

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-176142  
(P2020-176142A)

(43) 公開日 令和2年10月29日(2020.10.29)

| (51) Int.Cl.              | F I             | テーマコード (参考) |
|---------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 | 4 B 0 6 3   |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01)   | A 6 1 P 25/28   | 4 C 0 7 6   |
| A 6 1 K 9/08 (2006.01)    | A 6 1 K 9/08    | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 K 9/20 (2006.01)    | A 6 1 K 9/20    |             |
| A 6 1 K 9/48 (2006.01)    | A 6 1 K 9/48    |             |

審査請求 有 請求項の数 10 O L (全 63 頁) 最終頁に続く

|                    |                              |          |                     |
|--------------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号          | 特願2020-131817 (P2020-131817) | (71) 出願人 | 511035801           |
| (22) 出願日           | 令和2年8月3日(2020.8.3)           |          | ジンファンデル ファーマシューティカル |
| (62) 分割の表示         | 特願2018-158277 (P2018-158277) |          | ズ インコーポレイテッド        |
|                    | の分割                          |          | アメリカ合衆国 27708 ノースカロ |
| 原出願日               | 平成24年1月9日(2012.1.9)          |          | ライナ州 ダーラム ワン サイエンス  |
| (31) 優先権主張番号       | 61/431, 370                  |          | ドライブ                |
| (32) 優先日           | 平成23年1月10日(2011.1.10)        | (74) 代理人 | 100099623           |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                      |          | 弁理士 奥山 尚一           |
|                    |                              | (74) 代理人 | 100107319           |
|                    |                              |          | 弁理士 松島 鉄男           |
|                    |                              | (74) 代理人 | 100125380           |
|                    |                              |          | 弁理士 中村 綾子           |
|                    |                              | (74) 代理人 | 100142996           |
|                    |                              |          | 弁理士 森本 聡二           |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病を治療するための方法及び製剤

(57) 【要約】

【課題】 本明細書においてアルツハイマー型の認知機能障害の治療（例えば発生の遅延）に使用される低用量ピオグリタゾンを含む製剤が提供される。

【解決手段】 アルツハイマー型の認知機能障害を治療するのに使用される低用量ピオグリタゾンを含む組成物。

【選択図】 図 1

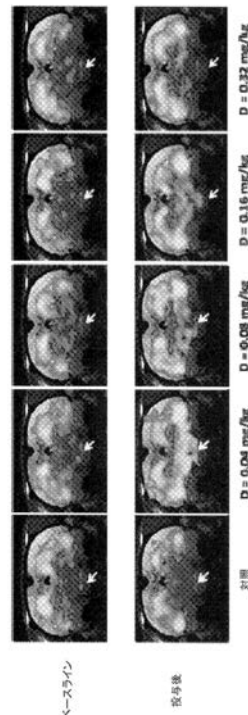


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

アルツハイマー型の認知機能障害を治療するための 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンを含む組成物。

## 【請求項 2】

前記治療がアルツハイマー型の認知機能障害の発生を遅延させることを含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記治療が今後 5 年 ~ 7 年以内にアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクが増大しているヒト被験体においてアルツハイマー型の認知機能障害の発生を遅延させることを含み、該リスクは該被験体の年齢及び rs 10524523 遺伝子型に基づくものである、請求項 1 に記載の組成物。

10

## 【請求項 4】

前記ピオグリタゾンが単位剤形で投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記単位剤形が 0.5 mg ~ 6 mg のピオグリタゾンを含む、請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

認知低下の治療のための 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンを含む組成物。

20

## 【請求項 7】

ピオグリタゾンを含む、アルツハイマー型の認知機能障害の治療のための組成物であって、それを必要とするヒト被験体に 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンが投与されるように用いられる、組成物。

## 【請求項 8】

前記治療がアルツハイマー型の認知機能障害の発生を遅延させることを含む、請求項 7 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

前記被験体が今後 5 年 ~ 7 年以内にアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクが増大しており、該リスクは該被験体の年齢及び rs 10524523 遺伝子型に基づくものである、請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

30

## 【請求項 10】

前記被験体が今後 5 年 ~ 7 年以内にアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクが増大しており、該リスクは該被験体の年齢に基づくものである、請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

## 【請求項 11】

前記被験体が少なくとも 50 歳である、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 12】

前記被験体が少なくとも 55 歳である、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

40

## 【請求項 13】

前記被験体が少なくとも 60 歳である、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 14】

前記被験体が少なくとも 62 歳である、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 15】

前記被験体がコーカサス人の被験体である、請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

50

## 【請求項 16】

前記被験体が非コーカサス人の被験体である、請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 17】

前記被験体が 2 / 2 又は 2 / 3 の A P O E 2 遺伝子型を有しない、請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 18】

前記投与が 1 日 1 回である、請求項 7 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 19】

前記遅延がエピソード記憶機能障害の発生の遅延を含む、請求項 8 ~ 18 のいずれか一項に記載の組成物。 10

## 【請求項 20】

ピオグリタゾンを含む、認知低下の治療のための組成物であって、それを必要とするヒト被験体に 0 . 5 m g ~ 9 m g のピオグリタゾンが投与されるように用いられる、組成物。

## 【請求項 21】

( i ) 被験体が 6 2 歳またはそれより大きく、かつ L、L 又は L、V L 遺伝子型を示し、

( i i ) 被験体が 7 4 歳またはそれより大きく、かつ S、L 遺伝子型を示し、

( i i i ) 被験体が 7 6 歳またはそれより大きく、かつ S、V L 遺伝子型を示し、 ( 20

i v ) 被験体が 7 7 歳またはそれより大きく、かつ S、S 遺伝子型を示し、  
前記遺伝子型は T O M M 4 0 遺伝子の r s 1 0 5 2 4 5 2 3 のそれぞれの対立遺伝子におけるポリ T 残基の長さに基づき、

( a ) S は短鎖のポリ T 長 ( 1 9 個未満の T 残基 )、

( b ) L は長鎖のポリ T 長 ( 1 9 個 ~ 2 9 個の残基 )、及び

( c ) V L は超長鎖のポリ T 長 ( 3 0 個以上の残基 )

である、請求項 3 に記載の組成物。

## 【請求項 22】

前記被験体が 2 / 2 又は 2 / 3 の A P O E 2 遺伝子型を有しない、請求項 2 1 に記載の組成物。 30

## 【請求項 23】

前記被験体が正常な認知力を有する、請求項 2 1 に記載の組成物。

## 【請求項 24】

ピオグリタゾンを含む、アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体においてアルツハイマー病の発生を遅延させるための組成物であって、

a . T O M M 4 0 遺伝子の少なくとも 1 つの遺伝的変異体の存在が確定され、該遺伝的変異体が r s 1 0 5 2 4 5 2 3 対立遺伝子であり、該少なくとも 1 つの遺伝的変異体の存在がアルツハイマー病を発症するリスクを示すことと、

b . 0 . 5 m g ~ 9 m g のピオグリタゾンが前記被験体に投与され、それにより該被験体においてアルツハイマー病の発生を遅延させるように用いられる、 40  
組成物。

## 【請求項 25】

ピオグリタゾンを含む、アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体において軽度の認知機能障害の発生を遅延させるための組成物であって、

a . T O M M 4 0 遺伝子の少なくとも 1 つの遺伝的変異体の存在が確定され、該遺伝的変異体が r s 1 0 5 2 4 5 2 3 対立遺伝子であり、該少なくとも 1 つの遺伝的変異体の存在がアルツハイマー病を発症するリスクを示すことと、

b . 0 . 5 m g ~ 9 m g のピオグリタゾンが前記被験体に投与され、それにより該被験体において軽度の認知機能障害の発生を遅延させるように用いられる、  
組成物。 50

## 【請求項 26】

ピオグリタゾンを含む、アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体において軽度の健忘性認知機能障害の発生を遅延させるための組成物であって、

a. TOMM40 遺伝子の少なくとも1つの遺伝的変異体の存在が確定され、該遺伝的変異体が rs10524523 対立遺伝子であり、該少なくとも1つの遺伝的変異体の存在がアルツハイマー病を発症するリスクを示すことと、

b. 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンが前記被験体に投与され、それにより該被験体において軽度の健忘性認知機能障害の発生を遅延させるように用いられる、組成物。

## 【請求項 27】

ピオグリタゾンを含む、アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体において発症前アルツハイマー病の発生を遅延させるための組成物であって、

a. TOMM40 遺伝子の少なくとも1つの遺伝的変異体の存在が確定され、該遺伝的変異体が rs10524523 対立遺伝子であり、該少なくとも1つの遺伝的変異体の存在がアルツハイマー病を発症するリスクを示すことと、

b. 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンが前記被験体に投与され、それにより該被験体において発症前アルツハイマー病の発生を遅延させるように用いられる、組成物。

## 【請求項 28】

ピオグリタゾンを含む、アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体において前駆アルツハイマー病の発生を遅延させるための組成物であって、

a. TOMM40 遺伝子の少なくとも1つの遺伝的変異体の存在が確定され、該遺伝的変異体が rs10524523 対立遺伝子であり、該少なくとも1つの遺伝的変異体の存在がアルツハイマー病を発症するリスクを示すことと、

b. 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンが前記被験体に投与され、それにより該被験体において前駆アルツハイマー病の発生を遅延させるように用いられる、組成物。

## 【請求項 29】

ピオグリタゾンを含む、アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体においてアルツハイマー病と関連する生理的变化の発生を遅延させるための組成物であって、

a. TOMM40 遺伝子の少なくとも1つの遺伝的変異体の存在が確定され、該遺伝的変異体が rs10524523 対立遺伝子であり、該少なくとも1つの遺伝的変異体の存在がアルツハイマー病を発症するリスクを示すことと、

b. 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンが前記被験体に投与され、それにより該被験体においてアルツハイマー病と関連する生理的变化の発生を遅延させるように用いられる、組成物。

## 【請求項 30】

ピオグリタゾンが1日当たり 0.5 mg ~ 9 mg の投与量で投与される、請求項 24 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 31】

ピオグリタゾンが  $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 3.6 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  の AUC を与える投与量で投与される、請求項 24 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 32】

前記投与工程がピオグリタゾンを経常の治療計画に従って前記被験体に投与することを含む、請求項 24 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 33】

前記投与工程がピオグリタゾンを経常配合物として前記被験体に投与することを含む、請求項 32 に記載の組成物。

## 【請求項 34】

10

20

30

40

50

前記医薬配合物が錠剤、カプセル剤、カプレット、液剤、半固体、又は固体である、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記錠剤が口腔内崩壊錠である、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記被験体が正常な認知力を有する、請求項 24 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記被験体が長鎖 (L, 19 個 ~ 29 個の T 残基) の TOMM40 rs10524523 対立遺伝子の 1 つのコピーを有する、請求項 24 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 38】

前記被験体が長鎖 (L, 19 個 ~ 29 個の T 残基) の TOMM40 rs10524523 対立遺伝子の 2 つのコピーを有する、請求項 24 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 39】

前記被験体が対照被験体と比較してアルツハイマー病を発症するリスクが増大している、請求項 24 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 40】

前記対照被験体が、19ヌクレオチド長未満のポリトリプトを含む TOMM40 rs10524523 対立遺伝子の少なくとも 1 つのコピーを保有する、請求項 39 に記載の組成物。

20

【請求項 41】

前記対照被験体が、19ヌクレオチド長以上のポリトリプトを含む TOMM40 rs10524523 対立遺伝子のコピーを有しない、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記単位剤形が 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンを含む、請求項 7 又は 20 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記単位剤形が 0.5 mg ~ 6 mg のピオグリタゾンを含む、請求項 7 又は 20 に記載の組成物。

30

【請求項 44】

ピオグリタゾンを含む、アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体においてアルツハイマー病を治療するための組成物であって、

a. TOMM40 遺伝子の少なくとも 1 つの遺伝的変異体の存在が確定され、該遺伝的変異体が rs10524523 対立遺伝子であり、該少なくとも 1 つの遺伝的変異体の存在がアルツハイマー病を発症するリスクを示すことと、

b. 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンが前記被験体に投与され、それにより該被験体においてアルツハイマー病の発生を遅延させるように用いられる、

組成物。

40

【請求項 45】

(i) 被験体が 62 歳またはそれより大きく、かつ L、L 又は L、VL 遺伝子型を示し、

(ii) 被験体が 74 歳またはそれより大きく、かつ S、L 遺伝子型を示し、

(iii) 被験体が 76 歳またはそれより大きく、かつ S、VL 遺伝子型を示し、(

iv) 被験体が 77 歳またはそれより大きく、かつ S、S 遺伝子型を示し、

前記遺伝子型は TOMM40 遺伝子の rs10524523 のそれぞれの対立遺伝子におけるポリ T 残基の長さに基づき、

(a) S は短鎖のポリ T 長 (19 個未満の T 残基)、

(b) L は長鎖のポリ T 長 (19 個 ~ 29 個の残基)、及び

50

(c) VLは超長鎖のポリT長(30個以上の残基)である、請求項1、7、又は20に記載の組成物。

【請求項46】

ピオグリタゾンは、ピオグリタゾンの薬学的に許容される塩を含む請求項1~45のいずれかに記載の組成物。

【請求項47】

ピオグリタゾンは、ピオグリタゾンの薬学的に許容される塩からなる請求項1~45のいずれかに記載の組成物。

【請求項48】

ピオグリタゾンは、ピオグリタゾン塩酸塩を含む請求項46または47に記載の組成物

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はアルツハイマー病を発症するリスクがある被験体を治療するための方法及び製剤に関する。

【0002】

[関連出願]

本出願は、2011年1月10日に出願された米国仮特許出願第61/431,370号の利益を米国特許法第119条(e)項に基づき主張するものである。

20

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病は神経変性疾患であり、認知症の最も一般的な原因である。この疾患は正常な老化に比べて加速した、記憶、思考能力及び行動の緩やかではあるが進行的な低下として現れる(非特許文献1)。最終的には、患者は親しい人物を認識することも又は最も簡単な作業を行うこともできなくなる。アルツハイマー病は現在、米国において6番目に多い死因である。

【0004】

この疾患には2つの主要型が存在する。家族性アルツハイマー病は通常、3つの遺伝子(A<sub>β</sub>PP、PSEN1又はPSEN2)のうちの1つにおける優性突然変異によって引き起こされる。この型の疾患は中年期に発生する稀ではあるが壊滅的な疾病である。この疾患の第2のはるかに多く見られる型は散発性又は遅発性アルツハイマー病(以下、「アルツハイマー病」又は「AD」)である。アルツハイマー病の発生は通常62歳以降に起こる。

30

【0005】

世界の人口及び人間の寿命が増大するにつれて、世界中でアルツハイマー病に冒される人の数も増大する。アルツハイマー病が症例の最大で80%を占める認知症の世界的な推定コストは2010年で6040億米ドルであり、これは米国のGDPの1%を上回るものであった(非特許文献2)。米国におけるアルツハイマー患者の介護コストは2010年の1億7200万米ドルから2050年には1兆700億米ドルに増大すると予測される(非特許文献3)。

40

【0006】

現在、この疾患の治療に対して認可されている幾つかの薬は或る程度の症状の緩和をもたらすが、この緩和は通常比較的短い期間のものであり、この治療法は疾患の進行の経過を変えるものではない(非特許文献3)。疾患の発生を遅延させる、疾患の進行速度を低減させる、又はその両方をもたらすことができる治療法が早急に必要とされている。これらの目的のいずれかを達成することができる治療法によって、疾患に罹る個体数が低減するか、又はより進行した消耗期の疾患に罹る個体数が低減する(非特許文献4)。2015年に画期的な治療法が利用可能になることにより、アルツハイマー病の発生が5年遅延されれば、2050年にこの病態に罹ると予測される1350万人のアメリカ人のうちの

50

43%がこの疾患に罹ることなく、また進行性の疾患に罹る人が少なくなることが推定される。

【0007】

アルツハイマー病の主要な危険因子は年齢であり、該疾患の有病率は年齢とともに増大する（65歳超の個体のおよそ10%及び85歳超の個体のおよそ50%）。該疾患の発生率は65歳から5年ごとに倍増し、65歳超の人100000人当たり毎年約1275症例が新たに診断される（非特許文献5）。男女ともアルツハイマー病に冒されるが、女性はおそらくは寿命がより長いために、一般的に症例全体のより大きな割合を占める（およそ60%対40%）。アルツハイマー病を患う人は診断を受けた後、平均しておよそ3年～9年生存する傾向にある。

10

【0008】

これまでにAPOEの4対立遺伝子はアルツハイマー病を発症するリスクの増大と関連があるとされてきた（非特許文献6、非特許文献7、Roses et al.に対する特許文献1及び特許文献2）。その関連性はコピー数に依存するものである（非特許文献8）。換言すると、2つのAPOE4対立遺伝子の保因者は、1つだけのAPOE4対立遺伝子の保因者よりもより早い年齢で遅発性アルツハイマー病（LOAD）を発症しやすい（非特許文献9）。

【0009】

ただし、APOE4対立遺伝子は遅発性アルツハイマー病の遺伝的リスクのおおよそ50%を占めているにすぎない。一説には、APOE4は、隣接する連鎖不均衡における何らかの代理マーカーとして働くものにすぎない。代替的には、ミトコンドリア毒性におけるAPOE4の機能的役割の近年の発見を考慮すると、APOE4の負の影響は隣接してコードされ得る別の遺伝子産物によって抑止され得るか又は悪化し得る（非特許文献10）。

20

【0010】

アルツハイマー病の症状は、主に記憶機能障害、言語機能不全、及び視空間能力を含む認知障害を特徴としており、職業問題及び社会問題（例えば日常生活動作）にまで及び得る機能障害；並びにうつ病、不安症、攻撃性（aggression）及び精神病を含む行動上の症状が疾患の重症度の進行として現れることもある。

【0011】

現在、アルツハイマー病の明確な診断には、ADと一致する認知障害の臨床所見と、ADと一致する脳病変の死体解剖による特定と、が必要とされている。「AD認知症」という用語は、アルツハイマー病の病態生理によるものである認知症を説明するのに用いられる。「確診的（probable）アルツハイマー病」という用語は、被験体がアルツハイマー病の臨床的特徴を示す場合で、かつ認知症の他の可能性のある生物学的な原因（例えばパーキンソン病又は脳卒中）が排除される場合に生存中に用いられる。

30

【0012】

現在、確診的アルツハイマー病と診断するのに多様な当該技術分野で許容される方法が存在する。通常、これらの方法は組み合わせて使用される。これらの方法には、個人の日常活動を行う能力の決定と、行動及び人格の変化の特定と、が含まれる。AD型の認知症は通常、健忘症状（記憶障害）、又は言語機能、視空間機能若しくは実行機能の障害によっても特徴付けられる。認知能/機能障害は、全体的な認知（例えば改良型ミニメンタルステート検査（3MS-E））、並びに視覚的記憶及び言語的記憶（例えばそれぞれ、簡易視空間記憶検査（改訂版）（BVMTR）及びホプキンス言語学習検査（改訂版）（HVLT-R））、言語（例えば生成発話流暢性検査（GVFT））並びに実行機能及び注意力（例えばデジットスパン検査（DST））等の特定領域を評価するのに有効な機器を含むが、これらに限定されない当該技術分野で許容される方法によって確定することができる。ADによる認知症は潜行性の発生及び認知能力の悪化歴によっても定義される。

40

【0013】

「確診的アルツハイマー病」の基準は最近になって加齢性アルツハイマー関連ワークグ

50

ループの国立研究所 (a National Institute of Aging-Alzheimer's Association workgroup) によって更新された (非特許文献 11)。このワークグループによって、初めにアルツハイマー病認知症の中心的臨床的特徴を示す人にとって、該疾患と関連するバイオマーカーの痕跡が診断の確実性を高め得ることが提言された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献 1】米国特許第 6,027,896 号

【特許文献 2】米国特許第 5,716,828 号

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献 1】Reitz et al. 2011 Nat Rev Neurol 7: 137-152

【非特許文献 2】Wimo and Prince 2010 World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia 1-93

【非特許文献 3】Alzheimer's Association. "Changing the Trajectory of Alzheimer's Disease: A National Imperative (2010)"

