

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年12月14日(2006.12.14)

【公表番号】特表2002-531490(P2002-531490A)

【公表日】平成14年9月24日(2002.9.24)

【出願番号】特願2000-586308(P2000-586308)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/28	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/32
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	37/02
A 6 1 K	37/26

**【誤訳訂正書】**

【提出日】平成18年10月12日(2006.10.12)

**【誤訳訂正1】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

**【訂正の内容】**

【書類名】明細書

【発明の名称】中枢神経系に薬剤を投与するための方法

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 哺乳動物の中枢神経系に薬剤を輸送するための組成物であって、該組成物は、該薬剤を含み、ここで、該組成物は、三叉神経によって神経支配されかつ鼻腔の外側の、哺乳動物の組織への投与に適しており、ここで該薬剤は、該組織を通して吸収され、そして該哺乳動物の中枢神経系に輸送される、組成物。

【請求項2】 前記組織が、結膜、口腔組織、または皮膚を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 前記組成物が、下眼瞼と眼との間の結膜への投与に適している、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】 請求項2に記載の組成物であって、前記組成物が、顔、額、上眼瞼、下眼瞼、鼻背、鼻の側方、上唇、頬、顎、頭皮、またはそれらの組み合わせによる皮膚への投与に適している、組成物。

【請求項5】 前記組成物が、舌下投与による口腔組織への投与に適している、請求項2に記載の組成物。

【請求項6】 前記組成物が、液体、粉末、スプレー、ゲル、軟膏、注入剤、またはそれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】 前記組成物が、薬学的に受容可能なキャリア、親油性ミセル、リポソーム、またはそれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】 前記親油性ミセルまたは前記リポソームが、ガングリオシド、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、リポフェクチン、DOTAP、またはそれらの組み合わせを含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】 前記組成物が、ニューロン上のレセプター部位に対する親和性を有する物質を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】 前記組成物が、制御された放出ポリマーを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】 前記ポリマーが、ポリ(エチレン-コ-ビニルアセテート)を含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】 前記薬剤が、神経学的薬剤を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項13】 前記神経学的薬剤が、線維芽細胞増殖因子を含む、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】 前記神経学的薬剤が、塩基性線維芽細胞増殖因子を含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】 前記神経学的薬剤が、インスリン様増殖因子を含む、請求項12に記載の組成物。

【請求項16】 前記神経学的薬剤が、インスリン様増殖因子-Iを含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】 前記神経学的薬剤が、インスリンを含む、請求項12に記載の組成物。

【請求項18】 前記薬剤が、循環系を介する代わりに神経系を通して前記中枢神経系に輸送される、請求項1に記載の組成物。

【請求項19】 前記神経経路が、神経に沿っているリンパチャネルを含む、請求項

18に記載の組成物。

【請求項20】前記薬剤が、三叉神経経路により前記中枢神経系に輸送される、請求項18に記載の組成物。

【請求項21】前記三叉神経経路が、該三叉神経に沿っているリンパチャネルを含む、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】前記薬剤が、海馬形成、扁桃核、マイネルト基底核、青斑、脳幹縫線核、またはそれらの組み合わせに輸送される、請求項1に記載の組成物。

【請求項23】前記薬剤が、脊髄、脳幹、皮質構造、皮質下構造、またはそれらの任意の組み合わせに輸送される、請求項1に記載の組成物。

【請求項24】哺乳動物の中枢神経系に薬剤を投与するための組成物であって、該組成物は、有効量の該薬剤を含み、該組成物は、前記哺乳動物の組織への投与に適しており、ここで該薬剤は、該組織を通して吸収され、そして神経経路により、そして該中枢神経系の細胞に対して診断効果、保護効果、または治療効果を提供するための有効量において、該哺乳動物の中枢神経系に輸送される、組成物。

【請求項25】前記組織が、結膜、口腔組織、または皮膚を含む、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】前記組成物が、下眼瞼と眼との間の結膜への投与に適している、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】前記組成物が、顔、額、上眼瞼、下眼瞼、鼻背、鼻の側方、上唇、頬、顎、頭皮、またはその組み合わせによる皮膚への投与に適している、請求項25に記載の組成物。

【請求項28】前記組成物が、舌下投与による口腔組織への投与に適している、請求項25に記載の組成物。

【請求項29】前記薬剤が、前記中枢神経系に関連するリンパに輸送される、請求項24に記載の組成物。

【請求項30】前記薬剤が、循環系を介する代わりに前記神経経路を通じて前記中枢神経系へ輸送される、請求項24に記載の組成物。

【請求項31】前記神経経路が、神経に沿っているリンパチャネルを含む、請求項30に記載の組成物。

【請求項32】前記薬剤が、三叉神経経路により前記中枢神経系に輸送される、請求項30に記載の組成物。

【請求項33】前記三叉神経経路が、前記三叉神経に沿っているリンパチャネルを含む、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】前記薬剤が、神経学的状態、中枢神経系障害、精神学的障害、またはそれらの組み合わせを処置するための有効量において、前記哺乳動物の中枢神経系へ輸送される、請求項24に記載の組成物。

【請求項35】処置が、中枢神経系の疾患または損傷を処置または予防する工程、あるいは該中枢神経系における神経細胞の変性を阻害する工程を包含する、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】処置が、発作に対する脳細胞における保護効果を提供する工程または発作を処置する工程を包含する、請求項34に記載の組成物。

【請求項37】前記状態または前記障害が、神経変性障害、情動障害、脳血管障害からの神経損傷、CNS感染、またはそれらの組み合わせを包含する、請求項34に記載の組成物。

【請求項38】前記情動障害が、鬱病または躁病を含む、請求項37に記載の組成物。

【請求項39】前記神経変性障害が、パーキンソン病またはアルツハイマー病である、請求項37に記載の組成物。

【請求項40】前記薬剤が、嗅覚の喪失を処置または予防するために有効な量において、前記哺乳動物の前記中枢神経系の嗅覚系に輸送される、請求項24に記載の組成物

。 【請求項 4 1】前記状態または前記障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、レーヴィ小体痴呆、多発性硬化症、小脳性運動失調、進行性核上性麻痺、筋萎縮性側索硬化症、情動障害、不安障害、精神分裂病、前記脳における発作、前記脊髄における発作、髄膜炎、前記中枢神経系の H I V 感染、該脳の腫瘍、該脊髄の腫瘍、プリオン疾患、無嗅覚、脳傷害、脊髄傷害、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 2】 前記薬剤が、神経学的薬剤を含む、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 4 3】 前記神経学的薬剤が、線維芽細胞増殖因子を含む、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】 前記神経学的薬剤が、塩基性線維芽細胞増殖因子を含む、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】 前記神経学的薬剤が、インスリン様増殖因子を含む、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 6】 前記神経学的薬剤が、インスリン様増殖因子 - I を含む、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】 前記神経学的薬剤が、インスリンを含む、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 8】 前記組成物が、薬学的に受容可能なキャリア、親油性ミセル、リポソーム、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 4 9】 前記親油性ミセルまたは前記リポソームが、ガングリオシド、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、リポフェクチン、D O T A P、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】 前記組成物が、制御された放出ポリマーを含む、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 5 1】 前記ポリマーが、ポリ(エチレン - コ - ビニルアセテート)を含む、請求項 5 0 に記載の組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

###### (発明の分野)

本発明は、鼻腔の外側の三叉神経により神経支配される組織を通して、中枢神経系に薬剤を送達するための方法に関する。このような送達の方法は、中枢神経系および/または脳障害の処置において有用であり得る。

##### 【0002】

###### (発明の背景)

中枢神経系(C N S)は、いくつかの組織および器官(例えば、脳、脳幹、および脊髄)を含む。これらの器官および組織の各々は、種々の異なる型の細胞および細胞下(s u b c e l l u l a r)構造(例えば、ニューロン、神経膠細胞、樹状突起、軸索、ミエリンおよび種々の膜)から構成される。C N Sは、これらの器官、組織、細胞および構造を和らげることおよび保護することの両方をする、いくつかの膜によって外部の世界から隔離される。例えば、血液脳関門を形成する膜は、血液の特定の内容物から脳を保護する。血液脳脊髄液関門は、多くの化学物質および微生物からC N Sの他の部分を保護する。

##### 【0003】

いくつかの物質についてのC N Sへの接近は、特殊化された能動輸送系によってか、または保護膜を介するC N Sへの受動拡散によって提供される。C N Sへ所望の治療剤を送達するための本方法は、代表的に侵襲性である。例えば、頭蓋中に移植されたポンプ(脳室内ポンプ)は、種々の有用な化合物を脳に効果的に送達し得る。しかし、このようなポンプを移植することは、脳の手術を必要とし、これは、種々の深刻な問題を伴い得る。特定の化合物(例えば、硬膜外の鎮痛剤)は、保護膜を通じてC N Sに直接注射され得る。しかし、このような注射は、ほとんどの薬物適用について非実用的である。

##### 【0004】

C N S 、脳、および／または脊髄に所望の薬剤を投与するためのより良い方法が、必要とされる。

#### 【 0 0 0 5 】

##### (発明の要旨)

本発明は、被験体の中樞神経系に薬剤を輸送または送達するための方法に関する。この方法は、薬剤の、被験体の鼻腔の外側であり、かつ三叉神経により神経支配される組織への投与を用いる。1つの実施形態において、この方法は、薬剤を、舌、口、皮膚、または結膜の粘膜または上皮を通して投与する。別の実施形態において、この方法は、薬剤の組成物を、被験体の舌下に、皮膚に、または結膜に投与する工程を包含する。次いで、この薬剤は、粘膜または上皮を通して吸収され得、そして哺乳動物の中樞神経系に輸送され得る。1つの実施形態において、この方法は、薬剤がその組織を通って吸収され、そして神経経路によって哺乳動物の中樞神経系に輸送されるような様式で、そして中樞神経系の細胞に対する保護効果または治療効果を提供するに有効な量で、薬剤を投与する工程を包含する。

#### 【 0 0 0 6 】

組成物は、これらの経路による投与に適切な任意の形態であり得、そして薬剤の吸収、神経経路による薬剤の輸送、ならびに／あるいは薬剤のC N S 、脳および／または脊髄への輸送を容易にするキャリアを含み得る。好ましい組成物は、1つ以上の、溶解度増強添加剤、親水性添加剤、吸収促進添加剤、カチオン性界面活性剤、粘度増強添加剤、または持続放出マトリクスまたは組成物、脂質に基づくキャリア、好ましくは、ミセル組成物またはリポソーム組成物、二重層脱安定化添加剤、またはフソジエニック(fusogenic)添加剤を含む。この組成物は、皮膚送達のための化粧品として処方され得る。

#### 【 0 0 0 7 】

本発明に従って投与され得る薬剤としては、有機性薬品、無機分子、ペプチド、ペプトイド、タンパク質、脂質、または炭水化物、あるいは核酸が挙げられる。好ましい薬剤としては、G M - 1 ガングリオシド、線維芽細胞増殖因子、特に、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、インスリン様増殖因子、特に、インスリン様増殖因子-I(IGF-I)、神経成長因子(N G F)、ホスファチジルセリン、プラスミドまたはベクター、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドが挙げられる。

#### 【 0 0 0 8 】

##### (発明の詳細な説明)

##### (投与の経路)

##### (三叉神経の構造および位置)

本発明の方法は、三叉神経により神経支配されかつ鼻腔の外側の組織に薬剤を投与する。三叉神経は、顔および頭皮の皮膚、口腔組織、ならびに眼の組織および眼の周囲の組織を含む、哺乳動物(例えば、ヒト)の頭部の組織を神経支配する。三叉神経は、3つの主要な分枝(眼神経、上顎神経、および下顎神経)を有する。本発明の方法は、1つ以上のこれらの分枝により神経支配される組織に薬剤を投与し得る。これらから、薬剤は、C N S に到達する。

#### 【 0 0 0 9 】

##### (眼神経およびその分枝)

本発明の方法は、三叉神経の眼神経の分枝によって神経支配される組織に薬剤を投与し得る。眼神経は、顔(例えば、眼、涙腺、結膜、ならびに頭皮の皮膚、額、上眼瞼、および鼻)の上方の領域の表層部分および深層部分を含む組織を神経支配する。これらから、薬剤は、C N S に到達する。

#### 【 0 0 1 0 】

眼神経は、鼻毛様体神経、前頭神経、および涙腺神経として既知の3つの分枝を有する。本発明の方法は、眼神経の1つ以上の分枝により神経支配される組織に薬剤を投与し得る。前頭神経およびその分枝は、上眼瞼、頭皮、特に頭皮の前方、および額、特に額の中央部分を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明の方法は、前頭神経へ薬剤を投与

する。鼻毛様体神経は、長い毛様体神経、神経節枝、篩骨神経、および滑車下神経を含むいくつかの分枝を形成する。長い毛様体神経は、眼球を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明の方法は、長い毛様体神経に薬剤を投与する。後篩骨神経および前篩骨神経は、篩骨洞および鼻腔を含む組織を神経支配する。前篩骨神経の外鼻枝は、鼻の先端部を神経支配する。滑車下神経は、上眼瞼および涙囊を含む組織を神経支配する。好ましくは、本方法は、長い毛様体神経、前篩骨神経の外鼻枝および／または滑車下神経に、薬剤を投与する。さらに好ましくは、本発明の方法は、前篩骨神経または滑車下神経の外鼻枝に薬剤を投与する。さらに好ましくは、この方法は、滑車下神経へ薬剤を投与する。涙腺神経は、涙腺、結膜、および上眼瞼を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明の方法は、涙腺神経に薬剤を投与する。

#### 【0011】

##### (上顎神経およびその分枝)

本発明の方法は、三叉神経の上顎神経分枝により神経支配される組織に薬剤を投与し得る。上顎神経は、いくつかの歯の根および顔の皮膚（例えば、鼻における皮膚、上唇における皮膚、下眼瞼における皮膚、頬骨上の皮膚、側頭領域上の皮膚）を含む組織を神経支配している。上顎神経は、眼窩下神経、頬骨顔面神経、頬骨側頭神経、鼻口蓋神経、大口蓋神経、後上歯槽神経、中上歯槽神経、および内（*interior*）上歯槽神経を含む分枝を有する。本発明の方法は、上顎神経の1つ以上の分枝により神経支配される組織に薬剤を投与し得る。これらから、薬剤が、CNSに到達する。

#### 【0012】

眼窩下神経は、鼻の外側面、上唇、および下眼瞼の皮膚を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明の方法は、眼窩下神経に薬剤を投与する。頬骨顔面神経は、頬骨（*zygomatic bone / cheek bone*）にわたる顔面の皮膚を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明の方法は、頬骨顔面神経に薬剤を投与する。頬骨顔面神経は、側頭部にわたる皮膚を含む組織を神経支配する。本発明の方法は、頬骨側頭神経に薬剤を投与し得る。後上歯槽神経は、上顎洞および上顎の大臼歯の歯根を含む組織を神経支配する。本発明の方法は、後上歯槽神経、好ましくは、上顎の大臼歯の歯根を神経支配する部位、に薬剤を投与し得る。中上歯槽神経は、上顎洞の粘膜、上顎の小白歯の歯根、および第一臼歯の近心面頬面の歯根を含む組織を神経支配する。本発明の方法は、中上歯槽神経、好ましくは、上顎の小白歯の歯根、および第一臼歯の近心面頬面の歯根を神経支配する部位、に薬剤を投与し得る。前上歯槽神経は、上顎洞、鼻中隔、ならびに上顎の中切歯および側切歯ならびに犬歯を含む組織を神経支配する。本発明の方法は、前上歯槽神経、好ましくは、上顎の中切歯および側切歯ならびに犬歯の歯根を神経支配する部位、に薬剤を投与し得る。

#### 【0013】

##### (下顎神経およびその枝)

本発明は、三叉神経の下顎神経枝によって神経支配される組織に薬剤を投与し得る。下顎神経は、歯、歯肉、口腔底、舌、頬、顎、下唇、内耳および耳の周囲の組織、咀嚼筋、および皮膚（側頭領域、頭皮の外側部、および顔面の下部のほとんどを含む）を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明は、下顎神経に薬剤を投与し得る。ここから、薬剤はCNSに到達する。

#### 【0014】

下顎神経は、頬神経、耳介側頭神経、下歯槽神経、および舌神経を含む枝を有する。本発明の方法は、下顎神経の1つ以上の枝に薬剤を投与し得る。頬神経は、頬（特に頬筋にわたる頬の皮膚および頬を裏打ちする粘膜）、ならびに下顎の頬の歯肉（*gum*）（特に、歯肉の頬表面の後部）を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明の方法は、頬神経に薬剤を投与する。耳介側頭神経は、耳介、外耳道、鼓膜（*tympanic membrane / eardrum*）、および側頭部の皮膚（特に、こめかみおよび頭皮の後部の皮膚）を含む組織を神経支配する。本方法は、耳介側頭神経に薬剤を投与し得る。下歯槽神経は、下顎骨（特に、切歯、歯肉隣接切歯）、下唇の粘膜、顎の皮膚、下唇の皮膚、

