiprosate Prevents Amyloid Beta-induced Inhibition of Long-term Potentiation in Rat Hippocampal Slices. 8th International Conference AD/PD; March 14-18, 2007; Salzburg Austria)。例えば、Azzi M, Morissette C, Fallon L. Involvement of both GABA-dependent and -independen

40

50

t pathways in tramiprosate neuroprotective effects against amyloid-beta toxicity. 8th International Conference AD/PD; March 14-18, 2007; Salzburg Austriaを参照のこと。経口トラミプロセートは、100mgのBIDのトラミプロセート、150mgのBIDのトラミプロセート、またはプラセボで治療された軽度から中等度のAD患者2,015人を含む、2つの第3相治験で以前に評価した。これらの第3相治験及び安全性延長試験の安全性データによって、最大2.5年というトラミプロセート曝露による好ましい安全性プロファイルが示唆されている。Abushakra et al., Clinical effects of tramiprosate in APOE 4/4 homozygous patients with mild Alzheimer's disease suggest disease modification potential. J Prev Alzheimers Dis 2017; 4: 149-56を参照のこと。アポリポタンパク質E (APOE4) の4対立遺伝子を有する対象のサブグループ解析では、認知に関する陽性の臨床的意義のある有用性があった。Abushakra et al., Clinical benefits of tramiprosate in Alzheimer's disease are associated with higher number of APOE4 alleles: the 'APOE4 gene-dose effect'. J Prev Alz Dis. 2016; 3: 219-28. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med 2016; 8: 595-608を参照のこと。

【0015】

ALZ-801は、薬物動態特性及び胃腸の耐受性の改善に関して最適化されたトラミプロセートのバリンコンジュゲートである。ALZ-801の第3相への進展に必要な慢性毒性研究を完了し、これには、ALZ-801の非臨床安全性の特徴付け、ならびにトラミプロセートの広範な非臨床毒性及び安全性データへの安全性ブリッジが含まれる。経口ALZ-801は忍容性が高く、1か月及び6か月のラット研究でそれぞれ2,000mg/kg及び1,500mg/kgというNOAELを示した。動物及びヒトでのADME研究の結果により、ALZ-801が経口投与後に急速に吸収され、トラミプロセートに急速に変換され、脳へのトラミプロセートの送達が大幅に改善されることが示されている。Hey et al., Clinical Pharmacokinetics and Safety of ALZ-801, a Novel Prodrug of Tramiprosate in Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. Clin Pharmacokinetics 2018; 315-333、及びKocis et al., Elucidating the Abeta42 Anti-Aggregation Mechanism of Action of Tramiprosate in Alzheimer's Disease: Integrating Molecular Analytical Methods. Pharmacokinetic and Clinical Data. CNS Drugs 2017; 31: 495-509を参照のこと。血漿中のトラミプロセートの血漿曝露は、等モル用量のALZ-801及びトラミプロセートを動物に投与した場合、同等である。ALZ-801及びトラミプロセートはどちらも、ALZ-801の反復経口投与後、種間で血漿中の消失半減期が一貫しており、これによって慢性投与後の蓄積の可能性がないことが示される。ALZ-801がトラミプロセートに変換された後、トラミプロセートは、ヒト、マウス、ラット、イヌ、及びミニブタにおいて、インビボで、単一の主要代謝物である3-スルホプロパン酸(3-SPA)に一貫して代謝される。3-SPAについては、それ以上の代謝またはCYP相互作用は観察されておらず、トラミプロセート及び3-SPAの除去は、ヒト及び動物の腎臓を介して生じる。概略図を図1に示す。

10

20

30

40

50

【0016】

本発明者らは、ここで、正常な薬物未使用（ナイーブ）の対象のヒト脳脊髄液（CSF）及び血漿に3-SPAが存在することを発見した。例えば、図2を参照のこと。以下の例示のセクションで考察するように、これらの結果は、認知障害のある対象（例えば、MMSEの範囲が15～30）にまで及ぶ。抗A₄₂オリゴマー形成に対する3-SPAの効果を評価するためのフォローアップのインビトロの研究では、本発明者らは、3-SPAがトラミプロセートに定性的及び定量的に匹敵する方式でA₄₂オリゴマーの形成を阻害することを観察した。例えば、図3、図4、及び表3を参照のこと。トラミプロセート及び3-SPAとA₄₂との分子相互作用の比較を提示しており、本明細書でさらに説明する。例えば、図5を参照のこと。

10

【0017】

本発明者らは、また、CSF中の3-SPAの濃度と認知障害の重症度との間の逆相関も確認した。例えば、ADの重症度が低下するにつれて（MMSEスコアの増大によって決定）、CSF中により高濃度の3-SPAが見られた。図6を参照のこと。3-SPAがトラミプロセートに定性的及び定量的に匹敵する方式でA₄₂オリゴマーの形成を阻害するという本発明者らの知見と合わせて、この傾向は、3-SPAがADに対する保護効果に寄与するか、及び/または疾患の進行の可能性を低減することを示唆している。

【0018】

したがって、対象の3-SPAの濃度が特定のベースライン閾値レベルを下回っている場合（アルツハイマー病の対象のランダムな母集団のベストフィットのMMSE30で決定された、3-SPA CSF濃度（±10%）値未満など）、より高濃度の3-SPAの送達または補充によって、認知機能低下及び神経変性疾患の進行、例えば、ADを予防または最小化するための治療アプローチが提供される。さらに、より高濃度の3-SPAを維持することで、認知機能の低下を防ぎ得、例えば、ADを防御し得る。

20

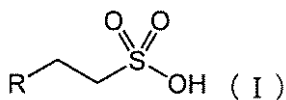
【0019】

したがって、第1の実施形態では、以下のステップを含む、アルツハイマー病に罹患している対象を選択及び治療する方法が本明細書で提供され、この方法は以下のステップ：
a) 対象に存在する3-SPAの濃度が所定のベースライン閾値よりも低い場合、この対象を選択することと、

b) この選択された対象に、有効量の式Iを有する化合物：

30

【化1】



、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

RがCOOH、または-CH₂NH-(AA¹)_q(AA²)_t-Hであり、AA¹及びAA²が、各々独立してアラニン(Ala)、システイン(Cys)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、フェニルアラニン(Phe)、グリシン(Gly)、ヒスチジン(His)、イソロイシン(Ile)、リジン(Lys)、ロイシン(Leu)、メチオニン(Met)、アスパラギン(Asn)、プロリン(Pro)、グルタミン(Gln)、アルギニン(Arg)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、バリン(Val)、トリプトファン(Trp)、チロシン(Tyr)、アラニン(-ALA)、及びアミノ酪酸(GABA)から選択され、かつ

40

q及びtは各々独立して、0または1から選択される、化合物または塩を投与すること、を含む。

【0020】

第2の実施形態では、本明細書で提供されるのは、アルツハイマー病に罹患している対象を治療する方法であって、この方法は以下のステップ：

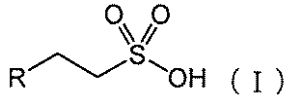
a) 3-SPAが、所定のベースライン閾値よりも低い濃度で対象に存在するか否かを決

50

定することと、

b) この対象に、有効量の式 I を有する化合物：

【化 2】



、またはその薬学的に許容される塩を、この対象の内因性化合物の量が所定のベースライン閾値を下回っている場合のみ投与することであって、式中、

R が COOH、または $-\text{CH}_2\text{NH}-(\text{AA}^1)_q(\text{AA}^2)_t-\text{H}$ であり、

AA¹ 及び AA² が、各々独立してアラニン (Ala)、システイン (Cys)、アスパラギン酸 (Asp)、グルタミン酸 (Glu)、フェニルアラニン (Phe)、グリシン (Gly)、ヒスチジン (His)、イソロイシン (Ile)、リジン (Lys)、ロイシン (Leu)、メチオニン (Met)、アスパラギン (Asn)、プロリン (Pro)、グルタミン (Gln)、アルギニン (Arg)、セリン (Ser)、スレオニン (Thr)、バリン (Val)、トリプトファン (Trp)、チロシン (Tyr)、アラニン (ALA)、及び アミノ酪酸 (GABA) から選択され、かつ

q 及び t は各々独立して、0 または 1 から選択される、化合物または塩を投与することと、を含む。

【0021】

第 3 の実施形態では、式 I の化合物の t は 0 であり、かつ q は 1 である。

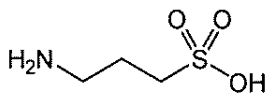
【0022】

第 4 の実施形態では、式 I の化合物中の AA¹ は、アラニン (Ala)、イソロイシン (Ile)、ロイシン (Leu)、セリン (Ser)、及びバリン (Val) から選択される。代替的に、第 5 の実施形態において、式 I の化合物中の AA¹ は、アラニン (Ala)、イソロイシン (Ile)、ロイシン (Leu)、セリン (Ser)、及びバリン (Val) から選択され、t は 0 であり、かつ q は 1 である。