【非特許文献 4】Brookmeyer et al. 2007 Alzheimers Dement 3: 186-191

【非特許文献 5】Querfurth et al., 2010 NEJM 362:4

【非特許文献 6】Pericak-Vance et al. 1991 Am J Hum Genet 48: 1034-1050

【非特許文献 7】Martin et al. 2000 Am J Hum Genet 67: 383-394

【非特許文献 8】Yoshizawa et al. 1994 Ann Neurol 36: 656-659

【非特許文献 9】Corder et al. 1993 Science 261, 921-3

【非特許文献 10】Chang et al. 2005 Proc Natl Acad Sci U S A 102: 18694-18699

【非特許文献 11】McKhann et al. 2011 Alzheimers Dement 7: 263-269

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

米国単独でアルツハイマー病を患う人が 450 万を超えること (この数は集団が高齢化するにつれて成長し続ける)、アルツハイマー病を発症した際のアルツハイマー病の厳しく過酷な変性及び衰弱性質、並びにアルツハイマー病を患う人の介護にかかる高いコストを考慮すると、アルツハイマー病の発生を遅延させることができる効果的な薬物療法が実際に緊急で必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0017】

軽度の認知機能障害 (例えばアルツハイマー型の認知機能障害) を治療するのに有用である、低用量ピオグリタゾンを含む組成物が本明細書において提供される。幾つかの実施の形態では、治療は軽度の認知機能障害の発生の遅延を含む。幾つかの実施の形態では、治療は認知力が正常な被験体における軽度の認知機能障害の発生の遅延を含む。幾つかの実施の形態では、遅延はエピソード記憶機能障害の発生の遅延を含む。

【0018】

幾つかの実施の形態では、治療は今後 5 年 ~ 7 年以内に認知機能障害を発症するリスクが増大したヒト被験体における軽度の認知機能障害の発生の遅延を含み、該リスクは該被験体の年齢に基づくものであるか、又は該被験体の年齢及び TOMM40 rs10524523 遺伝子型に基づくものである。

【0019】

幾つかの実施の形態では、低用量ピオグリタゾンが例えば 0.5 mg、1 mg、1.5 mg 又は 2 mg ~ 6 mg、8 mg、10 mg 又は 12 mg のピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩を含む単位剤形で投与される。

【0020】

軽度の認知機能障害 (例えばアルツハイマー型の認知機能障害) の治療のための医薬配

10

20

30

40

50



合物の製造における低用量ピオグリタゾンの使用も提供される。幾つかの実施の形態では、医薬配合物は錠剤である。幾つかの実施の形態では、医薬配合物はカプセルである。幾つかの実施の形態では、医薬配合物はカプレットである。幾つかの実施の形態では、医薬配合物は液体である。幾つかの実施の形態では、医薬配合物は固体又は半固体である。

【0021】

認知低下の治療に使用される低用量ピオグリタゾンを含む組成物も提供される。

【0022】

軽度の認知機能障害（例えばアルツハイマー型の認知機能障害）の治療を、それを必要とするヒト被験体において行う方法であって、被験体に低用量ピオグリタゾンを投与することを含む、方法が更に提供される。幾つかの実施の形態では、治療は軽度の認知機能障害の発生の遅延を含む。幾つかの実施の形態では、治療は認知力が正常な被験体における軽度の認知機能障害の発生の遅延を含む。幾つかの実施の形態では、遅延はエピソード記憶機能障害の発生の遅延を含む。

10

【0023】

幾つかの実施の形態では、被験体は今後5年～7年以内にアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクが増大しており、該リスクは該被験体の年齢に基づくものであるか、又は該被験体の年齢及びrs10524523（'523）遺伝子型に基づくものである。

【0024】

幾つかの実施の形態では、被験体は少なくとも50歳、55歳、60歳、62歳、68歳又は70歳である。

20

【0025】

幾つかの実施の形態では、被験体はコーカサス人の被験体である。幾つかの実施の形態では、被験体は非コーカサス人の被験体である。

【0026】

幾つかの実施の形態では、被験体は1つ又は2つのAPOE2対立遺伝子を有しない。

【0027】

幾つかの実施の形態では、低用量ピオグリタゾンが例えば0.5mg、1mg、1.5mg又は2mg～6mg、8mg、10mg又は12mgのピオグリタゾンを含む単位剤形で投与される。幾つかの実施の形態では、投与は1日1回である。

30

【0028】

幾つかの実施の形態では、ピオグリタゾンは、約0.15 $\mu$ g $\cdot$ h/mL～約3.6 $\mu$ g $\cdot$ h/mLのAUCを与えるものとして準備されるか又は約0.15 $\mu$ g $\cdot$ h/mL～約3.6 $\mu$ g $\cdot$ h/mLのAUCを与える投与量で投与される。幾つかの実施の形態では、ピオグリタゾンは、0.12 $\mu$ g $\cdot$ h/mL～4.5 $\mu$ g $\cdot$ h/mLのAUCを与えるものとして準備されるか又は0.12 $\mu$ g $\cdot$ h/mL～4.5 $\mu$ g $\cdot$ h/mLのAUCを与える投与量で投与される。幾つかの実施の形態では、ピオグリタゾンは、0.12 $\mu$ g $\cdot$ h/mL～3.4 $\mu$ g $\cdot$ h/mLのAUCを与えるものとして準備されるか又は0.12 $\mu$ g $\cdot$ h/mL～3.4 $\mu$ g $\cdot$ h/mLのAUCを与える投与量で投与される。

40

【0029】

認知低下の治療を、それを必要とするヒト被験体において行う方法であって、該被験体に低用量ピオグリタゾンを投与することを含む、方法も提供される。

【0030】

所定の年齢又は年齢範囲のヒト被験体においてアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクの増大を確定する方法であって、

前記被験体の生体サンプルから該被験体の'523遺伝子型を検出し、'523のそれぞれの対立遺伝子を、

- (a) 短鎖（S、19個未満のT残基）、
- (b) 長鎖（L、19個～29個の残基）、又は、
- (c) 超長鎖（VL、30個以上の残基）、

50

に割り当てることと、

’ 5 2 3 遺伝子型から、前記被験体が所定の年齢又は年齢範囲でアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクが増大しているか否かを確定し、ここでは、

- ( 1 ) 約 6 2 歳超で、かつ L、L 又は L、V L がリスクの増大を示し、
- ( 2 ) 約 6 2 歳超で、かつ V L、V L がリスクの増大を示さず、
- ( 3 ) 約 7 4 歳超で、かつ S、L がリスクの増大を示し、
- ( 4 ) 約 7 7 歳超で、かつ S、S がリスクの増大を示し、
- ( 5 ) 約 7 6 歳超で、かつ S、V L がリスクの増大を示す、

ことと、

を含む、方法も更に提供される。

10

#### 【 0 0 3 1 】

幾つかの実施の形態では、前記確定が、前記被験体の生体サンプルから、該被験体の A P O E 遺伝子型を検出することを更に含み、ここで該遺伝子型における A P O E 2 対立遺伝子の存在は該被験体のリスクが増大していないことを示す。

#### 【 0 0 3 2 】

アルツハイマー型の認知機能障害の治療のために低用量ピオグリタゾンをヒト被験体に投与すべきか否かを確定する方法であって、

前記被験体の生体サンプルから、該被験体の ’ 5 2 3 遺伝子型を検出し、それぞれの対立遺伝子を、

- ( a ) 短鎖 ( S、1 9 個未満の T 残基 )、
- ( b ) 長鎖 ( L、1 9 個 ~ 2 9 個の残基 )、又は、
- ( c ) 超長鎖 ( V L、3 0 個以上の残基 )、

20

に割り当てることと、

前記ヒト被験体の ’ 5 2 3 遺伝子型と年齢とからアルツハイマー型の認知機能障害の治療のために低用量ピオグリタゾンを該被験体に投与すべきか否かを確定し、ここでは、

- ( 1 ) 約 6 2 歳超で、かつ L、L 又は L、V L が要治療を示し、
- ( 2 ) 約 6 2 歳超で、かつ V L、V L が要治療を示さず、
- ( 3 ) 約 7 4 歳超で、かつ S、L が要治療を示し、
- ( 4 ) 約 7 7 歳超で、かつ S、S が要治療を示し、
- ( 5 ) 約 7 6 歳超で、かつ S、V L が要治療を示す、

30

ことと、

を含む、方法も提供される。

#### 【 0 0 3 3 】

幾つかの実施の形態では、前記確定が、前記被験体の生体サンプルから、該被験体の A P O E 遺伝子型を検出することを更に含み、ここで該遺伝子型における A P O E 2 対立遺伝子の存在は要治療を示さない。

#### 【 0 0 3 4 】

上記の方法又は組成物のいずれかの幾つかの実施の形態では、被験体は正常な認知力を有する。

#### 【 0 0 3 5 】

40

アルツハイマー病の発生を遅延させる方法であって、( a ) アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体において T O M M 4 0 遺伝子の変異体を検出することと、( b ) アルツハイマー病の発生を遅延させるために、有効な低用量ピオグリタゾン又はピオグリタゾン塩を含有する製剤を、T O M M 4 0 変異体によって検出されたリスク被験体に投与することと、を含む、方法が更に提供される。例えば、本発明は、( a ) アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体において長いポリ T 対立遺伝子 ( 1 9 個を超えるチミジン残基 ) 等の T O M M 4 0 遺伝子の変異体を検出することと、( b ) アルツハイマー病の発生を遅延させるために、有効量の低用量ピオグリタゾン又はピオグリタゾン塩の製剤を、例えば正常な認識段階にあるとされる、T O M M 4 0 遺伝子の長いポリ T 対立遺伝子変異体によって検出されたリスク被験体に投与することと、を想定する。

50

## 【0036】

アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体において軽度の認知機能障害段階、軽度の健忘性認知機能障害段階、発症前アルツハイマー病段階及び/又は前駆アルツハイマー病段階等といったアルツハイマー病へと進行する1つ又は複数の段階の発生を遅延させる方法であって、(a)アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体において長いポリT対立遺伝子(19個を超えるチミジン残基)等のTOMM40遺伝子の変異体を検出することと、(b)リスク被験体においてアルツハイマー病の発生を遅延させるために、任意の認知機能障害又は他の段階を含む、アルツハイマー病へと進行する段階のうちの1つ又は複数の発生を遅延させるために、有効量の低用量ピオグリタゾン又はピオグリタゾン塩を含有する製剤を、TOMM40変異体が発見されたリスク被験体に投与することと、を含む、方法も提供される。本発明の方法によれば、リスク被験体は、TOMM40変異体の検出及び/又は治療時点では、正常な認識段階に又はアルツハイマー病へと進行する段階のいずれか1つにあるとされることが理解される。

10

## 【0037】

上記の要約は本発明の開示された各実施形態又はあらゆる実施態様を説明するような意図はない。下記の記載は実施形態をより具体的に例示するものである。本出願を通して幾つかの箇所で、例を挙げることによって指示が与えられているが、これらの例は様々な組み合わせで用いることができる。いかなる場合であっても、列挙されるものは代表群としての役割を果たすものにすぎず、排他的なものとしては解釈されない。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0038】

【図1】ビヒクル対照と比べた複数用量のPIOでのラットの脳のfMRI画像を示す図である。上パネルはベースライン時の群平均化したfMRIシグナルを示し、下パネルは治療7日目の群平均化したfMRIシグナルを示す。この分析によって、0.04mg/kg/日ほどの低い用量のピオグリタゾンHClがラットの脳の深部の皮質下構造において代謝の変化を誘導させることが示されている。

【図2】TOMM40 523遺伝子型のそれぞれについてのアルツハイマー型の認知機能障害の発生年齢のグラフを示す図である。Y軸は認知機能障害のない残存割合を示し、X軸は年齢を表す。データはDuke Bryan ADRCコホートN=438人の被験体(106人は認知機能障害と診断され、332人は認知力が正常であると診断された)から得られたものである。各遺伝子型のN:L、L:23; L、VL:54; S、L:72; S、S:100; S、VL:138; VL、VL:51。

30

【図3】S、Lの523遺伝子型を保有する個体に対するアルツハイマー型の認知機能障害の発生年齢を示す曲線を示す図である。Y軸は認知機能障害のない残存割合を示し、Xは年齢を表す。曲線は74歳から始まる急勾配(垂線)を示す。試験に参加しているS、Lの523遺伝子型を保有する74歳以上の個体は今後5年の間に認知機能障害を発症するリスクが高い。データはDuke Bryan ADRCコホートN=72人の被験体(23人は認知機能障害と診断され、49人は認知力が正常であると診断された)から得られたものである。

【図4】L、Lの523遺伝子型に対するアルツハイマー型の認知機能障害の発生年齢を示す曲線を示す図である。Y軸はCIのない残存割合を示し、X軸は年齢を表す。データはDuke Bryan ADRCコホートN=23人の被験体(11人はCIと診断され、12人は認知力が正常であると診断された)から得られたものである。

40

【図5】L、VLの523遺伝子型に対するアルツハイマー型の認知機能障害の発生年齢を示す曲線を示す図である。Y軸はCIのない残存割合を示し、X軸は年齢を表す。データはDuke Bryan ADRCコホートN=54人の被験体(24人はCIと診断され、30人は認知力が正常であると診断された)から得られたものである。

【図6】S、Lの523遺伝子型に対するアルツハイマー型の認知機能障害の発生年齢を示す曲線を示す図である。Y軸はCIのない残存割合を示し、X軸は年齢を表す。データはDuke Bryan ADRCコホートN=72人の被験体(23人はCIと診断さ

50

れ、49人は認知力が正常であると診断された)から得られたものである。

【図7】S、Sの523遺伝子型に対するアルツハイマー型の認知機能障害の発生年齢を示す曲線を示す図である。Y軸はC Iのない残存割合を示し、X軸は年齢を表す。データはDuke Bryan ADRCコホートN=100人の被験体(20人はC Iと診断され、80人は認知力が正常であると診断された)から得られたものである。

【図8】S、V Lの523遺伝子型に対するアルツハイマー型の認知機能障害の発生年齢を示す曲線を示す図である。Y軸はC Iのない残存割合を示し、X軸は年齢を表す。データはDuke Bryan ADRCコホートN=138人の被験体(22人はC Iと診断され、116人は認知力が正常であると診断された)から得られたものである。

【図9】V L、V Lの523遺伝子型に対するアルツハイマー型の認知機能障害の発生年齢を示す曲線を示す図である。Y軸はC Iのない残存割合を示し、X軸は年齢を表す。データはDuke Bryan ADRCコホートN=51人の被験体(6人はC Iと診断され、45人は認知力が正常であると診断された)から得られたものである。

【発明を実施するための形態】

【0039】

本発明のより完全な理解及びその付随する利点の多くを説明し提示するために、新規の方法及び組成物に関して以下の詳細な説明及び実施例が与えられる。

【0040】

一態様では、本発明は、治療を必要とするヒト患者においてアルツハイマー病の発生を遅延させる又はそうでなければアルツハイマー病を治療するために、治療を必要とするヒト患者等の被験体に投与される、低用量ピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩と薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物、すなわち製剤に関する。本発明は多くの様々な形態で具体化され得るが、幾つかの具体的な実施形態が本明細書中で述べられており、本開示は本発明の原理を例示するものとみなされるにすぎず、本発明を記載又は説明される実施形態に限定する意図はないことが理解される。

【0041】

I. 定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲に使用される場合、数量を特定していないもの(the単数形態"a", "an", 及び"the")は、文脈上他に明確に示されていない限り区別なく用いられ、複数の対象も含み、それぞれの意味範囲内にあることが意図される。さらに、本明細書で使用される場合、「及び/又は」は列挙される項目のうちの一つ又は複数のあらゆる可能な組合せ、及び選択的に解釈される場合には組合せの喪失(「又は(若しくは)(or)」)を表すとともに包含する。

【0042】

本明細書で使用される場合、「少なくとも一つ」は、列挙される要素のうちの一つ又は複数」を意味するものとして意図される。

【0043】

単数形は複数形を包含するものとして意図され、他にはっきりと述べられていない限り、本明細書において必要に応じて同様に区別なく用いられ、それぞれの意味範囲内にある。

【0044】

他で言及されている場合を除き、大文字で記載されている用語及び大文字で記載されていない用語は全てそれぞれの意味範囲内にある。

【0045】

他に示されていない限り、本明細書及び特許請求の範囲に用いられる量、比率、成分の数値特性、反応条件等を表す数値は全て、どのような場合であっても「約」という用語によって修飾することができることが想定されることが理解される。

【0046】

本明細書中の部、百分率、比率等は全て、他に示されていない限り重量基準である。

【0047】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「生物学的同等性 (bioequivalence)」又は「生物学的に同等な (bioequivalent)」は、薬学的に同等な低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤を指し、同じモル投与量又は量での投与後のそれらのバイオアベイラビリティ (吸収速度及び吸収の程度) は、安全性及び有効性に関するそれらの治療効果が本質的に同じになるような程度に似ている。換言すると、「生物学的同等性」又は「生物学的に同等な」は、ピオグリタゾンを類似の条件下で同じモル用量で投与した際に、ピオグリタゾンがピオグリタゾン作用部位においてこのような配合物から利用可能となる速度及び程度、例えばピオグリタゾンをこのような配合物から放出することができる速度、並びにピオグリタゾンがアルツハイマー病に影響を与える作用部位で吸収される及び/又は利用可能となることができる速度において顕著な相違が無いことを意味する。換言すると、同じモル用量での (同じ調剤形態の) 2つのピオグリタゾン医薬品のバイオアベイラビリティの類似度が高く、これらの2つのピオグリタゾン医薬品は、治療効果、若しくは有害反応、又はその両方において臨床的に関連する相違を生じる可能性は低い。「生物学的同等性」、並びに「薬学的同等性 (pharmaceutical equivalence)」及び「治療的同等性 (therapeutic equivalence)」という用語は更に、(a) 米国食品医薬品局 (FDA)、(b) 連邦規則集 (「C.F.R.」)、タイトル 21、(c) カナダ保健省、(d) 欧州医薬品庁 (EMA)、及び/又は (e) 日本国厚生省によって規定される及び/又は用いられるように本明細書で用いられる。このため、本発明は本発明の他の低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤に対して生物学的に同等であり得る低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤を想定することが理解される。例として、第1の低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤の少なくとも1つの薬物動態パラメータ、例えば  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC$  等の測定結果が、第2の低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤に関する同じ薬物動態パラメータの測定結果と比較して、約  $\pm 25\%$  以下しか変動しない場合に、本発明に従って、第1の低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤は第2の低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤と生物学的に同等である。

10

20

30

40

50

#### 【0048】

本明細書で使用される場合、「バイオアベイラビリティ」又は「生物学的に利用可能な (bioavailable)」は概して、体循環へのピオグリタゾンの吸収の速度及び程度、より具体的にはピオグリタゾンが作用部位で利用可能となる、又は製剤から吸収され作用部位で利用可能となる速度及び程度を反映することを意図した速度又は測定結果を意味する。換言すると、一例として、本発明の有効性成分含量がより低い配合物からのピオグリタゾンの吸収の程度及び速度は、体循環におけるピオグリタゾンの時間-濃度曲線に反映されるものである。

#### 【0049】

更なる例として、バイオアベイラビリティは、体循環に到達し、作用部位で利用可能となる治療的に活性のある薬物の程度の測定結果である。バイオアベイラビリティは文字Fとして表される。

#### 【0050】

絶対バイオアベイラビリティに関して、絶対バイオアベイラビリティは、非静脈内投与後の (すなわち経口投与、直腸投与、経皮投与、皮下投与後の) 体循環における活性薬物のバイオアベイラビリティ (曲線下面積、すなわち  $AUC$  として推定される) を、静脈内投与後の同じ薬物のバイオアベイラビリティと比較したものである。絶対バイオアベイラビリティは、非静脈内投与によって吸収された薬物を同じ薬物の対応する静脈内投与と比較した分数値である。この比較は、異なる用量が用いられる場合、用量で正規化しなければならず、結果として  $AUC$  はそれぞれ、対応する投与用量を除算することにより補正される。

#### 【0051】

薬物の絶対バイオアベイラビリティを決定するためには、薬物動態学的研究を行い、静脈内投与 (IV) 及び非静脈内投与の両方の後での薬物に関する血漿薬物濃度対時間プロットを作成する必要がある。絶対バイオアベイラビリティは、用量で補正した非静脈内投

与の曲線下面積 (AUC) を静脈内投与の AUC で除算したものである。例えば、経口経路 (po) で投与した薬物に関する F を計算するための式を以下に与える。

【数 1】

$$F = \frac{[AUC]_{po} * 用量_{IV}}{[AUC]_{IV} * 用量_{po}}$$

【0052】

したがって、静脈内経路により与えられる薬物は 1 という絶対バイオアベイラビリティ (F = 1) を有するが、他の経路により与えられる薬物は通常、1 未満の絶対バイオアベイラビリティを有する。