および口唇下顎歯肉を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明の方法は、下歯槽神経に薬剤を投与する。舌神経は、舌（特に舌の前方2/3）、口腔底、および下顎歯の歯肉を含む組織を神経支配する。好ましくは、本発明の方法は、舌神経に薬剤を投与する。

#### 【0015】

（三叉神経によって神経支配される組織）

本発明の方法は、三叉神経によって神経支配される種々の組織のいずれかに薬剤を投与し得る。例えば、本方法は、皮膚、上皮、または顔面周囲、眼、口腔もしくは耳の粘膜に薬剤を投与し得る。

#### 【0016】

好ましくは、本発明の方法は、三叉神経によって神経支配される皮膚に薬剤を投与する。例えば、本発明は、顔面、頭皮、または側頭領域の皮膚に薬剤を投与し得る。顔面の適切な皮膚として、以下が挙げられる：顎；上唇、下唇；前頭、特に、前頭の中央部；鼻（鼻の先端、鼻の背側、および鼻の外側面を含む）；頬、特に、頬筋にわたる頬の皮膚または頬骨にわたる皮膚；目の周囲の皮膚、特に、上眼瞼および下眼瞼；またはこれらの組合せ。頭皮の適切な皮膚は、頭皮の前方および側頭部に渡る頭皮、頭皮の外側またはこれらの組み合わせを含む。側頭部にわたる適切な皮膚は、側頭部にわたるこめかみ、および頭皮を含む。薬剤を投与する皮膚の好ましい領域は、三叉神経およびその神経末端付近のそれらの部位を含む。

#### 【0017】

好ましくは、本発明の方法は、三叉神経によって神経支配される粘膜または上皮に薬剤を投与する。例えば、本発明は、眼の周囲の粘膜または上皮（例えば、上眼瞼、下眼瞼、眼球、結膜、涙腺系、もしくはこれらの組合せの粘膜または上皮）に薬剤を投与し得る。本発明の方法はまた、口腔の粘膜または上皮（例えば、舌（特に、舌の前方2/3および舌の裏；頬；下唇；上唇；）；歯肉（gum）（特に、切歯に接する歯肉、口唇下顎の歯肉、および下顎歯の歯肉）；またはこれらの組合せ）に薬剤を投与し得る。薬剤を投与するために、粘膜または上皮の適切な領域は、舌（特に、舌下粘膜または舌下上皮）、結膜、涙腺系（特に、涙腺の眼瞼部位および鼻涙管）、下眼瞼の粘膜、頬の粘膜、またはこれらの組み合わせを含む。

#### 【0018】

好ましくは、本発明の方法は、三叉神経によって神経支配される口腔組織に薬剤を投与する。例えば、本発明の方法は、歯、歯肉、口腔底、頬、唇、舌（特に、舌の前方2/3）またはこれらの組合せに、薬剤を投与し得る。適切な歯は、下顎歯（例えば、切歯）を含む。歯の適切な部位は、いくつかの歯の歯根（例えば、上顎の大臼歯、上顎の小臼歯、上顎の中切歯および側切歯、犬歯の歯根、ならびに第一臼歯の近心面頬面の歯根、またはこれらの組合せ）を含む。唇の適切な部位は、上唇および下唇の皮膚および粘膜を含む。適切な歯肉は、歯肉に接する切歯、および下顎歯の歯肉（例えば、口唇下顎歯肉、またはこれらの組み合わせ）を含む。頬の適切な部位は、頬筋にわたる頬の皮膚、頬を裏打ちする粘膜、および下顎頬歯肉（gingiva/gum）（特に歯肉の頬表面の後部）、またはこれらの組合せを含む。薬剤を投与するために好ましい口の組織は、舌（特に、舌下粘膜または舌下上皮）、下唇内の粘膜、頬の粘膜、あるいはこれらの組合せを含む。

#### 【0019】

好ましくは、本発明の方法は、三叉神経によって神経支配される、眼の組織または眼の周囲の組織に薬剤を投与する。例えば、本発明は、眼、結膜、涙腺（涙嚢を含む）、鼻涙洞、上眼瞼または下眼瞼の皮膚もしくは粘膜、あるいはこれらの組み合わせを含む組織に薬剤を投与し得る。薬剤を投与するために好ましい眼の組織または眼の周囲の組織は、結膜、涙腺系、眼瞼の皮膚または粘膜、あるいはこれらの組合せを含む。

#### 【0020】

結膜に投与されるが結膜粘膜を介して吸収されない薬剤は、鼻涙洞を通じて鼻へ排出され得、ここで、薬剤は鼻腔内投与されたかのようにCNS、脳および/または脊椎へ輸送され得る。

**【 0 0 2 1 】**

好ましくは、本発明の方法は、三叉神経によって神経支配される耳の組織または耳の周囲の組織に薬剤を投与する。例えば、本発明の方法は、耳介、外耳道、鼓膜、および側頭部の皮膚（特にこめかみおよび頭皮の外側部の皮膚）、またはこれらの組合せを含む組織に薬剤を投与し得る。薬剤を投与するのに好ましい耳の組織または耳の周囲の組織は、こめかみの皮膚を含む。

**【 0 0 2 2 】**

本発明の方法は、鼻腔の外側の組織を神経支配する三叉神経の任意の枝、およびこれらの枝の枝に薬剤を投与し得る。鼻腔の外側の組織を神経支配する三叉神経の枝は、眼神経、上顎神経、および下顎神経を含む。

**【 0 0 2 3 】**

鼻腔の外側の組織を神経支配する三叉神経の眼神経枝の枝は、鼻毛様体神経、前頭神経、および涙腺神経を含む。好ましくは、本発明の方法は前頭神経および／または涙腺神経に薬剤を投与する。好ましくは、本発明の方法は、鼻毛様体神経の枝（例えば、長毛様体神経）、前篩骨神経の外鼻枝に、および／または滑車下神経に、より好ましくは、前篩骨神経の外鼻枝におよび／または鼻毛様体神経に、さらに好ましくは、鼻毛様体神経に薬剤を投与する。

**【 0 0 2 4 】**

鼻腔の外側の組織を神経支配する三叉神経の上顎神経枝の枝は、鼻毛様体神経、頬骨顔面神経、頬骨側頭神経、後上歯槽神経、中上歯槽神経、および内上歯槽神経を含む。好ましくは、本発明の方法は、眼窩下神経、頬骨顔面神経、上顎大臼歯の歯根を神経支配する後上歯槽神経の部分、上顎小臼歯の歯根および第一臼歯の近親面頬面の歯根を神経支配する中上歯槽神経の部分、上顎中切歯および上顎側切歯および犬歯の歯根、またはこれらの組合せを神経支配する内上歯槽神経の部分に薬剤を投与する。

**【 0 0 2 5 】**

鼻腔の外側の組織を神経支配する三叉神経の下顎神経枝の枝は、頬神経、耳介側頭神経、下歯槽神経、および舌神経を含む。好ましくは、本発明の方法は、頬神経、下歯槽神経、および／または舌神経に薬剤を投与する。

**【 0 0 2 6 】**

好ましくは、本発明の方法は、舌、口、または結膜の皮膚または粘膜または上皮を通して薬剤を投与する。好ましくは、本発明の方法は、被験体の中枢神経系（C N S）または脳への薬剤の送達のために、被験体の舌の下に、皮膚の上に、または結膜の上に投与する。本発明に従って、薬剤は、例えば、口、舌、および／または結膜粘膜および／または上皮を通して；または、顔面、前頭、上眼瞼、下眼瞼、鼻の側面、上唇、頬、顎、頭皮および歯を通して投与され得る。

**【 0 0 2 7 】**

本方法は、薬剤の組織中または組織を通して、および例えば、神経経路に沿って、C N Sへ、脈管周囲のチャネルへ、および前リンパ路またはリンパ管への薬剤の動きを含み得る。特定の薬剤は、脳脊髄液に入り得、次いで、または、C N S、脳、および／または脊髄に入り得る。本方法は、以下を含むC N Sまたは脳の1つ以上の部分に送達され得る：小脳、脳幹、脊髄、海馬の形成、扁桃核、M e y n e r t 基底核、青斑、髓膜、皮質構造または皮質下構造、嗅球、嗅球の実質組織、中脳、間脳、髓質腹側硬膜など。代表的には、薬剤は、C N S、脳、および／または脊髄の障害の診断、予防、または処置のために投与される。

**【 0 0 2 8 】**

1つの実施形態において、本発明の方法は、三叉神経によって神経支配される組織に単独で薬剤を投与する工程を含む。本例において、薬剤自身の化学的特徴付けは、罹患したのニューロンまたは損傷を受けたニューロン、またはC N S内の細胞、脳、および／または脊髄へのその輸送を容易にする。あるいは、薬剤は、薬剤が損傷を受けたニューロンの部位への輸送を手伝う、他の基質と連結し得る。補助基質は、周囲の感覚神経または中枢

神経系の機能不全領域への神経経路に沿って薬剤が送達され得る。

#### 【 0 0 2 9 】

本発明は、三叉神経に神経支配され、そして鼻腔の外側にある組織への薬剤の投与に関する。三叉神経によって神経支配され、そして鼻腔の外側である組織は、三叉神経によって神経支配される鼻外組織、または三叉神経を囲む鼻外組織と呼ばれ得る。同様に、鼻腔の外側の上皮は、本明細書中で、鼻外上皮と呼ばれ得、鼻腔の外側の粘膜は、本明細書中で、鼻外粘膜と呼ばれ得、そして鼻腔の外側の皮膚または皮膚組織は、本明細書中で、鼻外皮膚または鼻外皮膚組織と呼ばれ得る。

#### 【 0 0 3 0 】

##### ( 中枢神経系への送達のための薬剤 )

本方法は、中枢神経系へ、種々の異なる薬剤を投与し得る。一般に、本発明の方法は、以下の薬剤を投与し得る：CNS、脳および／または脊髄に発症する疾患または障害の診断、予防または処置に使用され得る薬剤；CNS、脳および／または脊髄における細胞または組織を育成または維持し得る薬剤；CNS、脳および／または脊髄における細胞または組織の分解を予防または阻害し得る薬剤；CNS、脳および／または脊髄における細胞または組織における遺伝子発現を変化させ得る薬剤；CNS、脳および／または脊髄における細胞または組織の機能的活性を調節し得る薬剤；CNS、脳および／または脊髄における細胞または組織の増殖を調節し得る薬剤；またはその種の他の薬剤。

#### 【 0 0 3 1 】

特定の薬剤は、血液脳関門を横切って、輸送されないか、またはただ不完全に輸送されるのみである。このような薬剤については、有効な量の薬剤が、容易に血液脳関門を横切らず、そしてこれまで、血液脳関門を横切らなかったかもしだれない。本方法は、このような薬剤を、CNS、脳および／または脊髄へ有効に送達し得る。

#### 【 0 0 3 2 】

本発明の方法による薬剤の投与は、CNS、脳および／または脊髄へ、薬剤をより有効に送達し得、CNS、脳および／または脊髄の外側へ投与される薬剤の量を減少し得、そして好ましくは、薬剤の望ましくない全身性効果を減少し得る。CNS、脳および／または脊髄への薬剤のより有効または効率的な送達は、投与される薬剤の総用量を減少し得る。あるいは、薬剤のこのような有効な送達が、被験体内ではあるが、CNS、脳および／または脊髄の外側の所望ではない行き先へ到達する薬剤の量を減少し得る。このより有効な送達は、望ましくない効果を有し得る被験体内での位置において、このような薬剤のより少ない量を生じる。

#### 【 0 0 3 3 】

親油性は、薬剤のさらに別の好ましい性質である。薬剤が、口腔あるいは結膜上皮または皮膚のような表面組織への吸収を促進するために；そして、三叉ニューロンのようなニューロンに沿った吸収を促進するために、親油性であることが好ましい。好ましい薬剤は、三叉ニューロンならびにその関連するリンパのチャネルおよび／または脈管周囲のチャネルにおいて吸収されるべき三叉神経の末端を囲む液体、口腔粘膜または結膜粘膜の内部において含まれるニューロンを囲む粘膜によって分泌される液体、などにおいて少なくとも部分的に可溶性である。

#### 【 0 0 3 4 】

薬剤は、有機医薬、無機分子、ペプチド、ペプトイド( p e p t o i d )、タンパク質、脂質または炭水化物、核酸などであり得る。

#### 【 0 0 3 5 】

有機医薬は、興奮薬、鎮静薬、催眠薬、鎮痛薬、抗痙攣薬、抗高血圧症薬、制吐薬、抗不安薬、抗うつ薬、精神安定薬、認知エンハンサー( c o g n i t i o n e n h a n c e r )、麻酔性アンタゴニストもしくは麻酔性アゴニスト、ビタミンもしくは栄養分、酵素インヒビター、抗酸化剤、遊離基捕捉剤、金属キレート剤、イオンチャネルの活性を変化させ得る薬剤、抗腫瘍薬、抗炎症薬、またはその組み合わせであり得る。有利に、有機医薬は、CNS、脳および／または脊髄における酵素、レセプター、細胞または組織の機

能的活性を調節する。機能的活性を調節し得る好ましい薬剤としては、例えば、神経伝達物質、神経調節物質、ノートロピック (nootropic) 、レセプターアゴニストもしくはレセプターアンタゴニスト、またはその組み合わせが挙げられる。

#### 【 0 0 3 6 】

有機医薬は、抗ウイルス物質、抗菌物質、駆虫薬、抗真菌物質、またはその組み合わせであり得る。CNS、脳および／または脊髄の感染の診断、予防または処置のための好ましい薬剤としては、抗菌剤、駆虫剤、および／または抗真菌剤が挙げられる。好ましい抗ウイルス剤としては、ウイルス（例えば、アデノウイルス、アルボウイルス、エンテロウイルス、狂犬病ウイルスおよびHIV）の複製または蔓延を停止または阻害する薬剤が挙げられる。

#### 【 0 0 3 7 】

好ましい薬剤は、CNS、脳および／または脊髄の細胞または組織の分解を防止または阻害し得る。このような薬剤は、酸化ストレスまたは遊離基損傷を予防または阻害することにより、作用し得る。

#### 【 0 0 3 8 】

無機薬剤は、抗酸化剤または抗癌剤（例えば、シスプラチニン）であり得る。

#### 【 0 0 3 9 】

ペプチド薬剤またはタンパク質薬剤は、CNS、脳および／または脊髄における細胞または組織に対する効果を有する、ホルモン、ホルモン放出因子、増殖因子、酵素、抗体、触媒抗体、レセプター、レセプターリガンド、ニューロトロフィンなどであり得る。適切なホルモンとしては、血小板由来増殖因子（PDGF、例えば、PDGF）、トランスフォーミング増殖因子（TGF、例えば、TGF-）が挙げられる。ペプチド薬剤またはタンパク質薬剤は、CNS、脳および／または脊髄の細胞または組織の増殖を調節し得る。

#### 【 0 0 4 0 】

本発明の方法は、ペプトイド薬剤を送達し得る。本明細書中で用いられるようなペプトイドとは、従来のアミノ酸-アミノ酸ペプチド結合が、プロテアーゼに対する耐性を提供する結合で置換される、非天然のペプチドをいう。ペプトイドはまた、従来のアミノ酸の置換を含み得る。ペプトイドは、本明細書中で参考として援用される、米国特許第5,811,387号において記載される。有利に、ペプトイドは、CNS、脳および／または脊髄における酵素、レセプター、細胞または組織の活性を調節する。核酸の薬剤としては、1つ以上のタンパク質薬剤（例えば、増殖因子、ニューロトロフィン、酵素（例えば、スーパーオキシドジスマスターまたはカタラーゼ）、レセプターなど）をコードするDNAまたはRNAベクターまたはプラスミドが挙げられる。哺乳動物組織へのコード配列の送達のためのプラスミドおよびベクターは、当業者に公知である。レトロウイルスは、好ましいRNA含有ベクターである。核酸の薬剤としてはまた、リボザイムおよびアンチセンス分子が挙げられる。このようなリボザイムおよびアンチセンス構築物としては、CNS、脳および／または脊髄における1以上の遺伝子の発現を調節する薬剤が挙げられる。好ましいアンチセンス構築物としては、増殖因子（例えば、VEGF、FGF、NGFなど）をコードするmRNAを切断するかまたは結合するかのいずれかであるアンチセンス構築物が挙げられる。リボザイムおよびアンチセンス分子はまた、MMP（マトリックスマタロプロテイナーゼ）のような特定のプロテアーゼに対して標的化され得る。