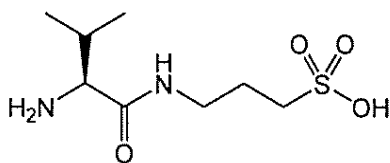
【0023】

第 6 の実施形態では、式 I の化合物は、

【化 3】

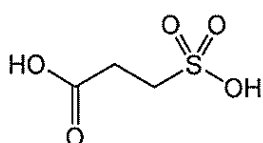


【化 4】



、もしくは

【化 5】



、またはその薬学的に許容される塩である。あるいは、第 7 の実施形態では、式 I の化合物は、

10

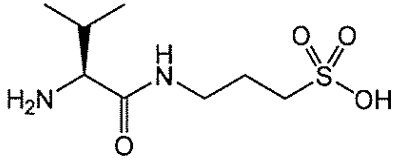
20

30

40

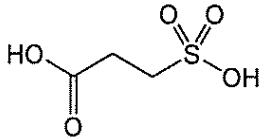
50

【化6】



、またはその薬学的に許容される塩である。別の代替における、第7の実施形態では、式Iの化合物は、

【化7】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0024】

本発明の方法の対象は、治療前にそれらのMMSEスコアによって層別化（すなわち、さらに選択）してもよい。例えば、第8の実施形態では、本明細書に記載の実施形態で（例えば、第1または第2の実施形態のように）治療される対象は、治療前に19より大きい（例えば、20を超えるか、21を超えるか、22を超えるか、23を超えるか、24を超えるか、25を超えるか、または26を超える）MMSEスコアを有し、かつ必要に応じて、式Iの化合物は、第3、第4、第5、第6、または第7の実施形態に記載される任意の化合物から選択されてもよい。別の態様では、本明細書に記載の実施形態で（例えば、第1または第2の実施形態のように）治療される対象は、治療前に16～30のMMSEスコア（例えば、22～30のMMSEスコア、22～28のMMSEスコア、16～19のMMSEスコア、18～26のMMSEスコア、20～26のMMSEスコア、または22～26のMMSEスコア）を有し、かつ必要に応じて、式Iの化合物は、第3、第4、第5、第6、または第7の実施形態に記載される任意の化合物から選択されてもよい。

【0025】

MMSEスコアに加えて、対象はAPOE4対立遺伝子の存在などの特定の遺伝的要因（例えば、APOE4のホモ接合性またはヘテロ接合性）を有してもよいし、または脳アミロイドの存在などの他のアミロイドマーカーを有してもよいし、またはその両方であってもよい。本明細書に記載の対象はまた、APOEの少なくとも1つの4対立遺伝子を有してもよい。例えば、第9実施形態では、本明細書に記載の実施形態で（例えば、第1、第2、または第8の実施形態のように）治療される対象は、治療前にAPOE4ヘテロ接合性であり、かつ必要に応じて式Iの化合物は、第3、第4、第5、第6、または第7の実施形態に記載される任意の化合物から選択されてもよい。あるいは、第10の実施形態では、本明細書に記載の実施形態で（例えば、第1、第2、または第8の実施形態のように）治療される対象は、治療前にAPOE4ホモ接合性であり、かつ式Iの化合物は、第3、第4、第5、第6、または第7の実施形態に記載される任意の化合物から選択されてもよい。「APOE4のヘテロ接合性」及び「APOE4ヘテロ接合性」という用語は交換可能に使用され、1つのAPOE4対立遺伝子を有する対象を指す。「APOE4のホモ接合性」、「APOE4ホモ接合性」、「APOE4/4のホモ接合性」、及び「APOE4/4ホモ接合性」という用語は交換可能に使用され、2つのAPOE4対立遺伝子を持つ対象を指す。第10の実施形態のより具体的な態様では、対象は、APOE4ホモ接合性で、かつ22～28のMMSEスコアを有する場合、治療のために選択される。

【0026】

第11実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象（例えば、ADまたは頭部外傷

10

20

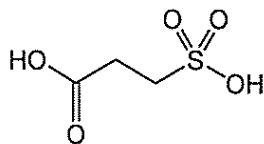
30

40

50

による認知症を有する対象)におけるアルツハイマー病または認知機能低下を予防する方法であり、この方法は、それを必要とする対象に、式

【化8】



の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を投与するステップを含む。

10

【0027】

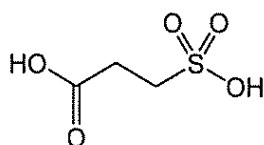
第12の実施形態では、第11の実施形態における対象は、以下のうちの1つ以上が存在する場合、予防を必要としている：a)対象における3-SPAのレベルが、所定のベースライン閾値を下回っているか、b)対象が少なくとも1つのAPOE4対立遺伝子を有するか、またはc)対象がアルツハイマー病の家族歴を有する場合。あるいは、第11の実施形態の対象は、以下のうちの1つ以上が存在する場合、予防を必要としている：a)対象における3-SPAのレベルが、所定のベースライン閾値を下回っているか、b)対象が少なくとも2つのAPOE4対立遺伝子を有するか、またはc)対象がアルツハイマー病の家族歴を有する場合。

【0028】

20

第13の実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象(例えば、ADまたは頭部外傷による認知症を有する対象)における認知症を予防する方法であって、それを必要とする対象に式

【化9】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を投与するステップを含む方法である。

30

【0029】

第14の実施形態では、第13の実施形態の認知症は、頭部損傷(例えば、頭部外傷)に関連している。頭部損傷は、外力が頭に強く当たって脳が頭蓋骨内で激しく動くときに発生する。この力は、震え、ねじれ、打撲傷(挫傷)、または脳の動きの突然の変化(脳震盪)を引き起こし得る。比較的軽度の頭部外傷でさえ、認知の長期的または永続的な低下を引き起こし得ることが理解される。

【0030】

第15の実施形態では、第13の実施形態の認知症は、頭部損傷に関連し、第13の実施形態の対象は、対象の3-SPAのレベルが所定のベースライン閾値を下回る場合、予防を必要としている。

40

【0031】

一態様では、記載された方法の対象に存在する3-SPAの濃度(例えば、第1~第10、第12、及び第15の実施形態のように)は、脳脊髄液の試料から決定される。したがって、一態様では、対象における3-SPAの所定のベースライン閾値は、ADの症状を示す前に及び/または対象のMMSEが30だったときに得られた対象の脳脊髄液(CSF)中の3-SPAのベースライン濃度である。

【0032】

本発明の方法における「所定のベースライン閾値」、「所定のベースラインレベル」、または「特定のベースラインレベル」(例えば、第1から第10、第12、及び第15の

50

実施形態のように)は交換可能に使用され、以下のうち1つ以上を指す：(1)様々な程度の重症度のアルツハイマー病の対象のランダムな母集団(「ランダムAD母集団」における3-SPAの濃度とMMSEスコアとの間のベストフィットのラインにおけるMMSE30について決定された3-SPA CSF濃度(±10%)値、(2)MMSE29のランダムAD母集団で決定した最高3-SPA CSF濃度(±10%)、(3)ADのなんらかの症状を示す前に決定される対象自身の3-SPA CSF濃度(±5%)、(4)年齢を一致させた正常(非AD)集団で決定された平均3-SPA CSF濃度(±5%)、(5)対象がMMSEスコアのある範囲内にあることによってさらに選択される実施形態については、以下のうちの高い方：(a)ランダムAD母集団における3-SPAの濃度とMMSEスコアとの間のベストフィットのラインでMMSEが30の場合に決定された3-SPA CSF濃度(±10%)値、または(b)選択範囲内の最低MMSEスコア以上のMMSEスコアのランダムAD母集団で決定される最高の3-SPA CSF濃度(±10%) (例えば、選択で22~28のMMSEスコアが必要な場合、(b)は22以上のMMSEスコアのランダムAD母集団で決定される最高の3-SPA CSF濃度(±10%))、(6)対象のランダムな母集団における3-SPAの濃度とMMSEスコアとの間のベストフィットのラインによって決定される対象のMMSEスコアの3-SPA CSF濃度(±10%)値。特に明記しない場合、上記の任意のパラメータを使用して得られた所定のベースライン閾値の値は、治療される対象をより少なくまたはより多く包含し、及び偽陽性または偽陰性の数を減少させるために、最大10%減少または増大され得る。アルツハイマー病の対象のランダムな母集団は、アルツハイマー病の重症度(例えば、認知機能低下の程度またはMMSEスコアによる)、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、等によるAD患者の無作為に選択されたサンプリングであり、例えば、少なくとも10人、少なくとも15人、少なくとも20人、少なくとも25人、少なくとも50人、少なくとも75人、少なくとも100人、少なくとも500人、少なくとも1000人の対象を含んでもよい。しかしながら、一態様では、対象の集団は、85歳以下の平均年齢を有する。他の態様では、対象の集団は、65~85歳の平均年齢を有する。さらに他の態様では、対象の集団は、58歳以上の平均年齢を有する。いくつかの態様では、選択基準がさらにApoE4ステータスを含む場合、ベストフィットラインを導き出すか、または最高レベルの3-SPA CSF濃度を決定するための、重症度の程度が異なるアルツハイマー病の対象のランダムな集団は、ApoE4ステータス選択基準と同じApoE4ステータスを有するそれらのAD対象に限定される。