10

【0053】

相対バイオアベイラビリティに関して、相対バイオアベイラビリティは、或る特定の薬物のバイオアベイラビリティ (曲線下面積、すなわち AUC として推定される) を、同じ薬物の別の配合物、通常確立された標準と比較して、又は別の経路を介した投与により測定したものである。標準が静脈内投与した薬物からなる場合、これは絶対バイオアベイラビリティとして知られる。

【数 2】

$$\text{相対バイオアベイラビリティ} = \frac{[AUC]_A * 用量_B}{[AUC]_B * 用量_A}$$

20

【0054】

本明細書で使用される場合、「薬学的同等性」又は「薬学的に同等な」という用語は、同じ剤形において同量のピオグリタゾン含有するが、同じ投与経路に対して同じ不活性成分を含有している必要はなく、同一性、強度、品質、及び薬効を含む純度、並びに、必要に応じて、含量均一性及び/又は安定性の同じ又は同程度の公定 (compendial) 標準又は他の適用可能な標準を満たす、本発明の低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤を指す。このため本発明は、本発明に従って使用される他の低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤と薬学的に同等であり得る低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤を想定することが理解される。

30

【0055】

本明細書で使用される場合、「治療的同等性」又は「治療的に同等な」という用語は、(a) 本発明に従ってアルツハイマー病の発生を遅延させるためにピオグリタゾン製剤を利用した場合に同じ臨床効果及び安全性プロファイルを生じるとともに、(b) 薬学的同等物である、例えば同じ剤形でピオグリタゾン含有し、同じ投与経路を有し、かつ同じピオグリタゾン強度を有する、それらの低用量ピオグリタゾン配合物又は製剤を意味する。換言すると、治療的同等性は、本発明の有効性成分含量がより低いピオグリタゾン配合物の化学的同等物 (すなわち同じ個体に同じ投与計画で投与した場合に同じ剤形において同量のピオグリタゾン含有するもの) が本質的に同じ有効性及び毒性を与えることを意味する。

40

【0056】

本明細書で使用される「アルツハイマー病 ("Alzheimer's disease", "Alzheimer disease")」すなわち「AD」は、認知機能が経時的に徐々に損なわれる疾患であり、軽度の認知機能障害 (MCI) を示す症候性の前認知症期と、社会的機能又は職業機能が著しく損なわれる認知症期と、を含む。Albert et al. 2011 Alzheimer's & Dementia 7: 270-279、非特許文献 11 を参照されたい。

【0057】

多くのバイオマーカーがアルツハイマー病と一致することが報告されているが、米国食品医薬品局によってアルツハイマー病の診断又は予後診断に有用な又は適格なバイオマー

50

カーとして認識されているものはない。臨床的観点から、アルツハイマー病の診断において常に存在し必要とされる顕著な特徴は認知機能障害である。

【0058】

認知機能障害の兆候としては、言語、記憶（例えばエピソード記憶）、知覚、情動行動又は人格、認知技能（例えば計算、抽象的思考、判断）等の精神機能が困難になることが挙げられ得るが、これらに限定されない。確定は患者により、患者をよく知る情報提供者により、患者を観察している専門医により、又はそれらの組合せにより得ることができる。

【0059】

「軽度の認知機能障害」すなわち「MCI」は、1つ又は複数の認知領域において人の年齢又は知識を考慮して予期されるものよりも大きな認知能の低下を指す。認知領域としては、記憶、実行機能（例えば問題の解決、計画又は論理的思考）、注意力（例えば単純な分割的注意力）、視空間能力、及び言語（例えば呼称、流暢性、表現豊かな発話（expressive speech）、理解力）が挙げられる。MCIの症状は正しい単語又は名称を特定することが困難になること、新たな人を紹介された場合に名前を記憶することが困難になること、社会環境又は労働環境において作業を行うことが著しく困難になること、直前に読んだ内容を忘れること、重要な対象物を見失う又は置き間違えること、計画又は組織化によるトラブルの増大、新たな技能を習得するのが困難になること、集中力の欠如、及び不安の増大を含み得る。軽度の認知機能障害は、症状がMCIの現在許容されている基準を満たすのに十分であるが、症状が認知症診断基準を満たさない疾患期である。しかしながら、MCIの人は機能的に無傷で独立したままであり得る。正式な標準化された認知検査を実施すると、MCIの人は概して、それらの同等者に対する年齢及び知識で調整した平均未満の1～1.5という標準偏差スコアである。全てのMCIが認知症に、またアルツハイマー病に至るわけではないことを留意されたい。

【0060】

本明細書で使用される「アルツハイマー型の認知機能障害」すなわち「CIAT」は、アルツハイマーが原因であると考えられる特徴と一致する認知機能障害を指し、このためMCIのサブセットであるともみなすことができる。「アルツハイマー型の認知機能障害」、「アルツハイマー病による軽度の認知機能障害（ADによるMCI）」又は「軽度の健忘性認知機能障害（aMCI）」という呼称は、アルツハイマー病の症候性の前認知症期を指す。CIAT、又はADによるMCIは、神経心理検査の使用及び個体の認知機能の臨床医による評価に従って確定される。通常、エピソード記憶はADへと進行するMCI（aMCI）の人において損なわれる。しかしながら、同様にアルツハイマー病へと進行する、不定型のMCI、すなわち非健忘性の（with nonamnesic presentation）MCIが存在する。認知機能の進行的低下は、人がADによるMCIを患っているという更なる証拠を与える。

【0061】

多くの神経心理学的評価、特にADによるMCI又は数年以内にADへと進行する可能性があるMCIの患者を診断するのに有用である、エピソード記憶（すなわち新たな情報を学習し保持する能力）を検査する神経心理学的評価が存在する。単語リスト学習検査等のエピソード記憶の検査は、即時想起及び/又は遅延想起を評価することができる。さらに、神経変性疾患（例えばパーキンソン病）、微細梗塞を含む血管事象、うつ病、外傷性疾患、精神共存症等の認知機能障害に対する代替的な病因は除外されるべきである。多くのバイオマーカーが研究における使用に提案されており、更にADと一致する病変の存在を確認することによりADによるMCIの臨床診断を支持する上で、又は所望に応じて疾患の進行をモニタリングするのに有用であり得る。例えば、Albert et al. 2011 Alzheimer's & Dementia 7: 270-279を参照されたい。

【0062】

本発明に従うと、認知機能障害は、全体的な認知（例えば改良型ミニメンタルステート検査（3MS-E））、並びに視覚的記憶及び言語的記憶（例えばそれぞれ、簡易視空間

10

20

30

40

50

記憶検査（改訂版）（B V M T - R）及びホプキンス言語学習検査（改訂版）（H V L T - R）、言語（例えば生成発話流暢性検査（G V F T））並びに実行機能及び注意力（例えばデジツスパン検査（D S T））等の特定領域の評価を含むが、これらに限定されない認知評価の任意の当該技術分野で許容される方法によって確定することができる。

【 0 0 6 3 】

生理学的変化は検出されても又は検出されなくてもよい。「生理学的変化」は、例えば機能的連結性の変化、脳萎縮、脳におけるシナプス活動の低減、脳におけるアミロイド蓄積の増大、脳におけるミトコンドリア機能の低減又はミトコンドリア機能不全の増大、脳における神経原線維濃縮体のニューロン形成、及びアルツハイマー病の任意の他の症状に対応する変化のうち少なくとも1つの発生を意味する。アルツハイマー病の指標となり得る生理学的変化としては、脳における代謝低下、機能的連結性の変化、脳及び/又はCSFにおけるアミロイドの増大、並びにCSFにおけるタウタンパク質及びリン酸化タウタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用される場合、「発生」は、本明細書で規定されるように、アルツハイマー病又はC I A Tのようなアルツハイマー認知症へと進行する疾患期の診断と関連する、又はそれと一致する臨床症状が被験体に現れることを意味する。

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用される場合、アルツハイマー病と一致する疾患期の発生又は進行の「遅延」は、第1の時点からアルツハイマー型の認知機能障害のようなアルツハイマー病と一致する疾患期の発生又は悪化までの時間の増大を意味する。例えば、アルツハイマー病の発生の遅延は、アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体における本明細書で規定されるアルツハイマー病の発生が、認知力が正常な被験体がアルツハイマー病を発症するリスクが高いと確定された後にその自然状態の時間枠で起こるものから、少なくとも6ヶ月、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、7.5年若しくは8年、又はそれ以上、好ましくは3年～8年、より好ましくは5年遅延されることを意味する。更なる例としては、アルツハイマー病へと進行し得る認知機能障害の進行の遅延又は認知症の進行の遅延は、認知低下速度がその自然状態の時間枠に比べて遅くなることを意味する。これらの確定は適切な統計分析を用いることによって行われる。

20

30

【 0 0 6 6 】

「第1の時点」は、例えば本明細書で教示される低用量ピオグリタゾン治療の開始を含む。

【 0 0 6 7 】

幾つかの実施形態では、アルツハイマー病と一致する認知機能障害の発生の遅延は、例えば本明細書に記載される認知評価のいずれかを行うことによって、又はアルツハイマー型の認知機能障害に許容される診断基準を満たすことによって確定することができる。認知能力の評価に加えて、所望に応じて、例えば磁気共鳴画像診断（MRI）又は脳領域間の機能的連結性の変化の測定によって測定される脳萎縮の速度、脳代謝若しくはニューロン活動の評価、脳におけるアミロイド蓄積、B O L D - f M R Iシグナルによって測定される脳生理機能、脳におけるミトコンドリア機能、脳におけるミトコンドリア増殖、病的ニューロン、脳における神経原線維濃縮体、CSFにおけるアミロイド、並びにCSFにおけるタウタンパク質及びリン酸化タウタンパク質等を含む、アルツハイマー病の病変と一致する他のバイオマーカーの変化を測定することもできる。

40

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用される「診断」又は「予後診断」は、共通のヌクレオチド配列、症状、兆候、家族歴若しくは患者の健康状態の検討と関連する他のデータを共有する複数の個体の比較、又は被験体、例えば軽度の認知機能障害（M C I）（例えばアルツハイマー型の認知機能障害）の被験体の病気（affliction）の確認に基づき、所与の疾患、障害、又は病態に関する最も可能性のある転帰、時間枠、及び/又は特定の治療に対する応答を予見

50



するための情報（例えば他の分子検査による遺伝情報又はデータ、生体サンプル、兆候及び症状、身体的検査所見、認知能力の結果による生物学的又は化学的な情報等）の使用を指す。

【0069】

本明細書で使用される「生体サンプル」は、例えば核酸、タンパク質を含有する材料、又は対象となる他の生物学的な若しくは化学的な材料を指す。DNA等の核酸を含有する生体サンプルとしては、毛髪、皮膚、口腔粘液採取綿棒（cheek swab）、及び血液、血清、血漿、唾液、リンパ液、精液、腔粘液、糞便、尿、髄液のような生体液等が挙げられる。このようなサンプルからのDNAの単離は当業者にとって既知のものである。

【0070】

幾つかの実施形態による「被験体」は、遺伝子型（複数の場合もある）又はハプロタイプ（複数の場合もある）が決定され、個体の病態（すなわち疾患状態又は障害状態）及び/又は候補薬物若しくは治療に対する応答とともに記録される個体である。

【0071】

本明細書で使用される「被験体」は、ヒト被験体であるのが好ましいが、必ずしもそれには限定されない。被験体は男性であっても又は女性であってもよく、コーカサス人、アフリカ系アメリカ人、アフリカ人、アジア人、ヒスパニック、インディアン等を含むが、それらに限定されないいずれの人種又は民族性であってもよい。被験体は生まれたばかりの新生児（newborn）、生後28日未満の新生児（neonate）、幼児、小児、青年、成人、及び高齢者を含むいずれの年齢であってもよい。本明細書で使用される被験体は、本発明の方法に従って治療することができる、又は獣医薬若しくは医薬品の開発目的でスクリーニングすることができる、動物、特にイヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ブタ、齧歯動物（例えばラット及びマウス）、ウサギ、霊長類（非ヒト霊長類を含む）等の哺乳動物も含み得る。被験体は、本発明の一部の実施形態によれば、ヒト患者、すなわちそうでなければアルツハイマー病の発生を遅延させるために治療的治療を必要とする患者を含む。

【0072】

本明細書で使用される「遺伝子」は、プロモータ、エキソン、イントロン、及び発現を制御する他の非翻訳領域を含む、RNA産物の生合成の調節のための情報を含むDNA断片を意味する。

【0073】

本明細書で使用される「遺伝的危険因子」は、病態、疾患、又は障害に対する感受性の増大と関連する遺伝子マーカーを意味する。遺伝的危険因子は、対象となる選択される薬物又は治療に対する特定の応答と関連する遺伝子マーカーでもあり得る。本明細書で使用される「と関連する」は、偶然により予測されるものよりも高頻度で2つ以上の特性が同時に生じることを意味する。「と関連する」は例えば、HLAと呼ばれる白血球の表面上の特徴を伴う（HLAはヒト白血球抗原を表す）。特定のHLA型、HLA型B-27は、剛直性脊椎炎を含む多くの疾患のリスクの増大と関連する。剛直性脊椎炎は、一般集団よりもHLA B-27を有する人で87倍起こりやすい。

【0074】

「予後」マーカーは、病態又は疾患の発生の推定年齢、病態又は疾患の進行の経路及び/又は速度の予測等が挙げられるが、それらに限定されない病態又は疾患の推定される経路の予測に使用することができる。予後マーカーは、遺伝子型及び/又は被験体の年齢を含む他の変項を含み得る。

【0075】

遺伝的危険因子により「病態を発症するリスクが増大した」被験体は、病態に罹りやすい、病態に対する遺伝的感受性を有する、及び/又は遺伝的危険因子が存在しない被験体よりも病態を発症する可能性が高い被験体である。「リスクが増大した」被験体は、より低い年齢で疾患を発症しやすい被験体でもあり得る。

【0076】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「アルツハイマー病を発症するリスクがある」被験体は、年齢、rs10524523 遺伝子型、APOE 遺伝子型等のうちの1つ又は複数に基づき、アルツハイマー病を発症する可能性が高い個体を含む。

【0077】

本明細書で使用される「多型」は、ゲノムのDNAにおいて特定の遺伝子座に2つ以上の異なるヌクレオチド配列が存在することを指す。多型は遺伝的マーカーとして働くことができ、遺伝的変異体と称することもできる。多型はヌクレオチドの置換、挿入、欠失及びマイクロサテライトを含み、遺伝子発現又はタンパク質機能において検出可能な相違をもたらすものとされるが、そうである必要はない。多型部位は、ヌクレオチド配列が集団における少なくとも1つの個体で参照配列と異なる、遺伝子座内のヌクレオチド位置である。

10

【0078】

本明細書で使用される「欠失/挿入多型」すなわち「DIP」は、1つのバージョンの配列におけるもう1つのバージョンに対する1つ又は複数のヌクレオチドの挿入である。どちらの対立遺伝子がマイナー対立遺伝子であるかが既知である場合、「欠失」という用語は、マイナー対立遺伝子が1つ又は複数のヌクレオチドの欠失を有する場合に用いられ、「挿入」という用語は、マイナー対立遺伝子が更なる1つ又は複数のヌクレオチドを有する場合に用いられる。「欠失/挿入多型」という用語は、複数の形態又は長さが存在し、どれがマイナー対立遺伝子か明らかでない場合にも用いられる。例えば、本明細書で記載されるポリT多型に関して、複数の長さの多型が観察される。

20

【0079】

本明細書で使用される「ハプロタイプ」は、個体において少なくとも1本の染色体で生じる遺伝的変異体又は変異体の組合せを指す。ハプロタイプは多くの場合、複数の隣接した多型遺伝子座を含む。本明細書で使用されるハプロタイプの全ての部分が、染色体又は半数体DNA分子の同じコピーで生じる。反証がなければ、ハプロタイプは減数分裂中に同時に伝達される可能性がある複数の遺伝子座の組合せを指すものと推定される。ヒトはそれぞれ、2人の親由来の相同染色体において遺伝によって受け継がれる配列からなる、任意の所与の遺伝子座に対して一对のハプロタイプを保有する。これらのハプロタイプは、所与の遺伝子座に対して同一の遺伝的変異体であっても又は2つの異なる遺伝的変異体であってもよい。ハプロタイピングは、個体において1つ又は複数のハプロタイプを決定するプロセスである。ハプロタイピングは、家系図、分子技法及び/又は統計的推論の使用を含み得る。

30

【0080】

本明細書で使用される「変異体」又は「遺伝的変異体」は、集団に見られるハプロタイプの特異的なアイソフォームを指し、この特異的な形態は、遺伝子における対象となる領域内の少なくとも1つ、多くの場合2つ以上の変異体部位又はヌクレオチドが同じハプロタイプの他の形態のものとは異なる。遺伝子の異なる対立遺伝子間で異なるこれらの変異体部位での配列は、「遺伝子配列変異体」、「対立遺伝子」又は「変異体」と呼ばれる。「代替形態」という用語は、遺伝子配列内に少なくとも1つ、多くの場合2つ以上の変異体部位を有することで他の対立遺伝子と識別することができる対立遺伝子を指す。「変異体」は、単一ヌクレオチド多型(SNP)と欠失/挿入多型(DIP)とを有するアイソフォームを含む。変異体の存在に対する言及は、遺伝子において任意の変異が存在することではなく、特定の変異体、すなわち特定の多型部位における特定のヌクレオチドを意味するものである。

40

【0081】

本明細書で使用される「アイソフォーム」は、その特定の配列及び/又は構造で他の形態と識別される、遺伝子、mRNA、cDNA又はそれによってコードされるタンパク質の特定の形態を意味する。例えば、アポリタンパク質EのApoE 4アイソフォームは、ApoE 2アイソフォーム又はApoE 3アイソフォームとは対照的なものである。

50

## 【0082】

「遺伝子型」という用語は本発明に関しては、特定の部位（複数の場合もある）で核酸配列に存在する特定のヌクレオチド（複数の場合もある）によって規定することができる、遺伝子の特定の対立遺伝子形態を指す。「遺伝子型」は更に、1つ又は複数の多型遺伝子座に存在する一对の対立遺伝子を示すことができる。ヒト等の二倍体生物に関しては、2つのハプロタイプが遺伝子型を構成する。ジェノタイピングは、例えば核酸増幅、DNAシーケンシング、抗体結合、又は他の化学分析（例えば長さを決定するためのもの）によって個体の遺伝子型を決定する任意のプロセスである。得られる遺伝子型が位相分け不能（unphased）であることもあり、これは見出された配列が一方の親の染色体又はもう一方の親の染色体に由来するものであるかが分からないことを意味する。

10

## 【0083】

本明細書で使用される「治療する（Treat）」、「治療すること（treating）」又は「治療（treatment）」は、疾患に罹患した又は疾患を発症するリスクがある患者に利益を与える任意のタイプの手段を指し、これには患者の病態（例えば1つ又は複数の症状）の改善、疾患の発生又は進行の遅延等が含まれる。「治療」は、任意の薬物、製剤、方法、手順、生活様式の変化、又は被験体の特定の健康面の変化に影響を与えるために導入される（すなわち特定の疾患、障害、又は病態を対象とする）他の調整を含み得る。

## 【0084】

本明細書で使用される「薬物」又は「薬物物質」は、（a）アルツハイマー病の発生又は進行を遅延させるために被験体に投与するのに適した、化学物質若しくは生体物質、又は化学物質及び/又は生体物質の組合せ等の活性成分を指す。本発明によれば、「薬物」又は「薬物物質」は、ピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩である。

20

## 【0085】

本明細書で使用される「製剤」という用語は、「薬（medicine）」、「薬剤（medicament）」、「治療的介入（therapeutic intervention）」又は「医薬品」という用語と同義である。製剤は本発明の方法に従って使用するのに政府機関から承認を受けているのが最も好ましい。製剤は、本発明に従って低用量ピオグリタゾンを含む。

## 【0086】

「疾患」、「障害」及び「病態」は、当該技術分野で一般的に認識されるものであり、異常及び/又は望ましくないと一般的に認識された個体又は患者における兆候及び/又は症状の存在を指す。「疾患」又は「病態」は、病理変化に基づき診断するとともに、分類することができる。「疾患」又は「病態」は、Harrison's Principles of Internal Medicine, 1997、又はRobbins Pathologic Basis of Disease, 1998のような標準的なテキストに挙げられた疾患タイプから選択され得る。