#### 【 0 0 4 1 】

遺伝性疾患または後天性疾患を処置する手段としての遺伝子治療における興味が、遺伝情報の伝達のための方法、より特に、ウイルス媒介性遺伝子伝達系を用いて、ヒト遺伝子をコードするヌクレオチド配列を送達するため方法の発達を導いた。このようなウイルス媒介性遺伝子伝達系は、所望の遺伝情報（この場合において、薬剤（好ましくは、神経学的薬剤）をコードするヌクレオチド配列）の選択された細胞または組織への送達、およびそれに続く、ウイルス性プロモーターの指向下でのその場所での発現を可能にする。ウイルス媒介性遺伝子伝達系は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第5,707,6

18号；同第5, 714, 353号；および同第5, 672, 344号を参照のこと。この様式において、治療的に有効なレベルへの薬剤の量の増加は、その薬剤の產生を増加させることによって、インビボで達成され得る。

#### 【0042】

##### (神経学的薬剤)

神経学的薬剤は、本発明に従って投与され得る薬剤の好ましいカテゴリーの1つである。本発明の方法において使用される神経学的薬剤は、ニューロンの機能または生存を促進し、そして神経細胞の損失またはさらなる損失を予防する任意の物質であり得る。例えば、好ましい神経学的薬剤は、神経細胞の増殖またはグリア細胞の増殖を促進し得、機能性細胞の生存を促進し得、機能性細胞の活性を増加し得、神経伝達物質の合成を増強し得、天然に存在する神経成長促進因子の活性を増加し得、神経成長促進因子として作用し得、ニューロンの変性を防止し得、樹状突起の再生および軸索の再生を誘導し得、1以上のこれらの性質を有し得るなどする。好ましい神経学的薬剤は、天然に存在する神経成長促進物質に類似する、神経栄養因子および/または神経突起生成(neuritogenic)因子である。多数のこのような神経学的薬剤は、当業者に公知である。

#### 【0043】

好ましい神経学的薬剤は、タンパク質、増殖因子およびニューロトロフィン(例えば、神経成長因子(NGF)、ニューロトロフィン3、ニューロトロフィン4および/またはニューロトロフィン5(NT-3、NT-4および/またはNT-5)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、線維芽細胞増殖因子(FGF、例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子)、インスリン、インスリン様増殖因子(IGF、例えば、IGF-Iおよび/またはIGF-II)、毛様体神経栄養因子(CNTF)、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、グリア細胞由来ネキシン、それらの組み合わせなどである。さらに好ましい神経学的薬剤としては、親油性化合物(例えば、ガングリオシド(例えば、GM-1ガングリオシド)、ホスファチジルセリン(PS)、それらの組み合わせなど)が挙げられる。他の好ましい神経学的薬剤としては、コリン作動性促進(en hanc ing)因子(例えば、ホスホエタノールアミンおよび甲状腺ホルモンT.3)、アセチルコリンレセプターのアゴニスト(例えば、ムスカリニン性アセチルコリンレセプターまたはニコチン性アセチルコリンレセプター(例えば、キソマリン(Xomaline))、抗コリンエステラーゼ薬剤(例えば、アリセプト(Aricept)(ドネペジルハイドロクロロリド)(donepezil hydrochloride)、エキセロン(Exelon)、コグネックス(Cognex)(タクリン(Tacrine))、テトラヒドロアミノアクリジン、またはヘプチルフィオステイグミン/heptyl phystostigmine)、それらの組み合わせなど)が挙げられる。さらなる好ましい薬剤としては、エストロゲン、ビタミンEおよび他の抗酸化剤が挙げられる。GM-1ガングリオシド、線維芽細胞増殖因子、特に、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、インスリン様増殖因子、特に、インスリン様増殖因子-I(IGF-I)、神経成長因子(NGF)が、より好ましい。

#### 【0044】

好ましい神経学的薬剤としてはまた、1つ以上のタンパク質の神経学的薬剤または神経成長促進因子(例えば、線維芽細胞増殖因子、特に塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、インスリン様増殖因子、特に、インスリン様増殖因子-I(IGF-I)、神経成長因子(NGF)など)をコードするDNAまたはRNAベクターまたはプラスミドが挙げられる。哺乳動物組織へのコード配列の送達のためのプラスミドおよびベクターは、当業者に公知である。レトロウイルスは、好ましいRNA含有ベクターである。

#### 【0045】

さらに、特定のリボザイムおよびアンチセンス分子は、神経学的薬剤である。このようないボザイムおよびアンチセンス構築物としては、内因性の神経学的薬剤(例えば、線維芽細胞増殖因子、特に、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、インスリン様増殖因子、特に、インスリン様増殖因子-I(IGF-I)、神経成長因子(NGF)など)の発現を調節する薬剤が挙げられる。

**【 0 0 4 6 】**

特定の神経学的薬剤は、血液脳関門を横切って、輸送されないか、またはまだ不完全に輸送されるのみである。このような薬剤については、有効な量の神経学的薬剤が、容易に血液脳関門を横切らず、そしてこれまで、血液脳関門を横切らなかつたかもしれない。本方法は、このような神経学的薬剤を、CNS、脳および／または脊髄へ有効に送達し得る。

**【 0 0 4 7 】**

本発明の方法による神経学的薬剤の投与は、CNS、脳および／または脊髄へ、薬剤をより有効に送達し得、CNS、脳および／または脊髄の外側へ投与される薬剤の量を減少し得、そして好ましくは、薬剤の望ましくない全身性効果を減少し得る。CNS、脳および／または脊髄への神経学的薬剤のより有効または効率的な送達は、投与される薬剤の総用量を減少し得る。あるいは、薬剤のこのような有効な送達が、被験体内ではあるが、CNS、脳および／または脊髄の外側の所望ではない行き先へ到達する薬剤の量を減少し得る。このより有効な送達は、望ましくない効果を有し得る被験体での位置において、このような薬剤のより少ない量を生じる。

**【 0 0 4 8 】**

神経学的薬剤についての別の好ましい性質は、CNSへのこの薬剤の移動を容易にし得ることである。このような神経学的薬剤は、代表的には、神経細胞膜へ容易に取り込まれるか、または神経細胞レセプター部位についての親和性を有する。このような薬剤は、代表的には、神経の刺激に応答して組織中に天然に合成され、そして引き続いて、ニューロン上のレセプターに結合し、ここで、これらの薬剤は、神経成長促進因子として作用する。

**【 0 0 4 9 】**

親油性は、神経学的薬剤のさらに別の好ましい性質である。神経学的薬剤が、口腔または結膜上皮または皮膚のような表面組織への吸収を促進するために；そして、三叉ニューロンのようなニューロンに沿った吸収を促進するために、親油性であることが好ましい。好ましい神経学的薬剤は、三叉ニューロンおよびその関連するリンパのチャネルにおいて吸収されるべき三叉神経の末端を囲む液体、口腔粘膜または結膜粘膜の内部において含まれるニューロンを囲む粘膜によって分泌される液体、などにおいて、少なくとも部分的に可溶性である。親油性であるこのような神経学的薬剤は、ガングリオシド（例えば、GM-1ガングリオシド）およびホスファチジルセリン（PS）である。

**【 0 0 5 0 】**

（IGF-I）

用語「IGF-I」とは、本明細書中で使用される場合、70アミノ酸を有し、そして分子量約7,600ダルトンを有する単鎖ペプチドである、インスリン様増殖因子I（IGF-I）をいう。インスリン様増殖因子Iは、細胞発生と関連する有糸分裂および増殖プロセスを刺激する。

**【 0 0 5 1 】**

本発明の1つの実施形態において、IGF-Iの量を治療的に有効なレベルへ増加させることは、治療的に有効な用量を含む薬学的組成物の投与によって達成される。投与されるIGF-Iは、任意の動物種由来であり得、これらの動物種としては、齧歯類、トリ類、イヌ、ウシ、ブタ、ウマ、および好ましくはヒトが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくはIGF-Iは、哺乳動物種由来であり、そしてより好ましくは、処置を受ける動物種と同じ種の哺乳動物由来である。

**【 0 0 5 2 】**

IGF-Iの生物学的に活性な改変体はまた、本発明の方法によって達成される。このような改変体は、IGF-I活性、特にIGF-Iレセプター部位に結合する能力を保持するべきある。IGF-I活性は、標準的なIGF-Iバイオアッセイを用いて測定され得る。代表的なアッセイとしては、公知の、胎盤膜を用いるラジオレセプターアッセイ（例えば、米国特許第5,324,639号；Hallal(1974)J.Clin.End

do c r i n o l . a n d M e t a b . 3 9 : 9 7 3 - 9 7 6 ; およびMarshallら(1974)J.Clin.Endocrinol.and Metab.39:283-292を参照のこと)、用量依存的様式でその分子がB A L B / c 3 T 3線維芽細胞のD N Aへのトリチウム化チミジンの取り込みを増強する能力を測定するバイオアッセイ(例えば、Tamuraら(1989)J.Biol.Chem.262:5616-5621を参照のこと)などが挙げられ、これらは、本明細書中に参考として援用される。好ましくは、この改変体は、天然の分子と少なくとも同じ活性を有する。

#### 【0053】

適切な生物学的に活性な改変体は、I G F - I フラグメント、アナログおよび誘導体であり得る。「I G F - I フラグメント」によって、インタクトなI G F - I 配列および構造の一部分のみからなるタンパク質が意図され、そしてI G F - I のC末端欠失またはN末端欠失であり得る。「アナログ」とは、I G F - I 、または1つ以上のアミノ酸の置換、挿入もしくは欠失を有するネイティブのI G F - I 配列および構造を含むI G F - I フラグメントのいずれかのアナログを意図する。1つ以上のペプトイド(ペプチド模倣物)を有するペプチドもまた、用語アナログにより包含される(例えば、国際公開番号W O 9 1 / 0 4 2 8 2 を参照のこと)。「誘導体」とは、I G F - I 活性が維持される限り、I G F - I 、I G F - I フラグメントまたはそれぞれのアナログ(例えば、グリコシリ化、リン酸化、または外来物質の他の付加)の任意の適切な改変を意図する。I G F - I のフラグメント、アナログ、および誘導体を作製する方法は、当該分野で利用可能である。一般には、米国特許第4,738,921号、同第5,158,875号および同第5,077,276号；国際公開番号W O 8 5 / 0 0 8 3 1 、W O 9 2 / 0 4 3 6 3 、W O 8 7 / 0 1 0 3 8 、およびW O 8 9 / 0 5 8 2 2 号；ならびに欧州特許第E P 1 3 5 0 9 4 号、同第E P 1 2 3 2 2 8 号、および同第E P 1 2 8 7 3 3 号(本明細書中に参考として援用される)を参照のこと。

#### 【0054】

I G F - I 改変体は、一般に、参照I G F - I 分子のアミノ酸配列に対して、少なくとも70%、好ましくは80%、より好ましくは85%、なおより好ましくは90%～95%以上、そして最も好ましくは98%以上のアミノ酸配列同一性を有する。改変体は、例えば、わずか1～10程度のアミノ酸残基(例えば、6～10)、わずか5程度のアミノ酸残基、わずか4、3、2または1程度のアミノ酸残基でさえ異ってもよい。

#### 【0055】

「配列同一性」とは、改変体のアミノ酸配列の特定された連続するセグメントが整列され、そして参照配列のアミノ酸配列と比較された場合、同じアミノ酸残基が改変体配列および参照配列内に見出されることを意図する。配列整列および配列間の同一性を決定するための方法は、当該分野で周知である。例えば、Ausubelら編(1995)Current Protocols in Molecular Biology, 第19章(Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York)；およびALIGNプログラム(Dayhoff(1978)Atlas of Protein Sequence and Structure 5:補遺3(National Biomedical Research Foundation, Washington, D. C.)を参照のこと。多くのアルゴリズムが配列を整列させ、そして配列同一性を決定するために利用可能であり、そして例えば相同性整列アルゴリズム(Needlemanら(1970)J.Mol.Biol.48:443)；局所的相同性アルゴリズム(Smithら(1981)Adv.Appl.Math.2:482)；類似性検索方法(Pearsonら(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.85:2444)；Smith-Watermanアルゴリズム(Meth.Mol.Biol.70:173-187(1997))；ならびにBLASTP, BLASTN, およびBLASTXアルゴリズム(Altschulら(1990)J.Mol.Biol.215:403-410を参照のこと)が挙げられる。これらのアルゴリズムを用いてコンピューター化したプログラムもまた利用可能であり、そして

GAP、BESTFIT、BLAST、FASTAおよびTFASTA(Genetics Computing Group(GCG)package, Version 8, Madison, Wisconsin, USAで入手可能);ならびにCLUSTAL in the PC/Geneプログラム(Intellicentrics, Mountain View, Californiaによる)が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、配列同一性は、このプログラムによって決定されるデフォルトパラメーターを使用して決定される。

#### 【0056】

2つのアミノ酸配列の最適な整列に関して、改変体アミノ酸配列の連続するセグメントは、参照アミノ酸配列に関して、さらなるアミノ酸残基または欠失されたアミノ酸残基を有し得る。参照アミノ酸配列に対する比較のために使用される、連続するセグメントは、少なくとも20の連続するアミノ酸残基を含み、そして30、40、50以上のアミノ酸残基であり得る。改変体のアミノ酸配列にギャップを含めることと関連づけられた配列同一性の増加の較正は、ギャップペナルティーを割り当てることによって行われ得る。

#### 【0057】

アミノ酸配列同一性の割合を考慮すると、いくつかのアミノ酸残基の位置は、保存的アミノ酸置換(これは、タンパク質機能の特性に影響を与えない)の結果として異なり得る。これらの場合において、配列同一性%は、保存的に置換されたアミノ酸における類似性を考慮するために上方に調節され得る。このような調節は、当該分野で周知である。例えば、Meyers & Miller(1988)Computer Application Biol. Sci. 4:11-17を参照のこと。

#### 【0058】

この技術は、以下でさらに議論されるように、このようなIGF-I改変体の調製および使用に関する実質的な手引きを提供する。IGF-Iのフラグメントは、一般に、全長分子の少なくとも約10の連続するアミノ酸残基、好ましくは全長分子の約15~25の連続するアミノ酸残基、そして最も好ましくは全長IGF-Iの約20~50以上の連続するアミノ酸残基が挙げられる。

#### 【0059】

いくつかのIGF-Iアナログおよびフラグメントは、当該分野で公知であり、そして例えば、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83(1986)4904-4907; Biochem. Biophys. Res. Commun. 149(1987)398-404; J. Biol. Chem. 263(1988)6233-6239; Biochem. Biophys. Res. Commun. 165(1989)766-771; Forsbertら(1990)Biochem. J. 271:357-363;米国特許第4,876,242号および同第5,077,276号;ならびに国際公開番号WO87/01038およびWO89/05822に記載されるアナログおよびフラグメントが挙げられる。代表的なアナログとしては、成熟分子のGlut-3の欠失を有するアナログ、N末端から5つまでのアミノ酸が短縮されたアナログ、最初の3つのN末端アミノ酸が短縮されたアナログ(des(1-3)-IGF-I、des-IGF-I、tIGF-I、または脳IGFといわれる)、およびヒトIGF-Iの最初の16アミノ酸の代わりにヒトインスリンのB鎖の最初の17アミノ酸を含むアナログが挙げられる。

#### 【0060】

本発明で使用されるIGF-Iは、その実質的に精製された形態、そのネイティブな形態、その組換え生成された形態、またはその化学合成された形態にあり得る。IGF-Iは、血清または血漿から単離され、そして精製され得る(Philips(1980)New Eng. J. Med. 302:371-380、および欧州特許第EP123,228号を参照のこと)。IGF-Iはまた、固相方法により化学合成され得る(Lilar(1983)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:2216-2220を参照のこと)。これらの参考文献は、本明細書中に参考として援用される。

#### 【0061】

組換えDNA技術による遺伝子操作は、IGF-Iを生成する最も効率的な方法であり得る。IGF-IをコードするヒトDNA配列は公知であり、そして発現のために宿主細胞に導入され得る。IGF-Iは、E.coli、酵母、昆虫、および哺乳動物細胞において組換えDNA技術により生成され得る。分泌型IGF-Iは、IGF-IをコードするDNA配列にシグナル配列を附加することにより作製され得る。さらに、IGF-IをコードするこのDNA配列を操作して、IGF-Iフラグメント、アナログまたは誘導体を作製し得る。このような組換えDNA技術は、一般に当該分野で利用可能である。例えば、国際公開番号WO96/07424号(ここでは、組換えヒトIGF-Iタンパク質が酵母において生成される)を参照のこと。IGF-Iはまた、米国特許第5,324,639号、同第5,324,660号、および同第5,650,496号ならびに国際公開番号WO96/40776号に記載されるように、酵母株*Pichia pastoris*において組換え生成され、そして本質的には精製され得る。