【0033】

一態様では、本方法における3-SPAの所定のベースライン閾値(例えば、第1~第10、第12、及び第15の実施形態のように)は、25ng/ml未満(例えば、20ng/ml未満、15ng/ml未満、12ng/ml未満、10ng/ml未満、8ng/ml未満、6ng/ml未満、5ng/ml未満、4ng/ml未満、3ng/ml未満、2.9ng/ml未満、2.8ng/ml未満、2.7ng/ml未満、2.6ng/ml未満、2.5ng/ml未満、2.4ng/ml未満、2.3ng/ml未満、2.2ng/ml未満、2.1ng/ml未満、2.0ng/ml未満)の対象における3-SPA濃度として定義される。他の態様では、3-SPAの所定のベースライン閾値は、2.0ng/ml~25ng/mL(例えば、7ng/ml~25ng/mL、8ng/ml~25ng/mL、9ng/ml~25ng/mL、6ng/ml~24ng/mL、または6ng/ml~23ng/mL)という対象における3-SPA濃度として定義される。

【0034】

一態様では、本方法における3-SPAの所定のベースライン閾値(例えば、第1~第10、第12、及び第15の実施形態のように)は、22~28のMMSEスコアまたは22~26のMMSEスコア、及び5ng/mL未満、4ng/ml未満、3ng/ml未満、2.9ng/ml未満、2.8ng/ml未満、2.7ng/ml未満、2.6ng/ml未満、2.5ng/ml未満、2.4ng/ml未満、2.3ng/ml未満、

10

20

30

40

50

2.2 ng/ml未満、2.1 ng/ml未満、または2.0 ng/ml未満という3-SPA濃度（例えば、CSF中）を有する対象として定義される。他の態様では、本方法における3-SPAの所定のベースライン閾値（例えば、第1～第10、第12、及び第15の実施形態のように）は、22～28のMMSEスコアまたは22～26のMMSEスコア及び2～4 ng/mLという3-SPA濃度（例えば、CSF中）を有する対象として定義される。

【0035】

第16の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ADに罹患している対象を治療するための方法であり、この方法は、有効量の本明細書で定義される式Iを有する化合物を対象に投与することを含み、この対象はMMSEスコア30を有し、APOE4について

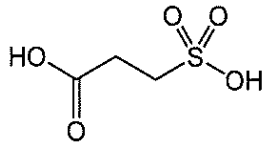
10

ホモ接合性であり、かつMCIを示す異常なFCR記憶試験がある。異常なFCRの分類については、例えば、E. Grober, R. B. Lipton, C. Hall et al; Neurology 2000; 54: 827-832を参照のこと。

【0036】

第17の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ADに罹患している対象を治療するための方法であり、この方法は、式

【化10】



20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を対象に投与することを含み、この対象はMMSEスコア30を有し、APOE4についてホモ接合性であり、かつMCIを示す異常なFCR記憶試験がある。

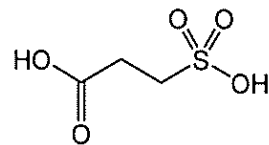
【0037】

第18の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ADに罹患している対象を選択及び治療するための方法であって、以下：

- a) 22-28のMMSEスコアを有する対象を選択すること、及び
- b) 選択された対象に、有効量の式：

30

【化11】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法である。

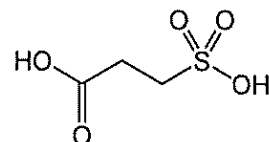
【0038】

第19の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ADに罹患している対象を選択及び治療するための方法であって、以下：

40

- a) APOE4ホモ接合体またはAPOE4ヘテロ接合体である対象を選択することと、
- b) 選択された対象に、有効量の式：

【化12】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法であ

50

る。

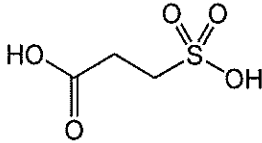
【 0 0 3 9 】

第 2 0 の実施形態では、本明細書で提供されるのは、A D に罹患している対象を選択及び治療するための方法であり、以下：

a) M M S E スコアが 2 2 ~ 2 8 であり、A P O E 4 ホモ接合性または A P O E 4 ヘテロ接合性である対象を選択することと、

b) 選択された対象に、有効量の式：

【 化 1 3 】



10

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法である。

【 0 0 4 0 】

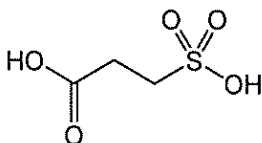
第 1 8 から第 2 0 の実施形態のいくつかの態様では、対象が 2 2 ~ 2 6 の M M S E スコアを有する場合、その対象が選択される。第 1 8 から第 2 0 の実施形態のいくつかの態様では、対象が A P O E 4 ホモ接合性である場合、その対象が選択される。第 1 8 から第 2 0 の実施形態のいくつかの態様では、対象が A P O E 4 ホモ接合性であり、かつ M M S E スコアが 2 2 ~ 2 8 である場合、その対象が選択される。第 1 8 から第 2 0 の実施形態のいくつかの態様では、対象が A P O E 4 ホモ接合性であり、かつ M M S E スコアが 2 2 ~ 2 6 である場合、その対象が選択される。

20

【 0 0 4 1 】

第 2 1 の実施形態では、本明細書で提供されるのは、A D に罹患している対象を選択及び治療するための方法であり、この方法は、以下： a) 治療前に M M S E スコアが 1 9 を超える（例えば、2 0 を超える、2 1 を超える、2 2 を超える、2 3 を超える、2 4 を超える、2 5 を超える、または 2 6 を超える）対象を選択することと、この選択された対象に、有効量の式：

【 化 1 4 】

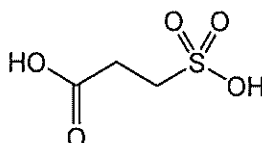


30

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む。別の態様では、本明細書で提供されるのは、A D に罹患している対象を選択及び治療するための方法であり、以下： a) 治療前に M M S E スコアが 1 6 ~ 3 0（例えば、M M S E スコアが 2 2 ~ 3 0、M M S E スコアが 2 2 ~ 2 8、M M S E スコアが 1 6 ~ 1 9、M M S E スコアが 1 8 ~ 2 6、M M S E スコアが 2 0 ~ 2 6、または M M S E スコアが 2 2 ~ 2 6）である対象を選択することと、この選択された対象に、有効量の式：

40

【 化 1 5 】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む。

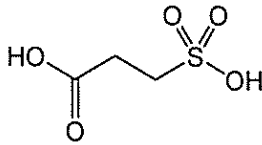
【 0 0 4 2 】

第 2 2 の実施形態では、本明細書で提供されるのは、A D を予防するための方法であり

50

、この方法は、それを必要とする対象に、有効量の式：

【化16】



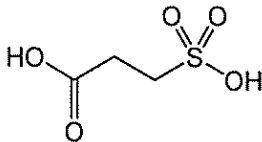
を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0043】

第23の実施形態では、本明細書で提供されるのは、無症候性であるが、ADまたは認知機能低下のリスクがある対象において、認知機能の低下を予防するための方法であって、この方法は、それを必要とする対象に、有効量の式：

10

【化17】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。リスクのある対象としては、例えば、APOE4/4（またはAPOE4及びAPOE4/4の両方）の存在、高齢、または家族性認知機能低下のパターン、または上記の2つ以上の組み合わせが挙げられよう。

20

【0044】

無症候性であるがADまたは認知機能低下のリスクがある対象におけるADの予防または認知機能低下の防止に関して、以下に示すデータから、3-SPAは脳内で常に活性であり、有毒なオリゴマーの形成を防止または阻害すると本発明者らは、仮定する。したがって、3-SPAの量が少ないほど、対象が認知機能低下を発症するか、または早期に発症する可能性が高くなる。本明細書に記載されているような化合物の投与は、脳内により多くの3-SPAを生成するはずである。これにより、次に、Aオリゴマーの一貫した阻害、及び/または強化された阻害が確立され、それによってADまたは認知力の低下の予防がもたらされる。

30

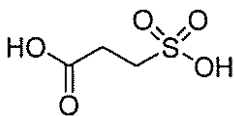
【0045】

用語「対象」及び「患者」は、交換可能に使用される。ある態様では、この対象とはヒトである。いくつかの態様において、この対象とは85歳以下のヒトである。他の態様では、この対象とは65～85歳のヒトである。さらに他の態様では、この対象とは58歳以上のヒトである。

【0046】

3-スルホプロパン酸及び3-SPAは交換可能に用いられ、構造

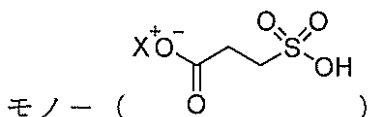
【化18】



40

、ならびに

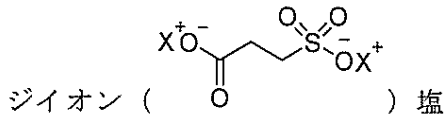
【化19】



50

または

【化20】



の形態を有する化合物であって、式中、 X^+ が、ナトリウムなどの対イオンである化合物を指す。

【0047】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」または「治療」という用語は、ADなどの神経変性疾患またはそれに関連する1つ以上の症状の進行を逆転、緩和、または阻害することを意味する。