30

## 【0087】

本明細書で使用される「ミトコンドリア機能不全」は、細胞（単数又は複数）内のミトコンドリアの任意の有害な異常状態を意味する。AD及びADへと進行する段階がミトコンドリア機能不全と関連することが現在当該技術分野において知られている。このミトコンドリア機能不全は、ATP産生を損なうこと、カルシウムの恒常性を破壊すること、及び酸化ストレスを増大させることによって細胞損傷及び細胞死を引き起こす。さらに、ミトコンドリア損傷は、シトクロムc及び他のアポトーシス促進因子の細胞質への放出をもたらすことによって、アポトーシス細胞死を引き起こし得る（レビューに関して、Wallace 1999 Science 283: 1482-1488、Schapira 2006 The Lancet 368: 70-82を参照されたい）。本明細書に見られる具体例に関するものであり、理論に束縛されることを望むものではないが、ApoE<sub>3</sub>アイソフォーム及びApoE<sub>4</sub>アイソフォームは、TOMM40との相互作用によりミトコンドリア機能不全をもたらすと仮定される。一部のTOMM40変異体は、ミトコンドリア低下を促進するためにApoE<sub>3</sub>アイソフォームと相乗的に作用し得る。加えて幾つかの実施形態では、ApoE<sub>2</sub>アイソフォームは、ミトコンドリア機能不全を防ぐものであると考えられる。

40

## 【0088】

50

本明細書で使用される場合、「短鎖」TOMM40 rs10524523対立遺伝子は、19個未満のチミジン(T)残基を有し、「長鎖」TOMM40 rs10524523対立遺伝子は、19個以上のT残基を有する。幾つかの実施形態では、長鎖対立遺伝子は、一定期間内での(例えば5~7年の期間にわたる)遅発性アルツハイマー病の発症リスクがより高いことを示唆し得る。

#### 【0089】

TOMM40遺伝子におけるイントロンのポリT帯(tract)であるrs10524523(「523」)対立遺伝子は、長さ(すなわちT残基の数)に関して多様性が高く、サイズの変動は遅発性ADの発症年齢分布と関連する。各個体で行われる、523ポリTの2つのコピー(それぞれの染色体で1つ)のそれぞれのT残基の数の測定は、523

10

#### 【0090】

各523ポリTの分類指定は、ホモポリマーの長さに従って割り当てられる:短鎖(S、ホモポリマーの長さが19個未満のT残基)、長鎖(L、長さが19個以上であるが、30個未満のT残基)、及び超長鎖(VL、長さが30個以上のT残基)。このため、分類指定を用いると、6つの異なる523遺伝子型の可能性がある:(S、S)、(VL、VL)、(S、L)、(VL、L)、(S、VL)、(L、L)。Rosesに対する米国特許出願公開第2011/0166185号も参照されたい。この出願は引用することにより本明細書の一部をなすものとする。

20

#### 【0091】

APOE遺伝子型は、ADの発症年齢に関して既に確立された危険因子である。APOE4対立遺伝子は、523長鎖(L)対立遺伝子と強く連結し、したがって523L、L遺伝子型を有する個体は通常(例えばコーカサス人の98%)、APOE4/4遺伝子型を保有する。しかしながら、523短鎖(S)及び523超長鎖(VL)対立遺伝子は、APOE2対立遺伝子又はAPOE3対立遺伝子のいずれかに連結することができる。APOE2対立遺伝子は、APOE3対立遺伝子を保有する人に比べてより遅いAD発症年齢(APOE2/3個体はAPOE3/3個体と比較すると5~8年遅い)と関連する。したがって幾つかの実施形態では、APOEは、APOE2対立遺伝子を保有する全ての人を適当な年齢範囲で低リスク群に割り当てるための確定に含まれ得る。523遺伝子型は、APOE( / 3 / 3)遺伝子型及びAPOE( 3 / 4)遺伝子型においてAPOE3対立遺伝子を保有する個体に対して認知機能障害の発症年齢に関するより高い分解能を与える。

30

#### 【0092】

幾つかの実施形態では、長鎖TOMM40 rs10524523対立遺伝子の2つのコピーを有する被験体は、長鎖TOMM40 rs10524523対立遺伝子の1つのコピー、又は短鎖TOMM40 rs10524523対立遺伝子の2つのコピーを有する被験体と比較して、ADを発症するリスクが大きい。幾つかの実施形態では、長鎖TOMM40 rs10524523対立遺伝子の1つのコピーを有する被験体は、短鎖TOMM40 rs10524523対立遺伝子の2つのコピーを有する被験体と比較して、ADを発症するリスクが大きい。TOMM40遺伝子型に基づくADを発症するリスク又はその段階若しくは症状の発生の確定は、年齢等の他の危険因子に従って行うべきであり、更に幾つかの実施形態ではAPOE状況を含んでもよい。幾つかの実施形態では、超長鎖TOMM40 rs10524523対立遺伝子の2つのコピーを有する、62歳を超える認知力が正常な被験体は、長鎖rs10524523対立遺伝子の1つ又は2つのコピーを有する被験体に比べて、ADを発症するリスクが低減している。

40

#### 【0093】

TOMM40の遺伝的変異体の検出は、国際公開第2010/019550号又は米国特許出願公開第2011/0166185号に記載されるとおりに行うことができる。これらはそれぞれ引用することによりその全体が本明細書の一部をなすものとする。

50

## 【 0 0 9 4 】

本明細書で使用される場合、「アルツハイマー病を発症するリスクがある被験体」は、アルツハイマー病に罹りやすい、アルツハイマー病に対する遺伝的感受性を有する、及び/又は遺伝的危険因子が存在しない被験体よりも所定の年齢でアルツハイマー病を発症する可能性が高い被験体を意味する。

## 【 0 0 9 5 】

本明細書で使用される場合、「リスクの増大」は、(例えば脳萎縮、脳におけるシナプス活動の低減、脳におけるアミロイド蓄積の増大、脳におけるミトコンドリア機能の低減、脳におけるミトコンドリア増殖の低減、病的ニューロン、脳における神経原線維濃縮体の形成、CSFにおけるアミロイド、並びにCSFにおけるタウタンパク質及び/又はリン酸化タウタンパク質のうちのいずれか1つの分析によって)、或る時点、例えば本明細書に記載の幾つかの実施形態によれば治療の開始、又はアルツハイマー病に対する素因若しくはアルツハイマー病の症状の確定時点から短期間、例えば5年~7年以内にADを発症する可能性が高いことを意味する。

10

## 【 0 0 9 6 】

「リスクの増大」は、個体が対照被験体よりも若い年齢でADを発症する可能性が高いこと、すなわち幾つかの実施の形態によれば、長鎖rs10524523対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有する個体が長鎖rs10524523対立遺伝子のコピーを有しない個体よりも若い年齢でADを発症するリスクが大きいことも意味し得る。

20

## 【 0 0 9 7 】

被験体がADを発症するリスクが増大しているとみなされる年齢は、1つ又は複数の因子(例えばTOMM40 523遺伝子型)を年齢に対してグラフで示し、リスク変化が年齢の変化に最も大きく関係する時点を求めることによって、確定することができる(図2を参照されたい)。この時点は「おおよその(about)」特定の年齢とすることができ、おおよそは、年齢がその時点から0.5年、1年、2年、3年、4年又は5年変動し得ることを意味し、この変動は、例えば更なるデータ受信の際のグラフの更なる最適化又はより高度なデータ分解に起因するものであり得る。

## 【 0 0 9 8 】

本発明に従って有用な「投与」方法は、例えば経口経路、鼻腔内経路、直腸経路、吸入経路、局所経路での摂取、又は静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射、頭蓋内注射及び脊髄注射等の注射による投与を含むが、それらに限定されない。更なる投与方法は、本明細書中の以下の「投与量及び投与」という表題の項で与えられる。

30

## 【 0 0 9 9 】

本明細書で使用される場合、「アルツハイマー病の患者又は被験体を診断すること(diagnosing)又は特定すること(identifying)」は、本明細書で規定されるように、個体がアルツハイマー病又はアルツハイマー病へと進行する段階に罹患しているか否かを確定するプロセスを指す。アルツハイマー病の診断は、例えば、国立神経疾患・伝達障害・脳卒中研究所-アルツハイマー疾患・関連疾病協会(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)の基準に基づくものであり得る。

40

## 【 0 1 0 0 】

「低用量ピオグリタゾン」は、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg、5mg、5.25mg、5.5mg、5.75mg、6mg、6.25mg、6.5mg、6.75mg、7mg、7.25mg、7.5mg、7.75mg、8mg、8.25mg、8.5mg、8.75mg、9mg、9.25mg、9.5mg、9.75mg、10mg、10.25mg、10.5mg、10.75mg、11mg、11.25mg、11.5mg、11.75mg又は12mg等の0.5mg~12mgの範囲の量のピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩を指す。代替的には、本発明の幾つ

50

かの実施形態では、低用量ピオグリタゾンは、被験体において約  $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ~ 約  $3.6 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  の範囲 ( $\pm 25\%$ ) のピオグリタゾン AUC をもたらず低用量のピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩を意味する。例えば、低用量ピオグリタゾン AUC は、 $0.12 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、 $0.37 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  又は  $1.12 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ~  $3.4 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  又は  $4.5 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  の範囲内であり得る。

#### 【0101】

本明細書で使用される場合、「対照被験体」は、アルツハイマー病の診断を受けていない、及び/又はアルツハイマー病と関連する任意の検出可能な症状を示さない被験体を意味する。「対照被験体」は、本明細書で規定されるように、アルツハイマー病を発症するリスクのない被験体も意味する。

10

#### 【0102】

本明細書で使用される場合、「アルツハイマー病を発症するリスクのない被験体」は、例えば TOMM40 rs10524523 遺伝子型を有さず、年齢及び APOE 状況の可能性のある他の因子とともに、被験体が一般集団又はその層別部分よりも AD 又はその段階若しくは症状を発症する可能性が高くないことを示す、被験体を意味する。

#### 【0103】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内において、被験体、例えば哺乳動物、ヒト及び下等動物を含む動物の組織と接触させる場合に、過度の毒性、炎症 (irritation)、アレルギー応答等もなくピオグリタゾンとともに使用するのに適しており、妥当なベネフィットリスク比に相応する、それらの塩を指す。薬学的に許容される塩は当該技術分野で既知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) において薬学的に許容される塩を詳細に説明している。塩は本発明の化合物の最終的な単離及び精製中に *in situ* で、又は遊離塩基の官能基 (function) を好適な有機酸と反応させることによって別々に準備することができる。薬学的に許容される塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸を用いて、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸等の有機酸を用いて、又はイオン交換等の当該技術分野で用いられる他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である非毒性の酸付加塩が挙げられるが、それらに限定されない。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられるが、それらに限定されない。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。更なる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、並びにハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、1個~6個の炭素原子を有するアルキル、スルホネート及びアリアルスルホネート等の対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。

20

30

40

#### 【0104】

II. アルツハイマー病  
アルツハイマー病の症状

アルツハイマー病の一般症状としては、記憶喪失、やり慣れた作業を実行することが困

50

難になること、言語上の問題、時間及び場所の失見当、判断力の不足又は低下、抽象的思考上の問題、物の置き間違い、気分又は行動の変化、人格の変化、並びに自発性喪失が挙げられるが、それらに限定されない。これらの症状は経時的に徐々に現れ、通常（ただし必ずというわけではない）エピソード記憶の問題から始まり、それから人の正常機能（すなわち日常生活動作）に悪影響を与える他の認知障害が続く。行動／人格の変化は通常、冒された人がより中度及び重度になるにつれて疾患過程のより後期で起こる。これらの特徴的な症状の幾つかの例を以下で説明する。

【0105】

記憶喪失

これは、最近学習した情報を忘れることを含むものであり、認知症の最も一般的な初期兆候の1つである。人はより頻繁に忘れるようになり、より最近の情報を想起することができなくなる。これには、時折、名前又は約束を忘れることが含まれる。

10

【0106】

やり慣れた作業を実行することが困難になること

認知症の人は、日常的な作業を計画する又は完了させることが難しくなることが多い。個人によっては、食事を準備すること、電話をかけること又はゲームをすることにかかわる工程を見失うことがある。これには、時折、部屋に入った理由又は言おうとしていたことを忘れることが含まれる。

【0107】

言語上の問題

アルツハイマー病の人は、単純な単語を忘れる、又は独特な単語に置き換えることが多く、そのためアルツハイマー病の人の発話又は文書を理解するのが難しくなる。アルツハイマー病の人は、例えば歯ブラシを見つけること、それどころか「自分の口に入れるもの」を捜索することができなくなることがある。これには、時折、名前又は約束を忘れることが含まれる。

20

【0108】

時間及び場所の失見当

アルツハイマー病の人は、近所で道に迷い、自分のいる場所及び目的地への行き方を忘れ、自宅への帰り方が分からなくなることがある。これには、曜日又は行った場所を忘れることが含まれる。一部の患者では、精神錯乱、場合によってはそれに付随する動揺及び行動上の問題が、昼遅く又は夕方早くに「日暮れ時兆候」と称される症状としてより顕在化する。

30

【0109】

判断力の不足又は低下

アルツハイマー病の人は、不適切な服装をするか、温かい日に何枚も着込むか、又は寒い日にほとんど服を着ないことがある。アルツハイマー病の人は、電話を使った販売活動をする人に大量のお金を渡すというように判断力不足を示すことがある。これには、時折、問題のある又は疑わしい決断を下すことが含まれる。

【0110】

抽象的思考上の問題

アルツハイマー病の人によっては、数字が何のためのものであるか及びその使用方法を忘れるといったように、複雑な精神的作業を実行することが異常に難しくなることがある。これには、小切手帳の帳尻を合わせるのが困難になることが含まれる。

40

【0111】

物の置き間違い

アルツハイマー病の人は、物を普通ではない場所に、すなわちアイロンを冷蔵庫の中に、腕時計を砂糖瓶に入れることがある。これには、一時的に鍵又は財布を置き間違えることが含まれる。

【0112】

気分及び行動の変化

50

アルツハイマー病の人によっては、明らかな理由もなく平穏時から悲嘆、怒りへの急激な気分変動を示すことがある。これには、時折、悲しくなったり又は塞ぎこんだりすることが含まれる。

【0113】

人格の変化

認知症の人の人格が劇的に変化することがある。認知症の人は、極度に混乱し、疑い深くなり、怯え、又は家族に依存するようになることがある。人の人格は年齢とともに幾らかは変化するものである。

【0114】

自発性喪失

アルツハイマー病の人は、TVの前で何時間も座るか、普段より多く寝るか、又は日常活動をしたくなくなるというように、非常に消極的になることがある。これには、仕事又は社会的義務に辟易することが含まれる。

【0115】

アルツハイマー病の診断及び病期分類

アルツハイマー病の臨床診断は、通常多様な工程（病歴、身体状況及び精神状況の検査、並びに実験室での試験を含む）及びツールを伴うプロセスである。後者に関しては、1984年以降、国立神経疾患・脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）（NINDS）/アルツハイマー疾患・関連疾病協会（ADRDA）によって確立された診断基準が、DSM-IV基準とともに、臨床診察及び臨床研究に用いられる一次標準となっている。両方とも記憶機能不全及び認知機能障害の存在が必要とされるが、DSM基準は正常機能に悪影響を与えることが明記されている一方で、NINCDS/ADRDA基準は悪影響を与えない。両セットの基準の特徴は、患者が死亡するまで特徴的なAD特徴に関する脳病変を評価する方法論が最近まで存在しなかったことから、決定的なADの生前診断とはみなされないことである。そのため、NINCDS/ADRDA基準は、生前診断を、複数の異なる診断による除外を含む臨床的証拠の強さに応じて、「疑診的」又は「確診的」のいずれかであると考えた。

【0116】

最近まで、被験体のアルツハイマー病への悪化は、複数の臨床段階を特徴とするものとしてきた。「段階」という用語は、被験体の能力が正常機能、例えば正常認知状態からアルツハイマー病へとどのように変化するかを説明するために本明細書で一般的に用いられる。段階は一般的指針であり、症状は段階内で及び/又は段階間で大きく変わり得ること、並びに全ての被験体が所定の段階において同じ症状、又はアルツハイマー病への同じ速度での進行を受けるわけではないことに留意されたい。例えば、7段階のフレームワークが、Barry Reisberg, M.D., clinical director of the New York University School of Medicine's Silberstein Aging and Dementia Research Centerによって開発され、これには第1段階：機能障害なし；第2段階：非常に軽度の低下；第3段階：軽度の低下；第4段階：中度の低下；第5段階：中重度の低下；第6段階：重度の低下；及び第7段階：非常に重度の低下が含まれる。臨床研究分野では、ADはミニメンタルステート検査等の心理測定機器によるスコアに基づき、幾らかおおまかに「軽度」、「中度」、又は「重度」と規定されることが多く、ここでは例えば軽度のADは18~26、中度のADは11~17、及び重度のADは10以下とみなすことができる（30点評価で、より高いスコアがより大きい認知機能を示す）。

【0117】

2007年には、Dubois et alは、AD診断に関するNINCDS/ADRDA基準を、疾患過程の分野理解の発展による知識と、脳撮像を含むADの生前バイオマーカーを評価する新たな方法の開発と、を組み込むように改訂することを提案している（Dubois et al. 2007 Lancet Neurol 6: 734-746）。この提案では、対症的な特徴が存在していたとしても、生前診断は依然として「確診的」ADとみなされる一方で、「決定的」AD診断は、病理組織学的確認又は遺伝学的証拠（染色体1、染色体14、又は染色体21上の突

10

20

30

40

50



然変異)がある場合にのみ確保される。

【0118】

2011年には、国立老化研究所/アルツハイマー病協会の研究会議(National Institute on Aging/Alzheimer's Association Research Roundtable)を代表するワークグループが、NINCDS/ADDDA基準、並びにMCI及びADによるMCIの診断を確立するために提案された基準に対して同様の改訂を提案した(Albert et al. 2011 Alzheimers Dement 7: 270-279、非特許文献11)。このワークグループは、認知症及びADによる認知症の全ての原因に関する基準を更新した。このワークグループは、確診的AD認知症と疑診的AD認知症とAD病態生理学的過程の形跡がある確診的又は疑診的AD認知症との指定は保持した。初めの2つの指定は、全ての臨床状況における使用を意図するものであるが、最後の指定は、研究目的に適したものであることが決定された。ワークグループによって、アルツハイマー病の進行が連続したものであり、MCIと認知症との識別は日常活動に多大な支障をきたすか否かの臨床評価であることが確認された。

10

【0119】

「発症前AD」は、症状が、現在許容されている発症前AD基準を満たすのに十分である段階を指す(Dubois et al., (同上)を参照されたい)。一般的に言えば、発症前ADは長期の前症候期であり、その間にADの病態生理学的過程が始まる。被験体がMCIの臨床基準を満たす何年も前から、非常に僅かな認知症状が存在し得る(Sperling et al. 2011 Alzheimers Dement 7: 280-292)。

20

【0120】

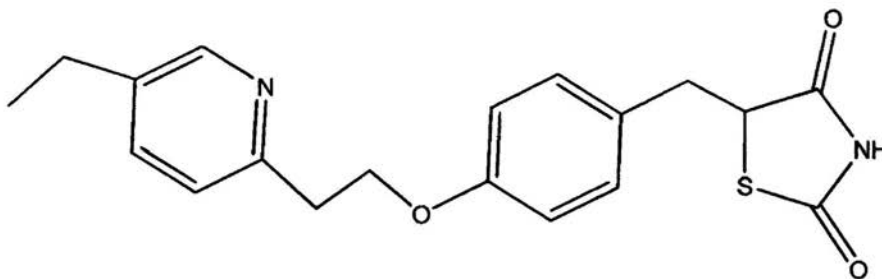
「前駆AD」は、症状が、現在許容されている前駆AD基準を満たす段階を指す(Dubois et al. (同上)を参照されたい)。本発明によれば、前駆ADは、概してMCIを含むが、認知症は含まない症候性の前認知症段階であり、全てのアルツハイマー病診断基準を満たすほどに重度ではない症状を特徴とする。前駆AD段階は、本明細書で進行性MCI段階とも称される。

【0121】

III. ピオグリタゾン

ピオグリタゾンは、以下の化学構造を有するチアゾリジンジオン剤である：

【化1】



30

【0122】

ピオグリタゾンHClは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)に対する強力なアゴニストである。PPAR受容体は、脂肪組織、骨格筋及び肝臓等の組織に見られる。

40

【0123】

理論に束縛されることを望むものではないが、PPARアゴニストピオグリタゾンは、発症前段階で見られる代謝活性の低減のようなアルツハイマー病(AD)にかかわる病理学的機構の少なくとも一部を防ぐか、又はアルツハイマー病(AD)にかかわる病理学的機構の少なくとも一部を改善すると考えられる。

