

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年8月15日(2018.8.15)

【特許番号】特許第6360552号(P6360552)

【登録日】平成30年6月29日(2018.6.29)

【特許公報発行日】平成30年7月18日(2018.7.18)

【年通号数】特許・実用新案公報2018-027

【出願番号】特願2016-511726(P2016-511726)

【訂正要旨】特許権者中、ザ ユナイテッド ステイツ ガバメント アズ レプリゼン
テッド バイ ザ デパートメント オブ ベテランズ アフェアーズの住所の誤載によ
り下記のとおり全文を訂正する。

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/192

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 25/28

【記】別紙のとおり

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6360552号
(P6360552)

(45) 発行日 平成30年7月18日 (2018. 7. 18)

(24) 登録日 平成30年6月29日 (2018. 6. 29)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/192 (2006. 01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 P 25/02 (2006. 01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28

請求項の数 28 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2016-511726 (P2016-511726)	(73) 特許権者	513239243
(86) (22) 出願日	平成26年2月5日 (2014. 2. 5)		オレゴン ヘルス アンド サイエンス
(65) 公表番号	特表2016-517884 (P2016-517884A)		ユニバーシティー
(43) 公表日	平成28年6月20日 (2016. 6. 20)		アメリカ合衆国 オレゴン 97239,
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/014943		ポートランド, エスダブリュー パン
(87) 国際公開番号	W02014/178931		クロフト ストリート 0690
(87) 国際公開日	平成26年11月6日 (2014. 11. 6)	(73) 特許権者	513171172
審査請求日	平成29年2月2日 (2017. 2. 2)		ザ ユナイテッド ステイツ ガバメント
(31) 優先権主張番号	61/819, 467		アズ レプリゼンテッド バイ ザ
(32) 優先日	平成25年5月3日 (2013. 5. 3)		パートメント オブ ベテランズ アフェ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アーズ
(31) 優先権主張番号	PCT/US2013/0053640		アメリカ合衆国 ワシントン ディーシー
(32) 優先日	平成25年8月5日 (2013. 8. 5)		20420, バーモント アベニュー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		エヌ. ダブリュー. 810

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 髄鞘形成疾患の処置におけるソベチロム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがある対象を処置するための、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記疾患または状態が、X連鎖副腎白質ジストロフィー (X - A L D) ではない、組成物。

【請求項 2】

ニューロンの脱髄の抑制を必要とする患者におけるニューロンの脱髄を抑制するための、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記患者が、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがあり、前記ニューロンが前記組成物と接触させられ、前記疾患または状態が、X - A L Dではない、組成物。

【請求項 3】

ニューロンの髄鞘形成の促進を必要とする患者におけるニューロンの髄鞘形成を促進するための、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記患者が、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがあり、前記ニューロンが前記組成物と接触させられ、前記疾患または状態が、X - A L Dではない、組成物。

【請求項 4】

前記疾患または状態が、多発性硬化症、白質脳症、特発性炎症性脱髄性疾患、またはア

ルツハイマー病である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記多発性硬化症が、再発寛解型多発性硬化症、原発性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、または進行性再発型多発性硬化症である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記疾患または状態が、橋中心髄鞘崩壊症、急性散在型脳脊髄炎、バロー同心円硬化症、マールブルグ多発性硬化症、隆起型多発性硬化症、びまん性脱髄性硬化症、急性出血性白質脳炎、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、レーバー遺伝性視神経障害、多巣型運動神経障害、異常タンパク性脱髄性多発神経障害、熱帯性瘧疾不全対麻痺、ギラン・バレー症候群、乳児レフサム病、成人レフサム病 1 型、成人レフサム病 2 型、ツェルウェーガー症候群、異染性白質ジストロフィー、クラッペ病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、カナヴァン病、アレキサンダー病、腓骨筋委縮症、脳腱黄色腫症、ピンスワンガー病、白質消失を伴う白質脳症、中毒性白質脳症、ファンデルナップ病、進行性多巣型白質脳症、マルキアファーク・ビニヤミ病、または横断性脊髄炎である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 7】

前記ギラン・バレー症候群が、急性炎症性脱髄性多発神経障害である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記慢性炎症性脱髄性多発神経障害が、多巣型後天性脱髄性感覚運動神経障害である、請求項 6 に記載の組成物。

20

【請求項 9】

前記慢性炎症性脱髄性多発神経障害が、HIV 感染によって誘導される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記疾患または状態が、白質ジストロフィーである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記疾患または状態が、慢性軸索神経障害である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 12】

前記疾患または状態が、脳室内出血、新生児低酸素症、または急性低酸素性呼吸不全に起因する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記疾患または状態が、脳性麻痺である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、前記疾患または状態の少なくとも 1 つの症状を予防または緩和することを特徴とする、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記症状が、括約筋調節の不足、勃起不全、対不全麻痺、運動失調、副腎皮質不全、進行性神経障害、感覚異常、構音障害、嚥下障害、クローヌス、またはこれらの任意の組合せである、請求項 14 に記載の組成物。

40

【請求項 16】

前記組成物が、中枢神経系のミエリン、末梢神経系のミエリン、副腎皮質、もしくは精巢ライディッヒ細胞、またはこれらの任意の組合せに対する損傷を予防または緩和することを特徴とする、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物が、経口投与、非経口投与、または局所投与されることを特徴とする、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 1 8】

前記組成物が、経口投与されることを特徴とする、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記組成物が、経腸投与されることを特徴とする、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記組成物が、頬側投与、舌下投与、口唇下投与、または吸入により投与されることを特徴とする、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物が、舌下投与されることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記組成物が、非経口投与されることを特徴とする、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物が、動脈内投与、静脈内投与、脳室内投与、筋肉内投与、皮下投与、脊髄内投与、眼窩内投与、または頭蓋内投与されることを特徴とする、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記組成物が、1 日につき約 $1 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ のソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記組成物が、1 日につき約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $100 \mu\text{g}$ のソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の用量で投与されることを特徴とする、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記疾患または状態が、多発性硬化症ではない、請求項 1 から 4、6、および 1 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記疾患または状態が、脳性麻痺ではない、請求項 1 から 4、6、および 1 3 から 2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

多発性硬化症を有するか、またはそれを発症するリスクがある患者を処置するための組成物であって、前記組成物が、 $1 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ のソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の用量で投与されることを特徴とする、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年8月5日に提出された国際出願 PCT/US2013/053640 号の利益を請求し、および2013年5月3日に提出された米国仮出願第 61/819,467 号の利益を請求し、これらの各開示は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

分野

本開示は、脱髄、不十分な髄鞘形成または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態の処置のための方法に関する。本開示は、さらにこのような疾患および状態の処置のためのソベチロムの使用に関する。

【0003】

政府支援の承認

本発明は、米国国立衛生研究所により授与された助成金番号 DK - 52798 の下で政府による支援によりなされた。政府は、本発明における特定の権利を有する。

【0004】

10

20

30

40

50

共同研究契約の当事者

本出願に記載される発明は、共同研究契約の範囲内で行われた活動の結果として、オレゴンヘルスアンドサイエンスユニバーシティーおよびザユナイテッドステイツガバメントアズレプリゼンテッドバイザデパートメントオブベテランズアフェアーズによってなされた。

【背景技術】

【0005】

オリゴデンドロサイト(OL)は、中枢神経系(CNS)で発生し、ミエリンを維持する。発達中に、オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)はOLに分化し、この分化ステップは、甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン(T3)に依存する。脱髄後に、髄鞘再生は、転写因子、例えばクッペル様因子9(Klf9)に依存する、OPCからOLへのT3依存性分化が関与する可能性がある。脱髄性疾患の現に利用可能な処置は、その有効性に関して限界がある。一部の脱髄性疾患に関して、利用可能な処置法は知られていない。したがって、毒性副作用を伴うことなく髄鞘再生を促進することができる治療剤は、満たされていない医学的必要性を代表する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、甲状腺中毒症を引き起こすことなく、脱髄を低減し、かつ髄鞘形成を促進することができる、CNSに有効で心毒性のない薬物(ソベチロム)の使用を特徴とする。ソベチロムおよびその薬学的に許容される塩は、多発性硬化症(MS)などの障害、および脱髄、不十分な髄鞘形成または髄鞘の発達不足に関連するその他の疾患または状態において、脱髄を予防および元に戻すための実行可能な処置を提供する。

【0007】

本明細書では、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する神経変性疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがある対象を処置する方法が記載される。この方法は、治療有効量のソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の投与を含む。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

X連鎖副腎白質ジストロフィーを有するか、またはそれを発症するリスクがある対象を処置する方法であって、前記対象に治療有効量のソベチロム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方法。

(項目2)

脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがある対象を処置する方法であって、前記対象に治療有効量のソベチロム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方法。

(項目3)

ニューロンの脱髄の抑制を必要とする患者におけるニューロンの脱髄を抑制する方法であって、前記ニューロンをソベチロムまたはその薬学的に許容される塩と接触させることを含み、前記患者が、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがある、方法。

(項目4)

ニューロンの髄鞘形成の促進を必要とする患者におけるニューロンの髄鞘形成を促進する方法であって、前記ニューロンをソベチロムまたはその薬学的に許容される塩と接触させることを含み、前記患者が、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがある、方法。

(項目5)

前記疾患または状態が、多発性硬化症、白質ジストロフィー、白質脳症、特発性炎症性脱髄性疾患、またはアルツハイマー病である、項目2から4のいずれか一項に記載の方法

10

20

30

40

50

。

(項目 6)

前記多発性硬化症が、再発寛解型多発性硬化症、原発性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、または進行性再発型多発性硬化症である、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記疾患または状態が、橋中心髄鞘崩壊症、急性散在型脳脊髄炎、バロー同心円硬化症、マールブルグ多発性硬化症、隆起型多発性硬化症、びまん性脱髄性硬化症、急性出血性白質脳炎、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、レーバー遺伝性視神経障害、多巣型運動神経障害、異常タンパク性脱髄性多発神経障害、熱帯性瘧疾不全対麻痺、ギラン・バレー症候群、乳児レフサム病、成人レフサム病 1 型、成人レフサム病 2 型、ツェルウェーガー症候群、X 連鎖副腎白質ジストロフィー (X - A L D)、異染性白質ジストロフィー、クラッペ病、ペリツェウス・メルツパッヘル病、カナヴァン病、アレキサンダー病、腓骨筋委縮症、脳腱黄色腫症、ピンスワンガー病、白質消失を伴う白質脳症、中毒性白質脳症、ファンデルナップ病、進行性多巣型白質脳症、マルキアファーク・ビニヤミ病、または横断性脊髄炎である、項目 2 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 8)