#### 【0062】

##### (FGF)

用語「FGF」とは、本明細書中で使用される場合、線維芽細胞増殖因子タンパク質(例えば、FGF-1、FGF-2、FGF-4、FGF-6、FGF-8、FGF-9もしくはFGF-98、またはその生物学的に活性なフラグメントもしくはムテイン)を意味する。代表的には、FGFは、ヒト(h)FGF-1、ウシ(b)FGF-1、hFGF-2、bFGF-2、hFGF-4またはhFGF-5である。代替的な実施形態において、単位用量において活性な薬剤は、hFGF-6、hFGF-8、hFGF-9またはhFGF-98である。本発明の1つの実施形態において、FGFの量を治療的に有効なレベルへ増加させることは、治療的に有効な用量を含む薬学的組成物の投与によって達成される。投与されるFGFは、任意の動物種由来であり得、これらの動物種としては、齧歯類、トリ類、イヌ、ウシ、ブタ、ウマ、および好ましくはヒトが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくはFGFは、哺乳動物種由来であり、そしてより好ましくは、処置を受ける動物種と同じ種の哺乳動物由来である。

#### 【0063】

単位用量で使用される多くのFGFのアミノ酸配列およびそれらを作製する方法、本発明の薬学的組成物および方法は、当該分野で周知である。特に、FGF1~9およびFGF-98のアミノ酸配列および組換え発見を開示する参考文献は、以下で順に議論される。

#### 【0064】

(FGF-1:)  
hFGF-1のアミノ酸配列およびその組換え発見のための方法が、「Recombinant Human Basic Fibroblast Growth Factor」という題名の米国特許第5,604,293号(Fiddes)(これは、1997年2月18日に発行された)に開示される。<sup>293</sup>特許の図2dを参照のこと。この参考文献およびFGFと題された節における他の全ての参考文献は、この文章の前後に引用されるかにかかわらず、その全体が本明細書中で参考として明示的に援用される。bFGF-1のアミノ酸配列が、米国特許第5,604,293号(Fiddes)の図1bにその発見のための方法と同様に開示される。hFGF-1およびbFGF-1両方の成熟形態は、140個のアミノ酸残基を有する。bFGF-1は、hFGF-1と、19個の残基位置が異なる: 5(Pro Leu)、21(His Tyr)、31(Try Val)、35(Arg Lys)、40(Gln(Gin) Gly)、45(Gln(Gin) Phe)、47(Ser Cys)、51(Try Ile)、54(Try Val)、64(Try Phe)、80(Asn Asp)、106(Asn His)、109(Tyr Val)、116(Ser Arg)、117(Cys Ser)、119(Arg Leu)、120(Gly Glu)、125(Tyr Phe)および137(Try Val)。ほとんどの場合において、これらの差異が保存される。さらに、残基の116位および119位のこれらの差異は、Argの位置を交換するのみである。

## 【0065】

(FGF-2:) ヒトFGF-2(hFGF-2)のアミノ酸配列およびその組換え発現のための方法が、「DNA Encoding Human Recombinant Basic Fibroblast Growth Factor」との題名の米国特許第5,439,818号(Fiddes)(これは、1995年8月8日に発行された)において開示される(その中の図4を参照のこと)。ウシFGF-2(bFGF-2)のアミノ酸配列およびその組換え発現のための種々の方法が、「Basic Fibroblast Growth Factor」との題名の米国特許第5,155,214号(これは、1992年10月13日に発行された)において開示される。hFGF-2およびbFGF-2の146個の残基形態が比較される場合、それらのアミノ酸配列は、ほぼ同一であり、2つの残基のみが異なる。詳細には、hFGF-2からbFGF-2への変化では、唯一の差異は、残基112位(Thr Ser)および128位(Ser Pro)で生じる。

## 【0066】

(FGF-3:) FGF-3は、まず、マウスint-2乳房腫瘍の発現産生物として同定され、そしてそのアミノ酸配列は、Dicksonらの「Potential Oncogene Product Related to Growth Factors」、Nature 326:833(1987年4月30日)において開示される。N末端Metが排除される場合に243個の残基を有するFGF-3は、実質的に、FGF-2(ヒトおよびウシ)ならびにFGF-2(ヒトおよびウシ)の両方よりも長い。bFGF-1およびbFGF-2に対するmFGF-3についてのアミノ酸残基の比較が、Dicksonら(1987)の重複様式で示される。mFGF-3のアミノ酸配列が、bFGF-1およびbFGF-2と比較される場合、FGF-3は、FGF-1およびFGF-2の両方に対して残基挿入物を含む5つの位置を有する。これらの挿入物のうちの最も重要なものは、FGF-2およびFGF-1に対するそれぞれ、12および14残基の挿入物であり、FGF-3の残基135位で始まる。これらの挿入物を考慮に入れて、Dicksonは、mFGF-3がFGF-1に対して53個の残基同一性を有し、そしてFGF-2に対して69個の残基同一性を有することを開示する。さらに、FGF-3は、FGF-1およびFGF-2の両方におけるシグナル配列のN末端に対して、10個の残基の疎水性N末端の伸長を含む。bFGF-1およびbFGF-2のC末端に対して、mFGF-3は、約60個の残基伸長を含む。mFGF-3のC末端伸長は活性のために必要でなさそうである。よりおそらく、それは、FGFにレセプター特異性を与えることによる活性のモデレーター(moderator)である。

## 【0067】

(FGF-4:) hFGF-4として現在公知である、hstタンパク質についてのアミノ酸配列が、まず、Yoshidaら「Genomic Sequence of hst, a Transforming Gene Enclosing a Protein Homologous to Fibroblast Growth Factors and the int-2 Enclosed Protein」、PNAS(PHAS) USA、84:7305-7309(1987年10月)の図3によって開示された。そのリーダー配列を含んで、hFGF-4は、206個のアミノ酸残基を有する。hFGF-4、hFGF-1、hFGF-2およびmFGF-3のアミノ酸配列が比較される場合、hFGF-4の残基72~204が、hFGF-2に対して43%の相同性を有し；残基79~204が、hFGF-1に対して38%相同性を有し；そして残基72~174が、mFGF-3に対して40%の相同性を有する。重複形態でのこれらの4つの配列の比較が、Yoshida(1987)の図3で示される。さらに、hFGF-4の残基88位および155位でのCysが、hFGF-1、hFGF-2、mFGF-3およびhFGF-4の中で高度に保存され、そして相同領域において見出される。

## 【0068】

hFGF-2の2つの推定細胞結合部位が、その残基36位~39位および77位~8

1位で生じる。Yoshida(1987)の図3を参照のこと。hFGF-2の2つの推定ヘパリン結合部位が、その残基18位～22位および107位～111位で生じる。Yoshida(1987)の図3を参照のこと。ヒトおよびウシのFGF-2についてのアミノ酸配列の間の実質的な類似性を考慮すると、本発明者らは、bFGF-2についてのこの細胞結合部位がその残基36位～39位および77位～81位にあること、ならびにこのヘパリン結合部位がその残基18位～22位および107位～111位にあることを予測する。hFGF-1に関して、この推定細胞結合部位が、残基27位～30位および69位～72位で生じ、そしてこの推定ヘパリン結合部位が、残基9位～13位および98位～102位で生じる。成熟bFGF-1が、残基9位～13位、27位～30位、69位～72位および98位～102位において、成熟hFGF-2が有するのと同一のアミノ酸を有する限り、bFGF-1は、hFGF-1が有するのと同一の細胞結合部位およびヘパリン結合部位を有することが予測される。

#### 【0069】

(FGF-5：) hFGF-5についてのcDNAおよび推定アミノ酸配列は、Zhanら「The Human FGF-5 Oncogene Encodes a Novel Protein Related to Fibroblast Growth Factors」、Molec. And Cell. Biol., 8(8) : 3487～3495(1988年8月)の図1において開示される。Zhanはまた、hFGF-5をクローニングするための方法を開示する。別のhFGF-5は、残基236位において(ZhanのAsnの代わりにLysを有する)および残基243位において(ZhanのSerの代わりにProを有する)、Zhanの配列と異なるアミノ酸配列を有する。hFGF-5の両アミノ酸配列は、成熟FGF-2の第1残基の上流の67個の残基のリーダー配列、およびhFGF-2のC末端を超えて約47個の残基だけ延びるテイル配列を含む、266個のアミノ酸残基を有する。hFGF-1、hFGF-2、mFGF-3、hFGF-4およびFGF-5のアミノ酸配列の間の比較が、Zhan(1988)の図2に示される。Zhanの図2において、hFGF-1、hFGF-2、mFGF(mFGFRF)-3およびhFGF-4が、それぞれ、aFGF(すなわち、酸性FGF)、bFGF(すなわち、塩基性FGF)、int-2、およびhstKS3として、すなわちそれらの本来の名称によって同定される。上記で参照される比較において、FGF-5アミノ酸残基の2つのブロック(90～180および187～207)が、FGF1～4に対して実質的な相同性、すなわち、FGF-4と50.4%、FGF-3と47.5%、FGF-2と43.3%およびhFGF-1と40.2%を示した。Zhan(1988)の図2を参照のこと。米国特許第5,155,217号(Goldfarb)および同第5,238,916号(Goldfarb)(これらは、Zhan公開に対応する)は、FGF-3としてZhanのFGF-5を参照する。しかし、当該分野(Coulierによって以下に実証されるように)は、Zhan(およびGoldfarb特許)のhFGFを、FGF-3としてでなく、FGF-5として認識するようになった。これらの2つのGoldfarbの特許は、Zhanによって上記で報告されたのと同一のhFGF-5のアミノ酸配列を含む。

#### 【0070】

(FGF-6：) hFGF-6のcDNAおよび推定アミノ酸配列は、Coulierら、「Putative Structure of the FGF-6 Gene Product and Role of the Signal Peptide」、Oncogene 6:1437～1444(1991)の図2に開示される。Coulierらはまた、FGF-6をクローニングする方法を開示する。hFGF-6は、FGFの中で最も大きなものの一つで、208アミノ酸残基を有する。ヒトFGF-1、FGF-2、FGF-3、FGF-4、FGF-5、FGF-6およびFGF-7のアミノ酸配列が比較される場合、分子のC末端2/3において強い類似性が存在する(例えば、hFGF-6の78～208残基に対応する)。特に、FGF-6の23残基(hFGF-6の残基90位～157位に2つのシステインを含む)は、このファミリーの7つのメ

ンバーの間で同一である。このメンバーは、保存されたアミノ酸残基が考慮される場合、33残基に増加する。これら7つのヒトFGFの間の全体の類似性は、これらの分子のC末端2/3に関して32%~70%の同一残基および48%~79%の保存残基に及ぶ。hFGF-1~hFGF-5およびhFGF-7のhFGF(hFGF)-6に対する配列比較を、本明細書中のFGFの表に示す。

## 【0071】

【表1】

FGF表  
hFGF-6の他のhFGFとのアミノ酸配列比較

	同一残基*	保存残基**	同一残基*	保存残基**
			(%)	(%)
hFGF-4	91	103	70	79
hFGF-5	64	82	49	63
hFGF-3	55	78	42	60
hFGF-2	54	69	42	53
hFGF-7	47	68	36	52
hFGF-1	42	62	32	48

\* 同一残基または保存残基の数および割合を、hFGF-6分子のC末端2/3(残基78~208)について計算した。

\*\*保存的残基を、Fengら、J. Mol. Evol., 21:112-125(1985)の構造遺伝子マトリクスに従って規定する。

## 【0072】

FGFの表を参照すると、FGF-6は、FGF-4と最も高い一致(91の同一残基/103(100%)の保存残基)を有する。これは、70%の同一残基および79%の保存残基に達する。hFGF(HFGF)-6は、hFGF-3、hFGF-2、hFGF-7およびhFGF-1と最も異なり、それぞれに42、42、36および32の同一残基を有する。

## 【0073】

FGF1~7のアミノ酸配列のオーバーレイした比較が、援用されるCoulier(1991)の図3に示される。Coulierの図3は、FGF分子のC末端2/3が整列される場合、全ての7つのFGFメンバー由来の残基が同一である23残基の位置が存在することを示す。全ての7つのFGFメンバー由来の残基が保存された10残基の位置もまた存在する。Coulier(1991)の図3。組合せて、これら同一残基および保存残基は、FGF1~7の各々の末端2/3上に約6箇所の3~5残基を形成し、ここで3~5残基は、ヒトFGF全ての7つの種(すなわちhFGF1~7)において共にグループ化される。

## 【0074】

(FGF-7:hFGF-7)のアミノ酸配列は、当該分野で周知であり、Miyamotoら、「Molecular Cloning of a Novel Cytokine cDNA Encoding the Ninth Member of the Fibroblast Growth Factor Family, Which has a Unique Secretion Property」、Mol. and Cell. Biol. 13(7):4251~4259(1993)の図2に開示される。Miyamotoにおいて、このhFGF-7は、その昔の名称KGFでよばれた

。FGF-7は、hFGF-106の191アミノ酸残基を有する。そしてhFGF-9は、FGF-7のカルボキシ末端2/3が、この群の他のメンバーの末端2/3と比較可能な相同性を有することを示す。Miyamoto(1993)の4254頁(図2)を参照のこと。

#### 【0075】

(FGF-8:) mFGF-8のcDNAおよび推定アミノ酸配列は、当該分野において周知であり、そしてTanakaら、「Cloning and Characterization of an Androgen-induced Growth Factor Essential for the Growth of Mouse Mammary Carcinoma Cells」、PNAS USA、89:8928~8932(1992)の図2に開示される。Tanakaはまた、組換えFGF-8を作製するための方法を開示する。TanakaのmFGF-8は、215アミノ酸残基を有する。MacArthurら、「FGF-8 isoforms activate receptor splice forms that are expressed in mesenchymal regions of mouse development」、Development、1212:3603~3613(1995)は、FGF-8が成熟したN末端において異なるがC末端領域に渡って同一であるという8つの異なるアイソフォームを有することを開示する。この8つのアイソフォームは、FGF-8が、最初の4つ(ほとんどの他のFGF遺伝子の第一エキソンに対応する)は代替のスプライシングを生じる6つのエキソンを有することに起因して生じる。

#### 【0076】

(FGF-9:) ヒトFGF-9およびマウスFGF-9のcDNAおよび推定アミノ酸配列は、当該分野において公知であり、そしてその組換え発現のための方法は、Santos-Ocampoら、「Expression and Biological Activity of Mouse Fibroblast Growth Factor」、J. Biol. Chem.、271(3):1726~1731(1996)に開示される。ヒトおよびマウスの両方のFGF-9分子は、わずか2つの残基で異なる208アミノ酸残基および配列を有する。特に、hFGF-9は、SerおよびAsnを、それぞれ残基9および34に有する。FGF-9は、FGFファミリーを定義する保存されたアミノ酸の完全な保存を有する。Santos-Ocampo(1996)の1726頁。FGF-9の最大半減活性は、185ng/mlヘパリンにおいて見られ、一方、FGF-1の最大半減活性は、670ng/mlヘパリンにおいて見られる。Santos-Ocampo(1996)の1730頁。FGF-1と比較する場合、両方のFGF-1、FGF-2およびFGF-9の両方は、最適な活性のためのより低いヘパリン濃度を要求する。

#### 【0077】

(FGF-98:) hFGF-98のcDNAおよびアミノ酸配列ならびにその組換え発現のための方法は、ここにおいてその全体を本明細書中に参考として援用する米国特許出願番号第60/083,553号に開示される。hFGF-18としても公知のhFGF-98は、207アミノ酸残基を有する。従って、hFGF-6(207残基)、hFGF-9(208残基)およびhFGF-98(207残基)は、大きさにおいて類似する。

#### 【0078】

bFGF-2および他のFGFは、米国特許第5,155,214号(「'214特許」)に記載されるように、作製され得る。組換えbFGF-2および他のFGFは、「Bovine Fibroblast Growth Factor」と表題付けられた09/11/90に発行された米国特許第4,956,455(「'455特許」)号に詳細に記載された技術を用いて、製薬品質(98%以上の純度)に精製され得る。

#### 【0079】

FGFの生物学的に活性な改変体はまた、本発明の方法に包含される。このような改変

体は、FGF活性（特に、FGFレセプター部位に結合する能力）を保持するべきである。FGF活性は、当業者に公知の標準的なFGFバイオアッセイを使用して、測定され得る。代表的なアッセイとしては、膜を使用する公知の放射レセプターアッセイ、分子が用量依存性の様式での細胞のDNAへのトリチウムチミジンの取り込みを強化する能力を測定するバイオアッセイなどが挙げられる。好ましくは、この改変体は、少なくともネイティブな分子と同じ活性を有する。