10

【0048】

対象がADに罹患しているか否かを決定するための要因としては、例えば、対象のMMSEスコア、脳アミロイドの存在（例えば、PETイメージングによって決定される）、対象のCDRスコア、軽度認知障害と一致するFCSR記憶試験結果、あるいはAbeta-40、Abeta-42、タウタンパク質、もしくはAbetaオリゴマー、またはそれらの組み合わせなどの脳脊髄液（CSF）中のアミロイドの脳バイオマーカーの同定のうちの1つ以上が挙げられる。例えば、次の場合、対象はADに罹患している、1）その対象がAPOE4についてホモ接合であり、認知症状がある、2）その対象がAPOE4についてホモ接合であり、主観的な記憶障害、MCI、または30というMMSEがあり、かつその対象は異常なFCSRを有する、3）その対象がAPOE4についてホモ接合性であり、MCIまたはMMSEが26~30、及びCDRグローバルスコアが0.5などの初期AD症状を示す、4）その対象がAPOE4についてヘテロ接合であり、MMSEが20未満である、5）その対象がAPOE4についてヘテロ接合であり、かつMMSEが20以上であり、かつその対象が、本明細書に記載の1つ以上の方法（例えば、PETイメージングまたはAbeta-40、Abeta-42、及びタウタンパク質から選択されるCSFバイオマーカー、またはAbetaオリゴマーに関して）によって決定される脳アミロイドを有する、または6）その対象がAPOE4陰性であり、その対象が20以上のMMSEスコアまたは20未満のMMSEスコアを有し、かつその対象が本明細書に記載の1つ以上の方法（例えば、PETイメージングまたはAbeta-40、Abeta-42、及びタウタンパク質から選択されたCSFバイオマーカー、またはAbetaオリゴマーに関して）によって決定される脳アミロイドを有する。異常なFCSRの分類については、例えば、E. Grober, R. B. Lipton, C. Hall et al; Neurology 2000; 54: 827 - 832を参照のこと。

20

30

【0049】

「有効量」または「有効用量」とは、ADなどの神経変性疾患を治療するのに十分な化合物の量である。有効量は、当業者によって認識されるように、例えば、神経変性疾患の重症度、投与経路、患者の性別、年齢及び一般的な健康状態、賦形剤の使用、他の薬剤の使用など他の治療法との併用の可能性、及び治療する医師または他の医療従事者の判断に応じて変化し得る。本明細書に記載の方法において有用な化合物の例示的な有効量を以下に提供する。いくつかの態様では、有効量とは、CSF 3-SPA濃度を所定のベースライン閾値を超えて増大させる量である。より具体的な態様では、有効量とは、CSF 3-SPA濃度を、予め決定されたベースライン閾値よりも1.1x、1.2x、1.3x、1.4x、1.5x、2x、2.5x、3x、4x、5x、またはそれ以上に増大させる量である。

40

【0050】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物上の塩基性基（例えば、アミノ基）または酸性基（例えば、スルホン酸）の塩である。塩基性の基の例示的な塩としては、限定するものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩酸

50

物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩 (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、及びパモン酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))塩が挙げられる。酸性基の例示的な塩としては、限定するものではないが、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、クロム、鉄、銅、亜鉛、カドミウム、アンモニウム、グアニジニウム、ピリジニウム、及び有機アンモニウム塩

10

【0051】

「薬学的に許容可能な」とは、過度の毒性、不適合性、不安定性、刺激、アレルギー反応などがなく、合理的な利益/リスク比に見合った、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適した、その用語が説明する薬物、薬剤、不活性成分などを指す。一態様では、薬学的に許容されるとは、連邦もしくは州政府の規制機関によって承認もしくは承認可能であるか、または動物、より具体的にはヒトで使用するために米国薬局方もしくは他の一般に認められている薬局方に列挙されている化合物もしくは組成物を指す。

【0052】

「薬学的に許容される担体」という用語は、それと処方される化合物の薬理的活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本明細書に記載の組成物に使用され得る薬学的に許容される担体としては、限定するものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸、水、塩または電解質の部分グリセリド混合物、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられる。

20

【0053】

本明細書に記載の組成物は、経口的、非経口的、吸入スプレーによって、局所に、直腸に、経鼻的に、口腔に、経膈で、または移植リザーバーを介して投与してもよい。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。化合物の局所または経皮投与のための液体剤形、注射剤、固体分散形態、及び剤形が本明細書に含まれる。一態様では、投与は経口である。

30

【0054】

投与方法は、本明細書に記載の疾患の重症度を治療または軽減するのに有効な投与量及び投与経路を使用してもよい。必要とされる正確な量は、対象の人種、年齢、及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて対象ごとに異なり得る。提供される化合物は、投与の容易さ及び投薬量の均一性のために、好ましくは単位剤形で処方される。例えば、提供される化合物は、1日あたり体重あたり0.01~100mg/kgという化合物の投与量が、これらの組成物を投与されている患者に投与され得るように処方されてもよい。本明細書で使用される「単位剤形」という表現は、治療される患者に適切な物理的に別個の薬剤の単位を指す。しかし、本開示の化合物及び組成物の合計1日使用量は、合理的な医療判断の範囲内で担当医師により決定されることになることが理解される。特定の患者または生物についての具体的な有効用量レベルは、様々な要因に依存し、そのような要因としては、治療される障害及び障害の重篤度、使用される具体的な活性化合物の活性、使用される具体的な組成物、患者の年齢、体重、全身的な健康、性別、

40

50

及び食事、使用される具体的な化合物の投与の時間、投与の経路、及び排泄速度、治療の期間、使用される具体的な化合物と併用されるかまたは同時使用になる薬物、ならびに医療分野で周知の同様の要因が挙げられる。

【0055】

任意の特定の患者に対する特定の投薬量及び治療レジメンは、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投薬時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、治療する医師の判断、及び治療される特定の疾病の重症度を含む様々な要因に依存することもまた、理解されるべきである。組成物中に提供される化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存するであろう。例示的なレジメンを以下に提供する。

【実施例】

【0056】

1. 方法

ヒトCSF試料の採取及び処理

【0057】

個々のCSF試料は、様々な神経発生性疾患に起因する認知障害(MMSE範囲15~30)の64人の男性及び女性の対象から得た(説明的な特徴は表1にまとめられている)。これらの患者は、Cognitive Center at the Department of Neurology, Charles University, 2nd Medical faculty and Motol University Hospital, Prague Czech Republic(チェコ共和国プラハのカレル大学第2医学部及びモトル大学病院、神経内科の認知センター)に紹介された。64の試料は、以下の状態であると臨床的に診断された患者から得られた:アルツハイマー型認知症(AD認知症、n=14)、ADに起因する軽度認知障害(ADに起因するMCI、n=20)、混合型認知症(n=3)、レビー小体型認知症(LBD、n=1)、前頭側頭葉変性症(FTLD、n=18)、他の病因の軽度認知障害(MCIその他、n=7)及び進行性核上性麻痺(n=3)。MRIでコンフルエントな血管の変化が見られた場合(Fazekasスケール2及び3)、血管疾患を考慮した。非外傷性針を使用して、椎体L3~L5の間で仰臥位で腰椎穿刺により12mlのCSFを採取した。腰椎穿刺は午前8時から午前11時の間に行い、血清試料収集の直後に実施した。CSFを同じ階にあるCSFラボに移し、室温で2000RPMで5分間回転させた。遠心分離の後、CSFを0.5mlチューブを用いて分注し、-80で直ちに保存した。ポリプロピレンチューブのみをCSF吸引及び貯蔵のために使用した。CSFの吸引、スピン、及び凍結の間の処理時間は、標準化されており、合計で45分を超えなかった。

【0058】

試料は冷凍庫から取り出し、ドライアイスでNextcea Inc(Woburn, MA)に送り、受領後-80を維持するように設定した冷凍庫に保管した。CSFの収集及び保管は、チェコ共和国の倫理ガイドライン及び臨床試験実施基準に従い対象がインフォームドコンセントに署名した後に、CSFの収集及びバイオバンクの標準化に関する広く認識されているコンセンサスプロトコルに従って実施した(Viola et al., Amyloid oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. Acta Neuropathol 2015;129:183-206、及びVanderstichele et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. Alzheimers Dement 2012;8(1):65-73)。認知症バイオマーカー分析(A1-42、タウタンパク質、及びホスホ-タウ)には市販のELISAキット(Innogenetics NV, Ghent, Belgium)を使用

10

20

30

40

50

し、検証研究から得られたカットオフ値を使用した。3 - S P AのC S F濃度は、第3相北米A D治験の78週目に、150 mg B I D用量のトラミプロセートを投与された12人の患者でも定量化した。

【0059】

LC - M S / M SによるヒトC S F中の3 - S P Aの同定及び定量

C S F試料分析は、LC - M S及びLC - M S / M S方法を使用して、N e x t c e aによって行った。分析のために、合計64のヒトC S F試料をN e x t c e aで受け取った。