前記ギラン・バレー症候群が、急性炎症性脱髄性多発神経障害である、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記慢性炎症性脱髄性多発神経障害が、多巣型後天性脱髄性感覚運動神経障害である、項目 7 に記載の方法。

20

(項目 10)

前記慢性炎症性脱髄性多発神経障害が、H I V 感染によって誘導される、項目 7 に記載の方法。

(項目 11)

前記 X 連鎖副腎白質ジストロフィーが、副腎脊髄神経障害である、項目 7 に記載の方法

。

(項目 12)

前記 X 連鎖副腎白質ジストロフィーが、アジソン病である、項目 7 に記載の方法。

(項目 13)

前記疾患または状態が、慢性軸索神経障害である、項目 2 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 14)

前記疾患または状態が、脳室内出血、新生児低酸素症、または急性低酸素性呼吸不全に起因する、項目 2 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記疾患または状態が、脳性麻痺である、項目 2 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の投与が、前記疾患または状態の少なくとも 1 つの症状を予防または緩和する、項目 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 17)

前記症状が、括約筋調節の不足、勃起不全、対不全麻痺、運動失調、副腎皮質不全、進行性神経障害、感覚異常、構音障害、嚥下障害、クローヌス、またはこれらの任意の組合せである、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の投与が、中枢神経系のミエリン、末梢神経系のミエリン、副腎皮質、精巣ライディッヒ細胞、またはこれらの任意の組合せに対する損傷を予防または緩和する、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、経口投与、非経口投与、または局

50

所投与される、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、経口投与される、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、経腸投与される、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、頬側投与、舌下投与、口唇下投与、または吸入により投与される、項目 20 に記載の方法。

10

(項目 23)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、舌下投与される、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、非経口投与される、項目 19 に記載の方法。

(項目 25)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、動脈内投与、静脈内投与、脳室内投与、筋肉内投与、皮下投与、脊髄内投与、眼窩内投与、または頭蓋内投与される、項目 24 に記載の方法。

20

(項目 26)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、1 日につき約 $1 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ の用量で投与される、項目 1 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

前記ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩が、1 日につき約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $100 \mu\text{g}$ の用量で投与される、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記疾患または状態が、X - A L D ではない、項目 2 から 5、7、および 16 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記疾患または状態が、多発性硬化症ではない、項目 2 から 5、7、および 16 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 30)

前記疾患または状態が、脳性麻痺ではない、項目 2 から 5、7、および 16 から 29 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 31)

多発性硬化症を有するか、またはそれを発症するリスクがある患者を処置する方法であって、前記患者に $1 \text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ のソベチロム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方法。

【0008】

本発明の前記およびその他の目的、特徴および利点は、添付の図面を参照して行われる以下の詳細な説明からより明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図 1】ソベチロムは、リゾレシチン注射後のマウスの脳梁における脱髄を低減した。上段：B l a c k G o l d (登録商標) 染色はミエリン線維に特異的であり、クレシルバイオレットが対比染色として使用される。マウスには、脳梁における $2 \mu\text{L}$ の P B S または 2 % リゾレシチンの定位的注射を施した。白色矢印は注射針の通路を示し、黒線四角は病変部位を示す。四角で囲んだ病変部位の拡大画像を右側に示す。下段： $30 \mu\text{m}$ の脳切片を、F l u o r o M y e l i n (商標)、抗 P D G F R - および D A P I で染色した。

40

50

甲状腺機能低下症が飲料水処置で誘導され、甲状腺機能低下マウスおよび対照マウスの両方ともビヒクル注射を施した。リゾレシチンの定位的注射の7日前に開始して、毎日の i . p . 注射により T 3 (0 . 4 m g / k g) およびソベチロム (1 m g / k g) を投与した。2 % リゾレシチンの定位的注射の8日後に、マウスを安楽死させ、脳を回収し、組織学的分析のために処理した。

【 0 0 1 0 】

【図2】ソベチロムが E A E を有するマウスにおける脱髄を低減する図である。ドットプロットは、ソベチロムおよびビヒクルでの処置の 1 1 日後の C 5 7 B L / 6 マウスの腹外側白質における損傷の平均面積百分率を示す。E A E は、M O G 3 5 - 5 5 ペプチドを用いて雌性マウスに誘導された。免疫化後の 1 7 日目に、マウスを、それらの E A E スコアに基づいて無作為化し、ソベチロム (n = 8) またはビヒクル (n = 8) の毎日の i . p . 注射を開始した。処置の 1 1 日後に、マウスを安楽死させ、組織学的評価のために脊髄を準備した。ビヒクルで処置されたマウスに関する腹外側脱髄の平均百分率は、1 7 . 2 5 (S D ± 7 . 0 9) であり、ソベチロムでは 9 . 1 1 (S D ± 4 . 9 6) であった (p < 0 . 0 1) 。

【 0 0 1 1 】

【図3 - 1】ソベチロムは脱髄および軸索喪失を予防する。それぞれ腰部および胸部 E A E の腹側脊髄からの代表的な B l a c k g o l d I I (図3 A ~ 3 B) およびトルイジンブルー (図3 B ~ 3 C) 画像。ソベチロム処置 (図3 A および 3 C) およびビヒクル (図3 B および 3 D) 。脱髄は、ビヒクルで処置されたマウスで明瞭に視認できるが、ソベチロムで処置されたマウスでは視認できない。矢印は不安定なミエリンを示し、矢じりは変性している軸索を示す。スケールバー = 2 0 ミクロン。

【図3 - 2】ソベチロムは脱髄および軸索喪失を予防する。それぞれ腰部および胸部 E A E の腹側脊髄からの代表的な B l a c k g o l d I I (図3 A ~ 3 B) およびトルイジンブルー (図3 B ~ 3 C) 画像。ソベチロム処置 (図3 A および 3 C) およびビヒクル (図3 B および 3 D) 。脱髄は、ビヒクルで処置されたマウスで明瞭に視認できるが、ソベチロムで処置されたマウスでは視認できない。矢印は不安定なミエリンを示し、矢じりは変性している軸索を示す。スケールバー = 2 0 ミクロン。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 2 】

I . 省略形

A D E M 急性散在型脳脊髄炎
A I D P 急性炎症性脱髄性多発神経障害
C I D P 慢性炎症性脱髄性多発神経障害
C N S 中枢神経系
E A E 実験的自己免疫性脳炎
I I D D 特発性炎症性脱髄性疾患
i . p . 腹腔内
M O G ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質
M S 多発性硬化症
N M O 視神経脊髄炎
O L オリゴデンドロサイト
O P C オリゴデンドロサイト前駆細胞
P M L 進行性多巣型白質脳症
T 3 トリヨードサイロニン
X - A L D X 連鎖副腎白質ジストロフィー

【 0 0 1 3 】

I I . 用語および方法

特記しない限り、技術用語は、慣習的使用法に従って使用される。分子生物学における一般的用語の定義は、Benjamin Lewin、Genes V、Oxford University Press発行、1

10

20

30

40

50

994年(ISBN 0-19-854287-9); Kendrewら(編)、The Encyclopedia of Molecular Biology、Blackwell Science Ltd.発行、1994年(ISBN 0-632-02182-9); および Robert A. Meyers(編)、Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference、VCH Publishers, Inc.発行、1995年(ISBN 1-56081-569-8)中に見出すことができる。

【0014】

本開示の種々の実施形態の概観を容易にするため、以下の特定の用語を説明する：

【0015】

急性散在型脳脊髄炎(ADEM)：中枢神経系の免疫媒介性脱髄性疾患。ADEMは、通常、ウイルス感染の後に起こるが、ワクチン接種後に、または細菌もしくは寄生虫感染の後に現れることもある。一部の事例で、ADEMは、自発的に発症する。該疾患は、多発性硬化症と同様、自己免疫性脱髄を伴い、したがって、多発性硬化症の境界型疾患(borderline disease)と考えられる。ADEMは、脳および脊髄において、とりわけ白質において多発性炎症性病変をもたらす。病変は、皮質下および中央白質、ならびに両方の大脳半球の皮質灰白質-白質連結部、小脳、脳幹、および脊髄中に典型的には見出されるが、脳室周囲白質および皮質の灰白質、視床、および大脳基底核も含まれることがある。患者が1種を超える脱髄性エピソードを患う場合、疾患は、再発性散在型脳脊髄炎または多相性散在型脳脊髄炎と呼ばれる。

10

【0016】

急性出血性白質脳炎(AHLまたはAHLE)：超急性および致死적인になることが多い形態のADEM。この疾患は、急性壊死性脳症(ANE)、急性出血性脳脊髄炎(AHEM)、急性壊死性出血性白質脳炎(ANHLE)、ウェストン・ハースト症候群、またはハースト病としても知られている。

20

【0017】

投与：対象に治療剤(例えば、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩)などの薬剤を任意の効果的な経路で提供または与えること。例示的な投与経路は、後に記載される。

【0018】

成人レフサム病：細胞および組織中でのフィタン酸の過剰蓄積と関連する常染色体劣性神経疾患。成人レフサム病は、成人レフサム病亜型1および成人レフサム病亜型2に分けられる。レフサム病を有する個体は、神経損傷、小脳変性、および末梢神経障害を呈示する。発症は、小児期/青年期に最も一般的であり、停滞または寛解の経過の期間が存在するが、進行性の経過を伴う。症状としては、また、運動失調、鱗状皮膚(魚鱗癬)、難聴、および白内障および夜盲症をはじめとする眼の問題が挙げられる。

30

【0019】

アレキサンダー病：極めて稀な先天性脱髄性疾患。該疾患は、主として乳児および小児を冒し、発達遅延および身体的特徴の変化を引き起こす。アレキサンダー病は、白質ジストロフィーの1つである。

【0020】

アルツハイマー病：認知症の最も一般的な形態。アルツハイマー病の症状としては、記憶喪失、錯乱、易怒性、攻撃性、気分動揺、および言語に伴う問題が挙げられる。この疾患は、大脳皮質および特定の皮質下領域におけるニューロンおよびシナプスの喪失によって特徴付けられる。その喪失は、側頭葉ならびに前頭皮質および帯状回の一部における変性をはじめとする、冒された領域の著しい委縮をもたらす。アミロイド斑および神経原線維変化は、顕微鏡によって、この疾患に罹患した者の脳において視認できる。アルツハイマー病の原因は未知であるが、該疾患が脳における加齢性ミエリン崩壊によって引き起こされることを含めて、いくつかの仮説が存在する。