#### 【0080】

上記のFGFに加えて、神経学的薬剤はまた、上述のFGFのうちの任意の1つの活性フラグメントを含む。その最も単純な形態において、活性フラグメントは、メチオニンアミノペプチダーゼでの処置のような、N末端Met除去のための周知の技術を使用して、N末端メチオニンを除去することにより作製される。第二の所望の短縮は、そのリーダー配列を有さないFGFを含む。当業者は、このリーダー配列を、その細胞膜の通過を容易にするが活性に対しては必要ではなく、そして成熟したタンパク質においては見出されない、タンパク質のN末端における一連の疎水性残基として認識する。

#### 【0081】

FGFの好ましい短縮化は、146残基を有する成熟hFGF-2（または類似のbFGF-2）に関して決定される。一般則として、FGFのアミノ酸配列は、最大の相同性を得るためにFGF-2と整列される。整列したFGF-2の対応するN末端を超えて伸長するFGFの部分は、一般に、有害な効果を伴わない欠失のために適切である。同様に、整列されたFGF-2のC末端を超えて伸長するFGFの部分もまた、有害な効果なく欠失され得る。

#### 【0082】

上記のものよりも小さいFGFのフラグメントはまた、これらがFGFの細胞結合部分およびヘパリン結合セグメントの少なくとも一つを保持する限り、本発明において使用され得る。残基1～146を有する成熟FGF-2の場合には、2つの推定上の細胞結合部位は、その残基36～39および77～81に生じる。Yoshidaら「Genomic Sequence of hst, a Transforming Gene Encoding a Protein Homologous to Fibroblast Growth Factors and the int-2-Encoded Protein」、PNAS USA、84:7305-7309(1987年10月)の図3を参照のこと。hFGF-2のこれら2つの推定上のヘパリン結合部位は、その残基18位～22位および107位～11位に生じる。Yoshida(1987)の図3を参照のこと。従って、FGFの活性フラグメントは、代表的に、成熟FGF-2（残基1～146を有する）と相同性を最大にするように整列される場合、少なくともFGF-2の残基30～110に対応する残基、より代表的に、少なくともFGF-2の残基18～146に対応する残基を有するFGFの末端短縮化フラグメントを含む。

#### 【0083】

生物学的に活性な適切な改変体は、FGFのアナログまたは誘導体であり得る。「アナログ」によって、FGF、あるいは1つ以上のアミノ酸の置換、挿入、または欠失を有するネイティブなFGF配列および構造を含むFGFフラグメントの、いずれかのアナログが意図される。1つ以上のペプトイド配列（ペプチド模倣配列）を有するアナログもまた、含まれる（例えば、国際公開第WO91/04282号を参照のこと）。「誘導体」によって、FGF活性が維持される限り、FGF、FGFフラグメント、またはこれらのそれぞれのアナログの任意の適切な改変（例えば、グリコシリ化、リン酸化、または他の異種部分の付加）が意図される。FGFフラグメント、アナログおよび誘導体を作製するための方法は、当該分野において利用可能である。

#### 【0084】

上記FGFに加えて、本発明の方法はまた、活性なムテインまたはその改変体を使用し得る。FGFと組み合わせて使用される場合に、用語活性なムテインによって、天然に存在するFGFの変異形態を意味する。FGFの変異体または改変体は、一般的に、少なく

とも70%、好ましくは80%、より好ましくは85%、さらにより好ましくは90~95%以上、そして最も好ましくは98%以上の、参照FGF分子のアミノ酸配列に対するアミノ酸配列同一性を有する。変異体または改変体は、例えば、1~10程度に少ないアミノ酸残基で異なり得、例えば、6~10、5程度、4、3、2程度、または1アミノ酸でさえあり得る。

#### 【0085】

配列同一性は、本明細書中上記のように決定され得る。FGFについては、配列同一性の決定のための好ましい方法は、以下の検索パラメータ：12のギャップオープンペナルティー、および1のギャップ伸長ペナルティー、を使用して、MSPCRCHプログラム(Oxford Molecular)で実行されるように、Smith-Waterman相同性検索アルゴリズム(Meth.Mol.Biol.70:173~187(1997))を使用する。好ましくは、変異はL-アミノ酸を使用する「保存アミノ酸置換」であり、ここで、1つのアミノ酸が、別の生物学的に類似するアミノ酸で置換される。以前に注目されたように、保存アミノ酸置換は、置換されるアミノ酸の一般的な電荷、疎水性、親水性、および/または立体的かさ高さ(steric bulk)を保存する置換である。保存置換の例は、以下の基の間の置換である：Gly/Ala、Val/Ile/Leu、Lys/Arg、Asn/Gln、Glu/Asp、Ser/Cys/Thr、およびPhe/Trp/Tyr。FGF-2の場合には、このような保存アミノ酸置換の例としては、ジスルフィド形成に関与しない残基位置(例えば、成熟FGF-2(残基1~146を有する)の残基87~92)の、1つまたは両方のシステインでの、セリンの置換が挙げられる。

#### 【0086】

当業者は、当該分野に公知の技術を用いて、本発明の方法における使用のための新脈管形成的な活性を有するFGFポリペプチドムテイン(またはフラグメントムテイン)の発現を得るために、任意の哺乳動物FGFをコードするDNA中に1つ以上の点変異を作製することが可能である。FGFの生物学的に活性なムテインを調製するために、当業者は、当該分野において公知のおよび/またはGilmansら、Gene, 8:81(1979)もしくはRobertsら、Nature, 328:731(1987)に教示されるような部位特異的変異誘発の標準的技術を、1つ以上の点変異をFGFをコードするcDNAに導入するために使用する。

#### 【0087】

##### (NGF)

用語「NGF」とは、本明細書中において使用される場合に、神経成長因子(NGF)を表す。NGFは、もとは、分子量130kDaおよび沈降係数7Sを有する複合体として、単離された。この7Sの複合体は、3種類のサブユニットを含み、「」サブユニットが、NGFの全ての生物学的活性を担持した。用語-NGFは、NGFを意味するために使用され得、そして用語NGFは、代表的に、-NGFを表す。NGFは、各々が118アミノ酸および約26.5kDaの分子量を有する、2つの同一のペプチド鎖の二量体である。神経成長因子は、細胞(特に、神経細胞)の発達に関連する有糸分裂および成長プロセスを、刺激する。

#### 【0088】

本発明の1実施形態において、NGFの量を治療有効レベルまで増加させることは、治療有効用量を含む薬学的組成物を投与することにより、達成される。投与されるべきNGFは、げっ歯類、鳥類、イヌ、ウシ、ブタ、ウマ、および好ましくはヒトが挙げられるがこれらに限定されない、任意の動物種由来であり得る。好ましくは、NGFは、哺乳動物種由来であり、そしてより好ましくは、処置を受ける哺乳動物と同一の種の哺乳動物由来である。

#### 【0089】

NGFの生物学的に活性な改変体はまた、本発明の方法に包含される。このような改変体は、NGF活性(特に、NGFレセプター部位に結合する能力)を維持するべきである

。NGF活性は、当業者に公知の標準的なNGFバイオアッセイを使用して、測定され得る。代表的なアッセイとしては、膜を使用する公知の放射レセプターアッセイ、分子が用量依存性の様式での細胞のDNAへのトリチウムチミジンの取り込みを強化する能力を測定するバイオアッセイなどが挙げられる。NGFの生物学的活性としては、コリンアセチルトランスフェラーゼのレベルの増加が挙げられる。好ましくは、この改変体は、少なくともネイティブな分子と同じ活性を有する。

#### 【0090】

生物学的に活性な適切な改変体は、NGFフラグメント、アナログ、および誘導体であり得る。「NGFフラグメント」によって、インタクトなNGF配列および構造の一部のみから構成されるタンパク質が意図され、そしてNGFのC末端欠失物またはN末端欠失物であり得る。「アナログ」によって、NGF、あるいは1つ以上のアミノ酸の置換、挿入、または欠失を有するネイティブなNGF配列および構造を含むNGFフラグメントの、いずれかのアナログが意図される。1つ以上のペプトイド配列（ペプチド模倣配列）を有するアナログもまた、含まれる（例えば、国際公開第WO91/04282号を参照のこと）。「誘導体」によって、NGF活性が維持される限り、NGF、NGFフラグメント、またはこれらのそれぞれのアナログの任意の安定な改変（例えば、グリコシル化、リン酸化、または他の異種部分の付加）が意図される。NGFフラグメント、アナログおよび誘導体を作製するための方法は、当該分野において利用可能である。

#### 【0091】

NGF改変体は、一般的に、少なくとも70%、好ましくは80%、より好ましくは85%、さらにより好ましくは90~95%以上、そして最も好ましくは98%以上の、参考NGF分子のアミノ酸配列に対するアミノ酸配列同一性を有する。改変体は、例えば、1~10程度に少ないアミノ酸残基で異なり得、例えば、6~10、5程度、4、3、2程度、または1アミノ酸でさえあり得る。配列同一性および整列は、本明細書中上記のように決定され得る。

#### 【0092】

当該分野は、NGF改変体の調製および使用に関する実質的なガイダンスを提供する。NGFのフラグメントは、一般的に、全長分子の少なくとも約10の連続したアミノ酸残基、好ましくは全長分子の約15~25の連続したアミノ酸残基、そして最も好ましくは全長NGFの約20~50以上の連続したアミノ酸残基を含む。

#### 【0093】

本発明において使用されるNGFは、その実質的に精製された形態、ネイティブな形態、組換えにより生成された形態、または化学的に合成された形態であり得る。NGFは、血清、血漿、または他の組織から、当該分野において公知の方法により、単離および精製され得る。NGFはまた、固相法によって、化学的に合成され得る（Lিら（1983）、Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.80:2216~2220を参照のこと）。この参考文献は、本明細書中に参考として援用される。

#### 【0094】

組換えDNA技術による遺伝子操作は、NGFを生成する最も効率的な方法である。NGFをコードするヒトDNA配列が公知であり、そして発現のために宿主細胞に導入され得る。NGFは、組換えDNA技術によって、E.coli、酵母、昆虫、および哺乳動物の細胞において産生され得る。分泌されたNGFは、シグナル配列を、NGFをコードするDNA配列に附加することによって、作製され得る。さらに、NGFをコードするDNA配列を複製して、NGFのフラグメント、アナログ、または誘導体を作製し得る。このような組換えDNA技術は、一般的に、当該分野において利用可能である。例えば、国際公開第WO96/07424号を参照のこと。

#### 【0095】

##### （診断薬剤）

診断薬剤は、薬剤の別の好ましいカテゴリーである。本明細書中において使用される場合に、診断薬剤とは、CNS、脳、および/または脊髄に送達される場合に、被験体にお

ける疾患または障害の診断、検出、局在、モニタリング、画像化、または理解を補助し得る、任意の薬剤である。この疾患または障害は、CNS、脳、および／または脊髄のものである必要はない。診断薬剤は、抗体（好ましくは、モノクローナル抗体）、結合体、レセプタリガンド、アフィニティー標識、コロイド状標識、画像化剤などであり得る。多数のこのような診断薬剤は、当業者に公知である。抗体診断薬剤は、抗体、その複合体、またはその結合体を検出するために使用される、任意の様々な検出可能な標識で、標識され得る。

#### 【0096】

CNS、脳、および／または脊髄の疾患または障害を診断するために、好ましい診断薬剤は、これらの疾患または障害に特徴的な構造もしくは生化学的マーカーに結合し得るかまたはこれを検出し得る、ポリクローナル抗体あるいはモノクローナル抗体であり得る。好ましくは、この抗体は、モノクローナルである。このような診断薬剤は、本発明に従って適切であり得る任意の標識薬剤で、標識され得る。適切な標識薬剤としては、例えば、テクネチウム-99m、123-I、金または他の電子濃厚粒子（electron dense particle）、陽電子発光体などが挙げられる。これらの標識は、使用される標識の種類に依存して、例えば、シングルフォトンエミッショ nコンピュータ連動断層撮影（SPECT）、磁気共鳴画像法（MRI）、陽電子放射断層撮影法（PET）、コンピュータ連動断層撮影（CT）などをの適切な画像化技術を使用して、検出され得る。

#### 【0097】

診断薬剤はまた、疾患細胞、病理学的構造もしくは特徴、または生化学的マーカー（例えば、レセプター）に対する親和性を有するか、あるいは別の様式で検出し得る、化学試薬であり得る。例えば、診断化学試薬123-I-キヌクリジニルベンジレート（QNB）は、脳内のムスカリノン様アセチルコリンレセプターに結合し、そしてSPECTを用いて画像化され得る。別の化学試薬である、<sup>11</sup>C-ニコチンは、ニコチン様アセチルコリンレセプターに結合し、そしてPETを用いて画像化され得る。

#### 【0098】

##### （薬学的組成物）

CNS、脳、および／または脊髄における薬剤の量の、治療有効レベルへの増加は、治療有効用量のこの試剤を含有する薬学的組成物の投与によって、得られ得る。「治療有効用量」によって、CNS、脳、および／または脊髄におけるこの薬剤の量を、この薬剤の所望の生物学的活性を可能にする治療有効レベルまで増加させる所望の目的を達成する、薬剤の用量を意図する。所望の生物学的活性としては、IGF-Iに応答する、特にIGF-Iレセプターの、タンパク質リン酸化の増加；およびNGFに応答するアセチルコリニアセチルトランスフェラーゼの増加が挙げられる。

#### 【0099】

本発明は、特に、鼻腔への投与の際に、CNS、脳、および／または脊髄への薬剤の送達のために使用され得る組成物に関する。この組成物は、例えば、任意の薬学的に受容可能な添加剤、キャリア、または鼻腔の粘膜もしくは上皮を通して薬剤を投与するために適切なアジュバントを含有し得る。好ましくは、この薬学的組成物は、CNS、脳、および／もしくは脊髄の疾患、障害、または損傷の、診断、予防、または処置において使用され得る。好ましくは、この組成物は、薬剤を、薬学的キャリア、添加物、および／またはアジュバントと組み合わせて含有し、このアジュバントは、鼻腔の粘膜もしくは上皮の内部でまたはそれを通して、あるいは神経系に沿ってまたはそれを通しての、この薬剤の移動を促進し得る。あるいは、この薬剤は、この薬剤の神経細胞損傷の部位への移送を補助し得る物質と、組み合わせられ得る。この組成物は、1つまたはいくつかの薬剤を含み得る。

#### 【0100】

この組成物は、代表的に、薬剤およびこの薬学的組成物中の他の成分と混合された、薬学的に受容可能なキャリアを含有する。「薬学的に受容可能なキャリア」によって、薬剤

の貯蔵、投薬、および／または治癒効果を促進するために当該分野において従来使用されているキャリアが意図される。キャリアはまた、薬剤の任意の所望でない副作用を減少させ得る。適切なキャリアは、安定である（すなわち、その処方物中のほかの成分と反応しない）べきである。これは、処置のために使用される用量および濃度において、受容者に有意な局所的または全身的な不利な効果を生成しないべきである。このようなキャリアは、当該分野において一般的に公知である。

#### 【0101】

本発明のために適切なキャリアとしては、大きな安定な高分子のために従来使用されるキャリアが挙げられ、例えば、アルブミン、ゼラチン、コラーゲン、多糖類、単糖類、ポリビニルピロリドン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリマーアミノ酸、固定オイル、オレイン酸エチル、リポソーム、グルコース、スクロース、ラクトース、マンノース、デキストロース、デキストラン、セルロース、マンニトール、ソルビトール、ポリエチレン glycol (PEG) などが挙げられる。

#### 【0102】

水、生理食塩水、水性デキストロース、およびグリコールは、（等張性である場合には）特に溶液のために好ましい液体キャリアである。キャリアは、石油、動物油、植物油または合成起源のオイル（例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉛油、ゴマ油など）を含む、種々のオイルから選択され得る。適切な薬学的賦形剤としては、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、イネ、コムギ、白亜、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどが挙げられる。この組成物は、従来の薬学的処置（例えば、滅菌）に供され得、そして従来の薬学的添加剤（例えば、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、もしくは乳化剤、浸透圧を調節するための塩、緩衝液など）を含有し得る。

#### 【0103】

この組成物中の他の受容可能な成分としては、等張性を増強する緩衝液（例えば、水、生理食塩水、リン酸、クエン酸、コハク酸、酢酸、および他の有機酸またはこれらの塩）が挙げられるが、これらに限定されない。代表的に、薬学的に受容可能なキャリアはまた、1つ以上の安定化剤、還元剤、抗酸化剤、および／または抗酸化剤キレート剤を含有する。タンパク質ベースの組成物（特に、治療用組成物）の調製の際の、緩衝液、安定化剤、還元剤、抗酸化剤、およびキレート剤の使用は、当該分野において周知である。Wangら、「Review of Excipients and pHs for Parenteral products Used in the United States」J. Parent. Durg Assn, 34(6): 452~462 (1980); Wangら、「Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers」J. Parent. Sci. and Tech., 42: S4~S26 (補遺1988); Lachmanら、「Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in Liquid Dosage Forms - Part 1」Drug and Cosmetic Industry, 102(1): 36~38, 40および146~148 (1968); Akers, M. J.、「Antioxidants in Pharmaceutical Products」J. Parent. Sci. and Tech, 36(5): 222~228 (1988); およびMethods in Enzymology、第XXV巻、CollowickおよびKaplan編、「Reduction of Disulfide Bonds in Proteins with Dithiothreitol」Konigsberg, 185~188頁を参照のこと。