【0060】

誘導体化及びLC - M S / M S方法

3 - S P A標準物質及びヒトC S F試料を、N - エチル - N ' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C) 及び2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミン (T F E A) と混合した。試料をボルテックスし、室温で30分間反応させた。この反応物を4500 rpmで5分間遠心分離した。この上清を分析のために新しいプレートに移した。3 - S P Aは、LC - M S及びLC - M S / M Sを使用して同定及び特徴付けした。島津オートサンプラー及びU P L Cポンプを使用して、T h e r m o S c i e n t i f i c A Q U A S I L 5 μ m , 5 0 × 2 . 1 m mカラムに注入した。移動相Aは、水中の0 . 1 %トリフルオロ酢酸であった (v / v) 。移動相Bは、90 / 10アセトニトリル / 水中の0 . 1 %ギ酸であった (v / v) 。流量は0 . 3 5 m L / 分であった。1試料あたりの合計実行時間は4分であった。検出には、A P I 6 5 0 0トリプル四重極質量分析計を使用した。データは、ネガティブLC - M S及びLC - M S / M Sモードで取得した。E D C及びT F E Aで誘導体化された粗天然物質及びヒトC S F中の3 - S P Aの代表的なクロマトグラムを図7、図8パネルA、及び図8パネルBに示す。LC - M S及びLC - M S / M Sデータは、A n a l y s tソフトウェア (A B S c i e x , F o s t e r C i t y , C A) を使用して取得した。LC - M S / M S方法のLOQは、0 . 1 n g / m l であり、0 . 1 ~ 1 0 0 0 n g / m l というダイナミックレンジであった (r = 0 . 9 9 6 8 8 及び% C V 5 . 8 % ± 2 . 0 、保管データ) 。3 - S P Aは、クロマトグラフィーの保持時間を一致させることによって、及びLC - M S / M S遷移イオンを真正の3 - S P A参照標準 (P a r a z a P h a r m a (M o n t r e a l , C a n a d a) によって合成) と共溶出することにより、ヒトC S Fで同定した。

【0061】

3 - S P A分子モデリング及び分子動力学シミュレーション

全ての分子モデリングは、S c h r o d i n g e rスイート (S c h r o d i n g e r S u i t e , 2 0 1 5 - 3 ; S c h r o d i n g e r , L L C , N e w Y o r k , N Y) を使用して実行した。分子動力学シミュレーションは、D e s m o n dを使用して実行した。V a n d e r s t i c h e l e e t a l . S t a n d a r d i z a t i o n o f p r e a n a l y t i c a l a s p e c t s o f c e r e b r o s p i n a l f l u i d b i o m a r k e r t e s t i n g f o r A l z h e i m e r ' s d i s e a s e d i a g n o s i s : A c o n s e n s u s p a p e r f r o m t h e A l z h e i m e r ' s B i o m a r k e r s S t a n d a r d i z a t i o n I n i t i a t i v e . A l z h e i m e r s D e m e n t 2 0 1 2 ; 8 (1) : 6 5 - 7 3 を参照のこと。シミュレーションは、G e F o r c e G T X T i t a n B l a c k G P U (グラフィックスプロセッシングユニット) カードで実行した。T h e O P L S 3 . 0 (O p t i m i z e d P o t e n t i a l f o r L i q u i d S i m u l a t i o n s) f o r c e f i e l d (H o r t e t a l . , T h e l i q u o r t a u p r o t e i n a n d b e t a a m y l o i d i n A l z h e i m e r ' s d i s e a s e . C e s k S l o v N e u r o l N 2 0 0 7 ; 7 0 (1) : 3 0 - 3 6) を、全ての相互作用をモデル化するために使用し、S P Cモデルを水域に使用した。P r o t e i n D a t a B a n k (P D B) の1 I Y T A 4 2 N M R構造を、分子動力学シミュレーションの開始点として使用した。この構造は主にアルファヘ

10

20

30

40

50

リックスであり、無極性環境におけるペプチドを代表する。20オングストロームの水ボックスまたは水中1%3-SPAの混合溶媒ボックスを、Schrodingerシステムセットアップツールを使用して、ペプチドの周囲に追加した。システム全体の電荷を中和するためにイオンを追加した。シミュレーションを平衡化し、周期的境界条件を使用したNPT条件(定数(N)圧力(P)及び温度(T))で実行した。Nose-Hoover Thermostat(ノーズフーバーサーモスタット)及びMartina-Tobias-Klein barostat(マルティナ-トピウス-クラインバロスタット)を使用して、それぞれ温度及び圧力を制御した。シミュレーションは、それぞれ100ナノ秒で3回の繰り返しで実行し、その結果を分析のためにコンパイルした。主成分分析は、ProDy(Shivakumar et al., Improving the Prediction of Absolute Solvation Free Energies Using the Next Generation OPLS Force Field. J. Chem. Theory Comput 2012; 8: 2553-8)を使用して実行し、カスタムPythonスクリプトを使用してプロットした。

10

【0062】

イオン移動度質量分析(IMS MS)

Waters Synapt G2-Sを使用した質量分析に使用した条件は、次のとおりである: 感度モードでの正極性、キャピラリー=2.5kV、ネブライザー=2mbar、ソース温度=80、脱溶媒和温度=60、試料コーン設定=35V、ソースオフセット設定=60V、及び質量範囲=500~4000m/z。データの一貫性を確保し、優先的なイオン化条件に起因するオリゴマーの検出への影響を回避するために、これらの条件を、研究全体を通じて維持した。

20

【0063】

試料は、Protea PM-1000シリンジポンプ及びHamiltonの1mLシリンジを使用して10µL/分の流量で質量分析計に直接注入した。アミロイドペプチドのデータ取得は、Waters Synapt G2-S四重極飛行時間型質量分析計(Q-TOF MS)と進行波イオン移動度(Waters Corp., Milford, MA)を使用して実行した。データは、システム感度モードを使用して取得し、存在量の少ないオリゴマーの検出を可能にした。試料は室温で注入した。IMS MS研究は、Protea, Inc. (Morgantown, WV)で実施した。

30

【0064】

試料の調製

BioLegendの組換えヒトA42ペプチド1mg(純度99%、カタログ番号843801)を、200µLのFisher Optima LC/MSグレードの水(カタログ番号W6-1)中で再構成し、2分間激しくボルテックスしてペプチドを可溶化し、5mg/mLの溶液を作成した。次に、試料をインキュベーションの前に最終濃度22pmol/µLに希釈した。次に、試料混合物を室温で0、4、及び24時間インキュベートした。インキュベートした試料の取得が完了した後、Waters MassLynx v2.4スイートとDriftScope v2.7を使用して生データを分析し、ペプチドのドリフト時間を視覚化した。

40

【0065】

A42種の特徴付け

IMS MSを使用したA42種の特徴付けは、水中で22pmol/µLでの直接注入によって実行した。ペプチドは、ペプチドの天然状態の高次構造を維持するために水中で調製し、イオン移動度データの取得を実行して、天然状態のモノマー及びインキュベーション中に形成された可能性のある任意のオリゴマーの高次構造変化を検出及び特徴付けた。

【0066】

3-SPA IMS MS結合研究

A42ペプチドのデータ取得は、Waters Synapt G2-S四重極飛行時

50

間型質量分析計 (Q - T O F M S) と進行波イオン移動度 (W a t e r s C o r p . , M i l f o r d , M A) を使用して実行した。データは、システム感度モードを使用して取得し、存在量の少ないオリゴマーの検出を可能にした。上記のように、試料は室温で注入した。

【 0 0 6 7 】

1 m g の 3 - S P A を 1 m L の F i s h e r O p t i m a L C / M S グレードの水 (カタログ番号 W 6 - 1) 中に再構成して、完全に溶解するまで 2 分間激しくボルテックスした。次に、試料を希釈して 2 2 0 p m o l / μ L 、及び 2 2 , 0 0 0 p m o l / μ L の溶液を作成し、A 4 2 ペプチドとの結合実験のために 1 0 0 倍及び 1 , 0 0 0 倍モル過剰とした。

10

【 0 0 6 8 】

1 m g の組換えヒト A 4 2 ペプチドを、2 0 0 μ L の F i s h e r O p t i m a L C / M S グレードの水に再構成し、激しくボルテックスして、5 m g / m L 溶液に可溶化した。次に、インキュベーション前に試料をその最終濃度に希釈した。試料混合物を、室温で 0、4、及び 2 4 時間インキュベートした後、上記のように分析した。

S p r a g u e - D a w l e y (S D) ラットにおける 3 - S P A の薬物動態、経口吸収及び脳への曝露

【 0 0 6 9 】

3 - S P A の経口及び静脈内 (i v) 薬物動態は、それぞれ 3 0 m g / k g 及び 1 0 m g / k g の用量で雄性 S p r a g u e - D a w l e y の絶食ラットで評価した (n = 1 群あたり 3 匹) 。動物は標準的な施設に収容し、水と食物は実験に対して自由に与えた。3 - S P A を、生理食塩水に溶解し、強制経口投与及びボラスとして静脈内投与した。K 2 E D T A を含むチューブに投与した後、0 . 2 5、0 . 5、1、2、4、8、及び 2 4 時間後に各動物から連続血液試料 (各約 1 . 0 m L) を収集し、遠心分離によって血漿用に処理した。血漿試料は、生体分析まで - 8 0 で保存した。