40

【0021】

バロー同心円硬化症：標準的な多発性硬化症に類似するが、脱髄された組織が同心円層を形成するという特殊性を伴う脱髄性疾患。この疾患を有する患者は、生存し、かつ/ま

50

たは自然寛解を有することがある。典型的には、臨床経過は主に進行性であるが、再発 - 寛解性の経過も報告されている。

【 0 0 2 2 】

カナヴァン病：脳の神経細胞に進行性損傷を引き起こす常染色体劣性変性障害。カナヴァン病は、白質ジストロフィーであり、乳児期の最も一般的な大脳変性疾患の1つである。この疾患は、カナヴァン・ヴァン・ボガエール・ベルトラン病、アスパルトアシラーゼ欠乏およびアミノアシラーゼ2欠乏とも呼ばれる。

【 0 0 2 3 】

橋中心髄鞘崩壊症（CPM）：脳幹、より正確には脳橋と称される区域における神経細胞の髄鞘の重篤な損傷によって引き起こされる神経疾患。最も一般的な原因は、低い血中ナトリウムレベル（低ナトリウム血症）の急速矯正（rapid correction）である。この障害でしばしば観察される症状は、突然の不全対麻痺または四肢不全麻痺、嚥下障害、構音障害、複視、および意識消失である。患者は、認知機能は無傷であるが、眼の瞬きを除くすべての筋肉が麻痺する閉じ込め症候群を経験することがある。

【 0 0 2 4 】

脳性麻痺：身体障害を引き起こす永続的で非進行性の運動障害の一群に対して使用される用語。脳性麻痺は、発達中の脳の運動制御中枢に対する損傷によって引き起こされ、妊娠中、分娩中、または出生後から約3歳までの間に発生することがある。脳性麻痺を有する患者は、髄鞘に対する損傷を提示する。

【 0 0 2 5 】

脳腱黄色腫症：脳およびその他の組織中でのある形態のコレステロール（コレステロール）の堆積に関連し、血漿中コレステロールレベルは上昇しているが、全コレステロールレベルは正常である遺伝性障害。それは、思春期後に始まる進行性小脳性運動失調によって、および若年性白内障、若年もしくは乳児に発症する慢性下痢、小児期の神経欠損、および腱性もしくは結節性黄色腫によって特徴付けられる。この障害は、常染色体劣性型の黄色腫症である。それは、白質ジストロフィーと呼ばれる一群の遺伝性障害に含まれる。

【 0 0 2 6 】

慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIDP）：末梢神経系の後天性免疫媒介性炎症性障害。該障害は、時には、慢性再発性多発神経障害（CRP）または慢性炎症性脱髄性多発神経根筋障害（それは神経根を巻き込むので）と呼ばれる。CIDPは、ギラン・バレー症候群に密接に関連し、それは、その急性疾患の慢性対応型と考えられる。その症状は、また、進行性炎症性神経障害に類似している。CIDPの非対称変種は、ルイス・サムナー症候群として知られている。該疾患の病理学的な顕著な特徴は、髄鞘の消失である。

【 0 0 2 7 】

脱髄性疾患：ミエリンが損傷を受けるか消失する、または髄鞘の成長もしくは発達が障害される、神経系の任意の疾患を包含する。脱髄は、冒された神経中でのシグナル伝導を妨げ、感覚、運動、認識、または神経が関与するその他の機能の障害を引き起こす。脱髄性疾患は、いくつかの異なる原因を有し、遺伝性または後天性であり得る。一部の事例で、脱髄性疾患は、感染性病原体、自己免疫反応、有毒薬剤、または外傷によって引き起こされる。他の事例で、脱髄性疾患の原因は、未知（特発性）であるか、因子の組合せから生じる。

【 0 0 2 8 】

デビック症候群：人間の免疫系が視神経および脊髄を攻撃し、視神経（視神経炎）および脊髄（脊髄炎）の炎症をもたらす、自己免疫性炎症性障害。脊髄の病変は、下肢または腕における様々な度合の脱力または麻痺、感覚の消失、ならびに/あるいは膀胱および腸の機能不全をもたらす。炎症は脳を冒すこともあるが、病変は、MSで観察されるものと異なる。デビック病は、身体の免疫系が神経細胞を取り囲むミエリンを攻撃することにおいてMSに類似している。標準的なMSと異なり、攻撃は、免疫系のT細胞ではなく、むしろNMO-IgGと呼ばれる抗体によって媒介されると考えられる。これらの抗体は、細胞膜を横断する水の輸送のためのチャンネルとして作用する、アストロサイトの細胞膜の

10

20

30

40

50

アクアポリン4と呼ばれるタンパク質を標的にする。デビック症候群は、また、デビック病または視神経脊髄炎(NMO)として知られている。

【0029】

びまん性脱髄性硬化症(Diffuse myelinoclastic sclerosis)：臨床的には偽腫瘍性脱髄病変として現れる稀な神経変性疾患。それは、通常、小児期に始まり、5～14歳の子供を冒すが、成人での事例もあり得る。この疾患は、MSの境界型形態の1つと考えられ、時にはシルダー病と呼ばれる。

【0030】

脳脊髄炎：脳および脊髄の炎症

【0031】

実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)：MSの動物モデル(例えば、Goldら、Brain、129巻、1953～1971頁、2006年参照)。EAE動物は、中枢神経系の至る所に散在した組織傷害の特徴的なプラークを示す。プラークは、リンパ球、形質細胞、およびマクロファージによる神経組織の浸潤を示し、その浸潤は、脳および脊髄で神経細胞の軸索を取り囲む髄鞘の破壊を引き起こす。一部の事例で、EAEは、ミエリンまたはミエリンの種々の構成成分のいずれかでの、マウス、ラット、モルモット、または非ヒト霊長類などの感受性動物の免疫化によって誘導される。例えば、EAEは、髄鞘の要素、例えば、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質、またはミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)での免疫化によって誘導され得る。EAEは、自己免疫性CNS組織傷害の機構を研究するための、およびMSのための潜在的療法を試験するための有用で広範に認められたモデルである。EAEは、また、ドナー動物において同様の方式で誘導されるが、ドナー動物のリンパ節から回収された活性化T細胞のナイーブレシピエント動物への移行を含む「受動EAE」を包含する。

【0032】

ギラン・バレー症候群：急性多発神経障害、末梢神経系を冒す障害。足および手で始まり、体幹に向かって移行する上行性の麻痺、脱力が、最も典型的な症状であり、一部の亜型は、感覚変化または疼痛、および自律神経系の機能不全を引き起こす。それは、とりわけ呼吸筋が冒される場合、または自律神経系が巻き込まれる場合に、生命を脅かす合併症を引き起こすことがある。この疾患は、通常、感染によって誘発される。急性炎症性脱髄性多発神経障害(AIDP)が、この疾患の最も一般的な亜型である。ギラン・バレー症候群のその他の亜型としては、ミラー・フィッシャー症候群、急性運動軸索神経障害(チャニーズ麻痺症候群)、急性運動感覚軸索神経障害、急性全自律神経障害、およびビッカースタッフ型脳幹脳炎が挙げられる。

【0033】

出血：血管からの血液の流出または漏れ。

【0034】

低酸素症：身体組織への正常レベルに満たない酸素供給不足

【0035】

特発性炎症性脱髄性疾患(IIDD)：臨床、造影、試験、および病理的所見に基づいて通常は区別できる、広範な範囲の中枢神経系障害。特発性炎症性脱髄性疾患は、時には多発性硬化症の境界型形態として知られている。IIDDは、一般に、多発性硬化症の異型疾患、(限定はされないが、視神経脊髄型MS、デビック病、ADEM、急性出血性白質脳炎、バロー同心円硬化症、シルダー病、マールブルグ多発性硬化症、隆起型多発性硬化症、および孤立性硬化症が挙げられる)の集合を指す。

【0036】

乳児レフサム病：超長鎖脂肪酸および分枝鎖脂肪酸(フィタン酸など)の異化ならびにプラスマロゲン生合成の欠失に関連したペルオキシソーム生合成障害。乳児レフサム病は、稀な常染色体劣性先天性障害であり、ペルオキシソーム生合成障害のツェルウェーガーの範囲に属する3種のペルオキシソーム生合成障害の中の1つである。

【0037】

傷害：細胞、組織、または身体に対する任意のタイプの物理的損傷を指す。一部の事例で、神経系（例えば、CNSまたはPNS）の傷害は、脱髄および／または脱髄性疾患をもたらす。

【0038】

虚血：例えば、1つまたは複数の血管の狭窄または閉塞によって、身体の器官、組織、または部分への血液供給の減少をもたらす血管現象。虚血は、時には、血管狭窄、血栓症、または塞栓症に起因する。虚血は、直接的な虚血性傷害、酸素供給の低下によってもたらされる細胞死による組織損傷に繋がることがある。一部の事例で、虚血は、脱髄に繋がることがある。

【0039】

クラッペ病：神経系の髄鞘を冒す稀でしばしば致命的である変性障害。それは、スフィンゴ脂質の機能障害性代謝を伴うので、スフィンゴリピド症の一形態である。この状態は、常染色体劣性の様式で遺伝する。クラッペ病は、グロバイド細胞白質ジストロフィーまたはガラクトシルセラミドリピドーシスとしても知られている。

【0040】

レーバー遺伝性視神経障害：中心視野の急性もしくは亜急性消失に繋がり、ミトコンドリア遺伝性（母から子孫へ伝達される）網膜神経節細胞（RGC）およびそれらの軸索の変性であり；主に若年成人男性を冒す。

【0041】

白質ジストロフィー：髄鞘の成長または発達に影響を及ぼす一群の疾患を指す。

【0042】

白質脳症：脳の白質を冒す一群の疾患のいずれかであり；具体的には、例えば、「白質の消失を伴う白質脳症」および「中毒性白質脳症」をはじめとするいくつかの疾患を指すことがある。白質脳症は、白質ジストロフィー様疾患である。

【0043】

マールブルグ多発性硬化症：中枢神経系が、標準的な多発性硬化症のそれに対して異型の特徴を伴う多発性脱髄性病変を有する状態。この疾患は、多発性硬化症の境界型形態であり、隆起型多発性硬化症または劇症型多発性硬化症としても知られている。それは、その病変が「腫瘍様」であり、臨床的、放射線学的、時には病理学的に腫瘍に似ているので、隆起型と呼ばれる。