#### 【0104】

適切な緩衝剤としては、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、ホウ酸塩、トリ(ヒドロキシメチルアミノメタン)、

コハク酸塩、グリシン、ヒスチジン、種々のアミノ酸の塩など、またはこれらの組み合わせが挙げられる。Wang (1980)、455頁を参照のこと。適切な塩および等張化剤(isotonicifier)としては、塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、スクロース、トレハロースなどが挙げられる。キャリアが液体である場合には、このキャリアは、口、粘膜、または皮膚の流体と低張性または等張性であり、そして4.5~8.5の範囲内のpHを有することが、好ましい。キャリアが粉末形態である場合には、このキャリアはまた、受容可能な非毒性のpH範囲内であることが好ましい。

#### 【0105】

還元システインの還元を維持する、適切な還元剤としては、0.01%~0.1%w/wのジチオトレイトール(クリランド試薬としても公知のDTT)またはジチオエリトリトル; 0.1%~0.5%(pH 2~3)のアセチルシステインまたはシステイン;ならびに0.1%~0.5%(pH 3.5~7.0)のチオグリセロールおよびグルタチオンが挙げられる。Akers (1988)、225~226頁を参照のこと。適切な抗酸化剤としては、重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、およびアスコルビン酸が挙げられる。Akers (1988)、225頁を参照のこと。残余金属により触媒される還元システインの酸化を防止するために、残余金属をキレートする、適切なキレート剤としては、クエン酸塩、酒石酸塩、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)(二ナトリウム塩、四ナトリウム塩、およびカルシウム二ナトリウム塩の形態)、ならびにジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)が挙げられる。例えば、Wang (1980)、457~458および460~461頁、ならびにAkers (1998)、224~227頁を参照のこと。

#### 【0106】

この組成物は、例えばフェノール、クレゾール、パラアミノ安息香酸、BDSA、ソルビトレート(sorbitrate)、クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウムなどの、1種以上の防腐剤を含有し得る。適切な安定化剤としては、トレロース(threose)またはグリセロールのような、炭水化物が挙げられる。この組成物は、例えばこの組成物の物理的形態を安定化させるための、1つ以上の微晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、スクロース; および例えばこの組成物の化学構造を安定化させるための、1つ以上のグリシン、アルギニン、加水分解されたコラーゲン、またはプロテアーゼインヒビターのような、安定化剤を含有し得る。適切な懸濁剤としては、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒアルロン酸、アルギニン酸塩、コンドロイチン硫酸(chondroitin sulfate)、デキストラン、マルトデキストリン、硫酸デキストランなどが挙げられる。この組成物は、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ブルロニック、トリオレイン、大豆油、レシチン、スクアレン、ソルビタントレイオレエート(sorbitan trioleate)などが挙げられる。この組成物は、フェニルエチルアルコール、フェノール、クレゾール、塩化ベンザルコニウム、フェノキシエタノール、クロルヘキシジン、チメロサール(thimerosol)などのような抗菌剤を含有し得る。適切な増粘剤としては、マンナン、アラビナン、アルギネット、ヒアルロン酸、デキストロースなどのような天然多糖類;ならびに低分子量のPEGヒドロゲルおよび上述の懸濁剤のような合成多糖類が挙げられる。

#### 【0107】

この組成物は、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、BDSA、コレート、デオキシコレート、ポリソルベート20および80、フシジン酸などのアジュバントを含み得、そしてDNA送達の場合は、好ましくは、カチオン性脂質を含み得る。適切な糖としては、グリセロール、トレオース、グルコース、ガラクトースおよびマンニトール、ソルビトールが挙げられる。適切なタンパク質は、ヒト血清アルブミンである。

#### 【0108】

好ましい組成物は、以下の1以上を含み得る:可溶性増強添加剤(好ましくは、シクロ

デキストリン) ; 親水性添加剤(好ましくは、モノサッカリドまたはオリゴサッカリド) ; 吸収促進添加剤(好ましくは、コレート、デオキシコレート、フシジン酸またはキトサン) ; カチオン性界面活性剤(好ましくは、セチルトリメチルアンモニウムプロミド) ; 粘性増強添加剤(好ましくは、投与部位で組成物の滞留時間を促進するための)(好ましくは、カルボキシメチルセルロース、マルトデキストリン、アルギン酸、ヒアルロン酸またはコンドロイチン硫酸塩) ; または持続放出マトリクス(好ましくは、ポリ無水物、ポリオルソエステル、ヒドロゲル、粒子徐放デポーシステム(好ましくは、ポリラクチドコ-グリコリド(P L G)、デポーフォーム、デンブンミクロスフェアまたはセルロース誘導性口腔システム) ; 脂質ベースのキャリア(好ましくは、エマルジョン、リポソーム、ニオソーム(n i o s o m e)またはミセル)。この組成物は、二重層脱安定化添加剤(好ましくは、ホスファチジルエタノールアミン) ; 紡錘性(f u s o g e n i c)添加剤(好ましくは、コレステロールヘミスクシネート)を含み得る。

#### 【0109】

舌下投与のための他の好ましい組成物は、薬剤を舌下に保持するための生体接着剤の使用；舌に適用されるスプレー、塗布剤またはスワブ；舌下での徐溶解性(s l o w d i s s o l v i n g)の丸剤またはロゼンジの保持、などを含む。皮膚を介する薬剤の投与は、経皮送達について当業者に公知の種々の方法(経皮パッチ、軟膏剤、イオン導入性のパッチまたはデバイスなどを含む)によって達成され得る。経皮投与のための他の好ましい方法は、皮膚上または皮膚中に薬剤を保持するための生体接着剤；皮膚に適用されるスプレー、塗布剤、化粧品またはスワブ、などを含む。

#### 【0110】

キャリアおよび添加剤のこれらのリストは、決して完全ではなく、そして当業者は、薬学的調製物中に許容される化学物質ならびに局所処方物および経口処方物中に現在許容される化学物質のG R A S(一般に安全とみなされる)リスト、から、賦形剤を選択し得る。

#### 【0111】

本発明の目的のために、薬剤を含む薬学的組成物は、単位投薬量および液剤、懸濁剤またはエマルジョンのような形態で処方され得る。この薬剤は、散剤、顆粒剤、液剤、クリーム剤、スプレー剤(例えば、エアロゾル)、ゲル剤、軟膏剤、注入剤、注射剤、ドロップ剤または持続放出組成物(例えば、ポリマーディスク)として、鼻腔に投与され得る。口腔投与のために、組成物は、従来の様式で処方された錠剤またはロゼンジの形態をとり得る。眼または他の外部組織(例えば、口および皮膚)への投与のために、組成物は、局所的軟膏剤またはクリーム剤として患者の身体の感染部分に適用され得る。これらの組成物は、軟膏剤(例えば、水溶性軟膏基剤を用いて)で存在し得るか、またはクリーム剤(例えば、水中油クリーム基剤を用いて)で存在し得る。角膜適用のために、神経学的薬剤が、生分解性または非分解性の眼用挿入物中で投与され得る。この薬物は、マトリクス侵食によって放出され得るか、またはエチレン-ビニルアセテートポリマー挿入物中のようない緒孔を通して受動的に送達され得る。他の粘膜投与(例えば、舌下)のために、粉末ディスクが、舌下に配置され得、そして能動的な送達系は、乾燥脂質混合物またはプロリポソーム(p r o - l i p o s o m e)由来のリポソームの調製物中のように、インサイチュでの緩やかな水和による。

#### 【0112】

投与のための組成物の他の好ましい形態としては、粒子の懸濁剤(例えば、エマルジョン)、リポソーム、薬剤を緩やかに放出する挿入物などが挙げられる。この薬学的組成物の粉末形態または顆粒形態は、溶液および希釈剤、分散剤または界面活性剤と共に組み合わせられ得る。投与のためのさらなる好ましい組成物は、薬剤を投与部位に保持するための生体接着剤；粘膜または上皮に適用されるスプレー、塗布剤またはスワブ；徐溶解性の丸剤またはロゼンジ、などを含む。この組成物はまた、凍結乾燥粉末形態であり得る。これは、投与前に、液剤、懸濁剤またはエマルジョンに変換され得る。薬剤を有する薬学的組成物は、好ましくは、膜濾過によって滅菌され、そして単位用量または複数回用量の容

器（例えば、密封されたバイアルまたはアンプル）で保存される。

【0113】

薬学的組成物を処方するための方法は、一般に、当該分野で公知である。薬学的に受容可能なキャリア、安定化剤および同型物質(isomolyte)の処方および選択の全体の議論は、Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, 1990)(本明細書中に参考として援用される)に見出され得る。

【0114】

本発明の薬剤はまた、持続放出形態で処方され、処置された哺乳動物中の薬学的に活性な薬剤の存在を延長(一般的に、1日より長い)し得る。持続放出処方物調製の多くの方法は、当該分野で公知であり、そしてRemington's Pharmaceutical Sciences(第18版; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, 1990)(本明細書中に参考として援用される)に開示される。

【0115】

一般的に、薬剤は、固体の疎水性ポリマーの半透性マトリクスに包埋され得る。このマトリクスは、フィルムまたはマイクロカプセルへ形付けられ得る。このようなマトリクスの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない: ポリエステル、L-グルタミン酸およびエチル-L-グルタメートのコポリマー(Sidmanら、(1983)Biopolymers 22: 547-556)、ポリラクチド(米国特許第3,773,919号およびEP58,481)、ポリラクテートポリグリコレート(PLGA)(例えば、ポリラクチド-コ-グリコリド(例えば、米国特許第4,767,628号および同第5,654,008号を参照のこと))、ヒドロゲル(例えば、Langenら(1981)J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277; Langen(1982)Chem. Tech. 12: 98-105を参照のこと)、非分解性エチレン-ビニルアセテート(例えば、エチレンビニルアセテートディスクおよびポリ(エチレン-コ-ビニルアセテート))、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー(例えば、Uporon Depot<sup>TM</sup>)、ポリ-D-( - )-3-ヒドロキシ酪酸(EP133,988)、ヒアルロン酸ゲル(例えば、米国特許第4,636,524号を参照のこと)、アルギン酸懸濁液など。

【0116】

適切なマイクロカプセルとしてはまた、コアセルベーション技術によってまたは界面重合化によって調製される、ヒドロキシメチルセルロース-マイクロカプセルまたはゼラチン-マイクロカプセルおよびポリメチルメタクリレートマイクロカプセルが挙げられ得る。「Method for producing Sustained-release Formulations」という表題の、同時係属出願の米国特許出願番号09/187,780(1998年11月6日出願、本明細書中で参考として援用される)を参照のこと。ここでは、薬剤は、PLGAミクロスフェア中にカプセル化される。さらに、リポソームおよびアルブミンミクロスフェアのような、マイクロエマルジョンまたはコロイド性の薬物送達系もまた、使用され得る。Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版; Mack Publishing Co., Eaton, Pennsylvania, 1990)を参照のこと。他の好ましい持続放出組成物は、投与部位で薬剤を保持するために生体接着剤を使用する。

【0117】

薬学的組成物中の薬剤と組み合わせられ得る任意の物質としては、鼻腔の粘膜または上皮を介するか、あるいはCNS中の損傷された神経細胞への神経経路、リンパ経路または脈管周囲経路に沿った、薬剤の吸収を増強し得る親油性物質が挙げられる。この薬剤は、親油性アジュバント単独と共に、またはキャリアと組み合わせて混合され得るか、あるいは1つまたはいくつかの型のミセルまたはリポソーム物質と組み合わせられ得る。以下の

1以上的好ましい親油性物質がカチオン性リポソームに含まれる：ホスファチジルコリン、リポフェクチン、D O T A P、脂質ペプトイド結合体、合成リン脂質（例えば、ホスファチジルリシン）など。これらのリポソームは、ガングリオシドおよびホスファチジルセリン（P S）のような他の親油性物質を含み得る。また、G M - 1 ガングリオシドおよびホスファチジルセリン（P S）のようなミセル添加剤も好ましく、これらは、単独または組み合わせてのいずれかで、薬剤と組み合わせられ得る。G M - 1 ガングリオシドは、任意のリポソーム組成物中で1～10モルパーセントで、またはミセル構造中でより高い量で含まれ得る。タンパク質薬剤は、特定の構造中にカプセル化され得るか、または活性薬剤の疎水性に依存して、その構造の疎水性部分の一部として組み込まれ得るかのいずれかである。

#### 【 0 1 1 8 】

1つの好ましいリポソーム処方物は、D e p o f o a mを使用する。薬剤は、多小胞リポソーム（「H i g h and L o w L o a d F o r m u l a t i o n s o f I G F - I i n M u l t i v e s i c u l a r L i p o s o m e s」という表題の、同時係属出願の米国特許出願番号0 8 / 9 2 5 , 5 3 1号（1997年9月8日出願）（本明細書中に参考として援用される）に開示されるような）にカプセル化され得る。投与部位での薬剤の平均滞留時間は、D e p o f o a m組成物を用いて延長され得る。

#### 【 0 1 1 9 】

薬剤がF G Fであり、そして薬学的に受容可能なキャリアが液体キャリアである場合、代表的な薬学的組成物は、約50～約10,000ng/m1、より代表的には、約50～1500ng/m1の、F G Fあるいはその活性フラグメントまたはムテイン、10mMのチオグリセロール、135mMのN a C l、10mMのクエン酸ナトリウム、および1mMのE D T A, pH 5を含み得る。上記の組成物のための適切な希釈剤またはフラッシング剤は、上記のキャリアのいずれかである。代表的に、この希釈剤は、それ自体がキャリア溶液であり、これは、本実施例において、10mMのチオグリセロール、135mMのN a C l、10mMのクエン酸ナトリウム、および1mMのE D T A, pH 5を含む。

#### 【 0 1 2 0 】

液体形態（例えば、F G Fまたは他の薬剤）で提供される場合、組成物または単位用量は、長期間で保存される場合に不安定になり得る。安定性および有効期限を最大限にするために、この薬学的組成物および単位用量組成物は、-60で冷凍貯蔵されるべきである。融解した場合、この溶液は、冷蔵された条件で6ヶ月間安定である。薬学的組成物の代表的バイアルは、約1.0～100ml（より代表的には、約1.0～25ml；最も代表的には、約1.0～10ml）の上記の薬学的に受容可能なキャリアを含み、このキャリア中に、約5ng～約10,000ngのF G F、または別の薬剤、あるいはそれらの活性フラグメントまたはムテインが含まれる。

#### 【 0 1 2 1 】

薬剤が、I G F - I または別の薬剤である場合、この薬学的組成物は、さらに、可溶化化合物を含み得る。I G F - Iについて、好ましい可溶化剤は、グアニジニウム基を含み、そしてこれは、I G F - Iのような薬剤の可溶性を増強し得る。このような可溶化化合物の例としては、アミノ酸であるアルギニン、ならびにp H 5.5以上で薬剤の溶解度を増強する能力を保持するアルギニンのアミノ酸アナログが挙げられる。このようなアナログとしては、アルギニンを含むジペプチドおよびトリペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。薬剤の「溶解度を増強する」とは、グアニジニウム含有化合物の存在下でp H 5.5以上の溶液中に溶解され得る薬剤の量を、グアニジニウム含有化合物を欠く以外は同じ成分を有する、p H 5.5以上の溶液中で溶解され得る薬剤の量と比較して、増大させることを意図する。グアニジニウム含有化合物が薬剤の溶解度を増強する能力は、当該分野で周知の方法を使用して決定され得る。一般に、その組成物中に存在する可溶化化合物の濃度は、約10mM～約1Mであり、そして例えば、この化合物がアルギニンの場合、約20mM～約200mMの濃度範囲である（例えば、「C o m p o s i t i

ons Providing for Increased IGF-I Solubility」という表題の、同時係属出願の米国特許出願番号09/188,051(1998年11月6日出願)に開示される)。