20

【 0 0 7 0 】

動物の別の群は 3 0 m g / k g で経口投与され、脳及び C S F 中の 3 - S P A の生物分析のために、及び血漿濃度と比較した脳浸透を推定するために、終末の脳、C S F 及び血漿の試料を 1、2、6、及び 2 4 時間で収集した (各時点で 3 匹の動物) 。実生活研究は、A g i l u x L a b o r a t o r i e s (W o r c e s t e r , M A) で、G o o d L a b o r a t o r y P r a c t i c e に沿った品質基準に従って実施した。ラットの血漿、C S F、及び脳の生体分析は、L C - M S / M S を用いて N e x t c e a で行った。生物分析のためにラットの脳を処理する前に、プールされた血液を除去するために脳を灌流した。薬物動態データ分析は、W i n n o n l i n P r o f e s s i o n a l v 5 . 0 . 1 (P h a r s i g h t , M o u n t a i n V i e w , C A) を使用して実施した。

30

【 0 0 7 1 】

2 . 結果

薬物ナীব (未使用) の対象及びトラミプロセート治療された A D 患者の C S F 中の 3 - S P A の同定及び定量

40

【 0 0 7 2 】

3 - S P A は、L C - M S / M S によってヒト C S F で同定して、定量化した。試料は分析前に E D C 及び T F E A で誘導体化した。L C - M S / M S 遷移イオンは、誘導体化された 3 - S P A 参照標準のプロダクトイオンスペクトル、2 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) カルバモイル] エタン - 1 - スルホン酸に基づいてモニタリング用に選択した。3 - S P A の [M - H] - は、ヒト C S F で、m / z 2 3 4 . 1 で保持時間 1 . 5 5 分で検出した。2 つの L C - M S / M S 遷移イオンをモニタリングすることによって、酸の分子ピークと、M S - M S フラグメンテーションパターンを含む 2 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - カルバモイル] エタン - 1 - スルホン酸誘導体の分子ピークを一致させることにより、ヒト C S F 中の 3 - S P A を標準としての真正の試料と構造的

50

に一致させた。ヒトCSF中の3-スルホプロパン酸の遷移イオン及び保持時間は、真正の3-スルホプロパン酸参照標準と一致した。二酸の分子ピークの遷移イオン(234.1/80.9)を定量化のために選択した。LC-MS/MSアッセイのLLOQは、3-SPAに関して0.1ng/mLであった。ヒトCSF中の3-SPAの濃度を表1に示す。別の分析では、3-SPAの存在はまた、Bioreclamation, Westbury, NYから入手したヒトCSFの薬物未使用(ナイーブ)試料のLC-MS/MSによっても確認した(それぞれ、n=27及びn=88)。図2を参照のこと。

【表1】

表1-記憶障害のある薬物未使用(ナイーブ)の患者のヒトCSF中の3-SPAの濃度

記憶障害のある患者の記述統計	CSF中の3-SPA濃度 ng/ml (nM) 男女混合	CSF中の3-SPA濃度 ng/ml (nM) 男性	CSF中の3-SPA濃度 ng/ml (nM) 女性
n	64	27	37
年齢	68.6 ± 8.5 歳	69.0 ± 8.7 歳	68.1 ± 8.5 歳
臨床診断-n*	AD-14 ADに起因するMCI-20 MCI(他)-7 FTLD-18 その他-	AD-14 ADに起因するMCI-11 MCI(他)-2 FTLD-9 その他-1	AD-10 ADに起因するMCI-9 MCI(他)-5 FTLD-9 その他-4
MMSE 範囲	25.0 ± 3.2	25.4 ± 2.5	24.6 ± 3.7
平均 ± SD	1.8 ± 0.7 (11.7 ± 4.3)	1.9 ± 0.6 (12.3 ± 3.9)	1.7 ± 3.7 (11.0 ± 4.5)
中央値	1.7 (11.0)	1.7 (11.0)	1.6 (10.3)
最小-最大	0.64-4.27 (4.15-27.7)	0.85-2.8 (5.6-18.5)	0.64-4.27 (4.2-27.7)

*AD-アルツハイマー病、MCI-軽度認知障害、FTLD-前頭側頭葉変性症、その他-レビー小体型認知症、血管性認知症、混合性疾患

【0073】

ADを含む様々な認知障害疾患の患者における3-SPAのレベルは、4.15~27.7nM(0.64~4.27ng/ml)の範囲であった(表1)。AD患者のA₄₂モノマーのCSF濃度(0.04nM~0.1nM)に関連する場合(Bakan et al., ProDy: protein dynamics inferred from theory and experiments. Bioinformatics 2011; 27: 1575-7, Shaw et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Ann Neurol 2009; 65: 403-13, Pannee et al. Reference measurement procedure for CSF Aβ₁₋₄₂ and the CSF Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀ ratio - a cross-validation study against Amyloid PET. J. Neurochem 2016、及びLambert et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A₁₋₄₂ are potent central nervous system neurotoxins. PNAS. 1998; 95: 6448-53)、可溶性A₄₂モノマー

10

20

30

40

50

よりも約40～700倍過剰な3-SPAがあり、これは一部の患者で部分的なA抗オリゴマー凝集活性が発生する可能性のある範囲内にある(表3)。さらに、トラミプロセートの第3相試験からの患者のサブセットのCSFのレトロスペクティブ分析も、トラミプロセートの一次代謝物である3-SPAの存在について評価した。表2は、CSF中の3-SPA濃度の記述的な概要を示している。代謝物の濃度は、78週目のCSF試料が入手可能であった6人の患者で定量化した。3-SPAの平均CSF濃度は、147nM(範囲=114.3～235.8nM)であり、したがって、薬物未使用(ナীব)患者で観察されたレベルの12.6倍の増大に相当する。

【表2】

表2. 北米第3相トラミプロセート試験の第78週における3-SPAのCSF濃度 (ng/mL)

記述統計	トラミプロセートの150mg BID用量、 第3相NA研究の78週目 (nM)
n	6
平均±SD	22.3±7.9 ng/ml (147±51.3 nM)
中央値	19.3 ng/ml (127.5 nM)
最小-最大	17.3-35.7 ng/ml (114.3-235.8 nM)

【0074】

3-SPAの抗A42オリゴマー活性

A42の高い高次構造の可塑性に対処し、かつ3-SPAとの相互作用を特徴付けるために、進行波イオン移動度による四重極飛行時間型質量分析計(Q-TOFMS)を備えた、イオン移動度質量分析(IMS)を使用した。A高次構造空間の調節の結果として生じる効果は、オリゴマー形成の防止である。本発明者らは、図3及び図4に示されるように、3-SPAのこの抗A42オリゴマー効果の濃度依存性だけでなく時間依存性も発見した。A42に対する3-SPAの濃度過剰依存性の要約を表3に示す。A42よりも100倍対1,000倍モル過剰の3-SPAは、A42オリゴマー形成の阻害の異なる亜種プロファイルをもたらす。この活性はまた、トラミプロセートの同じ過剰依存性とも比較される。五量体を除くA42オリゴマーの形成のほぼ完全な防止が3-SPAで示されている。

【表3】

表3-100:1及び1,000:1の超過比率の化合物:タンパク質での3-SPA対トラミプロセートの抗Aβ42オリゴマー活性の比較

オリゴマー種	Aβ42のみ	トラミプロセート 100:1	3-SPA 100:1	トラミプロセート 1000:1	3-SPA 1000:1
二量体	Y	N	Y	N	N
三量体	Y	Y	Y	N	N
四量体	Y	Y	Y	N	N
五量体	Y	Y	Y	N	Y
六量体	Y	Y	Y	N	N
十量体	Y	N	N	N	N

Y=あり、オリゴマー種の存在。N=オリゴマー種の存在なし。

【0075】

機能的な最終結果、すなわちA42オリゴマー形成の阻害は、トラミプロセート及びその代謝物である3-SPAの両方で同じであるが、プロセスの高次構造ランドスケープは異なる。生理学的条件下でのジアニオンとしての3-SPAは、A42のアミノ酸側

鎖上のカチオンと相互作用する（図5）。これらは、Asp1、Lys16、Lys28、His13、14のプロトン化されたアミノ基である。同時に、A42の3-SPAジアニオン及びカルボキシレート基の反発力が働いている。イオン相互作用のこの相互関係は、A42モノマー種の重要な高次構造変化に寄与する。

【0076】

イオン移動度MSデータ及び分子動力学の両方とも（図3、4、7、8パネルA、及び8パネルB）は、A42モノマーと3-SPAとの多重リガンド結合相互作用を提示する。3-SPAは、トラミプロセートとは異なるイオン相互作用を介してA42と相互作用する。興味深いことに、異なるイオン結合パターンを採用しているが、同じ条件下で、IMS MS及び分子動力学からのデータは、両方の化合物からの定性的に同じ抗A42オリゴマーの結果を示している。トラミプロセートはインビトロで24時間後にA42オリゴマーの形成を完全に阻害することを示したが、3-SPAは、同じ時間スケールでの五量体の形成を阻害することを除いて、同じ結果を示した。ただし、詳細な時間経過の調査ではまた、オリゴマー阻害の時間依存性の経過も示されている。4時間後、3-SPAは、二量体、三量体、五量体を除いて、オリゴマーの形成を阻害する。24時間の持続的な曝露後、阻害されなかった唯一のオリゴマー種は、A42の五量体であった。これらのデータによって、トラミプロセートの最初の抗オリゴマー効果の後に、トラミプロセート代謝物3-SPAの2番目の抗オリゴマー効果が続くことが示唆されている。