【0044】

マルキアファーク・ビニャミ病：脳梁の脱髄およびネクロシス、ならびにその後の委縮で特徴付けられる、進行性神経疾患。それは、古典的には、慢性アルコール依存と関連付けられる。

【0045】

異染色性白質ジストロフィー（MLD）：一般には、白質ジストロフィーのファミリー中で、およびそれがスフィンゴ脂質の代謝に影響を及ぼすのでスフィンゴリピド症中で列挙されるリソソーム蓄積症。MLDは、酵素アリールスルファターゼAの欠乏によって直接的に引き起こされる。

【0046】

多巣型運動神経障害（MMN）：四肢の筋肉が徐々に弱り、進行的に悪化する状態。この障害、運動神経障害症候群は、特に筋線維束攣縮が存在すると、臨床像の類似性のため筋委縮性側索硬化症（ALS）と間違われることがある。MMNは、通常、非対称性であり、自己免疫性であると考えられる。

【0047】

多発性硬化症（MS）：脳および脊髄中での脱髄の散在性斑点によって特徴付けられ、複数の様々な神経学的症状および徴候をもたらす、通常は寛解および増悪を伴う、ゆっくりと進行するCNS疾患。MSの原因は未知であるが、免疫学的異常が疑われる。家族での発生率が高いことは、遺伝的感受性を示唆し、男性に比べて女性が冒されることが若干多い。MSの症状としては、虚弱、協調欠如、感覚異常、発声障害、および視覚障害（

10

20

30

40

50

最も一般的には複視)が挙げられる。最も特異的な徴候および症状は、病変の部位、ならびに炎症および硬化過程の重症度および破壊性に依存する。再発寛解型多発性硬化症(RRMS)は、臨床経過が、完全または部分回復を伴う明瞭に規定される急性発作、および発作間に疾患進行のないことで特徴付けられるMSである。二次性進行型多発性硬化症(SPMS)は、臨床経過が、初めは再発寛解型であり、次いで、変化する速度で進行性になり、場合によって、時々再発および小さな寛解を伴うMSである。原発性進行型多発性硬化症(PSPMS)は、初めは進行性形態を呈示する。臨床的に特定される症候群は、CNSの1つまたは複数の部位の炎症/脱髄によって引き起こされる、最初の神経学的エピソードである。進行性再発型多発性硬化症(PRRMS)は、発症から着実に悪化する疾患状態によって特徴付けられ、急性再発を伴うが寛解はない、稀な(約5%)形態のMSである。

10

【0048】

ミエリン：特定の神経線維の軸索を取り巻く鞘(髄鞘として知られる)を形成する脂質物質。ミエリンは、神経線維において神経インパルスの伝達を速めるのに役立つ電気的絶縁体である。「髄鞘形成」(また、「髄鞘化」)は、神経線維を取り巻く髄鞘の発達または形成を指す。同様に、「髄鞘再生」(また、「再髄鞘化」)は、例えば、傷害、有毒薬剤への曝露、または炎症反応に続く、あるいは脱髄性疾患の過程中的、髄鞘の修復または再形成を指す。

【0049】

神経変性疾患：神経系の進行性劣化によって特徴付けられる任意のタイプの疾患を指す。

20

【0050】

神経障害：末梢神経系の機能障害または病理学的変化。軸索型神経障害は、軸索の正常な機能を攪乱させる障害を指す。

【0051】

異常タンパク性脱髄性多発神経障害：ミエリン関連糖タンパク質(MAG)に対する自己抗体によって特徴付けられる、末梢神経障害の1つのタイプ。抗MAG抗体は、ミエリンの産生を阻害し、それによって神経障害をもたらす。

【0052】

ペリツェウス・メルツバッヘル病(PMD)：協調、運動能力、および知的機能が様々な程度まで遅延される、稀な中枢神経系障害。該疾患は、集合的には白質ジストロフィーとして知られる遺伝性障害の群の中の1つである。

30

【0053】

腓骨筋委縮症(PMA)：身体の様々な部分にわたる筋組織および触覚の進行性喪失によって特徴付けられる末梢神経系の遺伝性障害の遺伝的および臨床的に異種型の群。この疾患は、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、および遺伝性運動および感覚神経障害(HMSN)としても知られている。

【0054】

医薬組成物：ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含み、薬学的に許容される賦形剤を用いて製剤化され、哺乳動物の疾患を処置するための治療レジメンの一部として政府規制当局の承認のもとに製造または販売される組成物。医薬組成物は、例えば、単位剤形での経口投与のために(例えば、錠剤、カプセル、キャプレット、ゲルキャップ、またはシロップ)、局所投与のために(例えば、クリーム、ゲル、ローション、または軟膏として)、静脈内投与のために(例えば、静脈での使用に適した溶媒系中の、微粒子状閉塞物を含まない滅菌溶液)、または本明細書中に記載の任意のその他の製剤の状態で製剤化され得る。

40

【0055】

薬学的に許容される塩：妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなく、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適し、かつ妥当な利益/リスク比が釣り合った、ソベチロムの塩。薬学的に許容される塩は、当技術分

50

野で周知である。例えば、薬学的に許容される塩は、Bergeら、J. Pharmaceutical Sciences、66巻、1～19頁、1977年；およびPharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use(P.H. StahlおよびC.G. Wermuth編)、Wiley-VCH、2008年中に記載されている。塩は、本明細書に記載の化合物の最後の単離および精製中にインサイチュで、またはそれとは別に、遊離カルボン酸基を適切な塩基と反応させることによって調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに非毒性のアンモニウム、第一級アンモニウム、第二級アンモニウム、第三級アンモニウム、または第四級アンモニウムカチオン、（これらとしては、限定はされないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、エチルアンモニウムなどが挙げられる）を含む。

10

【0056】

薬学的に許容される賦形剤（薬学的に許容される担体）：ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩以外の、患者中で非毒性かつ非炎症性である特性を有する任意の成分（例えば、活性化化合物を懸濁または溶解する能力のあるビヒクル）。賦形剤としては、例えば、粘着防止剤（antiadherent）、酸化防止剤、結合剤、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、色素（顔料）、軟化剤、乳化剤、増量剤（希釈剤）、膜形成剤またはコーティング、風味剤（flavor）、着香剤（fragrance）、流動促進剤（流動性増強剤）、滑沢剤、保存剤、印刷インク、吸着剤、懸濁もしくは分散剤、甘味剤、または水和水を挙げることができる。例示的な賦形剤としては、限定はされないが、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋型ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、セラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、およびキシリトールが挙げられる。

20

30

【0057】

それぞれ特定の投与方式に有用な薬学的に許容される賦形剤または担体については、後に記載する。

【0058】

疾患を予防、処置または寛解すること：「予防すること」は、予防的処置、または本明細書に記載の疾患、障害、または状態の1つまたは複数の症状または状態を予防する処置を指す。ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩、あるいはその医薬組成物の投与を含む予防的処置は、即時的、短期的、または長期的であってもよい。投与される用量は、予防的処置の過程で変更することができる。「処置すること」は、有益なまたは所望される結果、例えば臨床結果を得るための取り組みを指す。有益なまたは所望される結果としては、限定はされないが、検出可能または検出不能のいずれにせよ、1つまたは複数の症状または状態の緩和または回復；疾患または状態の程度の縮小；疾患、障害または状態の安定化された状態（すなわち、悪化していない）；疾患または状態の拡がりを予防すること；疾患または状態の進行を遅延または遅らせること；疾患または状態の回復または軽減；および寛解（部分的または全体的のいずれにせよ）を挙げることができる。疾患または状態を「回復（軽減）すること」は、疾患、障害、または状態の程度および/または望ましくない臨床的発現が低減され、かつ/または進行の時間的推移が、処置なしでの程度または時間的推移に比較して減速されるか、延長されることを意味する。

40

50

【 0 0 5 9 】

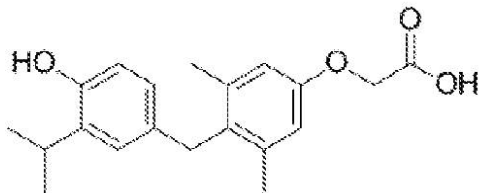
進行性多巣型白質脳症（PML）：脳白質の複数部位での進行性損傷または炎症によって特徴付けられる稀で通常は致命的なウイルス性疾患。PMLは、ほとんどもっぱら、重度の免疫不全を有する人々で起こる。PMLの原因は、JCウイルスと呼ばれるある種のポリオマウイルスである。該ウイルスは、広範に拡がっており、母集団の86%は抗体を呈示するが、通常は潜在性で留まり、免疫系が重度に弱っている場合にのみ疾患を引き起こす。PMLは、神経細胞の軸索を覆っている髄鞘が徐々に破壊され、神経インパルスの伝達を障害する脱髄性疾患である。該疾患は、免疫抑制医薬に基づく移植患者または特定の種類の医薬を施した者などの、重度の免疫不全を伴う対象（例えば、ヒト）で起こる可能性がある。例えば、PMLは、リツキシマブ（多発性硬化症の処置での適応外使用）の投与に関連する。それは、脳の最外側部（皮質）からの軸索から主として構成される白質を冒す。症状としては、脱力もしくは麻痺、視力喪失、発声障害、および認知衰退が挙げられる。

10

【 0 0 6 0 】

ソベチロム：高コレステロール血症のための潜在的治療薬として臨床的に検討された合成ジアリールメタン誘導体（参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,883,294号を参照されたい）。ソベチロムに対する文献および規制書類中に見出されるその他の名称としては、QRX-431およびGC-1が挙げられる。

【 化 1 】



20

【 0 0 6 1 】

対象：動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）。本明細書に記載の方法により処置される予定の対象は、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足を伴う神経変性疾患と診断された対象、例えば、多発性硬化症または脳性麻痺と診断された対象、あるいは状態を発症するリスクがある対象であってもよい。診断は、当技術分野で公知の任意の方法または技術によって実施することができる。当業者は、本開示により処置される予定の対象を、標準的な検査に付すことができ、あるいは、疾患または状態に関連する1つまたは複数のリスク因子の存在により検査なしでリスクがある対象として同定することができることを理解するであろう。

30

【 0 0 6 2 】

治療有効量：ソベチロムで処置される対象または細胞において所望の効果を達成するのに十分な、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の量。ソベチロムの有効量は、限定はされないが、処置される対象または細胞、および治療用組成物の投与方式をはじめとするいくつかの因子に依存する。一部の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の「治療有効量」は、対象における髄鞘形成を促進するのに十分な量である。他の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の「治療有効量」は、対象における脱髄を阻害するのに十分な量である。