【0124】

ADの臨床症状に対応する病態生理的变化は、最初の認知症状が現れる数年前又は更に数十年前から始まる場合があり、発症前期にわたってゆっくりと進行する。幾つかの実施

50

形態では、本明細書で教示される低用量ピオグリタゾンの投与が、これらの変化を防ぐか、又はこれらの変化を改善することができ、アルツハイマー型の認知機能障害の発生を遅延させる。

【0125】

幾つかの実施形態では、ピオグリタゾンは、認知機能障害（例えばアルツハイマー型の認知機能障害）を治療、例えば遅延又は予防するために、ニューロンのミトコンドリア機能を保護若しくは増大させるのに、又はミトコンドリア貯蔵を拡大するのに効果的な量で投与される。幾つかの実施形態では、治療は、重大な病理的損傷が起こる、及び/又は認知機能障害が検出されるか若しくは認知機能障害の診断を受ける前に開始する。

【0126】

ミトコンドリア機能不全は、ADで観察される脳の代謝低下に多大な影響を及ぼすと考えられる。脳の代謝活性は、主としてミトコンドリア活性により低減し、健康な老化とともに非病理的な脳萎縮が起こるが（Curciati et al. 2011 Am J Neuroradiol 32: 560-565）、前駆及び症候性の早発性（家族性）AD、軽度の認知機能障害（MCI）、及び遅発性アルツハイマー病では顕著に高い速度で代謝低下及び萎縮が起こる（Reiman et al. 1996 N Engl J Med 334: 752-758、Mosconi et al. 2004 Psychiatry Research: Neuroimaging 130: 141-151、Mosconi et al. 2005 J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 15-23、Mosconi et al. 2006 J Nucl Med 47: 1778-1786、Chetelat et al. 2008 Brain 131: 60-71、Mosconi et al. 2008 Annals of the New York Academy of Sciences 1147: 180-195、Mosconi et al. 2009 Neurology 72: 513-520、Mosconi et al. 2009 Eur J Nucl Med Mol Imaging 36: 811-822、Villain et al. 2010 Brain 133: 3301-3314）。ミトコンドリア酵素活性は、認知力が正常な被験体に比べて、AD患者の剖検海馬、並びに血小板及び線維芽細胞において低減していることも見出されている（Mancuso et al. 2010 Adv Exp Med Biol 685: 34-44）。

【0127】

ミトコンドリア機能の摂動が、場合によっては臨床症状の数十年前に起こるAD病因の極めて初期の事象であるという仮説が十分に裏付けられている（Castellani et al. 2002 Journal of Neuroscience Research 70: 357-360、Bubber et al. 2005 Annals of Neurology 57: 695-703、Beal 2007 Mitochondrial Biology: New Perspectives 287: 183-192; discussion 192-186、Liang et al. 2008 Physiological Genomics 33: 240-256、Liang et al. 2008 PNAS 105: 4441-4446、Jack et al. 2009 Brain 132: 1355-1365、Moreira et al. 2010 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease 1802: 2-10、Swerdlow et al. 2010 J Alzheimers Dis 20 Suppl 2: S265-279、Cunnane et al. 2011 Nutrition 27: 3-20）。APOE 4の保有によりADを発症するリスクが増大した若齢個体の複数の脳領域においてミトコンドリア機能にかかわる遺伝子の発現の変化があり（Conejero-Goldberg et al. 2011 Molecular Psychiatry 16: 836-847）、代謝活性の相対的低減は、疾患の家族歴又は少なくとも1つのAPOE 4対立遺伝子の保有により遅発性ADを発症するリスクが増大していると確定された認知力が正常の人の脳において死後生化学的に及び生存中撮像技法を用いて測定されている（Small et al. 1995 JAMA 273: 942-947、Reiman et al. 2005 PNAS 102: 8299-8302、Mosconi et al. 2008 Annals of the New York Academy of Sciences 1147: 180-195、Langbaum et al. 2010 Arch Neurol 67: 462-468、Mosconi et al. 2011 Journal of Alzheimer's Disease）。

【0128】

ヒトの脳は、任意の他の器官よりも組織1g当たりより多くのエネルギーを消費し、その消費量は身体の総エネルギー消費量のおよそ5分の1を占める。グルコースは脳代謝のための主要燃料であり、細胞のエネルギー生産の大部分がミトコンドリアで起こる。ニューロンのミトコンドリアは、シナプスでの神経伝達物質の放出及び取込みを作動させるために、イオン勾配を維持するために、ミトコンドリア輸送及び軸索輸送を作動させるために、アデノシン三リン酸（ATP）を生成する。ミトコンドリアは更に、カルシウムの恒常性及びアポトーシスを調節するが、機能不全に陥ったミトコンドリアは、毒性の活性酸

10

20

30

40

50

素種のレベルの増大をもたらす (Mattson et al. 2008 Neuron 60: 748-766)。一部の研究によって、ニューロンが、隣接する星状膠細胞においてグルコースの酸化によって生じるラクテートを利用することも示唆されている (Pancani et al. 2011 Cell Calcium 50: 548-558)。ラクテートは最終的に、ニューロンにおいてピルベートへと還元され、その後グルコースと同様に、ATPを生産するためにミトコンドリアでの酸化的リン酸化経路に送られる。

#### 【0129】

幾つかの実施形態では、投与時の脳の代謝活性の変化を測定し、ピオグリタゾンに関する最適な投与量及び/又は投与形態を決定することができる。脳の代謝活性は、機能的磁気共鳴画像診断 (fMRI) (最も一般的な実施方法は血中酸素濃度依存的 (BOLD) fMRIである)、及び [18F]-フルオロデオキシグルコース-ポジトロン放出断層撮影診断 (FDG-PET) を含む、当該技術分野で既知の特別な技法を用いて測定することができる (Jack et al. 2000 Neurology 55: 484-490、Whitwell et al. 2007 Brain 130: 1777-1786)。BOLD fMRIは、デオキシヘモグロビンとオキシヘモグロビンとの比率を測定するものであり、局部の神経活動の僅かな増大によって、脳血管系を介した酸素送達に対する局部的な要求が高まり、この領域でfMRIシグナルの増大が生じる。このため、BOLDは神経活動の間接的であるが、感度の高い評価基準をもたらす。グルコース取込みの定量的評価基準であるグルコースの脳代謝率 (CMRglu) は、FDG-PETを用いて計算することができる。

10

#### 【0130】

Cunnane et al. は、MCI及びADのFDG-PET研究に関する文献の実質部分 (substantial body) を再検討することで、全体的なグルコースの脳代謝率 (CMRg) が脳萎縮に関する補正後のAD患者においておよそ20%~25%低減すると結論付けた (Cunnane et al. (同上))。ADにおける最も一致したFDG-PET所見は、ADに最も早くに冒される2つの領域、内嗅皮質及び海馬におけるCMRgluの低減であり、この低減は疾患が進行するにつれて、後帯状皮質、側頭頭頂野、楔前部及び前頭前皮質へと進行する (During et al. 2011 Neurological Sciences 32: 559-569、Filippi and Agosta 2011 Journal of Alzheimers Disease 24: 455-474)。さらに脳グルコース代謝の低減は、ADの診断前の認知低下の極めて初期の段階で、またMCIにおけるAD感受性脳領域において明らかな場合があり、認知力が低下するにつれて代謝低下の程度が悪化する (Caselli et al. 2008 Arch Neurol 65: 1231-1236、Nishi et al. 2010 J Neuroimaging 20: 29-36、Chetelat et al. 2008 (同上))。

20

30

#### 【0131】

長期にわたる研究によって、正常な認知力から健忘性MCIの臨床的診断へと進行した人に関して、認知力の低下とADに選択的に冒されることが分かっている脳領域での代謝の低減との間に相関関係が存在することが実証された。脳のAD感受性領域での代謝の低下は、この研究の間、安定した認知力を維持した類似群の人では明らかではなかった (Caselli et al. 2008 (同上)、Chetelat et al. 2008 (同上))。さらに、認知力は正常であるが、ADのリスクがある若齢の成人及び中高年の個体 (例えばADの家族歴がある個体、APOE 4の保因者、又は前症候性の早発性 (家族性) ADの個体) は、これらの危険因子のない個体に比べてAD病変に対して感受性の脳領域においてグルコース代謝が低減している (Small, et al. 1995 (同上)、Reiman et al. 1996 (同上)、Reiman et al. 2005 (同上)、Mosconi et al. 2006 (同上)、Langbaum et al. 2010 (同上)、Small et al. 2000 PNAS 97: 6037-6042、Reiman et al. 2004 PNAS 101: 284-289)。このため、ADに冒された脳領域での代謝の低減は、疾患を発症するリスクがある人における最も初期の病態生理的变化及び/又は将来の疾患の指標の1つとすることができ、疾患の進行とも相関があり得る。

40

#### 【0132】

当該技術分野で知られているように、血中酸素濃度依存的 (BOLD) コントラストを用いたfMRIを用いて、作業、例えば認知的作業中のニューロンの活動を可視化し測定

50

するとともに、脳の安静状態の活動を可視化することができ、これには覚醒安静状態では活動するが、作業中に活動を停止する脳領域のネットワークであるデフォルトモードネットワーク (DMN) が含まれる (Pihlajamaeki and Sperling 2008 *Future Neurology* 3: 409-421、Huettel and Larry 2009 *Encyclopedia of Neuroscience* 273-281)。ニューロンの活動が代謝、並びにグルコース及び酸素に対する局所的な要求を増大させ、これによって脳の活動領域への血流が刺激される。これは、BOLD fMRIによって可視化される血流動態応答 (局所的な脳血流と酸素の脳代謝率と脳血液量との積) であるとともに、ニューロンの活動の広く許容される指標であり、エネルギー消費を反映するものである (Pihlajamaeki and Sperling 2008 (同上)、Wise and Preston 2010 *Drug Discovery Today* 15: 973-980、非特許文献1)。

10

## 【0133】

BOLD fMRIによって、作業誘発性の脳活動は、ADのリスクのある人において損なわれ、ADが進行するにつれて更に減退することが示されている (Filippi and Agosta 2011 (同上))。用いられる作業には、エピソード記憶及び作業記憶を含む、疾患過程の初期に損なわれるより高次の認知機能に関わるものもある。BOLD fMRIシグナルは、海馬を含む内側側頭葉 (MTL)、及び記憶の符号化 (encoding) 又は想起に必要とされる連結した神経回路網で最も早く変化する (Pihlajamaeki and Sperling 2008 (同上))。さらに神経活動の低減は、ADを発症するリスクが増大した様々な年代の (young and old) 認知力が正常な個体のMTL、特に海馬領域において明らかであり (Pihlajamaeki and Sperling 2008 (同上)、Filippi and Agosta 2011 (同上)、Wu et al. 2009 *J Cell Physiol* 220: 58-71、Jones et al. 2011 *Neurology* 77: 1524-1531)、後内側皮質領域でのBOLD fMRIシグナルの程度は、認知力が正常なより老齢の被験体での言語エピソード記憶能力と関連し、被験体が認知機能障害からAD認知症へと進行するにつれて低減する (Pihlajamaeki et al. 2010 *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 24: 28-36)。発症前AD認知症、前駆AD認知症及びAD認知症での作業誘発性の脳活動の変化に加えて、安静状態の脳のfMRI研究及びFDG-PE T研究によって、脳の特定の領域間での機能的連結性が、MCI及びADが進行するにつれて徐々に変性することが示されている (Reiman et al. 1996 (同上)、Filippi and Agosta 2011 (同上)、Jin et al. 2012 *Magnetic Resonance Imaging* 30: 48-61)。BOLD-fMRIは、ヒトの脳及び他の種、例えばラットの脳での機能的連結性を測定するのに特に有用な方法であることが分かっている。1995年と早い段階で、Biswal et al.は、機能的に關係する脳領域において、fMRIによって測定される血流及び酸素供給の低周波変動に時間的相関關係があることを認識していた (Biswal et al. 1995 *Magn Reson Med* 34: 537-541)。これらの時空的に協調された変動は、脳が作業に従事していない場合、すなわち脳が安静状態である場合であっても起こり、自然状態のニューロン活動又はバックグラウンド脳過程を反映していると考えられる (Damoiseaux et al. 2011 *Neurobiology of Aging*、Yamasaki et al. 2012 *Neurology Research International* 2012)。ADでは、機能的連結性の変性は、DMN及び注意力に関わる系を含む、より高次の認知過程に要求される脳領域又は系の間で認められている (Yamasaki et al. 2012 (同上))。特定の脳領域における、例えば後帯状皮質と側頭皮質又は海馬との間での、及び皮質下部領域と視床と多くの皮質領域との間でのDMNでの安静時の連結性の低減が、AD患者及びMCI患者で報告されている (Wang et al. 2011 *European Journal of Radiology*)。これに対して、AD及びMCIにおいて前頭領域における、またDMNの領域と脳の前頭部との間で、安静状態の機能的連結性の増大が存在する (Wang et al. 2006 *NeuroImage* 31: 496-504、Zhang et al. 2009 *Behav Brain Res* 197: 103-108)。

20

30

40

## 【0134】

これまでは、誰が、認知機能障害及び最終的にアルツハイマー認知症へと至ることがある、これらの病態生理的变化を生じる可能性が高いかを予測することは実現不可能であった。TOMM40 rs10524523 遺伝子型は、年齢及び場合によっては他の因子とともに、どの被験体がアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクがあるかを確

50

定する予後バイオマーカーとして有用であり、この進行性でかつ破壊的な疾患の初期において治療介入する機会を与える。

【0135】

P P A R は、A Dの病因にかかわる多くの経路に影響する、リガンドによって活性化される核転写因子である (Landreth et al. 2008 Neurotherapeutics 5: 481-489)。その生物学的作用には、炎症性遺伝子発現の変調とグルコース及び脂質代謝の調節とが含まれ、A Dでは両方とも異常となる。更にP P A R は、ミトコンドリア機能及びA T P生産に直接的な効果がある。A D研究の思想的リーダーは、ミトコンドリア機能不全がA Dで見られる脳の代謝低下において重大な役割を果たすと考えている。

【0136】

P P A R 受容体は、内因性リガンドによって、及びチアゾリジンジオン ( T Z D ) 群の薬物を含む多くの薬理作用物質によって活性化される。

【0137】

ピオグリタゾンは、2型糖尿病の治療のために販売されており ( A c t o s ( 商標 ) )、組織、特に肝臓、筋肉及び脂肪組織のインスリンの作用に対する感度を増大させることによって、2型糖尿病の特徴であるインスリン抵抗性を治療するものである (Olefsky 2000 The Journal of Clinical Investigation 106: 467-472)。T 2 D M及びインスリン抵抗性は、A Dを発症する危険因子であり、A P O E 4を保有する糖尿病患者は特にリスクが高い (Irie et al. 2008 Arch Neurol 65: 89-93, Roennemaa et al. 2008 Neurology 71: 1065-1071, Bruehl et al. 2009 Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 32: 487-493)。解剖したA D患者の脳は、インスリン抵抗性又は糖尿病表現型と一致して、対照脳よりもインスリン、インスリン受容体及びI R S - 1 mRNAのレベルが著しく低く、A Dを3型糖尿病とみなすこともある (Steen et al. 2005 J Alzheimers Dis 7: 63-80)。インスリン受容体はヒト脳全体に見られ、海馬、小脳、及び皮質で特に高い濃度であり、P P A R 及びそのコアクチベーターであるレチノイドX受容体 ( R X R ) も、海馬及び皮質を含む脳で発現される (Inestrosa et al. 2005 Experimental Cell Research 304: 91-104, Gofflot et al. 2007 Cell 131: 405-418, Morales-Garcia et al. 2011 GLIA 59: 293-307)。P P A R 受容体は、星状膠細胞及びニューロンで発現され、このタンパク質のレベルは、A D患者の死後脳溶解液中で約40%低減する。

【0138】

ピオグリタゾンは、ニューロンのインスリン抵抗性を改善し (Liu et al. 2010 European Journal of Pharmacology 629: 153-158)、1 n Mと低い濃度でグルコース枯渇による細胞死を大幅に低減する。これは、おそらくはピオグリタゾンがミトコンドリア含有量の増大及び/又はミトコンドリア構造の変調によって低血糖からの保護を与えるためである。更にこの薬物は、N R F 1、T F A M 1 (ミトコンドリア発生に必要とされる転写因子)、及びU C P - 2 (ミトコンドリア再構築に必要とされる)の発現を増大する (Miglio et al. 2009 Neurochemistry International 55: 496-504)。

【0139】

ピオグリタゾンの有益な効果は、A Dのトランスジェニックマウスモデル、並びに神経変性又は脳損傷のマウスモデル及びラットモデルにおいて報告されている。ピオグリタゾンによる治療の際に報告された有益な効果には、A Dのトランスジェニックマウスモデルでの脳アミロイドプラーク付着量 (burden) の低減、成体動物における脳グルコース利用及び脳血管機能の改善、脳炎症の低減、酸化ストレスの低減、病変関連の記憶及び学習機能障害の改善、並びに神経発生の増大が含まれる (Heneka et al. 2000 Journal of Neuroscience 20: 6862-6867, Yan et al. 2003 Journal of Neuroscience 23: 7504-7509, Heneka et al. 2005 Brain 128: 1442-1453, Pathan et al. 2006 Life Sci 79: 2209-2216, Nicolakakis et al. 2008 Journal of Neuroscience 28: 9287-9296, Kaur et al. 2009 Fundamental & Clinical Pharmacology 23: 557-566, Roberts et al. 2009 Experimental Neurology 216: 459-470, Glatz et al. 2010 Journal of Hypertension 28: 1488-

10

20

30

40

50

1497、Nicolakakis and Hamel 2011 J Cereb Blood Flow Metab 31: 1354-1370、Morales-Garcia et al. 2011 (同上)、Zhang, Xu et al. 2011 (同上)。更にピオグリタゾンは、AD及び軽度の認知機能障害の糖尿病患者の小規模プラセボ対照臨床試験において認知及び高インスリン血症を改善するとともに、局部脳血流を改善した (Hanyu et al. 2009 Journal of the American Geriatrics Society 57: 177-179、Hanyu et al. 2010 J Am Geriatr Soc 58: 1000-1001、Sato et al. 2010 Neurobiology of Aging 32: 1626-1633)。

#### 【0140】

販売されている15mg、30mg及び45mg投与量のピオグリタゾンは、2型糖尿病のために投与するのに適したものであり、この疾患の治療に対して安全でかつ有効である。糖尿病レベルの用量のピオグリタゾンは、アルツハイマー病の小規模臨床研究に用いられている (Hanyu et al. 2009 Journal of the American Geriatrics Society 57: 177-179、Hanyu et al. 2010 J Am Geriatr Soc 58: 1000-1001、Sato et al. 2010 Neurobiology of Aging 32: 1626-1633)。加えて、異なるチアゾリジンジオン、すなわちロシグリタゾンを用いたアルツハイマー治療に関する最近の臨床試験において、2型糖尿病の投与量の薬物を使用した (Risner et al. 2006 Pharmacogenomics Journal 6: 246-254、Gold et al. 2010 Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 30: 131-146)。

#### 【0141】

しかしながら、要求される薬力学的効果及び有効性を、対象の患者集団においてより低い用量で十分に達成することができる場合、薬物への曝露を制限するのが好ましいとされる。このようにして、珍しい又は稀な有害事象の頻度を更に低減し、それにより安全性を改善することができる。

#### 【0142】

本明細書で教示されるように、また以下の実施例で提示されるBOLD研究結果により実証されるように、II型糖尿病の治療に用いられるものよりも大幅に低い投与量 (すなわち低用量ピオグリタゾン) が脳代謝の変化をもたらし、このため認知低下 (例えばアルツハイマー型の認知機能障害) の発生の遅延を含む、アルツハイマー病の治療に効果的であり得ることが見出されたのは驚くべきことであった。

#### 【0143】

### V. 配合物及び投与方式

本発明は、低強度 (LS) 配合物、口腔内崩壊錠 (ODT) 配合物、液体配合物、懸濁液配合物、鼻腔配合物、経口即時放出配合物、放出調節配合物、制御放出配合物若しくは徐放配合物、経皮配合物、直腸配合物、局所配合物、又は注射用配合物を含むが、それらに限定されない、本発明の方法に有用な低用量ピオグリタゾンの製剤配合物を数多く提供する。

#### 【0144】

#### (a) 低強度 (LS) 配合物

本発明は、例えば米国特許出願第12/452,587号及び米国特許出願公開第2010/0166853号 (引用することによりその全体が本明細書の一部をなすものとする) に記載されるような低用量ピオグリタゾンのLS配合物を提供する。本発明のコーティング製剤は、20での水への溶解度が10mg/mL以上であり、かつ25での $pK_{a1}$  (第1の酸解離定数 $K_{a1}$ の負の常用対数) が5以下である薬学的に許容される有機酸を含むコアと、ピオグリタゾン又はその塩を含むコーティング層と、を含む。