#### 【0122】

本発明の組成物の好ましい実施形態は、有効量のNGFを、GM-1ガングリオシドが含まれる適切な量のミセルを含む薬学的に受容可能な液体キャリアと共に含む。GM-1は、神経成長因子(NGF)と相乗的に作用して、ニューロンを保護し、そして神経の再生および修復を促進すると考えられる。別の好ましい実施形態は、脳腫瘍を処置するためのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。この組成物の別の好ましい実施形態は、例えば、発作の処置のための薬剤の制御された放出を提供するための、有効量の塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)またはインスリン様増殖因子-I(IGF-I)とポリ(エチレン-コ-ビニルアセテート)との組み合わせを含む。本発明の薬学的組成物のなお別の好ましい実施形態は、ホスファチジルコリンまたはリポフェクチンを含むカチオン性リポソーム、脂質ペプトイド結合体または合成リン脂質(例えば、ホスファチジルリジン)と組み合わせた、塩基性線維芽細胞増殖因子またはbFGFをコードするプラスミドのリポソーム調製物を含む。制御された放出のために設計された薬学的組成物の舌下投与についての好ましい実施形態は、アルツハイマー病、発作あるいは頭部損傷または脊髄損傷のための、インスリン様増殖因子-Iを含むポリ(エチレン-コ-ビニルアセテート)ディスクである。

#### 【0123】

##### (薬剤の投与)

神経学的薬剤は、代表的に、CNS、脳および/または脊髄の部分に治療有効レベルを提供するに十分な用量で、投与され、これらの部分は、この薬剤から利益を受け得る。特定の神経学的薬剤は、約 $10^{-12}$ M~約 $10^{-9}$ M、好ましくは、約 $10^{-11}$ M~約 $10^{-9}$ M、好ましくは、約 $10^{-10}$ Mの組織中または組織周辺の濃度で、生物学的活性を示す。数種の最も強力な神経学的薬剤(すなわち、活性依存性神経学的因子、ADNF)は、約 $10^{-15}$ M程度の低濃度の範囲で、それらの生物学的活性を示す。好ましい神経学的薬剤(例えば、NGF、IGF-IおよびbFCF)は、約 $10^{-11}$ M~約 $10^{-9}$ Mの濃度で、CNS、脳および/または脊髄の関連する組織で生物学的效果を示す。

#### 【0124】

このような治療有効用量は、CNS、脳または脊髄の、これらの組織の疾患、障害または損傷の処置に関連する部分に、神経学的薬剤を送達し得る。例えば、神経学的薬剤の嗅球、海馬形成および/または前頭皮質への送達は、アルツハイマー病の処置に有益であり得る。同様に、神経学的薬剤の中脳(黒質および青斑を含む)ならびに/または脳幹への送達は、パーキンソン病の処置に有益である。運動失調として公知の運動性障害は、小脳で指向される処置から利益を受け得る。発作または損傷は、CNS、脳および/または脊髄のほとんどの部分に影響し得る。本発明の方法は、治療有効量の神経学的薬剤を、脳およびCNS(嗅球、海馬形成、前脳皮質、中脳、脳幹および脊髄を含む)の部分へ送達し得、これらの部分は、CNS、脳および/または脊髄のいくつかの疾患または障害に関連する。

#### 【0125】

特定の組織に対して単位用量として投与される神経学的薬剤の全量は、投与される薬学的組成物の型、つまり、その組成物が、例えば、液剤、懸濁剤、エマルジョンまたは持続放出処方物の形態にあるか否かに依存することが認識される。例えば、治療有効量の神経学的薬剤を含む薬学的組成物が、持続放出処方物である場合、神経学的薬剤は、より高い濃度で投与される。

#### 【0126】

本発明のこの実施形態における神経学的薬剤の治療有効用量および投与頻度に関して、変更が受容可能であり得ることが、当業者に明らかにはずである。投与される神経学的薬剤の量は、投与頻度に逆相関する。従って、単回投与用量での神経学的薬剤の濃度の増加

、または持続放出形態の神経学的薬剤の場合の平均滞留時間の増加は、一般に、投与頻度の減少に関連する。

#### 【0127】

神経学的薬剤の実際の用量は、投薬を受けている被験体に特異的であり得る種々の因子に依存することが、当業者に理解される。これらの因子は、治療有効用量の神経学的薬剤およびその投与頻度を決定する際に、考慮されるべきである。例えば、有効用量は、被験体の種、年齢、体重または一般的健康状態；疾患または障害の重篤度；有効量の薬剤が到達されなければならぬ脳の部分の大きさおよび位置；投薬の頻度および持続時間；投与される処方物の型；薬剤および組成物の特性（例えば、親油性）；薬剤およびそのレセプター（もし、あれば）の性質などに依存し得る。一般に、疾患または障害がより重篤である場合、より高い投薬量が、好ましい。ニューロンを介する輸送速度は、種および薬剤に非依存性であり得ると考えられる。

#### 【0128】

いくらかの最少程度の実験は、最も有効な用量および用量投与頻度を決定するために必要とされ得、これは、一旦本開示を理解した場合に当業者の能力の十分な範囲内である。

#### 【0129】

##### （間欠的投薬）

本発明の別の実施形態において、治療有効用量の薬剤を含む薬学的組成物は、間欠的に投与される。「間欠的投与」によって、治療有効用量の薬剤の投与、それに続く中断期間、次いで、それに続く治療有効用量のさらなる投与（以下同様）が意図される。治療有効用量の投与は、連続的様式で達成され得る（例えば、持続放出処方物と共に）か、または所望の日毎の投薬レジメンに従って達成され得る（例えば、1日あたり1回、2回、3回以上で）。「中断期間」によって、薬剤の連続的な持続的放出投与または日毎の投与の中断が意図される。この中断期間は、持続的放出投与または日毎の投与の期間より、より長くてもよく、短くてもよい。中断期間の間に、関連する組織の薬剤レベルは、処置の間に得られた最大レベルより、実質的に低い。中断期間の好ましい長さは、使用される薬剤の有効用量の濃度および形態に依存する。中断期間は、少なくとも2日であり得、好ましくは、少なくとも4日であり、より好ましくは、少なくとも1週間であり、そして一般に、4週間の期間を超えない。持続放出処方物が使用される場合、中断期間は、損傷部位での薬剤のより長い滞留時間を考慮して延ばされなければならない。あるいは、この有効用量の持続放出処方物の投与頻度は、従って減少され得る。薬剤の投与の間欠的スケジュールは、所望の治療効果および最終的に疾患または障害の処置が達成されるまで、継続され得る。

#### 【0130】

なお別の実施形態において、治療有効用量の薬剤の間欠的投与は、周期的である。「周期的」によって、約1ヶ月～約2、3、4、5または6月、より好ましくは、約3ヶ月～約6ヶ月の範囲の周期で、投与を中断することによって達成される間欠的投与が意図される。例えば、この投与スケジュールは、有効用量の薬剤の間欠的投与であり得、ここで、短期間の単回用量が4週間の間、週1回与えられ、その後、3ヶ月の間、間欠的投与を中断し、その後、短期間の単回用量が4週間の間で、週1回間欠的に投与され、その後、3ヶ月の間、間欠的投与を中断する（以下同様）。別の例として、短期間の単回用量が2週間の間、週1回与えられ、その後、1ヶ月の間、間欠的投与を中断し、その後、短期間の単回用量が2週間の間で、週1回間欠的に投与され、その後、1ヶ月の間、間欠的投与を中断する（以下同様）。被験体への薬剤の投与の周期的な間欠的スケジュールは、所望の治療効果および最終的に疾患または障害の処置が達成されるまで、継続され得る。所望の治療効果および最終的に疾患または障害の処置が達成されるまで、継続され得る。

#### 【0131】

##### （神経輸送）

本方法の1つの実施形態は、薬剤がCNS、脳、および／または脊髄へと神経経路に沿って輸送されるような様式で、被験体に薬剤を投与することを包含する。神経経路は、二

ニューロン内またはニューロンに沿って、ニューロンとともに通っているリンパ管を通じてかまたはリンパ管を介して、ニューロンまたは神経経路とともに通っている血管の脈管周囲空間を通じてかまたはこの空間を介して、ニューロンまたは神経経路とともに通っている血管の外膜を通じてかまたはこの外膜を介して、あるいは血管リンパ系を通じての、輸送を含む。本発明は、神経経路を介しての薬剤の輸送を、循環系を通じての輸送よりも好み、その結果、血流から脳への血液脳関門を越えることができないかまたは不十分にしか越えることができない薬剤が、CNS、脳、および/または脊髄へと送達され得る。この薬剤は、一旦、血液脳関門を通過しそしてCNSに存在すると、次いで、脳または脊髄の種々の領域へと、リンパチャネルを通じてか、脈管周囲空間を通じてか、またはニューロンを通じての輸送もしくはニューロンに沿っての輸送を介して、送達され得る。1つの実施形態において、この薬剤は、好ましくは、その薬剤の最大密度のレセプターまたは結合部位を有する領域中に蓄積する。

#### 【0132】

薬剤を脳、脊髄または中枢神経系の他の成分へと輸送するための神経経路の使用は、血液脳関門により示される障害を、神経成長因子(NGF)(この関門を通常は越えることができないタンパク質)のような薬物が脳、小脳、脳幹または脊髄へと直接送達され得るように、回避する。投与される薬剤は血流および神経経路中に吸収され得るが、この薬剤は好ましくは、全身に最小の効果を提供する。さらに、本発明は、より濃縮されたレベルの薬剤を神経細胞に送達することを提供し得る。なぜなら、この薬剤は、血流中に存在する液体で希釈されないからである。それ自体、本発明は、CNS、脳、および/または脊髄に薬剤を送達するための改良された方法を提供する。さらに、神経経路によるCNSへの治療剤の送達は、全身送達および望まない全身の副作用を減少し得る。このことは、その薬剤が血液脳関門を越えるか否かに関わらず、維持され得る。

#### 【0133】

##### (三叉神経経路)

本方法の1つの実施形態は、薬剤がCNS、脳、および/または脊髄へと三叉神経経路に沿って輸送されるような様式で、被験体に薬剤を送達することを包含する。代表的には、このような実施形態は、三叉神経によって神経支配される組織および鼻腔の外側に、薬剤を投与する工程を包含する。三叉神経経路は、上記のように、鼻腔の外側にある、頭および顔の種々の組織を神経支配する。特に、三叉神経は、口および結膜の粘膜または上皮、ならびに顔の皮膚を神経支配する。三叉神経により神経支配される組織への薬剤の適用は、その薬剤を、CNS、脳、および/または脊髄の損傷したニューロンまたは細胞へと送達し得る。三叉神経ニューロンは、これらの組織を神経支配し、そしてCNS、脳、および/または脊髄への直接の連絡を提供し得る。これは、一般的な化学的感覚(力学的感覚、熱感覚および侵害受容(例えば、辛いスパイスの検出および有害化学物質の検出)を含む)における三叉神経ニューロンの役割に起因すると考えられる。

#### 【0134】

三叉神経経路を通じての送達は、橋および脳の他の領域へ、そしてそれらの領域からCNSの一部(例えば、脊髄)と結合した硬膜リンパ管へと三叉神経とともに移動するリンパ管を使用し得る。三叉神経に沿った輸送はまた、薬剤を嗅球へも送達し得る。脈管周囲経路および/または血管リンパ管経路(例えば、小脳の血管の外膜内を通るリンパチャネル)は、三叉神経によって神経支配される組織から脊髄への治療剤の輸送のためのさらなる機構を提供し得る。

#### 【0135】

三叉神経は、大きな直径の軸索(これは、力学的感覚(例えば、触覚)を媒介する)および小さな直径の軸索(これは、痛覚および熱感覚を媒介する)を含み、両方の細胞体は、中脳の半月神経節(または三叉神経節)あるいは三叉神経中脳路核(mesencephalic trigeminal nucleus)に位置する。三叉神経の特定の部分は、口および結膜の粘膜および/または上皮に伸長する。三叉神経の他の部分は、顔の皮膚、額、上眼瞼、下眼瞼、鼻背、鼻の側方、上唇、頬、頭皮および歯へと伸長する

。三叉神経の個々の纖維は、集まって大きな束となり、脳の下を通り、そして橋の腹側に入る。薬剤は、三叉神経へと、例えば、口、舌、および／または結膜の、粘膜および／または上皮を通じて、あるいは顔の皮膚、額、上眼瞼、下眼瞼、鼻背、鼻の側方、上唇、頬、顎、頭皮および歯を通じて、投与され得る。このような投与は、薬剤の細胞外または細胞内（例えば、経ニューロン性）の順方向輸送および逆方向輸送を使用し得、三叉神経を通じて、脳および脳の髄膜、脳幹、または脊髄へと侵入する。一旦薬剤が、三叉神経によって神経支配される組織中または組織上に分配されると、その薬剤は、その組織を通って移動し得、そして三叉神経ニューロンに沿って、CNSの領域（脳幹、小脳、脊髄、嗅球、および皮質構造および皮質下構造を含む）へと移動し得る。

#### 【0136】

三叉神経経路を通じての送達は、皮膚、粘膜、または上皮を越えて三叉神経中、またはリンパ管中、血管の脈管周囲空間中、血管外膜中、あるいは三叉神経とともに橋へと移動しそして橋からCNSの一部（例えば、脊髄）と結合した髄膜リンパ管へと移動する血管リンパ管中への、薬剤の移動を使用し得る。血管リンパ管は、血管の外側にある血管の周囲にある、リンパチャネルを含む。これはまた、血管リンパ系とも呼ばれる。血管リンパ管への薬剤の導入は、血液中へその薬剤を必ずしも導入するわけではない。

#### 【0137】

##### （神経経路および経皮投与）

1つの実施形態において、本発明の方法は、経皮投与後に、神経経路（例えば、三叉神経経路）による送達を使用し得る。経皮投与に際して、三叉神経経路を介しての送達は、皮膚を通じて三叉神経またはこの三叉神経とともに通る脈管周囲チャネルおよび／もしくはリンパチャネルに達する、薬剤の移動を使用し得る。

#### 【0138】

例えば、薬剤は、三叉神経中および三叉神経に沿う細胞外または細胞内（例えば、経ニューロン性）の順方向輸送および逆方向輸送を使用して、脳、脳幹、または脊髄へと到達する様式で、経皮投与され得る。一旦この薬剤が、三叉神経により神経支配される皮膚中または皮膚上に分配されると、この薬剤は、その皮膚を通じて移動し得、そして三叉神経ニューロンに沿って、CNSの領域（脳幹、小脳、脊髄、嗅球、および皮質構造および皮質下構造を含む）へと移動し得る。あるいは、経皮投与は、三叉神経とともに橋、嗅球、および脳の他の領域へと通り、そしてそれらからCNSの一部（例えば、脊髄）と結合した髄膜リンパ管へと通る、血管の脈管周囲空間またはリンパ管への薬剤の送達を生じ得る。三叉神経に沿っての輸送はまた、経皮投与された薬剤を、嗅球、中脳、間脳、髓質および小脳へと送達し得る。三叉神経の節状枝（eighth cranial branch）は、節状（cerebraliform）領域に入る。経皮投与された薬剤は、脳の腹側の硬膜へと侵入し得、そしてその硬膜内のリンパチャネル内を移動する。

#### 【0139】

さらに、本発明の方法は、脈管周囲経路および／または血管リンパ管経路（例えば、大脳の血管の外膜内を通過する、リンパチャネル）を使用する様式で実行され得て、皮膚から脊髄への薬剤の輸送のためのさらなる機構を提供し得る。血管リンパ管経路により輸送される薬剤は、必ずしも循環に入るわけではない。ウィリス輪と結合した血管リンパ管ならびに三叉神経に随伴する血管もまた、薬剤の輸送に関与し得る。

#### 【0140】

神経経路を使用する経皮投与は、薬剤を脳幹、小脳、脊髄、および皮質構造および皮質下構造へと送達し得る。この薬剤単独は、CNS、脳、および／または脊髄へのこの移動を容易にし得る。あるいは、キャリアまたは他の移動促進因子は、三叉神経経路中および三叉神経経路沿いへのこの薬剤の輸送を補助し得る。治療剤の経皮投与は、皮膚から脳および脊髄への輸送系を通じて、血液脳関門を回避し得る。

#### 【0141】

##### （神経経路および舌下投与）

別の実施形態において、本発明の方法は、舌下投与後に神経経路（例えば、三叉神経経

路)による送達を使用し得る。舌下投与の際に、三叉神経経路を介しての送達は、舌の下から舌上皮を越えて三叉神経またはこの三叉神経とともに通る脈管周囲チャネルもしくはリンパチャネルに到達する、薬剤の移動を使用し得る。