40

【 0 0 6 3 】

横断性脊髄炎：脊髄の灰白質および白質の炎症過程によって引き起こされ、軸索脱髄に繋がる神経学的障害。脱髄は、感染またはワクチン接種に続いて、または多発性硬化症のため、特発的に起こる。症状としては、手足の脱力および痺れ、ならびに運動、感覚、および括約筋の不足が挙げられる。一部の患者において、疾患の発症時点で重度の背部痛が起こることがある。

【 0 0 6 4 】

50

熱帯性瘧性不全対麻痺 (TSP) : 足の不全対麻痺、脱力をもたらす、ヒトT-リンパ球好性ウイルスによる脊髄の感染症。TSPは、HTLV関連脊髄症または慢性進行性脊髄症としても知られている。名前が示唆するように、この疾患は、カリブ海およびアフリカをはじめとする熱帯地域で最も一般的である。

【0065】

ヴァン・デル・ナップ (Van der Knaap) 病 : CNSの遺伝性脱髄性疾患の1つの形態。この疾患は、ある種の白質ジストロフィーであり、皮質下嚢胞を伴う巨脳性白質脳症 (MLC) としても知られている。

【0066】

X連鎖副腎白質ジストロフィー (X-ALD、ALD、またはX連鎖ALD) : 進行性脳損傷、精神機能低下、副腎不全、筋痙攣、失明、および最終的には死亡に繋がる稀な遺伝性代謝障害。ALDは、白質ジストロフィーと呼ばれる遺伝性障害の群中の1つの疾患である。副腎白質ジストロフィーは、ミエリンに進行性に損傷を与える。X連鎖ALDの男性患者は、7種の表現型 : 小児大脳型 (植物状態に繋がる進行性神経変性型衰退)、青年型 (小児脳型に類似するが進行がより緩慢)、副腎脊髄神経障害 (進行性神経障害、不全対麻痺は、大脳を巻き込むまで進行する可能性がある)、成人大脳型 (認知症、小児大脳型に類似の進行)、オリーブ橋小脳型 (大脳および脳幹を巻き込む)、アジソン病 (副腎不全)、無症候型 (臨床症状なし、無症候性副腎不全、またはAMN表現型) に分けることができる。X連鎖ALDの女性患者は、5種の表現型 : 無症候型 (神経または副腎を巻き込まない)、軽度脊髄症型、中度から重度の脊髄症型 (男性のAMN表現型に類似)、大脳型 (進行性認知症および衰退)、および副腎型 (原発性副腎不全) に分けることができる。X連鎖ALDの患者は、彼らの生命過程にわたって1つの表現型から別のものに進行する可能性がある。ALDは、アジソン・シルダー病またはジメメルリング・クロイツフェルト病としても知られている。

【0067】

ツェルウェーガー症候群 : 個体の細胞における機能性ペルオキシソームの減少または不在によって特徴付けられる稀な先天性障害。この疾患は、白質ジストロフィーとして分類され、ペルオキシソーム生合成障害のツェルウェーガーの範囲に属する3種のペルオキシソーム生合成障害の中の1つである。

【0068】

そうでないことを説明しない限り、本明細書中で使用されるすべての技術および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって、一般的に理解されるのと同様の意味を有する。単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がそうでないことを明瞭に指摘しない限り、複数の言及を包含する。「AまたはBを含む」は、AまたはBを、あるいはAとBとを含むことを意味する。さらに、核酸またはポリペプチドに対して付与される塩基の大きさまたはアミノ酸の大きさ、およびすべての分子量または分子質量の値は、すべて近似であり、説明のために提供されると理解されたい。本明細書に記載のものに類似の、または等価な方法および材料を、本開示の実施または試験で使用するが、適切な方法および材料を以下に記載する。矛盾する場合には、用語の説明を含めて、本明細書が優先する。さらに、材料、方法、および実施例は、単なる例示であり、限定することを意図しない。

【0069】

III. いくつかの実施形態の概観

ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態において、脱髄を予防および元に戻すための、ならびに/または髄鞘形成を促進するための実行可能な処置を実現する。

【0070】

本開示は、処置を必要とする対象に治療有効量のソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を投与することによって、X連鎖副腎白質ジストロフィーを有するか、またはそれを発症するリスクがある対象を処置する方法を特徴とする。本開示は、また、ニューロン

10

20

30

40

50

をソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を接触させることによって、X連鎖副腎白質ジストロフィーを有するか、またはそれを発症するリスクがある患者の細胞中での超長鎖脂肪酸の蓄積を阻害する方法を特徴とする。

【0071】

一部の実施形態において、X連鎖副腎白質ジストロフィーの表現型は、小児大脳型、青年型、副腎脊髄神経障害型、成人大脳型、オリーブ橋小脳型、アジソン病型、または無症候型である。他の実施形態において、X連鎖副腎白質ジストロフィーの表現型は、無症候型、軽度脊髄症型、中度から重度の脊髄症型（例えば、副腎脊髄神経障害）、大脳型、および副腎型である。特定の実施形態において、X連鎖副腎白質ジストロフィーの表現型は、大脳型である。他の実施形態において、X連鎖副腎白質ジストロフィーの表現型は、脊髄症型（例えば、中度から重度の脊髄症）である。特定の他の実施形態において、X連鎖副腎白質ジストロフィーの表現型は、無症候型である。さらに他の実施形態において、X連鎖副腎白質ジストロフィーの表現型は、アジソン病型である。特定の実施形態において、X連鎖副腎白質ジストロフィーの表現型は、オリーブ橋小脳型である。

10

【0072】

本開示は、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがある対象を処置する方法を特徴とする。この方法は、治療有効量のソベチロム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。

【0073】

本開示は、ニューロンをソベチロムまたはその薬学的に許容される塩と接触させることによって、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがある患者におけるニューロンの脱髄を阻害する方法を特徴とする。

20

【0074】

本開示は、また、ニューロンをソベチロムまたはその薬学的に許容される塩と接触させることによって、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を有するか、またはそれを発症するリスクがある患者におけるニューロンの髄鞘形成を促進する方法を特徴とする。

【0075】

処置される予定の疾患または状態は、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する任意の疾患または状態であってもよい。一部の実施形態において、疾患または状態は、多発性硬化症、白質ジストロフィー、白質脳症、特発性炎症性脱髄性疾患、またはアルツハイマー病である。疾患または状態が多発性硬化症である一部の実施形態において、該多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症、原発性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、または進行性再発型多発性硬化症である。

30

【0076】

一部の実施形態において、疾患または状態は、橋中心髄鞘崩壊症、急性散在型脳脊髄炎、バロー同心円硬化症、マールブルグ多発性硬化症、隆起型多発性硬化症、びまん性脱髄性硬化症、急性出血性白質脳炎、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、レーバー遺伝性視神経障害、多巣型運動神経障害、異常タンパク性脱髄性多発神経障害、熱帯性痙攣性不全対麻痺、ギラン・バレー症候群、乳児レフサム病、成人レフサム病1型、成人レフサム病2型、ツェルウェーガー症候群、X連鎖副腎白質ジストロフィー（X - A L D）、異染性白質ジストロフィー、クラッペ病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、カナヴァン病、アレキササンダー病、ピンスワンガー病、腓骨筋委縮症、脳腱黄色腫症、白質消失を伴う白質脳症、中毒性白質脳症、ファンデルナップ病、進行性多巣型白質脳症、マルキアファーク・ビニャミ病、または横断性脊髄炎である。

40

【0077】

一部の例で、ギラン・バレー症候群は、急性炎症性脱髄性多発神経障害である。

【0078】

50

一部の例で、慢性炎症性脱髄性多発神経障害は、多巣型後天性脱髄性感覚運動神経障害である。一部の例で、慢性炎症性脱髄性多発神経障害は、H I V感染によって誘導される。

【 0 0 7 9 】

一部の実施形態において、疾患または状態は、慢性軸索神経障害である。

【 0 0 8 0 】

一部の実施形態において、疾患または状態は、脳室内出血、新生児低酸素症、または低酸素性呼吸不全に起因する。

【 0 0 8 1 】

一部の実施形態において、疾患または状態は、脳性麻痺である。

10

【 0 0 8 2 】

一実施形態において、疾患または状態はX - A L Dではない。別の実施形態において、疾患または状態は多発性硬化症ではない。別の実施形態において、疾患または状態は脳性麻痺ではない。別の実施形態において、疾患または状態は白質ジストロフィーではない。

【 0 0 8 3 】

開示された方法の一部の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の投与は、疾患または状態の少なくとも1つの症状を予防または緩和する。一部の例で、症状は、括約筋調節の不足、勃起不全、不全対麻痺、運動失調、副腎皮質不全、進行性神経障害、感覚異常、構音障害、嚥下障害、クローンズ、またはこれらの任意の組合せである。

20

【 0 0 8 4 】

一部の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の投与は、中枢神経系のミエリン、末梢神経系のミエリン、副腎皮質、精巣ライディッヒ細胞、またはこれらの任意の組合せに対する損傷を予防または緩和する。

【 0 0 8 5 】

特定の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、経口投与、非経口、または局所投与される。特定の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、経口投与される。特定の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、経腸投与される。一部の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、頬側投与、舌下投与、口唇下投与、または吸入投与される。他の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、舌下投与される。さらに他の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、非経口投与される。特定の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、動脈内投与、静脈内投与、脳室内投与、筋肉内投与、皮下投与、脊髄内投与、眼窩内投与、頭蓋内投与、または髄腔内投与される。

30

【 0 0 8 6 】

一部の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、約1 μ g ~ 約500 μ gの用量で投与される。一部の例で、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、約10 μ g ~ 約100 μ gの用量で投与される。

【 0 0 8 7 】

一部の実施形態において、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩は、毎日投与される。

40

【 0 0 8 8 】

特定の実施形態において、化合物は、対象に1日に1回、1日に2回、1日に3回、2日毎に1回、1週に1回、1週に2回、1週に3回、2週に1回、1か月に1回、または2か月に1回投与される。特定の実施形態において、化合物は、対象に1日に1回投与される。他の実施形態において、有効量は、30 μ gを超える（例えば、50 μ g超、例えば100 μ g超）。一部の実施形態において、有効量は、1日当たり30 μ gを超える（例えば、50 μ g超、例えば100 μ g超）。特定の実施形態において、有効量は、1日2回で30 μ gを超える（例えば、50 μ g超、例えば100 μ g超）。特定の実施形態