10

【0077】

ラットにおける経口投与された3-SPAの薬物動態及び脳浸透

20

透明な溶液として生理食塩水に溶解し、それぞれ30mg/kg及び10mg/kgの用量レベルでラットに経口及び静脈内投与された、3-SPAの単回投与の血漿濃度を図9に示す。30mg/kgの3-SPAの単回経口投与後の1、2、6、及び24時間での脳、CSF及び対応する血漿のレベルを図10に示す。薬物動態パラメーターの計算には、平均PK曲線を使用した。ラットにおいて得られた3-SPAの薬物動態パラメーター、経口バイオアベイラビリティ、及び脳浸透を、表4～6に示す。

【表4】

表4－雄性SDラットにおける経口3-SPAの薬物動態パラメーター（n＝3）

経口PKパラメーター (30mg/kg)		
パラメーター	単位	値
Lambda_z	1/時	0.16
t1/2	時	4.40
Tmax	時	0.50
Cmax	ng/ml	8943
AUC 0-t	ng/ml*時	18894
AUC 0-inf_obs	ng/ml*時	19061

30

40

50

【表 5】

表 5 - 雄性SDラットにおける i v 3 - S P A の薬物動態パラメーター (n = 3)

IV PK パラメーター (10mg/kg)		
パラメーター	単位	値
t1/2	時	10.99
Tmax	時	0.08
Cmax	ng/ml	7484
C0	ng/ml	13599
AUC 0-t	ng/ml*時	3407
AUC 0-inf_obs	ng/ml*時	3638
Vz_obs	L/kg	43.6
Cl_obs	L/kg/時	2.7
Vss_obs	L/kg	12.9
経口バイオ アベイラビリティ	%	約 100

10

【表 6】

表 6 - 雄性SDラットにおける経口 3 - S P A (3 0 m g / k g) の脳への浸透

PK パラメーター	単位	血漿	脳	CSF
t1/2	時	3.03	64.07	3.56
Cmax	ng/ml	5714.6	649.8	159.2
AUC 0-t	ng/ml*時	30001.7	7586.5	463.6
AUC 0-inf_obs	ng/ml*時	30099.2	33224.4	726.2
脳/血漿 (AUC%)			25.3%	
CSF/脳 AUC%				6.1%

20

30

【 0 0 7 8 】

3 . 考察

【 0 0 7 9 】

本発明者らの研究から、薬物未使用 (ナイーブ) の対象のヒト脳脊髄液 (C S F) に 3 - S P A が存在することを発見した。例えば、図 2 を参照のこと。また、上で例示したように (例えば、表 1 を参照のこと) 、認知障害のある 6 4 人のナイーブ患者の C S F に 3 - S P A が存在することを確認した。研究からの平均 3 - S P A 濃度は 11.7 ± 4.3 nM であった。また、3 - S P A が時間と濃度の両方に依存する方法で抗 A 4 2 オリゴマー効果を誘発することも本発明者らによって示された。上記の「3 - S P A の抗 A 4 2 オリゴマー活性」のセクションを参照のこと。本発明者らは、さらに、3 - S P A が 1 0 0 % の経口バイオアベイラビリティ及び 2 5 % の脳浸透を示すことを示しており、これによって 3 - S P A が十分に吸収され、血液脳関門を通過することが示されている。表 4 ~ 6 を参照のこと。まとめると、これらのデータによって、A L Z - 8 0 1 またはトラミプロセートの経口投与後のヒトの脳におけるより高い C S F 濃度が、代謝物 3 - S P A の C N S への浸透に起因することが示唆される。

40

【 0 0 8 0 】

本発明者らは、また、C S F 中の 3 - S P A の濃度と認知障害の重症度との間の逆相関も確認した。例えば、A D の重症度が低下するにつれて、C S F 中により高濃度の 3 - S P A が見られた。図 6 を参照のこと。対照的に、A D の重症度が増すにつれて、C S F 中に低濃度の 3 - S P A が見られた。図 6 を参照のこと。このデータによって、脳内の 3 -

50

S P Aのレベルが、疾患の進行の可能性を減らすか、または発症を遅らせるのに重要な役割を果たすことが示唆されている。十分なレベルの3 - S P Aを維持すること、またはより低いレベルの3 - S P Aを増大させることは、部分的には、A Z L - 8 0 1、トラミプロセート、他のトラミプロセート前駆体（式Iのものなど）、または3 - S P Aを含む薬学的組成物で処理することによって達成され得る。このように、本明細書に記載されるこの治療アプローチは、アミロイドベータオリゴマーの神経毒性を軽減する新規な手段を提供し、かつADなどの認知障害を治療するための臨床上有意義な結果を提供した。

【 0 0 8 1 】

本発明の多数の実施形態を説明してきたが、本発明者らの基本例は、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するために変更されてもよいことが明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として表されている特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解されよう。

10

【 0 0 8 2 】

本出願を通じて引用され得る全ての参照文献（参考文献、発行済み特許、公開特許出願及び同時係属特許出願を含む）の内容は、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。特に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、当業者に共通して知られた意味と一致する。