#### 【0145】

本発明のコーティング製剤は、コアとコーティング層とを有する単一製剤、又はそれぞれがコアとコーティング層とを有する製剤の集合体とすることができる。加えて、本発明のコーティング製剤は、それぞれがコアとコーティング層とを有する製剤の集合体を必要に応じて添加剤と混合し、その混合物をカプセルに充填することによってカプセルとすることができる。

#### 【0146】

さらに、本発明のコーティング製剤は、それぞれがコアとコーティング層とを有する製剤の集合体を添加剤と混合し、その混合物を圧縮成形することによって錠剤又はカプレットとすることができる。

【0147】

本発明のコーティング製剤のコアは、20 での水への溶解度が10 mg/mL以上であり、かつ25 でのpKaが5以下である薬学的に許容される有機酸のみからなり得る。代替的に、本発明のコーティング製剤のコアは、20 での水への溶解度が10 mg/mL以上であり、かつ25 でのpKaが5以下である薬学的に許容される有機酸と、例えば下記の添加剤等と、の組成物からなり得る。

【0148】

本発明のコーティング製剤のコアに含有される有機酸は、20 での水への溶解度が10 mg/mL以上であり、かつ25 でのpKaが5以下である薬学的に許容される有機酸である。20 での水への溶解度は、好ましくは50 mg/mL以上、より好ましくは100 mg/mL以上である。20 での水への溶解度は、2000 mg/mL以下であるのが好ましい。25 でのpKaは、好ましくは5以下、より好ましくは4以下である。25 でのpKaは1以上であるのが好ましい。20 での水への溶解度が300 mg/mL以上であり、かつ25 でのpKaが4以下である有機酸が好ましい。

【0149】

有機酸の具体例としては、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸及びアスコルビン酸等のうちの1つ又は複数が挙げられる。有機酸は水和物及び酸性塩のいずれかであってもよい。加えて、有機酸は、結晶性有機酸を含有するコアの機械的強度及び化学安定性が本発明の製剤の生産工程中に低下しないことから、また酸性度を考慮して結晶の形態であるのが好ましい。

【0150】

本明細書では、クエン酸にはクエン酸一水和物及び無水クエン酸が含まれる。

【0151】

有機酸としては、クエン酸、酒石酸及びリンゴ酸が好ましく、医薬添加剤としては、クエン酸（特に無水クエン酸）がより好ましい。

【0152】

有機酸の平均粒径は、一般的には100 μm ~ 1500 μm、好ましくは300 μm ~ 800 μmである。平均粒径は、例えばレーザー回折粒子分布測定機器（例えばSYNPA TEC HELIOS - RODOS 粒子分布測定機器）を用いて測定される。

【0153】

コアの平均粒径は本発明のコーティング製剤の種類に応じて異なるが、コアの平均粒径は一般的に100 μm ~ 1500 μm、好ましくは300 μm ~ 800 μmである。

【0154】

本発明のコーティング製剤のコアをピオグリタゾン又はその塩を含むコーティング層で覆うことができる。

【0155】

本発明のコーティング製剤のコアにおける有機酸の含有量は、有機酸の種類等に応じて異なるが、その含有量は、コーティング製剤100重量部当たり一般的に20重量部 ~ 95重量部、好ましくは40重量部 ~ 80重量部である。

【0156】

本発明のコーティング製剤に用いられるピオグリタゾン又はその塩に関して、ピオグリタゾンの塩の例としては、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩等のような薬理的に許容される塩が挙げられる。

【0157】

無機酸との塩の好ましい例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

【0158】

10

20

30

40

50

有機酸との塩の好ましい例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

【0159】

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0160】

加えて、ピオグリタゾンは無水物又は水和物のいずれかであってもよく、ピオグリタゾンは同位体（例えば、3H、14C、35S、125I）等で更に標識されていてもよい。

【0161】

ピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩は、ピオグリタゾン塩酸塩であるのが好ましい。

【0162】

ピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩は、当該技術分野で一般的に知られている希釈剤等によって希釈されていてもよい。

【0163】

本発明のコーティング製剤では、出発材料として用いられるピオグリタゾン及びその塩のメジアン粒径は0.5 μm ~ 50 μmであるのが好ましい。

【0164】

このようなメジアン径を採用することによって、優れた溶解を有するピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩のコーティング製剤を得ることができる。

【0165】

上記の好ましいメジアン径は、出発材料として用いられるピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩に適用される。出発材料は、コーティング製剤を生産するプロセス中に微粉化によって得られる微粉化生成物、又は賦形剤（例えば結晶性セルロース）とともに微粉化によって得られる混合微粉化生成物等を含み得る。ピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩のメジアン径は、本発明のコーティング製剤の生産過程又は生産後のコーティング製剤の保存過程に、ピオグリタゾン又はその塩の凝集によって上記の範囲を超えて変化してもよい。微粉化は、乳鉢、ジェットミル、ハンマーミル、スクリーンミル（P - 3、株式会社昭和化学機械工作所）等のような製剤形成機を用いて行われる。

【0166】

本明細書で使用される場合、メジアン径は、重量分布又は数分布に基づき粗粒子と微細粒子とに50%で分ける粒径を意味する。メジアン径は、例えばレーザー回折粒径分布測定機器（例えば、SYNPA TEC HELIOS - RODOS 粒子分布測定機器）によって測定することができる。

【0167】

上記の所望のメジアン径を有するピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩の分散性は、総量の10%以下で含まれる0.1 μm以下の粒子と、総量の10%以下で含まれる1000 μm以上の粒子と、によって規定されるようなものであるのが好ましい。その下限は概して、総量の0.1%以上で含まれる0.1 μm以下の粒子と、総量の0.1%以上で含まれる1000 μm以上の粒子と、によって規定されるようなものである。

【0168】

本発明のコーティング製剤におけるピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩の含有量は、コーティング製剤の剤形、用量等に応じて異なるが、その含有量は、コーティング製剤100重量部当たり一般的に0.01重量部 ~ 30重量部、好ましくは0.5重量部 ~ 25重量部、更に好ましくは0.5重量部 ~ 20重量部である。

【0169】

本発明のコーティング製剤では、ピオグリタゾンと上述の薬学的に許容される有機酸との重量比は、好ましくは1 : 4 ~ 1 : 100、より好ましくは1 : 4 ~ 1 : 20、より好

10

20

30

40

50



ましくは1：5～1：10である。ピオグリタゾンの重量は、ピオグリタゾンの薬学的に許容される塩における当量のピオグリタゾンを意味する。

【0170】

本発明のコーティング製剤では、用いられるピオグリタゾン又はその塩を含むコーティング層の量は、コア100重量部当たり一般的に5重量部～205重量部、好ましくは10重量部～100重量部、より好ましくは20重量部～90重量部である。

【0171】

本発明のコーティング製剤は、コーティング層にセルロース又はセルロース誘導体を含むのが好ましい。これらの中でも、セルロース誘導体が好ましい。

【0172】

セルロース誘導体は、セルロース分子の一部が他の原子又は官能基に置換されているセルロースである。セルロース誘導体の例としては、低置換ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等が挙げられる。これらの中でも、低置換ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。ヒドロキシプロピル基含有量が5wt%～16wt%である低置換ヒドロキシプロピルセルロース等(例えばLH-11、LH-21、LH-31、LH-22、LH-32、LH-20、LH-30、LH-33(商標、信越化学工業株式会社製)等)がより好ましい。

【0173】

本発明のコーティング製剤のコーティング層におけるセルロース又はセルロース誘導体の含有量は、コーティング層100重量部当たり概して0.5重量部～70重量部、好ましくは約2重量部～約50重量部、より好ましくは約2重量部～約30重量部である。

【0174】

セルロース又はセルロース誘導体(好ましくはセルロース誘導体)がコーティング層に含まれることから、本発明のコーティング製剤は、骨格としてセルロース又はセルロース誘導体を含むとともに、水性溶媒中で維持されるコーティング層を構成する構築物を有し、その中でピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩が、構築物中の有機酸(溶液)に溶解し、水溶液が与えられる。結果として、本発明のコーティング製剤は、従来の製剤と比較して、投与後にピオグリタゾンの最大血中濃度及びAUCを顕著に増大させ、AUCにおける個体間の相対標準偏差(RSD)を顕著に低減させることができる。

【0175】

加えて、本発明のコーティング製剤が、骨格としてセルロース又はセルロース誘導体を含むとともに、水性溶媒中で維持されるコーティング層を構成する構築物を有し、その中でピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩が、構築物中の有機酸(溶液)に溶解し、水溶液が与えられることから、本発明のコーティング製剤は、従来の製剤と比較してバイオアベイラビリティを向上させることができる。具体的には、本発明のコーティング製剤のバイオアベイラビリティは、製剤をイヌに投与する場合には75%を超える。

【0176】

本明細書では、バイオアベイラビリティは、例えば所与の量のピオグリタゾンの非静脈内投与時のAUCを、同量のピオグリタゾンの静脈内投与時のAUCで除算することによって決定することができる。例えば、経口投与する本発明の低用量ピオグリタゾン即時放出製剤のバイオアベイラビリティを計算する場合、式は以下のようなものとして行うことができる：

$$\text{バイオアベイラビリティ}(\%) = (\text{経口投与のAUC} / \text{静脈内投与のAUC}) \times 100$$

【0177】

ピオグリタゾンが構築物中に溶解し、水溶液が与えられる場合、溶液の投与によって達成されるのと同様の効果を得ることができ、最大血中濃度、AUC及びバイオアベイラビリティの増大が期待される。

【0178】

10

20

30

40

50

本明細書中において、本明細書での水性溶媒としては、水、K C l - H C l バッファー（例えば p H 2 . 0 の K C l - H C l バッファー）、マッキルヴェインバッファー（例えば p H 2 . 2、p H 2 . 5 又は p H 3 . 0 のマッキルヴェインバッファー）等が挙げられる。骨格としてセルロース誘導体を含むとともに、水性溶媒中で維持されるコーティング層を構成する構築物は具体的には、例えば構築物が、好ましくはパドル法（5 0 r p m）の条件下で K C l - H C l バッファー（p H 2 . 0、9 0 0 m l）中に、より好ましくはパドル法（5 0 r p m）の条件下でマッキルヴェインバッファー（p H 2 . 2、9 0 0 m l）中に、更に好ましくはパドル法（5 0 r p m）の条件下でマッキルヴェインバッファー（p H 2 . 5、9 0 0 m l）中に、特に好ましくはパドル法（5 0 r p m）の条件下でマッキルヴェインバッファー（p H 3 . 0、9 0 0 m l）中に 1 0 分以上存在することを意味する。

10

## 【 0 1 7 9 】

本明細書でのパドル法は、特に記載がなければ、第十四改正日本薬局方、一般試験法、溶出試験法 第 2 法に準拠する測定を意味する。

## 【 0 1 8 0 】

本発明のコーティング製剤は、製剤の配合技術分野で従来用いられている添加剤を含有していてもよい。添加剤の例としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、p H 調節剤、界面活性剤、安定剤、矯味薬、甘味料、香味料、流動促進剤、帯電防止剤、遮光剤、抗酸化剤、還元剤、キレート剤等が挙げられる。これらの添加剤は、製剤の配合技術分野で従来用いられている量で使用される。加えて、これらの添加剤を適当な比率のそれらの 2 つ以上の種類の混合物で使用してもよい。

20

## 【 0 1 8 1 】

賦形剤の例としては、サッカリド；結晶性セルロース；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、小麦デンプン、米デンプン、部分アルファ化（partly pregelatinized）デンプン、アルファ化デンプン、多孔質デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプン等のデンプン；無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、粉末セルロース、ゼラチン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。

## 【 0 1 8 2 】

サッカリドの例としては、糖、デンプン糖、ラクトース、ハチミツ及び糖アルコールが挙げられる。2 種類以上のこれらのサッカリドを適当な比率の混合物で使用してもよい。

30

## 【 0 1 8 3 】

糖の例としては、スクロース、上白糖、グリコシルスクロース（カップリングシュガー（商標））、フラクトオリゴ糖及びパラチノースが挙げられる。

## 【 0 1 8 4 】

デンプン糖の例としては、グルコース、マルトース、粉末デンプンシロップ、デンプンシロップ、フルクトース及びトレハロースが挙げられる。

## 【 0 1 8 5 】

ラクトースの例としては、ラクトース、異性化ラクトース（ラクツロース）及び水素化ラクトース（ラクチトール）が挙げられる。

40

## 【 0 1 8 6 】

ハチミツの例としては、食用に一般的に用いられる様々な種類のハチミツが挙げられる。

## 【 0 1 8 7 】

糖アルコールの例としては、ソルビトール、マンニトール（特に D - マンニトール）、マルチトール、水素化グルコースシロップ、キシリトール、還元型パラチノース及びエリスリトールが挙げられる。

## 【 0 1 8 8 】

サッカリドは、好ましくは糖アルコール、デンプン糖及びスクロース、より好ましくは

50

マンニトール、トレハロース及びスクロースである。これらの中でも、マンニトール及びトレハロースが好ましい。本発明のコーティング製剤での製剤の色の変化（特に保存条件下での色の変化）を抑える点から、コーティング層はマンニトール又はトレハロースを含有するのが好ましい。

【0189】

サッカリドがコーティング製剤に使用される場合、その含有量は、例えばコーティング製剤100重量部当たり5重量部～90重量部、好ましくは5重量部～40重量部である。

【0190】

特に、本発明のコーティング製剤がマンニトール又はトレハロースを含有する場合、マンニトール又はトレハロースの含有量は、コーティング製剤100重量部当たり好ましくは5重量部～40重量部、より好ましくは5重量部～30重量部である。

10

【0191】

結晶性セルロースの例としては、微結晶性セルロースと呼ばれるものを含む、CEOLUS KG801、KG802、PH101、PH102、PH301、PH302、PH-F20、RC-A591 NF（商標、旭化成ケミカルズ株式会社製）が挙げられる。

【0192】

崩壊剤の例としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム（カルメロースカルシウム）、カルボキシメチルデンプンナトリウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（好ましくはKollidon CL、CL-M、CL-F、CL-SF（商標、BASFジャパン株式会社）；Polyp lasdone XL、XL-10、INF-10（商標、ISPジャパン株式会社））、低置換ヒドロキシプロピルセルロース（好ましくはLH-11、LH-21、LH-31、LH-22、LH-32、LH-20、LH-30、LH-33（商標、信越化学工業株式会社製）等のヒドロキシプロポキシル基含有量が5wt%～16wt%である低置換ヒドロキシプロピルセルロース等）、ヒドロキシプロピルデンプン、トウモロコシデンプン及び部分アルファ化デンプンが挙げられる。

20

【0193】

崩壊剤が本発明のコーティング製剤に使用される場合、崩壊剤の含有量は、例えばコーティング製剤100重量部当たり0.5重量部～50重量部、好ましくは1重量部～25重量部である。

30

【0194】

結合剤の例としては、ヒドロキシプロピルセルロース（好ましくはHPC-SSL、SL、L（商標、日本曹達株式会社））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン（ポリビニルピロリドン）、アラビアゴム粉末、スクロース、ゼラチン、プルラン、メチルセルロース、結晶性セルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース（好ましくはLH-11、LH-21、LH-31、LH-22、LH-32、LH-20、LH-30、LH-33（商標、信越化学工業株式会社製）等のヒドロキシプロポキシル基含有量が5wt%～16wt%である低置換ヒドロキシプロピルセルロース等）、マクロゴール、デキストラン、ポリビニルアルコール及びデンプン糊が挙げられる。これらの中でも、ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

40

【0195】

結合剤が本発明のコーティング製剤に使用される場合、結合剤の含有量は、例えばコーティング製剤100重量部当たり0.01重量部～50重量部、好ましくは0.1重量部～10重量部である。

【0196】

滑沢剤の例としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、脂肪酸のスクロースエステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ワックス、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、マクロゴール

50

及び軽質無水ケイ酸（例えば A E R O S I L）が挙げられる。これらの中でも、ステアリン酸マグネシウムが好ましい。

【 0 1 9 7 】

着色剤の例としては、食用黄色 5 号（サンセットイエロー、米国では食用黄色 6 号と同じものである）、食用赤色 2 号、食用青色 2 号等のような食品顔料、食品レーキ顔料、黄色酸化第二鉄（黄色酸化鉄）、三酸化二鉄（赤色酸化鉄）、リボフラビン、リボフラビン有機酸エステル（例えば酪酸リボフラビン）、リン酸リボフラビン、又はそのアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩、フェノールフタレイン、酸化チタン、リコペン、β-カロテンが挙げられる。

【 0 1 9 8 】

pH 調節剤の例としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩及びアミノ酸塩が挙げられる。

【 0 1 9 9 】

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 8 0、ポリオキシエチレン（ 1 6 0 ）ポリオキシプロピレン（ 3 0 ）グリコール、ポリオキシエチレン（ 1 9 6 ）ポリオキシプロピレン（ 6 7 ）グリコール、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油 6 0 が挙げられる。

【 0 2 0 0 】

安定剤の例としては、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール、エデト酸五ナトリウム、ニコチンアミド、シクロデキストリン；アルカリ土類金属塩（例えば炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム）、及びブチルヒドロキシアニソールが挙げられる。

【 0 2 0 1 】

矯味薬の例としては、アスコルビン酸、（無水）クエン酸、酒石酸及びリンゴ酸が挙げられる。

【 0 2 0 2 】

甘味料の例としては、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、タウマチン、サッカリンナトリウム及びグリチルリチン酸二カリウムが挙げられる。これらの中でも、アスパルテームが好ましい。

【 0 2 0 3 】

香味料の例としては、メントール、ハッカ油、レモン油及びバニリンが挙げられる。

【 0 2 0 4 】

流動促進剤の例としては、軽質無水ケイ酸及び水和二酸化ケイ素が挙げられる。本明細書中において、軽質無水ケイ酸は、主構成要素として水和二酸化ケイ素（ $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ）（ $n$  は整数である）を含有する任意のものであってもよく、その具体例としては、S y l y s i a 3 2 0（商標、富士シリシア化学株式会社）、A E R O S I L 2 0 0（商標、日本アエロジル株式会社）等を使用することができる。

【 0 2 0 5 】

帯電防止剤の例としては、タルク及び軽質無水ケイ酸が挙げられる。

【 0 2 0 6 】

遮光剤の例としては酸化チタンが挙げられる。

【 0 2 0 7 】

抗酸化剤の例としては、ジブチルヒドロキシルエン（BHT）、トコフェロール、トコフェロールエステル（例えば酢酸トコフェロール）、アスコルビン酸又はそのアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩、リコペン、β-カロテンが挙げられる。

【 0 2 0 8 】

還元剤の例としては、シスチン及びシステインが挙げられる。

【 0 2 0 9 】

キレート剤の例としては、EDTA 又はそのアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0210】

本発明のコーティング製剤は、コアとピオグリタゾン又はその塩を含むコーティング層との間に形成される中間層を備え得る。このような中間層を用いて、コーティング層中のピオグリタゾン又はその塩に対するコア中の有機酸の悪影響（例えばピオグリタゾンの分解）を防ぐことができ、コーティング製剤の持続性を延ばすことができる。

## 【0211】

本発明のコーティング製剤の剤形は、一般的に固体製剤である。固体製剤の例としては、錠剤、カプレット、カプセル、粉末、顆粒及びトローチが挙げられる。これらの中でも、顆粒、カプセル及び錠剤が好ましい。更にコーティング製剤を含有するゲル等の半固体剤形、及び適当な投与量のピオグリタゾンの溶液を含む液体製剤が本発明に従って使用可能である。

10

## 【0212】

固体製剤の形状は特に限定されず、円形、カプレット形、ドーナツ形、楕円形等のいずれであってもよい。

## 【0213】

固体製剤は、コーティング剤でコーティングされていてもよく、識別のためのマーク及び文字、並びに更に分割のための分割線を備えていてもよい。

## 【0214】

コーティング基剤の例としては、糖衣基剤、水性膜コーティング基剤、腸溶性膜コーティング基剤、持続放出性膜コーティング基剤等が挙げられる。

20

## 【0215】

糖衣基剤としては、スクロースが使用され、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナウバワックス等から選択される1種類又は複数種類を組み合わせて使用してもよい。

## 【0216】

水性膜コーティング基剤の例としては、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のようなセルロースポリマー；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（Eudragit E（商標））、ポリビニルピロリドン等のような合成ポリマー；プルラン等のようなポリサッカリド等が挙げられる。