50

において、有効量は、1週1回で30 µgを超える（例えば50 µg超、例えば100 µg超）。他の実施形態において、有効量は、1週2回で30 µgを超える（例えば50 µg超、例えば100 µg超）。特定の実施形態において、有効量は、1週3回で少なくとも30 µg（例えば50 µg超、例えば100 µg超）である。一部の実施形態において、有効量は、1 mg未満（例えば、500 µg未満、例えば200 µg未満）である。

【0089】

一部の実施形態において、本開示の方法は、10 µg ~ 100 µgのソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む単位剤形を1日に1回、2回または3回投与することを含む。一部の実施形態において、本開示の方法は、10 µg ~ 75 µgのソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む単位剤形を1日に1回、2回または3回投与することを含む。他の実施形態において、本開示の方法は、30 µg ~ 75 µgのソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む単位剤形を1日に1回、2回または3回投与することを含む。特定の実施形態において、本開示の方法は、10 µg ~ 50 µgのソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む単位剤形を1日に1回、2回または3回投与することを含む。さらに他の実施形態において、本開示の方法は、30 µg ~ 50 µgのソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む単位剤形を1日に1回、2回または3回投与することを含む。さらに他の実施形態において、本開示の方法は、50 µg ~ 75 µgのソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を含む単位剤形を1日に1回、2回または3回投与することを含む。

【0090】

本開示は、また、患者に治療有効量のソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を投与することによって、多発性硬化症を有するか、またはそれを発症するリスクがある患者を処置する方法を特徴とする。一例で、多発性硬化症を有するか、またはそれを発症するリスクがある患者を処置する方法であって、患者に1 mg / (前記患者の体重 kg) / 日のソベチロム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方法が提供される。

【0091】

ソベチロムおよびその薬学的に許容される塩の投与については、以下の節でさらに考察される。

【0092】

IV. ソベチロムまたはその医薬組成物の投与

ソベチロムおよびその薬学的に許容される塩は、脱髄、不十分な髄鞘形成、または髄鞘の発達不足に関連する疾患または状態を処置するのに適した任意の投与経路により投与することができる。例えば、標準的な投与経路としては、経口、非経口、または局所での投与経路が挙げられる。とりわけ、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の投与経路は、経口（例えば、経腸、頬側、舌下、口唇下、または吸入）であってもよい。ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の非経口投与経路は、例えば、動脈内、静脈内、脳室内、筋肉内、皮下、脊髄内、眼窩内、または頭蓋内であってもよい。局所投与経路は、例えば、皮膚、鼻腔内、または眼部であってもよい。

【0093】

ソベチロムを含む医薬組成物は、当技術分野で説明されている（例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,883,294号を参照されたい）。

【0094】

経口投与される予定のソベチロムおよびその薬学的に許容される塩は、液体、例えば、シロップ、懸濁液またはエマルションとして、あるいは錠剤、カプセルまたはロゼンジとして製剤化することができる。

【0095】

液体組成物は、一般に、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の、適切な液体担体、例えば、エタノール、グリセリン、ソルビトール、非水性溶媒（ポリエチレングリコール、オイルなど）、または水中の懸濁液または溶液を、懸濁剤、保存剤、界面活性剤、湿潤剤、風味剤または着色剤と共に含む。別法として、液体製剤は、再構成可能な粉末か

ら調製することができる。

【0096】

一部の事例で、活性化化合物、懸濁剤、スクロースおよび甘味剤を含む粉末を、水で再構成して懸濁液を形成することができ、シロップは、有効成分、スクロースおよび甘味剤を含む粉末から調製することができる。

【0097】

錠剤形態の組成物は、固形組成物を調製するのに慣例的に使用される任意の適切な医薬担体（複数可）を使用して調製することができる。このような担体の例としては、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、スクロース、微結晶セルロース、および結合剤、例えばポリビニルピロリドンが挙げられる。錠剤は、また、有色フィルムコーティング、または担体（複数可）の一部として含められた色彩を備えて提供することができる。さらに有効化合物は、親水性または疎水性マトリックスを含む錠剤として、制御放出性剤形の状態で製剤化することができる。

10

【0098】

カプセル形態の組成物は、慣例的なカプセル化手順を使用して、例えば、活性化化合物および賦形剤を硬質ゼラチンカプセル中に組み込むことによって調製することができる。別法として、活性化化合物と高分子量ポリエチレングリコールとの半固体マトリックスを調製し、硬質ゼラチンカプセル中に充填することができ、あるいは活性化化合物のポリエチレングリコール中溶液、または食用油、例えば、流動パラフィンもしくは分別ヤシ油中懸濁液を調製し、軟質ゼラチンカプセル中に充填することができる。非経口投与される予定のソベチロムおよびその薬学的に許容される塩は、例えば、筋肉内または静脈内投与用に製剤化することができる。

20

【0099】

一部の例で、筋肉内投与用の組成物は、有効成分の、油、例えば、ラッカセイ油またはゴマ油中の懸濁液または溶液を含む。静脈投与用の組成物としては、例えば、有効成分、デキストロース、塩化ナトリウム、共溶媒（例えば、ポリエチレングリコール）、ならびに必要に応じて、キレート化剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）および酸化防止剤（例えば、メタ重亜硫酸ナトリウム）を含む、滅菌等張性水溶液を挙げることができる。別法として、溶液を凍結乾燥し、次いで、投与直前に適切な溶媒で再構成することができる。

30

【0100】

直腸投与用のソベチロムおよびその薬学的に許容される塩は、坐剤として製剤化することができる。典型的な坐剤製剤は、一般に、有効成分を、ゼラチン、またはカカオバターもしくはその他の低融点の植物ワックスもしくは合成ワックスもしくは脂肪などの結合剤および/または滑沢剤と一緒に含む。

【0101】

局所投与される予定のソベチロムおよびその薬学的に許容される塩は、経皮組成物として製剤化することができる。このような組成物は、例えば、裏材（backing）、活性化化合物リザーバ、調節膜、内張り（liner）、および接触接着剤を含む。

40

【0102】

頬側投与、舌下投与、および/または口唇下投与用の製剤の非限定的例は、その各開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2012/0058962号、同2013/0225626号、同2009/0117054号、および米国特許第8,252,329号中に見出すことができる。

【0103】

頬側投与、舌下投与または口唇下投与の場合、組成物は、経口剤形に関して記載したように、従来方式で製剤化される錠剤、ロゼンジなどの形態を取ることができる。一部の実施形態において、頬側投与、舌下投与または口唇下投与用の製剤は、1種または複数の味覚マスキング剤、増強剤、錯化剤、および前記の薬学的に許容される賦形剤および担体を含む。

50

【 0 1 0 4 】

味覚マスキング剤としては、例えば、味覚受容体遮断剤；活性化合物の粉っぽさ（chalkiness）、ザラツキ（grittiness）、パサツキ（dryness）、および／または渋み特性をマスクする化合物；喉への引っ掛かり（throat catch）を低減する化合物、ならびに風味を添加する化合物が挙げられる。本開示の製剤中で使用される味覚受容体遮断剤としては、K y r o n T - 1 3 4、植物synsepalum dulcificumの果実に由来するミラクリンと呼ばれる糖タンパク質抽出物、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギニン、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ガストデューシン遮断剤、およびこれらの混合物が挙げられ得る。活性化合物の粉っぽさ、ザラツキ、パサツキ、および／または渋み特性をマスクする化合物としては、天然もしくは合成の脂肪類の化合物、あるいはココア、チョコレート（例えば、ミントチョコレート）、カカオバター、ミルク画分、バニリンバター脂肪、卵もしくは卵白、ペパーミント油、冬緑油、スペアミント油、および類似の油などのその他の風味剤が挙げられる。喉への引っ掛かりを低減する化合物としては、高溶解性と低溶解性の酸の組合せが挙げられる。例えば、本明細書で使用するのに適した高溶解性の酸としては、アミノ酸（例えば、アラニン、アルギニンなど）、グルタル酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石、マロン酸、酢酸、クエン酸、およびこれらの混合物が挙げられる。使用するのに適した低溶解性の酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、およびアスパラギン酸＋特定のアミノ酸（グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、トリプトファン、チロシン、バリンなど）、およびフマル酸が挙げられる。実際の使用量は、使用される活性化合物によって示される喉への引っ掛かりまたは胸焼け（burn）の量に応じて変化し、一般には、1～40％の範囲にある。風味剤としては、甘味剤および香料が挙げられる。適切な甘味剤および香料の例としては、マンニトール、ソルビトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルチトール、エリトリトール、キシリトール、スクロース、グリチルリチン酸アンモニウム、マンゴーアロマ、ブラックチェリーアロマ、クエン酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロース、グルコン酸亜鉛、エチルマルチトール、グリシン、アセスルファム-K、アスパルテーム、サッカリン、アセスルファムK、ネオヘスペリジンDC、タウマチン、ステビオサイド、フルクトース、キシリトール、蜂蜜、蜂蜜抽出物、コーンシロップ、ゴールデンシロップ、ミスリ（misri）、噴霧乾燥甘草、グリセルリチン、デキストロース、グルコン酸ナトリウム、ステビア粉末、グルコノデルタ-ラクトン、エチルバニリン、バニリン、通常および強力甘味剤またはこれらのシロップもしくは塩、およびこれらの混合物が挙げられる。適切な風味剤のその他の例には、コーヒー抽出物、ミント、シソ抽出物、柑橘類抽出物、アーモンド油、ババス油、ルリジサ油、クロスグリ種子油、カノーラ油、ヒマシ油、ヤシ油、コーン油、綿実油、マツヨイグサ油、グレープシード油、落花生油、カラシナ種子油、オリーブ油、パーム油、パーム核油、ピーナツ油、グレープシード油、ヒマワリ油、ゴマ油、サメ肝油、ダイズ油、水素化ヒマシ油、水素化ヤシ油、水素化パーム油、水素化ダイズ油、水素化植物油、水素化綿実油およびヒマシ油、部分水素化ダイズ油、大豆油、トリカブロン酸グリセリル、トリカプリル酸グリセリル、トリカプリン酸グリセリル、トリウンデカン酸グリセリル、トリラウリン酸グリセリル、トリオレイン酸グリセリル、トリリノール酸グリセリル、トリリノレン酸グリセリル、トリカプリル／カプリン酸グリセリル、トリカプリル／カプリン／ラウリン酸グリセリル、トリカプリル／カプリン／リノール酸グリセリル、トリカプリル／カプリン／ステアリン酸グリセリル、飽和ポリグリコール化グリセリド、リノールグリセリド、カプリル／カプリングリセリド、修飾トリグリセリド、分別トリグリセリド、サフロール、クエン酸、d-リモネン、リンゴ酸、およびリン酸、あるいはこれらの塩および／または混合物が挙げられる。