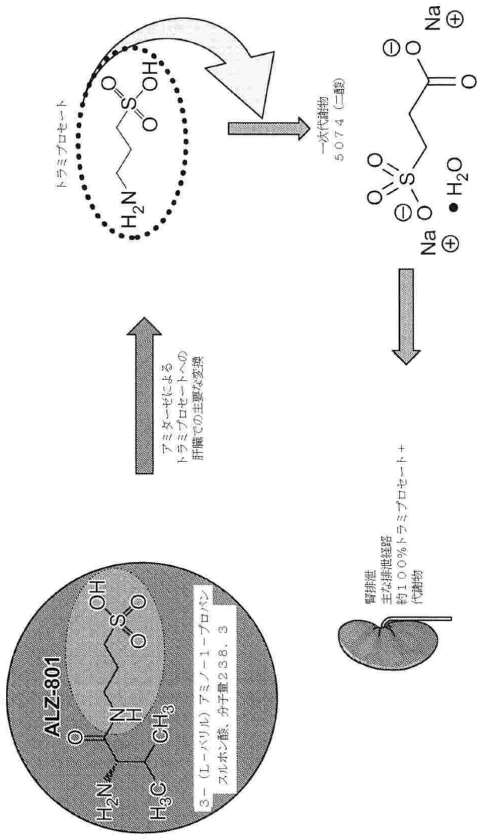
20

30

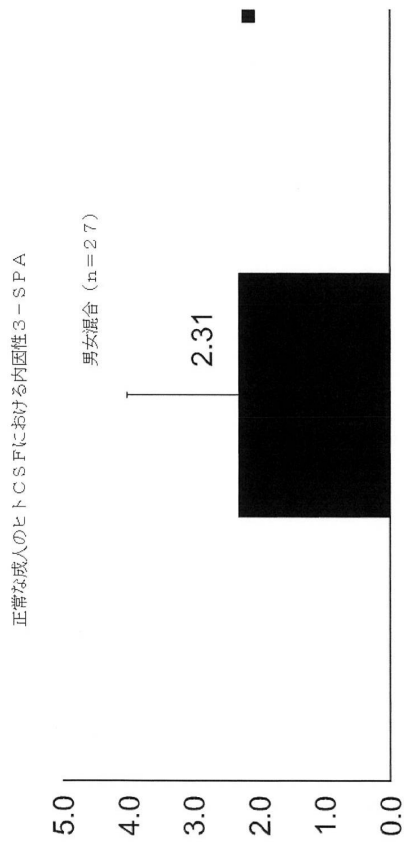
40

50

【図面】
【図 1】



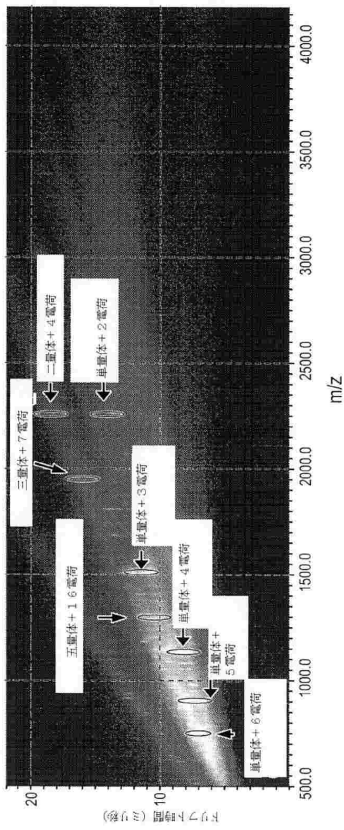
【図 2】



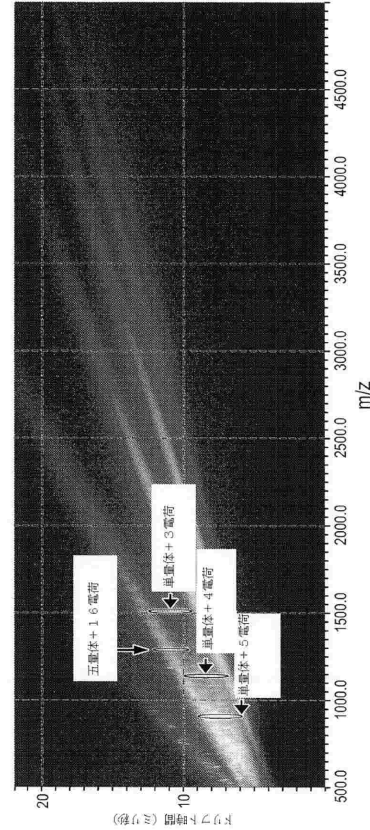
10

20

【図 3】



【図 4】

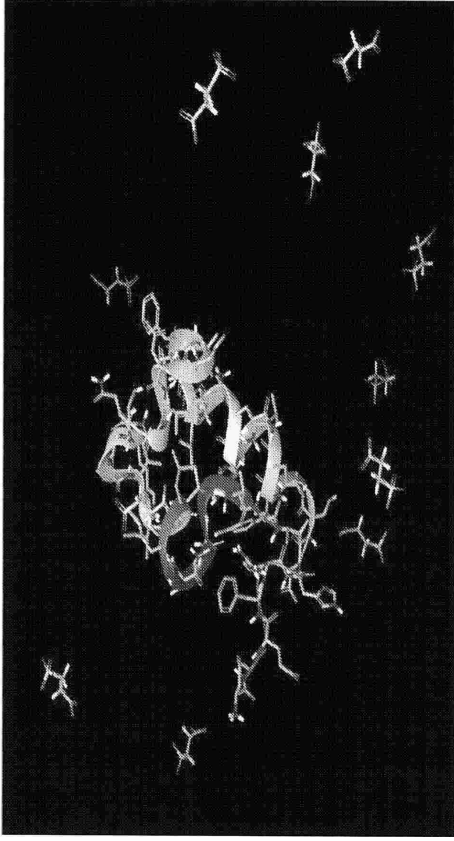


30

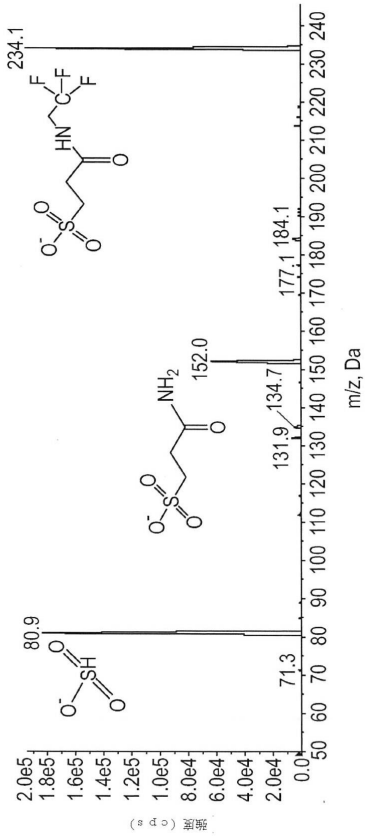
40

50

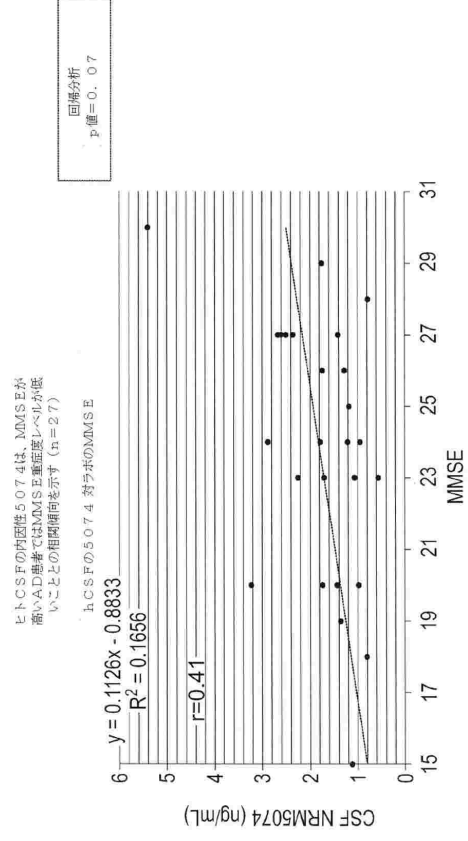
【 図 5 】



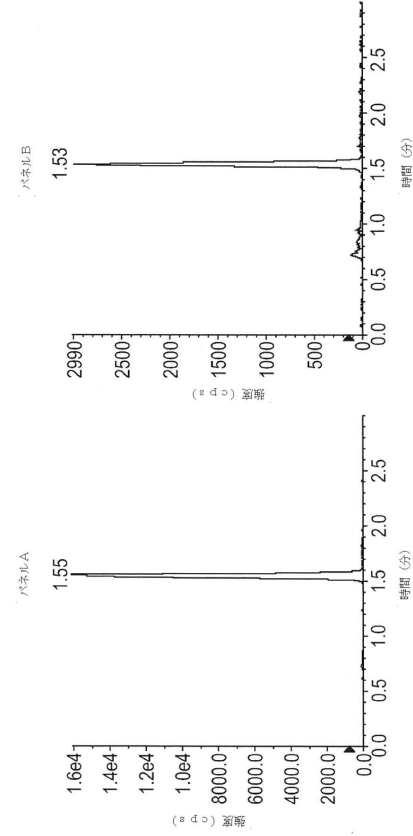
【 図 7 】



【 図 6 】

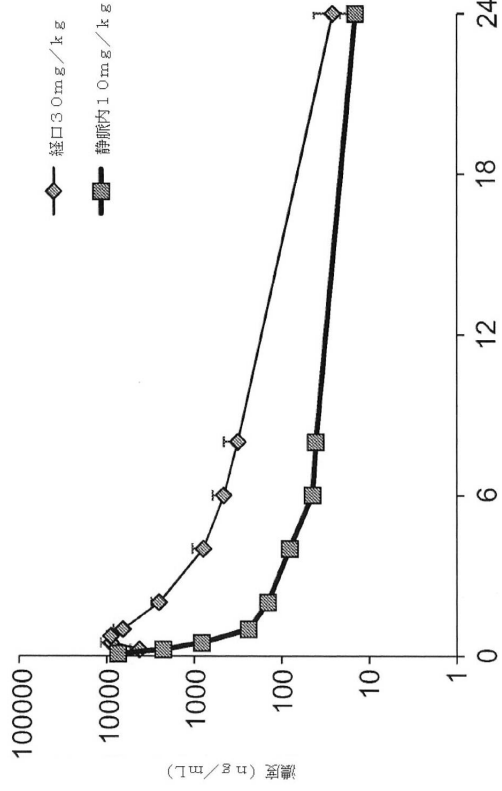


【 図 8 】



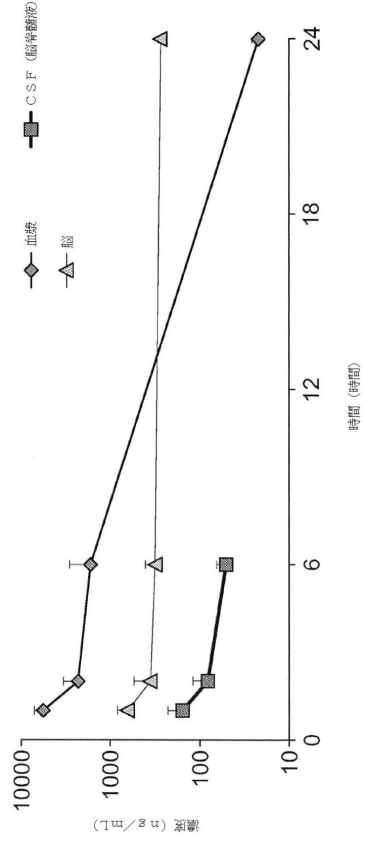
【 図 9 】

雄性SDラットにおける3-SPAの経口及び
静脈内の薬物動態 (n=3)



【 図 10 】

雄性SDラットにおける単回経口投与3-SPA
A 3.0mg/kgの3つのコンパートメント
(脳、CSF及び血液) 時間的薬物動態



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 701, フレミングハム, スピーン・ストリート 111, 스위트 306
- (72)発明者 コシス, ペトル
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01701, フレミングハム, スピーン・ストリート 111, 스위트 306
- (72)発明者 トラル, マーティン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01701, フレミングハム, スピーン・ストリート 111, 스위트 306
- (72)発明者 フランズライチ, ニール・ウィリアム
アメリカ合衆国フロリダ州33143, コーラル・ゲーブルズ, タヒチ・ビーチ・アイランド・ロード 10
- 審査官 榎本 佳予子
- (56)参考文献 国際公開第2017/044840 (WO, A1)
特表2017-511377 (JP, A)
The Journal of Prevention of Alzheimer ' s Disease , 2017年 , Vol.4, No.3 , p.149-156
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)
A61K 31/00 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/69
CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)