#### 【0142】

例えば、この薬剤は、口の粘膜を通じ、そして三叉神経中および三叉神経沿いを通って脳、脳幹、または脊髄に到達する、細胞外または細胞内(例えば、経ニューロン性)の順方向輸送および逆方向輸送を使用する様式で、舌下投与され得る。一旦この薬剤が舌下投与されると、この薬剤は、三叉神経ニューロンの末梢プロセスによって口粘膜を通じてCNSの領域(脳幹、脊髄、および皮質構造および皮質下構造を含む)へと移動し得る。あるいは、舌下投与は、三叉神経とともに橋および脳の他の領域へと移動しそしてそれからCNSの一部(例えば、脊髄)に結合した髄膜リンパ管へと通る、リンパ管への薬剤の送達を生じ得る。三叉神経に沿った輸送はまた、舌下投与された薬剤を嗅球、中脳、間脳、髓質および小脳へと送達し得る。三叉神経の篩状枝は、篩状領域に入る。舌下投与された薬剤は、脳の腹側の硬膜へと侵入し得、そしてその硬膜内のリンパチャネル内を移動する。

#### 【0143】

さらに、本発明の方法は、血管リンパ管経路(例えば、大脳の血管の外膜内を通る、リンパチャネル)を使用する様式で実行され得て、口の粘膜下組織から脊髄への薬剤の輸送のためのさらなる機構を提供し得る。血管リンパ管経路により輸送される薬剤は、必ずしも循環に入るわけではない。ウィリス輪と結合した血管リンパ管ならびに三叉神経に随伴する血管もまた、薬剤の輸送に関与し得る。

#### 【0144】

神経経路を使用する舌下投与は、薬剤を脳幹、小脳、脊髄、および皮質構造および皮質下構造へと送達し得る。この薬剤単独は、CNS、脳、および/または脊髄へのこの移動を容易にし得る。あるいは、キャリアまたは他の移動促進因子は、三叉神経経路中および三叉神経経路沿いへのこの薬剤の輸送を補助し得る。治療剤の舌下投与は、口の粘膜から脳および脊髄への輸送系を通じて、血液脳関門を回避し得る。

#### 【0145】

##### (神経経路および結膜投与)

別の実施形態において、本発明の方法は、結膜投与後に神経経路(例えば、三叉神経経路)による送達を使用し得る。結膜投与の際に、三叉神経経路を介しての送達は、結膜から結膜上皮を通じて三叉神経またはこの三叉神経とともに通るリンパチャネルに到達する、薬剤の移動を使用し得る。

#### 【0146】

例えば、この薬剤は、結膜の粘膜を通じ、そして三叉神経中および三叉神経沿いを通って脳、脳幹、または脊髄に到達する、細胞外または細胞内(例えば、経ニューロン性)の順方向輸送および逆方向輸送を使用する様式で、結膜投与され得る。一旦この薬剤が結膜投与されると、この薬剤は、三叉神経ニューロンの末梢プロセスによって結膜の粘膜を通じてCNSの領域(脳幹、脊髄、および皮質構造および皮質下構造を含む)へと移動し得る。あるいは、結膜投与は、三叉神経とともに橋および脳の他の領域へと移動しそしてそれからCNSの一部(例えば、脊髄)に結合した髄膜リンパ管へと通る、リンパ管への薬剤の送達を生じ得る。三叉神経に沿った輸送はまた、結膜投与された薬剤を嗅球、中脳、間脳、髓質および小脳へと送達し得る。三叉神経の篩状枝は、篩状領域に入る。結膜投与された薬剤は、脳の腹側の硬膜へと侵入し得、そしてその硬膜内のリンパチャネル内を移動する。

#### 【0147】

さらに、本発明の方法は、血管リンパ管経路(例えば、大脳の血管の外膜内を通る、リンパチャネル)を使用する様式で実行され得て、結膜の粘膜下組織から脊髄への薬剤の輸送のためのさらなる機構を提供し得る。血管リンパ管経路により輸送される薬剤は、必ずしも循環に入るわけではない。ウィリス輪と結合した血管リンパ管ならびに三叉神経に随

伴する血管もまた、薬剤の輸送に関与し得る。

#### 【0148】

神経経路を使用する結膜投与は、薬剤を脳幹、小脳、脊髄、および皮質構造および皮質下構造へと送達し得る。この薬剤単独は、CNS、脳、および／または脊髄へのこの移動を容易にし得る。あるいは、キャリアまたは他の移動促進因子は、三叉神経経路中および三叉神経経路沿いへのこの薬剤の輸送を補助し得る。治療剤の結膜投与は、結膜の粘膜から脳および脊髄への輸送系を通じて、血液脳関門を回避し得る。

#### 【0149】

##### (中枢神経系の障害)

本発明の方法は、CNS、脳、および／または脊髄の障害または疾患の、診断、処置または予防のために、脳に薬剤を送達するために使用され得る。これらの障害は、神経学的障害または精神医学的障害であり得る。これらの障害または疾患は、脳の疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体痴呆、多発性硬化症、癲癇、小脳性運動失調、進行性核上性麻痺、筋萎縮性側索硬化症、情動障害、不安障害、強迫性障害、人格障害、注意欠陥障害、注意欠陥過活動性障害、ツレット症候群、ティ・サックス病、ニーマン・ピック病、ならびに他の脂質貯蔵および遺伝的脳疾患、および／または精神分裂病を含む。この方法はまた、脳または脊髄の脳血管障害（例えば、発作）から、またはCNS感染（髄膜炎およびHIVを含む）から、脳および脊髄の腫瘍から、あるいはブリオング疾患からの、神経損傷に苦しんでいるかまたはその危険がある、被験体において使用され得る。この方法はまた、通常の加齢から生じるCNS障害（例えば、無嗅覚または一般的な化学的感覚の損失）、脳の損傷、または脊髄損傷を押し留めるために薬剤を送達するために使用され得る。

#### 【0150】

本発明の方法は、神経変性障害の、診断、処置または予防のために脳に薬剤を送達するために使用され得る。脳疾患の鎮静剤の通路と意図される、皮膚または結膜の粘膜または口の粘膜を神経支配する三叉神経経路および他の感覚神経経路の末梢神経細胞への、薬剤の舌下投与、結膜投与、または経皮投与は、これらの神経細胞における疾患に対する防御および損傷した神経細胞の再生を補助し得、それによって、疾患がCNS、脳、および／または脊髄の感受性領域へとその後伝播することを妨げ得る。

#### 【0151】

舌、結膜、または顔の上皮への薬剤の適用もまた、特定のCNS、脳、および／または脊髄の障害の伝播を防ぐことを、神経毒および他の障害により損傷された末梢細胞およびニューロンを直接処置することによって、補助し得る。これらの周辺神経細胞の予防処置は、CNS、脳、および／または脊髄への疾患原因因子の侵入を排除することを補助する。この処置方法は、環境因子がその疾患の原因因子のうちの1つであると疑われる、アルツハイマー病の場合に特に有用である。この感覚ニューロンへの薬剤の適用はまた、神経変性疾患および通常の加齢に関係し得る、嗅覚または一般的な化学的感覚の損失を、部分的に処置または予防する。

#### 【0152】

パーキンソン病の処置もまた、本送達方法の重要な適用であり得る。なぜなら、三叉神経経路は、口腔、結膜、または皮膚から脳幹の橋へと、ニューロトロphins（neurotrophin）および他の治療剤を送達し得る。パーキンソン病についての脳の中の主要な治療標的は、黒質であり、黒質は、橋の吻方縁から視床下核へと大脳脚（basis pedunculi）の後面を越えて広がる。他の治療標的の領域は、吻橋（rostrostral pons）領域に位置する青斑および黒質の背内側に位置する腹側被蓋領域である。

#### 【0153】

薬剤の「有効な量」とは、上記の障害または疾患のうちのいずれかの症状および／または潜在的原因を、予防、処置、減少および／または改善するに十分な量である。いくつかの場合において、「有効な量」は、それらの疾患の症状を除去し、そして多分、疾患自体を克服するに、十分である。本発明の文脈において、用語「処置する」および「治療」な

どは、存在する疾患を軽減すること、その疾患の進行を遅くすること、その疾患の予防、その疾患の減弱またはその疾患の治療をいう。本明細書中で使用される場合、予防するとは、このような脳の疾患または障害の発症の、延期、遅延、遅くすること、阻害、または停止、低減または改善をいう。十分に大量の薬剤が、その疾患に対する神経系中で有効レベルの活性を提供するために、非毒性レベルで適用されることが、好ましい。本発明の方法は、任意の哺乳動物を用いて使用され得る。例示的な哺乳動物としては、ラット、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、そしてより好ましくはヒトが、あげられるがこれらに限定されない。

#### 【0154】

##### (製品および製造方法)

本発明はまた、CNS、脳、および/または脊髄への投与のための薬剤を提供する、製品を含む。この製品は、本方法に適切な組成物を任意のキャリアとともに乾燥形態または液体形態のいずれかで含む、バイアルまたは他の容器を含み得る。この製品はさらに、その容器上のラベルの形態および/またはその容器が包装された箱に含まれた挿入物の形態の、本発明の方法を実施するための指示書を含む。この指示書はまた、このバイアルが包まれた箱に印刷され得る。この指示書は、被験体または当該分野の作業者がこの薬剤を投与することが可能となるに十分な投薬量および投与情報のような、情報を含む。当該分野の作業者とは、医者、看護婦、技術者、配偶者、またはこの薬剤を投与し得る他の医療提供者を含むことが、理解される。この薬剤はまた、被験体によって自己投与され得る。

#### 【0155】

本発明に従って、薬剤は、結膜投与、経皮投与、および/または舌下投与に適切な薬剤組成物または薬剤医薬を製造するために使用され得る。本発明はまた、結膜投与、経皮投与、および/または舌下投与に適切な薬剤組成物または薬剤医薬を製造するための方法に関する。例えば、液体組成物または固体組成物が、従来技術を使用して、いくつかの様式で製造され得る。液体組成物は、適切なpHの適切な溶媒(例えば、水)に、例えば、上記の溶液を形成するための緩衝液または他の賦形剤を含んで薬剤を溶解することによって製造され得る。

#### 【0156】

本発明は、以下の実施例を参照してより良好に理解され得る。これらの実施例は、本発明の特定の実施形態の例示であることが意図され、そして本発明の範囲を限定するものとしては意図されない。

#### 【0157】

##### (実施例)

###### (実施例1 - 中枢神経系(脳および脊髄)へのインスリン様増殖因子Iの舌下投与)

###### (緒言)

神経学的薬剤を舌下に投与することは、動物の脳および脊髄へこの薬剤を送達するための有效的な手段である。

#### 【0158】

##### (材料および方法)

雄性Sprague-Dawleyラット(200~310グラム)を、腹腔内ペントバルビタール(40mg/kg)で麻酔した。脳および脊髄への薬物送達を、リン酸緩衝化生理食塩水(pH7.4)中の7.4nmolの<sup>125</sup>I-IGF-Iの舌下投与後に評価した。ラットを仰向けに配置して尾を上げそして口を下げた。濾紙の小片上の<sup>125</sup>I-IGF-I(7.4nmol)を、舌の下に配置した。舌下投与のためのこのような方法は、当該分野で公知である。Purushothamら、Am. J. Physiol. 269、G867~G873(1995)。続いて、ラットに、<sup>125</sup>I-IGF-I投与の完了後数分以内に灌流固定を受けさせた。灌流固定を、50~100mlの生理食塩水、続いて0.1M Sorensonリン酸緩衝液(pH7.4)中に1.25%のグルタルアルデヒドおよび1%パラホルムアルデヒドを含む500mlの固定液で行い、その後、切開および計数による<sup>125</sup>I測定を行った。切除した領域は、選択した脳領域、なら

びに脊髄の頸部領域、胸部領域および仙骨領域を含んでいた。

#### 【 0 1 5 9 】

##### ( 結果 )

脳および脊髄における神経学的薬剤の急速な出現を、放射能活性を決定することによって観察した。神経学的薬剤の濃度は、胸部領域よりも脊髄の頸部領域において高く、そして腰部領域または仙骨領域においてよりも胸部領域において高かった。

#### 【 0 1 6 0 】

高濃度の神経学的薬剤が、以下の各々の周囲の髄膜または硬膜において見出された：嗅球、脳の背側領域および腹側領域、三叉神経ならびに首上部の脊髄。このIGFはまた、嗅球、脊髄および脳幹においても見出された。三叉神経自体（これは、舌を神経支配する）は、高濃度の神経学的薬剤を含んでいた。

#### 【 0 1 6 1 】

##### ( 結論 )

これらの結果は、舌下投与が、脳、三叉神経および脊髄への神経学的薬剤（例えば、IGF-I）送達の有効な方法であることを示す。

#### 【 0 1 6 2 】

（実施例2 - 中枢神経系（脳および脊髄）へのインスリン様増殖因子Iの経皮投与）

##### ( 緒言 )

神経学的薬剤を経皮投与することは、動物の脳および脊髄へこの薬剤を送達するための有効な手段である。

#### 【 0 1 6 3 】

##### ( 材料および方法 )

雄性 Sprague-Dawley ラット（200～310グラム）を、腹腔内ペントバルビタール（40mg/kg）で麻酔した。脳および脊髄への薬物送達を、リン酸緩衝化生理食塩水（pH 7.4）中の7.4nmolの<sup>125</sup>I-IGF-Iの経皮投与後に評価した。ラットを仰向けに配置して尾を上げそして口を下げた。<sup>125</sup>I-IGF-I（7.4nmol）を、ラットの顎の皮膚上に配置した。続いて、ラットに、<sup>125</sup>I-IGF-I投与の完了後数分以内に灌流固定を受けさせた。灌流固定を、50～100mlの生理食塩水、続いて0.1M Sorensonリン酸緩衝液（pH 7.4）中に1.25%のグルタルアルデヒドおよび1%パラホルムアルデヒドを含む500mlの固定液を行い、その後、切開および計数による<sup>125</sup>I測定を行った。切除した領域は、選択した脳領域、ならびに脊髄の頸部領域、胸部領域および仙骨領域を含んでいた。

#### 【 0 1 6 4 】

##### ( 結果 )

脳および脊髄における神経学的薬剤の急速な出現を、放射能活性を決定することによって観察する。

#### 【 0 1 6 5 】

##### ( 結論 )

これらの結果は、経皮投与が、脳、三叉神経および脊髄への神経学的薬剤（例えば、IGF-I）送達の有効な方法であり得ることを示す。

#### 【 0 1 6 6 】

（実施例3 - 中枢神経系（脳および脊髄）へのインスリン様増殖因子Iの結膜投与）

##### ( 緒言 )

神経学的薬剤を結膜投与することは、動物の脳および脊髄へこの薬剤を送達するための有効な手段である。

#### 【 0 1 6 7 】

##### ( 材料および方法 )

雄性 Sprague-Dawley ラット（200～310グラム）を、腹腔内ペントバルビタール（40mg/kg）で麻酔した。脳および脊髄への薬物送達を、リン酸緩衝化生理食塩水（pH 7.4）中の7.4nmolの<sup>125</sup>I-IGF-Iの結膜投与後に評

価した。ラットを仰向けに配置して尾を上げそして口を下げた。<sup>125</sup>I - IGF - I ( 7 . 4 nmol ) を、ラットの下眼瞼に配置した。続いて、ラットに、<sup>125</sup>I - IGF - I 投与の完了後数分以内に灌流固定を受けさせた。灌流固定を、50 ~ 100 ml の生理食塩水、続いて 0 . 1 M Sorenson リン酸緩衝液 ( pH 7 . 4 ) 中に 1 . 25 % のグルタルアルデヒドおよび 1 % パラホルムアルデヒドを含む 500 ml の固定液で行い、その後、切開および 計数による<sup>125</sup>I 測定を行った。切除した領域は、選択した脳領域、ならびに脊髄の頸部領域、胸部領域および仙骨領域を含んでいた。

#### 【 0168 】

##### ( 結果 )

脳および脊髄における神経学的薬剤の急速な出現を、放射能活性を決定することによって観察した。

#### 【 0169 】

##### ( 結論 )

これらの結果は、結膜投与が、脳、三叉神経および脊髄への神経学的薬剤（例えば、IGF - I ）送達の有効な方法であり得ることを示す。

#### 【 0170 】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「 a 」、「 an 」および「 the 」は、その内容が明らかにそうでないと示さない限り、複数の対象を包含することが留意されるべきである。従って、例えば、「 1 つの（ある）化合物 ( a compound ) 」を含む組成物への言及は、2 つ以上の化合物の混合物をも包含する。

#### 【 0171 】

本明細書におけるすべての刊行物および特許出願は、本発明が属する分野の当業者のレベルの指標である。本出願は、参考として援用されている、同時係属中で共願に係る、本明細書と同日出願で題が「 ADMINISTRATION OF NEUROTROPHIC AGENTS TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM 」である、出願を包含する。

#### 【 0172 】

本発明は、種々の特定のそして好ましい、実施形態および技術に関して記載してきた。しかし、多くの変更および改変が、本発明の趣旨および範囲内にとどめたままでなされ得ることが理解されるべきである。