【 0 1 0 5 】

増強剤は、特定の活性化合物の膜透過性を増大し、かつ／または溶解度を増大させる薬剤である。どちらの問題も、製剤の特性に対して要となる問題である。増強剤は、キレート剤、界面活性剤、膜崩壊性化合物、脂肪酸、またはその他の酸、不飽和環状尿素などの

非界面活性剤であってもよい。キレート剤は、例えば、EDTA、クエン酸、サリチル酸ナトリウム、またはメトキシサリチル酸ナトリウムであってもよい。界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン、POE-9-ラウリルエーテル、PEO-20-セチルエーテル、塩化ベンザルコニウム、23-ラウリルエーテル、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、または両性もしくはカチオン性界面活性剤であってもよい。膜崩壊性化合物は、例えば、粉末化アルコール（メントールなど）、または親油性増強剤として使用される化合物であってもよい。脂肪酸およびその他の酸としては、例えば、オレイン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ラウリン酸/プロピレングリコール、オレイン酸メチル、リゾホスファチジルコリン（lyso-phosphatidylcholine）、およびホスファチジルコリンが挙げられる。本開示の類例、舌下および口唇下用製剤で使用するその他の増強剤としては、例えば、リザルピン酸、グリコサミノグリカン、アプロチニン、アゾン、シクロデキストリン、硫酸デキストラン、クルクミン、メントール、ポリソルベート80、スルホキシド、種々のアルキルグリコシド、キトサン-4-チオブチルアミド、キトサン-4-チオブチルアミド/GSH、キトサン-システイン、キトサン-（85%のN-脱アセチル化）、ポリ（アクリル酸）-ホモシステイン、ポリカルボフィル-システイン、ポリカルボフィル-システイン/GSH、キトサン-4-チオエチルアミド/GSH、キトサン-4-チオグリコール酸、ヒアルロン酸、プロパノール塩酸塩、胆汁酸塩、グリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、およびタウロデオキシコール酸ナトリウムが挙げられる。

10

20

【0106】

緩衝性材料は、活性化合物の溶解度を増加させるため、および吸着を増強するための両方で使用することができる。適切な緩衝性材料または本明細書で使用するのに適した制酸剤の例は、食品医薬品庁に受理される任意の比較的水溶性の制酸剤、例えば、炭酸アルミニウム、水酸化アルミニウム（または水酸化アルミニウム-ヘキストール安定化ポリマー、水酸化アルミニウム-水酸化マグネシウムの共乾燥ゲル、水酸化アルミニウム-三ケイ酸マグネシウムの共乾燥ゲル、水酸化アルミニウム-水和スクロース粉末）、リン酸アルミニウム、ヒドロキシル炭酸アルミニウム、炭酸ジヒドロキシルアルミニウムナトリウム、アルミニウムマグネシウムグリシネート、アミノ酢酸ジヒドロキシルアルミニウム、ジヒドロキシルアルミニウムアミノ酢酸、アルミン酸ピスマス、炭酸ピスマス、次炭酸ピスマス、次没食子酸ピスマス、次硝酸ピスマス、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、水和アルミン酸マグネシウム活性化サルフェート、アルミン酸マグネシウム、アルミノケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、マグネシウムグリシネート、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、および三ケイ酸マグネシウム、および/またはこれらの混合物を含む。好ましい緩衝性材料または制酸剤としては、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、およびこれらの混合物、ならびに水酸化マグネシウムが挙げられる。これらの化合物の多くは、喉での引っ掛かりに対処するのにとりわけ有用な味覚マスキング剤でもある利点を有する。

30

【0107】

浸透増強剤、崩壊剤、マスキング剤、結合剤、風味剤、甘味剤、および味覚マスキング剤などのその他の賦形剤の選択は、予め決められた薬物動態プロファイルおよび/または感覚受容結果に応じて活性化合物に特異的に合致させる。

40

【0108】

ネブライザーおよび液体噴霧デバイスおよび電気流体力学（EHD）式エアロゾルデバイスで使用するのに適した液体薬物製剤は、典型的には、ソベチロムまたはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される担体と共に含む。好ましくは、薬学的に許容される担体は、液体、例えば、アルコール、水、ポリエチレングリコール、またはパーフルオロカーボンである。必要に応じて、別の材料を添加して、溶液または懸濁液のエアロゾル特性を変えることができる。望ましくは、この材料は、液体、例えば、アルコール、グリコール、ポリグリコール、または脂肪酸である。エアロゾルデバイス中で使用するのに適した

50

液体の薬物溶液または懸濁液を製剤化するその他の方法は、当業者にとって公知である（例えば、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,112,598号および同5,556,611号を参照されたい）。

【0109】

ソベチロム（またはその薬学的に許容される塩）を投与するための用量および投与スケジュールは、変更可能であり、部分的には疾患の重篤度、患者の年齢、体重、および全体的健康状態によって決定される。一部の実施形態において、組成物は、毎日投与される。他の実施形態において、組成物は、1日に1回を超えて、例えば、1日に2回、1日に3回、または1日に4回投与される。さらに他の実施形態において、組成物は、1日に1回未満、例えば、1日おきに、3日おきに、または1週に1回投与される。

10

【0110】

一部の実施形態において、ソベチロム（またはその薬学的に許容される塩）の用量は、約1 μ g～約500 μ g（例えば、1日に2回、1日に1回、1週に2回、または1週に1回）、例えば、約5 μ g～約250 μ g（例えば、1日に2回、1日に1回、1週に2回、または1週に1回）、約10 μ g～約100 μ g（例えば、1日に2回、1日に1回、1週に2回、または1週に1回）、約25 μ g～約75 μ g（例えば、1日に2回、1日に1回、1週に2回、または1週に1回）、または約50 μ g～約100 μ g（例えば、1日に2回、1日に1回、1週に2回、または1週に1回）である。特定の例で、ソベチロム（またはその薬学的に許容される塩）の用量は、約1、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、75、100、125、150、200、250、300、350、400、450または500 μ g（例えば、1日に2回、1日に1回、1週に2回、1週に1回）である。

20

【0111】

以下実施例は、特定の具体的な特徴および/または実施形態を例示するために提供される。これらの実施例を、記載の具体的な特徴または実施形態に本開示を限定するものと解釈すべきではない。

【実施例】

【0112】

（実施例1）

多発性硬化症（MS）を処置するためのソベチロムの使用

30

この実施例では、ソベチロムでの処置がMSの2種の異なる動物モデルにおいて脱髄を減少させたという知見について記載する。

【0113】

慢性脱髄は、MSにおける身体障害および進行性障害の一因となる：

MSにおいて、炎症細胞は、MSプラークとよばれるCNSの多巣型脱髄および種々の軸索変性を誘導する。結果として、MSを有する人々は、麻痺、歩行障害、認知機能不全、感覚消失、および視覚障害をはじめとする様々な神経学的欠陥を発症する。髄鞘再生は、MSにおいて本来の修復過程の一部として自発的に起こるが、それは、完全でなく、疾患が進行するにつれて有効でなくなる傾向がある。髄鞘再生の不全は、軸索の電位を伝達するそれらの能力を失う慢性的に脱髄された軸索をもたらし、通常は神経機能不全をもたらす。重要なことに、慢性脱髄は、永続性身体障害の主要原因である進行性軸索変性の病理発生の一因となる可能性がある。

40

【0114】

髄鞘再生は、MSの初期に起こるが、疾患が進行するにつれて衰える：

MSで、自発的髄鞘再生は起こり、非常に広範囲であり得る。より一般的には、髄鞘再生は、典型的な脱髄性プラークの縁端で起こり、疾患が長く継続するにつれて活発でなくなる傾向がある。髄鞘再生が衰える理由は、はっきりしない。OPCは、脱髄性プラークの近傍またはその中に存在するが、理由ははっきりしないがOLに分化せず、ミエリンを形成する。脱髄された軸索は、OPCにシグナルを正確に伝達できない可能性がある。別の理論は、慢性MSプラーク中で発生するアストロサイトの「傷」がOPCの移動および

50

分化を、恐らくは高分子量ヒアルロン酸の存在を介して阻害するというものである。また、M S プラーク内または近傍の活性化されたミクログリアおよびマクロファージが、O P C の分化を阻害する可溶性因子を放出するという可能性がある。

【 0 1 1 5 】

髄鞘再生を研究するための動物モデル：

脱髄、E A E、およびタイラマウス脳脊髄炎を誘導するのに毒素（リゾレシチン、臭化エチジウム、またはクプリゾン）を使用するモデルをはじめとして、いくつかの動物モデルが、髄鞘再生を促進するための療法の有効性を評価するのに使用されている。E A E およびタイラモデルの両方において、脱髄は免疫媒介性である。本実施例では、1つの毒素モデル（リゾレシチン）および1つの免疫媒介性モデル（E A E）を使用してソベチロムを評価する。

10

【 0 1 1 6 】

ソベチロムは、局所型脱髄のリゾレシチン毒素モデルにおいて、脱髄を低減する：

この研究は、ソベチロムが、この局所型脱髄モデルにおいて脱髄を変えることができることを明らかにした（図1）。リゾレシチンは、脳梁中に、定位装置を使用し、斜角付ニードル（斜角を尾側に向けて）を使用してプレグマ点から + 1 . 0 0 0、+ 1 . 0 5 0 および + 2 . 0 0 0 m m の x、y、z 座標部位に注射された。外傷を最小化するため、2 μ L の 2 % リゾレシチンまたは 2 μ L の P B S を、マイクロポンプ式注射器を使用して4分間にわたって注射し、斜角付ニードルを、引き抜く前にその場に5分間保持した。8日後に、脳を回収し、パラホルムアルデヒド中で固定した。30 μ m の自由浮遊薄片を、ピブラトームを用いて作り、ミエリンを検出するために B l a c k G o l d（登録商標）で染色した。リゾレシチンを注射された（P B S 非注射）C 5 7 B L / 6 マウスにおいて、脳梁の6～8つの連続切片において脱髄が観察された（図1）。