30

## 【0217】

腸溶性膜コーティング基剤の例としては、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のようなセルロースポリマー；メタクリル酸コポリマーL（Eudragit L（商標））、メタクリル酸コポリマーLD（Eudragit L-30D55（商標））、メタクリル酸コポリマーS（Eudragit S（商標））等のようなアクリル酸ポリマー；セラック等のような自然発生物質等が挙げられる。

## 【0218】

持続放出性膜コーティング基剤の例としては、エチルセルロース、酢酸セルロース等のようなセルロースポリマー；アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS（Eudragit RS（商標））、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー懸濁液（Eudragit NE（商標））等のようなアクリル酸ポリマー等が挙げられる。

40

## 【0219】

2種類以上の上記のコーティング基剤を適当な比率の混合物で使用してもよい。加えて、更にコーティング添加剤をコーティング中に使用してもよい。

## 【0220】

コーティング添加剤の例としては、酸化チタン、タルク、酸化第二鉄等のような遮光剤及び/又は着色剤；ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソル

50

ベート等のような可塑剤等が挙げられる。

【0221】

本発明のコーティング製剤は、製剤の配合技術分野における従来方法に従って上記の様々な添加剤を使用することによって生産することができる。

【0222】

例えば、本発明のコーティング製剤は、

(1) 有機酸を必要に応じて添加剤と混合し、有機酸を含有するコアを得ることと、  
(2) 有機酸を含有するコアをピオグリタゾン又はその塩及び必要に応じて添加剤でコーティングすることによって、コアの表面上にピオグリタゾン又はその塩を含むコーティング層を形成することと、

(3) 必要に応じて得られたコーティング生成物を乾燥するとともに、篩別することと、  
によって生産することができる。

【0223】

加えて、本発明のコーティング製剤は、必要に応じて、乾燥及び篩別後のコーティング生成物を添加剤と混合し、圧縮成形するか又は混合物をカプセル内に充填することによっても生産することができる。

【0224】

本明細書中において、混合（造粒、乾燥、製粉等を含む）は、例えばV形ミキサ、タンブラーミキサ、高速攪拌式グラニュレータ（F M - V G - 1 0 ; POWREX CORPORATION）、オールラウンドニード（株式会社秦鉄工所）、流動床乾燥機/グラニュレータ（L A B - 1、F D - 3 S、F D - 3 S N ; POWREX CORPORATION）、箱型真空乾燥機（株式会社楠木機械製作所）、スクリーンミル（P - 3 ; 株式会社昭和化学機械工作所）、遠心分離式流動床グラニュレータ（C F - m i n i、C F - 2 6 0、C F - 3 6 0 ; Freund Corporation）、乾式グラニュレータ、噴霧乾式グラニュレータ、回転式流動床グラニュレータ（M P 1 0 ; POWREX CORPORATION）等のような製剤形成機を使用して行われる。

【0225】

コーティングには、例えば遠心分離式流動床グラニュレータ（C F - m i n i、C F - 2 6 0、C F - 3 6 0 ; Freund Corporation）、ローリンググラニュレータ（M P 1 0 ; POWREX CORPORATION）、汎用流動床コーティング機器、ウルスター型コーティング機器等のような製剤生産機が使用され、遠心分離式流動床グラニュレータを使用するのが好ましい。

【0226】

圧縮成形は、例えば単発式打錠機（株式会社菊水製作所）、回転式錠剤機（株式会社菊水製作所）、A u t o - g r a p h（株式会社島津製作所）等を用いて一般的に0.3 k N / c m 2 ~ 3 5 k N / c m 2 の圧力で押し抜くことによって行われる。

【0227】

カプセル充填に使用することができるカプセルの例としては、ゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）カプセル、プルランカプセル等（好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）カプセル）、L i c a p s（商標）カプセル、V c a p s（商標）カプセル、C o n i - S n a p（商標）カプセル、P r e s s - f i t（商標）カプセル及びX p r e s s - f i t（商標）カプセルが挙げられる。

【0228】

上記の有機酸を含有するコアは、以下の方法又はそれに類似の方法によってコーティングされる：

1) 結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）の溶媒溶液（例えば水、アルコール（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）、アセトン及びアセトニトリルから選択される1種類又は複数種類；好ましくは水又はイソプロパノール）（溶液は分散液であってもよい）を噴霧しながら、ピオグリタゾン又はその塩を、

10

20

30

40

50

必要に応じて添加剤（好ましくは賦形剤（好ましくは結晶性セルロース（除外することができる）、サッカリド（好ましくはマンニトール、トレハロース、スクロース））、崩壊剤（好ましくはL-HP C））とともに、有機酸を含有するコア上に噴霧することを含む方法；

2) ピオグリタゾン又はその塩と、必要に応じて添加剤（好ましくは賦形剤（好ましくは結晶性セルロース（除外することができる）、サッカリド（好ましくはマンニトール、トレハロース、スクロース））、崩壊剤（好ましくはL-HP C））と、を含有する結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）の溶媒溶液（例えば水、アルコール（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）、アセトン、アセトニトリルから選択される1種類又は複数種類；好ましくは水又はイソプロパノール）（溶液は分散液であってもよい）を、有機酸を含有するコア上に噴霧することを含む方法；

3) ピオグリタゾン又はその塩を、必要に応じて添加剤（好ましくは賦形剤（好ましくは結晶性セルロース（除外することができる）、サッカリド（好ましくはマンニトール、トレハロース、スクロース））、崩壊剤（好ましくはL-HP C）、及び結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース））とともに、有機酸を含有するコア上に噴霧することを含む方法、一方で例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）、アセトン、アセトニトリル；好ましくは水又はイソプロパノール）；又は、

4) 結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）の溶媒溶液（例えば水、アルコール（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）、アセトン及びアセトニトリルから選択される1種類又は複数種類；好ましくは水又はイソプロパノール）（溶液は分散液であってもよい）を噴霧しながら、ピオグリタゾン又はその塩を、セルロース又はセルロース誘導体（好ましくはセルロース誘導体（より好ましくはL-HP C））、及び必要に応じて添加剤（好ましくは賦形剤（好ましくは結晶性セルロース（除外することができる）、サッカリド（好ましくはマンニトール、トレハロース、スクロース）））とともに、有機酸を含有するコア上に噴霧することを含む方法。

#### 【0229】

本発明のコーティング製剤のコアは、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸及びアスコルビン酸（好ましくはクエン酸（特に無水クエン酸））から選択される有機酸のうちの少なくとも1種類からなるのが好ましい。

#### 【0230】

加えて、本発明のコーティング製剤におけるピオグリタゾン又はその塩を含むコーティング層は、ピオグリタゾン又はその塩（好ましくは塩酸ピオグリタゾン）と、賦形剤（好ましくは結晶性セルロース（除外することができる）、サッカリド（好ましくはマンニトール、トレハロース、スクロース；より好ましくはマンニトール））と、崩壊剤（好ましくはL-HP C）と、結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）と、からなるか、又は該コーティング層は、ピオグリタゾン又はその塩（好ましくは塩酸ピオグリタゾン）と、賦形剤（好ましくは結晶性セルロース（除外することができる）、サッカリド（好ましくはマンニトール、トレハロース、スクロース；より好ましくはマンニトール））と、セルロース又はセルロース誘導体（好ましくはセルロース誘導体、より好ましくはL-HP C）と、結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）と、からなるコーティング層であるのが好ましい。

#### 【0231】

(b) 口腔内崩壊錠（ODT）配合物

本発明は、活性成分がピオグリタゾン又はその薬学的に許容される塩である口腔内崩壊錠を提供する（例えば米国特許出願公開第2010-0278390号に対応する米国特許出願第12/810,779号（引用することによりその全体が本明細書の一部をなすものとする）に記載されるようなものである）。

#### 【0232】

本発明の生産方法を用いると、口腔内で迅速に崩壊する口腔内崩壊錠は、包装せずに高温及び/又は多湿条件下であっても硬度の僅かな低減及び錠剤の厚さの僅かな増大しか示

10

20

30

40

50

さないことから、所望の適当な硬度を有するとともに、貯蔵安定性に優れており、また単純な工程によって容易に生産することができる。加えて、本発明の生産方法を用いると、キャッピング及び押し抜き機の内壁への付着等のような錠剤化中の問題を抑えることができる。

【0233】

本明細書で使用される場合、口腔内崩壊錠すなわちODTは、口腔内で唾液によって迅速に崩壊する錠剤を意味する。

【0234】

本発明の口腔内崩壊錠は、(a)マンニトール(特にD-マンニトール)、ラクトース(特にラクトース水和物)、キシリトール、スクロース、エリスリトール及びグルコースからなる群から選択される1つ又は複数のサッカリド又は糖アルコール(本明細書では構成要素(a)とも称される)と、(b)低置換ヒドロキシプロピルセルロース(本明細書では構成要素(b)とも称される)と、を含み得る。

10

【0235】

構成要素(a)としては、マンニトール及びラクトースが好ましい。

【0236】

構成要素(a)の含有量は、製剤の重量の好ましくは50wt%~95wt%、より好ましくは70wt%~90wt%である。更に構成要素(a)は、下記のように水等に任意で溶解することができ、攪拌造粒のための結合溶液として使用することができる。上記の構成要素(a)の含有量には、結合溶液として用いられる量も含まれる。結合溶液として使用する場合、その量は、上記の構成要素(a)の含有量の好ましくは10wt%未満、より好ましくは約2wt%~5wt%である。

20

【0237】

構成要素(a)のサッカリド及び糖アルコールの平均粒径は、好ましくは50µm以下、より好ましくは10µm~20µmである。平均粒径が50µmを超える場合、崩壊時間は延びる傾向にある。

【0238】

上記の構成要素(a)のサッカリド及び糖アルコールの平均粒径は、攪拌造粒に供する前の出発材料の初期平均粒径を意味するとともに、粒径が上記の範囲内にあることを意味する。平均粒径は、続く製剤の生産プロセス及び貯蔵中に変化し得る。

30

【0239】

平均粒径が上記の範囲内にある構成要素(a)のサッカリド及び糖アルコールは市販されている。代替的に、市販製品を、従来の粒径を調整する方法を用いて粉碎し、その後で使用してもよい。

【0240】

一実施形態では、本明細書での平均粒径は、気流式分散機を用いて乾式方法に基づき測定される粒径分布において50%累積粒径を示す。

【0241】

本発明では、低置換ヒドロキシプロピルセルロースは、グレード等については特に制限する必要はなく、市販製品を使用することができる。例えば、ヒドロキシプロポキシル基の含有量が約7.0wt%~12.9wt%である低置換ヒドロキシプロピルセルロースを使用することができる。

40

【0242】

低置換ヒドロキシプロピルセルロースの含有量は、製剤の重量の好ましくは3wt%~20wt%、より好ましくは5wt%~15wt%である。

【0243】

本発明の口腔内崩壊錠は、(c)粉末水素化マルトースデンブシロップ、マルトース、マルチトール、ソルビトール及びトレハロースからなる群から選択される1つ又は複数のサッカリド又は糖アルコール(本明細書では構成要素(c)とも称される)を含有するのが好ましい。構成要素(c)の存在が錠剤の硬度を更に増大させる。

50



## 【0244】

構成要素(c)としては、粉末水素化マルトースデンブシロップ及びマルトースが好ましい。

## 【0245】

構成要素(c)の含有量は、製剤の重量の好ましくは0.1wt%~5wt%、より好ましくは0.1wt%~1wt%である。

## 【0246】

本発明の口腔内崩壊錠は、デンブシ系崩壊剤(例えばトウモロコシデンブシ、ナトリウムカルボキシメチルデンブシ、米デンブシ、小麦デンブシ、アルファ化デンブシ、部分アルファ化デンブシ等)を実質的に含有しない。

10

## 【0247】

本明細書中において、本明細書では「実質的に含まない(substantially free of)」は、製剤の貯蔵安定性に悪影響を与える量はないことを意味する。具体的には、デンブシ系崩壊剤の含有量は、製剤の重量の好ましくは5wt%以下、より好ましくは3wt%以下、更により好ましくは1wt%以下である。

## 【0248】

本発明の口腔内崩壊錠は、タウマチン含有するのが好ましい。タウマチンの含有量は、製剤の重量の好ましくは0.1wt%~5wt%、より好ましくは0.1wt%~1wt%である。タウマチンは、活性成分の苦味をマスキングするのに一般的に添加される甘味料である。本発明では、タウマチンの存在が生産中の成形性の向上及び硬度の増大という効果をもたらす。

20

## 【0249】

上記の構成要素に加えて、本発明の口腔内崩壊錠は、固体製剤に一般的に用いられる添加剤を含有することができる。添加剤は、例えば賦形剤、デンブシ系崩壊剤以外の崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤、矯味薬、甘味剤、コーティング剤、着色剤、香味料等である。これらの添加剤の含有量に特に制限はなく、製薬分野で従来用いられている量から適当に選択することができる。構成要素(a)及び構成要素(b)を除く添加剤の総量(構成要素(c)が含有される場合は、構成要素(a)~構成要素(c)を除く添加剤の総量)は、製剤の重量の好ましくは50wt%以下、より好ましくは25wt%以下である。

## 【0250】

本発明の口腔内崩壊錠は、活性成分としてピオグリタゾン含有する。活性成分の含有量は、臨床用途で用いられる量に基づき適切に決定ことができ、その含有量は、製剤の重量の好ましくは50wt%以下、より好ましくは25wt%以下である。

30

## 【0251】

本発明の口腔内崩壊錠は、上記の構成要素(a)及び構成要素(b)(好ましくは上記の構成要素(a)、構成要素(b)及び構成要素(c))を含有する組成物を攪拌造粒法によって造粒する工程と、得られた造粒生成物を圧縮成形する工程と、を含む生産によるものであることを特徴とする。造粒生成物が攪拌造粒によって球形になることから、続く圧縮成形工程での錠剤化の問題(特に押し抜き機の内壁への付着)が本発明において防がれると考えられる。

40

## 【0252】

本発明の口腔内崩壊錠の生産方法を以下で詳細に説明する。

## 【0253】

## 1. 造粒工程

上記の構成要素(a)及び構成要素(b)(好ましくは上記の構成要素(a)、構成要素(b)及び構成要素(c))と任意選択的な活性成分及び/又は任意選択的な添加剤とを混合する。添加剤は、例えば賦形剤(例えばタルク)、デンブシ系崩壊剤以外の崩壊剤(例えばクロスポビドン)、甘味剤、着色剤、香味料等である。活性成分を初めに賦形剤(例えばタルク)と混合し、次いで苦味をマスキングする目的等でコーティング剤(例えば水性エチルセルロース分散液、トリアセチン)でコーティングすることができる。

50

## 【0254】

上記の混合物を攪拌造粒法によって造粒する。攪拌造粒法は、一般的には高速攪拌造粒法とも称される。本明細書中において、(高速)攪拌造粒法は、大きな粒子を形成するために、造粒機の底部に設置された主翼を回転させることによって、結合剤溶液を混合粉末上に滴加又は噴霧させることと、所望の粒径の顆粒を得るために、側壁上のチョッパーによって粒子を粉碎させることと、を含む方法である(2002年に出版された、佐川良寿著、医薬品製剤技術(Pharmaceutical Product Preparation Technique)、株式会社CMC出版、108頁)。

## 【0255】

攪拌造粒法による造粒は、いわゆる攪拌グラニュレータ(高速攪拌グラニュレータとも称される)(例えば高速ミキサ、LFS-GS-2J(深江パウテック株式会社製);VERTICAL GRANULATOR(POWREX CORPORATION製);ニュースピードニーダー(岡田精工株式会社製)等)を使用することによって行うことができる。主翼及びチョッパーの回転速度に特に制限はなく、攪拌造粒で従来用いられている範囲から適当に選択することができる。特に、結合溶液(例えば水、又は必要に応じて他の添加剤をブレンドすることができる)を攪拌グラニュレータ内の上記の混合物に添加し、混合物を造粒させる。タウマチンを本発明で添加する場合、特に制限はなく、タウマチンを結合溶液に添加することができる。

10

## 【0256】

## 2. 圧縮成形工程

造粒工程で得られた造粒生成物に、任意選択的な活性成分及び/又は任意選択的な添加剤(例えば流動化剤(例えば軽質無水ケイ酸)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム)、香味料)を添加し、混合物をブレンドし、製剤機等によって圧縮成形する。圧縮成形圧(製剤化圧)は、錠剤生産に一般的に用いられる範囲から適切に選択することができる。圧力に特に制限はないが、200kg以上であるのが好ましい。

20

## 【0257】

上記のように生産された本発明の口腔内崩壊錠は、錠剤化の後の面倒な加湿工程及び乾燥工程、並びに外部の滑沢システムの特別な設備がなくても容易に生産することができるにもかかわらず、所望の適当な硬度を有し、口腔内で迅速に崩壊し、優れた貯蔵安定性を示す。

30

## 【0258】

本発明の口腔内崩壊錠の硬度は、錠剤の直径が6mm~7mm、及び厚さが約3mmである場合に概して約3kg~6kgである。本明細書中において、本明細書での錠剤の硬度は、シュロニガー錠剤硬度テスター(Dr. Schleuniger Pharmatron AG)によって測定される値である。

## 【0259】

口腔内での本発明の口腔内崩壊錠の崩壊時間は、製剤の形態、用量等に応じて異なるが、その崩壊時間は、概して60秒以内、好ましくは30秒以内である。

## 【0260】

本発明の口腔内崩壊錠は、サイズ及び形態に関しては特に制限はなく、割線を備える分割錠であってもよい。

40

## 【0261】

本発明の口腔内崩壊錠は水なしで摂取することができる。

## 【0262】

## VI. 使用

本発明の方法は、アルツハイマー病を発症するリスクがある患者においてアルツハイマー病又はアルツハイマー病の発症の指標となる若しくはアルツハイマー病の発症と関連する疾患期若しくは段階の発生を遅延させるのに用いられる。本発明は、アルツハイマー病を発症するリスクがある患者においてアルツハイマー病、その症状、又はアルツハイマー

50

病の発症の指標となる若しくはアルツハイマー病の発症と関連する疾患期若しくは段階の発生を遅延させるために使用することができる医薬品も提供する。

【0263】

他に規定のない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語及び科学用語は、本発明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ものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様の又は均等の方法及び材料を、本発明の実施又は試験に使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は引用することによりその全体が本明細書の一部をなすものとする。矛盾が生じる場合には、定義を含めて本明細書に従うものとする。さらに、材料、方法、及び実施例は一例にすぎず、限定を意図するものではない。

10

【実施例】

【0264】

これより本発明を包括的に説明するが、特に指定されていない限り、以下の実施例に関しては、一例として与えられるものであり、本発明を限定する意図はないことが、より容易に理解されるであろう。

【0265】

以下の実施例は例示目的のみで与えられるものであり、本発明者らが発明と考えるものの範囲を限定する意図はない。

【0266】

実施例 1

20

低用量ピオグリタゾン顆粒 1

ピオグリタゾンHCl (228.1g)、マンニトール (ROQUETTE、335.8g) 及びL-HPC (LH-32、信越化学工業株式会社、115.0g)を混合して、粉剤を得る。ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL、日本曹達株式会社、9.2g)を精製水 (194.6g)に溶解して、結合液を得る。無水クエン酸結晶 (Jungbunzlauer、1380g)を遠心分離式流動床グラニュレータ (CF-360、Freund Corporation)に入れ、結合液を噴霧しながら粉剤でコーティングする。得られた顆粒を40で18時間、減圧下で乾燥させ、16メッシュ及び42メッシュの篩を使用して、16メッシュ~42メッシュ (口径0.355mm~1.00mm)の範囲で顆粒を得る。顆粒 (7193.6g)をタンブラーミキサ (60L容、株式会社昭和化学機械工作所)内においてタルク (松村産業株式会社、3.2g)及び軽質無水ケイ酸 (AEROSIL、日本アエロジル株式会社、3.2g)と混合して、450mg当たり以下の組成を有する塩酸ピオグリタゾン顆粒を得る。

30

【0267】

【表1】

|                |         |
|----------------|---------|
| 無水クエン酸結晶       | 300mg   |
| ピオグリタゾンHCl     | 49.59mg |
| マンニトール         | 73.01mg |
| L-HPC          | 25mg    |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2mg     |
| タルク            | 0.2mg   |
| 軽質無水ケイ酸        | 0.2mg   |
| 総量             | 450mg   |

40

【0268】

得られた組成物を適当な賦形剤で希釈して、本明細書で挙げられる投与量、例えば0.5mg、1.5mg、4.5mg及び9.0mgのいずれかを含む、所望の投与量を得ることができる。次いで所望の投与量を、カプセル、錠剤又はカプレット等の経口剤形へと配合することができる。