20

【 0 1 1 7 】

最初の実験では、高用量のT 3で誘導された甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、およびリゾレシチンの注射前に開始されたソベチロムの投与が、リゾレシチン注射の8日後の脱髄の程度にどのように影響を及ぼしたかを決定しようとした。甲状腺機能低下を誘導するため、マウスに、リゾレシチン注射前の2週間、飲用水中で0 . 1 % のメチマゾールおよび0 . 2 % の過塩素酸カリウムを与えた。これらの試薬の経口投与は、甲状腺ホルモンの産生を阻害し、甲状腺機能低下を誘導する。T 3（0 . 4 m g / k g / 日）およびソベチロム（1 . 0 m g / k g / 日）の両方を、リゾレシチン注射の7日前に始め、リゾレシチン注射後の8日間、i . p . 注射により毎日投与した。甲状腺機能正常性の対照マウスおよび甲状腺機能低下マウスは、リゾレシチン注射前の7日間および注射後の8日間、ビヒクルのi . p . 注射を毎日施した。リゾレシチン投与の8日後に、ソベチロムおよびT 3を施したマウスは、ビヒクルを施したマウスに比べてより小さな面積の脱髄を有した（図1）。甲状腺低下マウスは、甲状腺正常マウスに比べて、より大きな脱髄面積を有した。これらの最初の実験は、甲状腺の状態が、リゾレシチンモデルにおける脱髄に影響を及ぼすこと（このことは、これまで立証されていない）、およびソベチロムは、このモデルにおいて脱髄を低減することを示している。

30

【 0 1 1 8 】

ソベチロムはE A Eにおいて脱髄を減少させる：

この研究は、M O G 3 5 - 5 5 ペプチドで免疫化されたC 5 7 B L / 6 雌性マウスにおけるE A Eに対するソベチロムの効果を評価するために実施された。免疫化の17日後に、臨床疾患のピーク時に、マウスを無作為化してソベチロム（1 m g / k g / 日）またはビヒクルの注射を毎日施した。処置の11日後に、マウスを安楽死させ、組織学的検査のために処理した。2つの群に関するE A E 臨床スコアは、有意には相違しなかった。これは、脊髄内の炎症の程度が2つの群間で類似しており（表1）、かつE A Eで起こる短期麻痺の多くは、神経機能に対する炎症の影響に対して副次的であるためである。しかし、腰仙髄（l u m b o s a c r a l c o r d）の外側柱は、ビヒクルを施したマウスと比較して、ソベチロムを施したマウスにおいて有意により少ない脱髄を有した（p < 0 . 0

40

50

1、図2)。効果の多くは、軸索およびミエリンの損傷からの保護に関連すると思われる(図3)。したがって、ソベチロムは、軸索の損傷および脱髄を減少させる神経保護効果を有する。

【表1】

表1.マクロファージマーカー(CD11b)およびT細胞マーカー(CD4)に関して染色される腰仙髄切片の免疫蛍光染色

ID	群	#	%CD11b染色	%CD4染色
1339および1340	ソベチロム	8	5.76	1.24
1342	ビヒクル	4	3.89	1.01

10

【0119】

動物モデルのデータの要約：

ソベチロムは、リゾレシチン局所型脱髄モデルにおいて脱髄を減少させた。このモデルは、ミエリンの修復機構を研究するために、ならびに多発性硬化症において髄鞘再生を促進するための薬物およびその他の療法の治療潜在能力を評価するために広範に使用される。ソベチロムは、また、多発性硬化症の古典的モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)において脱髄および軸索傷害を減少させた。これらの研究は、ソベチロムが髄鞘再生を促進する上で有効であり、かつ多発性硬化症において神経保護剤として役立つことを立証している。

20

【0120】

(実施例2)

新生児低酸素症の動物モデルにおけるソベチロム

慢性新生児低酸素症は、肺の不十分な発達に由来する不十分なガス交換によって引き起こされる未熟脳の傷害の臨床的に関連するモデルである。この低酸素状態は、未熟で生まれた乳児で一般的であるびまん性白質傷害(DWMI)に対する重要な誘因である。慢性低酸素症は、髄鞘形成の異常を引き起こすことがある。慢性低酸素症のマウスモデルは、以前に記載されている(Scafidiら、Nature doi: 10.1038/nature 12880 [Epub ahead of print]、2013年12月25日)。このモデルは、低酸素症の後のオリゴデンドロサイトの再生および髄鞘再生に対するソベチロムの効果を評価するのに使用することができる。

30

【0121】

マウスは、低酸素飼育を施すか、正常酸素対照として機能するように無作為に選択される。低酸素マウスは、以前に記載されたように(Raymondら、J Neurosci 31巻、17864~17871頁、2011年;Biら、J Neurosci 31巻:9205~9221頁、2011年;Jablonskaら、J Neurosci 32巻:14775~14793頁、2012年)、N₂で置き換えることによってO₂濃度を10.5%に維持している密閉チャンバー中に配置される。低酸素症は、出生後日数(P)3の時点で開始されP11まで8日間継続する。げっ歯類の白質オリゴデンドロサイトの発生におけるこの時間枠は、ヒト脳において妊娠の23~40週に起こる変化を再現する(Backら、J Neurosci 21巻:1302~1312頁、2001年)。年齢および血統を合わせたマウスは、正常酸素対照として機能する。

40

【0122】

低酸素マウスおよび正常酸素対照マウスは、無作為化され、ソベチロム(1mg/kg/日)およびビヒクルの注射を毎日施す。一部の例で、ソベチロム(またはビヒクル)の投与は、P11の時点で開始される。他の例で、処置は、P3の時点で、またはP3~P11の間の任意の時点で開始される。ソベチロム(およびビヒクル)の複数回毎日用量を投与することができる。所望の処置過程の後に、マウスを屠殺し、脳切片を調製し、記載

50

されているように (Scafidiら、Nature doi: 10.1038/nature 12880 [Epub ahead of print]、2013年12月25日)、ミエリンの厚さ、および白質中のオリゴデンドロサイト前駆細胞の数を評価するために処理する。

【0123】

前記明細書中で言及されたすべての刊行物、特許、および特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。記載されたデバイスおよび本発明の使用方法の様々な改変およびバリエーションは、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、当業者にとって明らかであろう。本発明を特定の実施形態と関連させて記載してきたが、特許請求される本発明は、このような特定の実施形態に過度に限定されるべきでないことを理解されたい。実際、当業者にとって明白である本発明を実施するための記載の形態の種々の改変は、本発明の範囲に包含されることが意図される。

10

【図1】

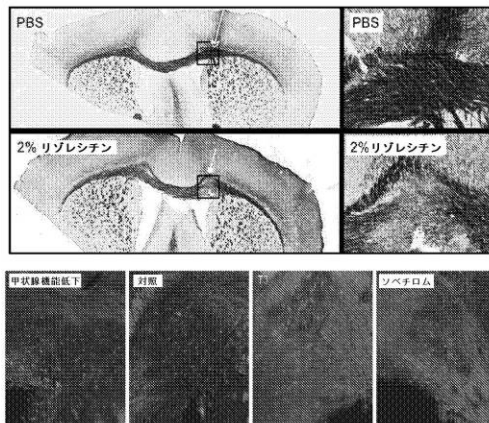


FIG. 1

【図2】

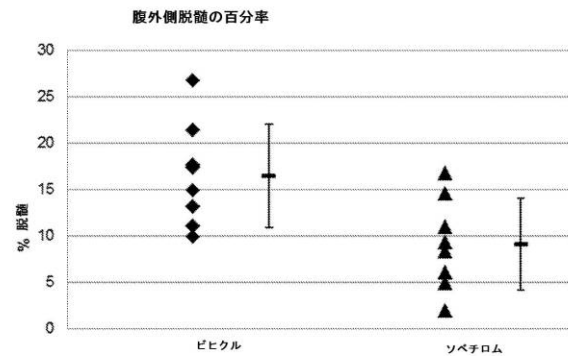
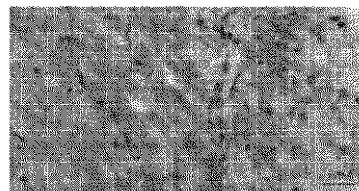


FIG. 2

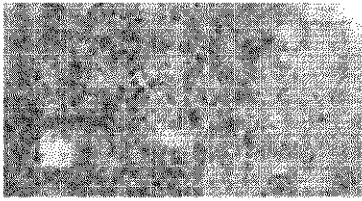
【図3A】

FIG. 3A



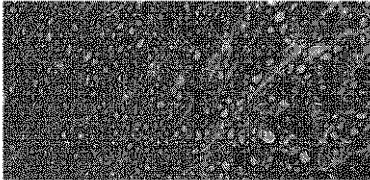
【図 3 B】

FIG. 3B



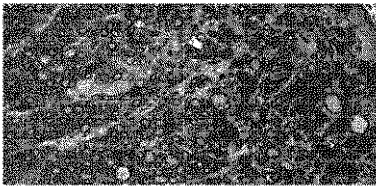
【図 3 C】

FIG. 3C



【図 3 D】

FIG. 3D



フロントページの続き

- (74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
- (74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
- (74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
- (74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
- (74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 スカンラン, トーマス エス.
アメリカ合衆国 オレゴン 97201, ポートランド, エスダブリュー オールド オーチャード ロード 2776
- (72)発明者 ハートレー, メレディス
アメリカ合衆国 オレゴン 97206, ポートランド, エスイー グラッドストーン ストリート 5403
- (72)発明者 ブラチェク, アンドリュー
アメリカ合衆国 オレゴン 97239, ポートランド, エスダブリュー ウッズ ストリート 1015 ナンバー1
- (72)発明者 リギ, マルコ
イタリア国 ソルヴァイ, ロジナーニョ, アルカモ ナンバー 7; ヴィア チェロード
- (72)発明者 ボーデット, デニス
アメリカ合衆国 オレゴン 97219, ポートランド, エスダブリュー フード アベニュー 10627
- (72)発明者 マラッチ, ゲイル
アメリカ合衆国 オレゴン 97056, スキャプーゼ, ピー.オー. ボックス 327
- (72)発明者 チャウダーリ, ブリヤ
アメリカ合衆国 オレゴン 97229, ポートランド, エスダブリュー オークポイントウェイ 4769

審査官 小堀 麻子

- (56)参考文献 特表2007-505837(JP,A)
Journal of Steroid Biochemistry & Molecular
Biolog, 2009年, Volume 116, Issus 1-2, p.37-43
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/00
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)