【0269】

50

## 実施例 2

## 低用量ピオグリタゾン顆粒 2

ピオグリタゾン HCl ( 9 . 9 0 g )、マンニトール ( ROQUETTE、1 8 6 . 2 g ) 及び L - H P C ( L H - 3 2、信越化学工業株式会社、3 9 . 9 6 g ) を混合して、粉剤を得る。ヒドロキシプロピルセルロース ( H P C - S S L、日本曹達株式会社、1 2 . 0 0 g ) を精製水 ( 3 4 0 . 2 g ) に溶解して、結合液を得る。無水クエン酸結晶 ( Jungbunzla uer、4 0 0 . 0 g ) を遠心分離式流動床グラニュレータ ( C F - 2 6 0、Freund Corporation ) に入れ、結合液を噴霧しながら粉剤でコーティングする。得られた顆粒を 4 0 で 1 8 時間、減圧下で乾燥させ、1 6 メッシュ及び 4 2 メッシュの篩を使用して、1 6 メッシュ ~ 4 2 メッシュ ( 口径 0 . 3 5 5 mm ~ 1 . 0 0 mm ) の範囲で以下の組成を有する塩酸ピオグリタゾン顆粒を得る。

【 0 2 7 0 】

【表 2】

|                |               |
|----------------|---------------|
| 無水クエン酸結晶       | 5 3 . 3 3 m g |
| ピオグリタゾン HCl    | 1 . 1 0 2 m g |
| マンニトール         | 2 0 . 6 9 m g |
| L - H P C      | 4 . 4 4 m g   |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 0 . 3 6 m g   |
| 総量             | 7 9 . 9 2 m g |

【 0 2 7 1 】

## 実施例 3

## 低用量ピオグリタゾンカプセル

実施例 2 で配合した低用量ピオグリタゾン顆粒 2 ( 3 9 . 9 6 g ) を、ガラス瓶内においてタルク ( 松村産業株式会社、0 . 0 2 g ) 及び軽質無水ケイ酸 ( A E R O S I L、日本アエロジル株式会社、0 . 0 2 g ) と混合して、8 0 m g 当たり以下の組成を有する塩酸ピオグリタゾン顆粒を得る。塩酸ピオグリタゾン顆粒 ( 8 0 m g ) を 4 号ヒプロメロースカプセル ( クオリカプス株式会社 ) に充填して、以下の組成を有するカプセルを得る。

【 0 2 7 2 】

【表 3】

| 構成要素           | 添加量           |
|----------------|---------------|
| 実施例 2 で得られた顆粒  | 7 9 . 9 2 m g |
| タルク            | 0 . 0 4 m g   |
| 軽質無水ケイ酸        | 0 . 0 4 m g   |
| 4 号ヒプロメロースカプセル | 1 カプセル        |

【 0 2 7 3 】

## 実施例 3

## ピオグリタゾン液体配合物 1

ピオグリタゾンの液体配合物は、以下のような材料を用いて調製する。

材料：

クエン酸 ( Sigma、C 1 8 5 7、ロット 0 8 9 K 0 0 5 7 )

蒸留水 ( Ice Mountain )

H P M C、U S P ( Sigma、H - 3 7 8 5、ロット 1 2 2 K 0 1 4 9 )

ピオグリタゾン HCl ( 武田薬品工業株式会社、ロット 3 4 5 )

ポリエチレングリコール 2 0 0 ( Sigma、P 3 0 1 5、ロット 0 9 8 K 0 0 5 6 )

ポリソルベート 8 0、N F ( Spectrum、P 0 1 3 8、ロット X V 0 8 7 9 )

プロピレングリコール、U S P / F C C ( Fisher、P 3 5 5、ロット 0 8 0 6 7 6 )

スクロース、U S P ( Sigma、S 3 9 2 9、ロット 0 8 6 K 0 0 2 2 )

S y r u p N F ( Spectrum、S Y 1 0 5、ロット X P 0 7 0 3 )

50

## 【0274】

およそ0.01496gのピオグリタゾンHClを50mL容のメスシリンダーに移す。0.69gのポリエチレングリコール200を添加し、混合して、固体を湿らせる。1.51gのプロピレングリコールを添加し、得られた混合物を回転させ、超音波処理して、固体を混合するとともに溶解させる。1.48gのポリソルベート80を添加し、回転させ混合する。0.50373gのクエン酸を添加し、回転させ混合する。一部のクエン酸固体が溶解せずに残留する。およそ10mLの蒸留水を添加し、回転させ、固体を混合/溶解する。混合物を蒸留水で50mLに希釈し、約15mg/50mLすなわち0.3mg/mLのピオグリタゾン濃度を有する液体を配合するために、全ての固体が溶解するように十分に混合する。

10

## 【0275】

本発明の方法を実施する上で、選択された低用量ピオグリタゾンを、本実施例4のピオグリタゾン液体を用いて被験体に投与することができる。例えば、5mL又は小さじ一杯分が約1.5mg用量のピオグリタゾンHClを送達するものであり、15mL又は大さじ一杯分が約4.5mg用量のピオグリタゾンHClを送達するものである。大さじ二杯分又は約30mLの本実施例4のピオグリタゾン液体は、1用量当たり約9mgのピオグリタゾンHClを送達するものである。

## 【0276】

## 実施例5

## ピオグリタゾン液体配合物2

ピオグリタゾンの液体配合物は、以下のような材料を用いて調製する。

材料：

クエン酸 (Sigma、C1857、ロット089K0057)

蒸留水 (Ice Mountain)

HPMC、USP (Sigma、H-3785、ロット122K0149)

ピオグリタゾンHCl (武田薬品工業株式会社、ロット345)

ポリエチレングリコール200 (Sigma、P3015、ロット098K0056)

ポリソルベート80、NF (Spectrum、P0138、ロットXV0879)

プロピレングリコール、USP/FCC (Fisher、P355、ロット080676)

スクロース、USP (Sigma、S3929、ロット086K0022)

Syrup NF (Spectrum、SY105、ロットXP0703)

30

## 【0277】

およそ0.01613gのピオグリタゾンHClを50mL容のメスフラスコに添加する。1.0043gのクエン酸を添加する。およそ25mLの蒸留水を添加し、得られた混合物を回転させ、超音波処理して、固体を湿らせる。混合物を或る容量、すなわち約50mLまで蒸留水で希釈し、十分に混合して、次いで全ての固体が溶解するように、1~2分間超音波処理する。

## 【0278】

本実施例5の液体ピオグリタゾン溶液は、約16.13mg/50mLすなわち0.326mg/mLのピオグリタゾン濃度を有する。

40

## 【0279】

本実施例5の液体ピオグリタゾン溶液を用いて本発明の方法を実施する上で、選択された低用量ピオグリタゾンを、被験体に投与することができる。例えば、5mL又は小さじ一杯分が約1.63mg用量のピオグリタゾンHClを送達するものであり、15mL又は大さじ一杯分が約4.89mg用量のピオグリタゾンHClを送達するものである。大さじ二杯分又は約30mLの本実施例5のピオグリタゾン液体は、1用量当たり約9.78mgのピオグリタゾンHClを送達するものである。

## 【0280】

## 実施例6

## ピオグリタゾン懸濁液配合物1

50

ピオグリタゾンの懸濁液配合物を以下のとおりに調製する。

【0281】

ピオグリタゾンHCl懸濁液Aの調製：懸濁ビヒクルはSyrup NFである（Syrup NFの濃度は1.30g/mLである）。

【0282】

0.025gのピオグリタゾンHCl薬物物質をガラス製の乳鉢及び乳棒に移す。ピオグリタゾンHClを約4滴の懸濁ビヒクルで湿らせ、約1分間混合/粉碎して、平滑で均一なペーストを形成する。懸濁ビヒクルを、乳鉢及び乳棒内の総重量が約1gになるまで添加する。得られた混合物を1分間混合/粉碎する。更に多くの懸濁ビヒクルを、総重量が約8gになるまで添加する。得られた混合物を1分間混合する。更に多くの懸濁ビヒクルを、総重量が約48gになるまで添加し、次いで1分間混合する。懸濁ビヒクルを、懸濁液の総重量が130.04gになるまで添加し、1分間混合する。乳鉢から混合物を4オンスの試薬瓶に注ぐ。試薬瓶に蓋をし、懸濁液を手で約1分間振盪させる。

10

【0283】

ピオグリタゾンHClの理論濃度を決定する；

$25.60\text{ mg} / 130.04\text{ g} = 0.1969\text{ mg} / \text{g}$ （遊離塩基ではなくHCl塩として）

$25.60\text{ mg} / 100\text{ mL} = 0.2560\text{ mg} / \text{mL}$ （遊離塩基ではなくHCl塩として）

【0284】

本実施例6の液体ピオグリタゾン懸濁液1を用いて本発明の方法を実施する上で、選択された低用量ピオグリタゾンを被験体に投与することができる。例えば、5mL又は小さじ一杯分が約1.28mg用量のピオグリタゾンHClを送達するものであり、15mL又は大さじ一杯分が約3.84mg用量のピオグリタゾンHClを送達するものである。大さじ二杯分又は約30mLの本実施例6の液体ピオグリタゾン懸濁液1は、1用量当たり約7.68mgのピオグリタゾンHClを送達するものである。

20

【0285】

実施例7

ピオグリタゾン懸濁液配合物2

懸濁ビヒクルBの調製：0.6% HPMC + 10%スクロース

30

0.6% HPMC溶液：

1000mLの蒸留水を2L容の三角フラスコに移す。水を常に攪拌しながら60に加熱する。6gのHPMCを秤量し、加熱した水に均一に分散させる。混合物の加熱をちょうど沸点に達するまで継続する。混合物を熱から外し、常に攪拌しながら氷浴内に入れる。混合物を清澄化するまで攪拌し、室温へと冷却する。

【0286】

懸濁ビヒクル：（10%スクロースを含む0.6% HPMC）：

80gのスクロースを1000mL容のガラス瓶に添加する。50mLの蒸留水を添加し、混合物を固体全てが溶解するように振盪することによって混合する。0.6% HPMC溶液を、総重量が800gになるまで添加する。混合物を振盪させ、固体を溶解する。

40

【0287】

溶液の濃度は103.86g/100mLである。

【0288】

ピオグリタゾンHCl懸濁液Bの調製：懸濁ビヒクルは0.6% HPMC + 10%スクロースである

0.025gのピオグリタゾンHCl薬物物質を、ガラス製の乳鉢及び乳棒に移す。ピオグリタゾンHClを約4滴の懸濁ビヒクルで湿らせ、約1分間混合/粉碎して、平滑で均一なペーストを形成する。懸濁ビヒクルを、乳鉢及び乳棒内の総重量が約1gになるまで添加する。混合物を1分間混合/粉碎する。更なる懸濁ビヒクルを、総重量が約8gに

50

なるまで添加し、次いで1分間混合する。更なる懸濁ビヒクルを、総重量が約20gになるまで添加し、次いで1分間混合する。

【0289】

更なる懸濁ビヒクルを、総重量が約40g～50gになるまで添加し、次いで1分間混合する。懸濁ビヒクルを、懸濁液の総重量が103.31gになるまで添加し、1分間混合する。乳鉢から混合物を4オンスの試薬瓶に注ぐ。試薬瓶に蓋をし、懸濁液を手で約1分間振盪させる。

【0290】

ピオグリタゾンHClの理論濃度を決定する；

$26.44 \text{ mg} / 103.31 \text{ g} = 0.25593 \text{ mg} / \text{g}$  (遊離塩基ではなくHCl塩として)

$26.44 \text{ mg} / 100 \text{ mL} = 0.2644 \text{ mg} / \text{mL}$  (遊離塩基ではなくHCl塩として)

【0291】

本実施例7の液体ピオグリタゾン懸濁液2を用いて本発明の方法を実施する上で、選択された低用量ピオグリタゾンを被験体に投与することができる。例えば、5mL又は小さじ一杯分が約1.322mg用量のピオグリタゾンHClを送達するものであり、15mL又は大さじ一杯分が約3.966mg用量のピオグリタゾンHClを送達するものである。大さじ二杯分又は約30mLの本実施例7の液体ピオグリタゾン懸濁液2は、1用量当たり約7.932mgのピオグリタゾンHClを送達するものである。

【0292】

実施例8

これまでは、誰が、認知機能障害及び最終的にアルツハイマー認知症へと至る、本明細書に記載の種類の変態生理的变化を生じる可能性が高いかを予測することはできなかった。TOMM40 rs10524523遺伝子型は、年齢及び場合によっては他の因子とともに、どの被験体が今後5年～7年でアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクがあるかを決定する予後バイオマーカーを構成し、これによりこの進行性でかつ破壊的な疾患の初期において医学的介入の機会を与える。この介入の臨床的便益は、下記の一般形態の臨床研究において確認することができる。加えて、この性質のプロスペクティブ臨床研究によって、予後バイオマーカーの陽性適中率及び陰性適中率を決定するのに十分なデータが得られる。予後バイオマーカーの陽性適中率及び陰性適中率の把握は、バイオマーカーを臨床診察に導入する前に必要とされる。

【0293】

経口研究

rs10524523(523)は、APOE遺伝子型との連鎖不均衡(LD)で生じるポリT長多型であり、LD領域におけるそれぞれの鎖上のAPOE遺伝子型とともに遺伝する。本質的には、TOMM40の単一イントロン変異体はポリT長が異なり、より長い形態の変異体は、より短い形態と比較して発生年齢のおよそ7年の差と関連する。正常な被験体の提示年齢ベースで、今後5年～7年にわたる認知機能障害及びADの発生の「高リスク」又は「低リスク」を決定する。

【0294】

本研究は、アルツハイマー病発生及び臨床的発現に関係する特定の遺伝子型の存在に基づく臨床リスク評価を組み合わせることによって、多様性の大きなコミュニティベースの集団において5年～7年以内のAD発生のリスクが高い被験体を特定するための新規の遺伝学ベースのモデルを提供する。本研究は、認知機能障害及びアルツハイマー病の発生年齢を予測するために、具体的には、個別のアルツハイマー病診断検査が、被験体をアルツハイマー病に対する「高リスク」群と「低リスク」群とに分離することができるか否かを確定するために、おそらくはAPOE遺伝子型と連動するTOMM40-APOE LD領域におけるTOMM40 rs10524523(523)ポリT長多型を使用するとともに、

10

20

30

40

50

アルツハイマー病関連の認知症症状の発生を遅延させるために、アルツハイマー病のTOMM40-APOE遺伝子型により確定されるリスクが高い発症前の被験体において、60ヶ月(5年)間毎日、プラセボと対比して低用量PPARアゴニストを使用する。

【0295】

62歳~87歳の認知力が正常な被験体を、今後5年~7年以内のADに対する感受性に関して評価し、ADの発生に対するピオグリタゾンの効果に関して試験する。「認知力が正常」の定義付けは、被験体の年齢及び以下に挙げられる評価に対する知識レベルを考慮して、集団平均の1.5標準偏差(SD)内にあるものとして計算される。このカットオフ値を下回るスコアは、認知力が損なわれているとみなされる。以下の認知評価を用いて、本研究への登録時に、及び本研究にわたって認知機能を評価する。

10

【0296】

認知評価尺度は、アルツハイマー病における初期障害に感受性があるものが選ばれる。これらの評価尺度は、2004年に実施されたNSAID療法を用いるアルツハイマー病に関する予防研究であるADAPT研究(1)に使用される。ミニメンタルステート検査(2MS-E)は、女性の健康イニシアチブ(Women's Health Initiative)研究においてADの予防のためのホルモン補充療法(2)に使用される。このため、認知評価には以下のものが含まれる:

- 改良型ミニメンタルステート検査(3MS-E)
- 簡易視空間記憶検査(改訂版)(BVMTR)
- ホプキンス言語学習検査(改訂版)(HVLT-R)
- リバーミード行動記憶検査(RBMT)
- 生成発話流暢性検査(GVFT)
- デジットスパン検査(DST)

20

【0297】

本研究への登録は、これらの評価によるスコアのみに基づくものである。本研究への無作為化のために、更に個体に、今後5年~7年にわたって認知機能障害又はADを発症する「リスクが高い」又は「リスクが低い」としてそれらのリスク状況を評価するために、APOEジェノタイピングと523ポリトリプート長の測定とからなるDNA検査を行う。以下の設計は研究手順を説明するものである。

【0298】

研究設計仮定

エンドポイントは、1)神経心理学的評価によるスコアに基づくベースラインからの認知の評価基準の変化、及び2)NINCDS-ADRDA基準(国立神経疾患・伝達障害・脳卒中研究所(NINCDS)及びアルツハイマー疾患・関連疾病協会(ADRDA))に準拠するアルツハイマー病の診断である。これらは、2つの主要なエンドポイント又は複合事象エンドポイントとしてのいずれかで測定する。

30

【0299】

サンプルサイズの計算

サンプルサイズの計算は、上記のエンドポイントに基づく事象データに対する時間の対数順位検定で求められる。「高リスク」群の転換率は、先の予防研究によるデータに基づき5年の経過観察の終了時で20%であると推定される(3、4)。5%有意水準で90%検出力によってこの転換率の50%(すなわち20%から10%への)改善を検出するには、374/群というサンプルサイズが必要とされる。5年の期間にわたるプラセボ群及び治療群の両群での20%の脱落率(drop out rate)がこの計算に組み込まれる。このサンプルサイズは、多重比較に合わせて調整することはない。

40

【0300】

一般集団におけるアルツハイマー病の罹患率に基づき、「低リスク」群の転換率が10%であるという更なる推定が為される(4)。この群を「高リスク」プラセボ群と比較するのに必要とされるサンプルサイズも、90%検出力及び5%有意水準で374/群である。

50



【0301】

研究設計

診断検査によって、どの患者がアルツハイマー病又は認知機能障害への転換の「リスクが高く」（高リスク）、どの患者が転換の「リスクが低い」（低リスク）かが確定される。調査者らは、診断検査の結果に対して盲検化されており、この盲検を維持するために中央無作為化を用いる。いずれの設計の主な目的は、診断検査が、「高リスク」被験体と「低リスク」被験体とを判別することができるかを確定することと、「高リスク」患者の転換率に対する治療の効果を評価することと、である。

10

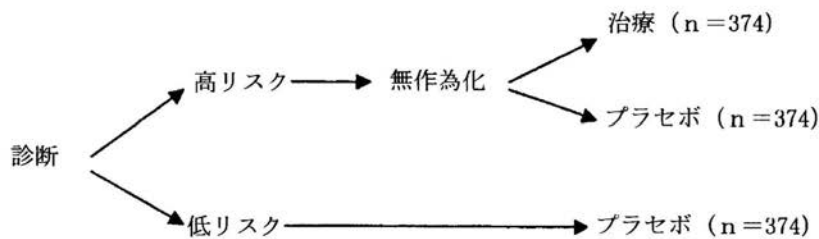
【0302】

これらの研究に採用した被験体は全て、先に定義付けされたように認知力が正常なものである。

【0303】

好ましい研究設計

【数3】



20

【0304】

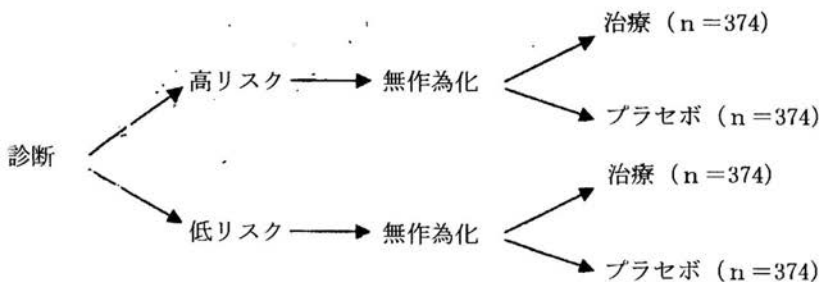
本設計では、「高リスク」群のみを無作為化し、プラセボ又は治療に割り振る。これは、例えば被験体1122人という総サンプルサイズを用いる単純な設計である。本設計によって、2つの仮説を検証することができる。1つ目の仮説は、プラセボ処理被験体によるデータを比較することによって「高リスク」群と「低リスク」群とを確定する診断能に関するものである。2つ目の仮説は、「高リスク」群 (arm) の治療群によるデータとプラセボ群によるデータとを比較することによって、治療が転換率を改善させることができるか否かに関するものである。

30

【0305】

代替設計1

【数4】



40

【0306】

本設計では、第4の群を加え、「低リスク」群における治療効果を評価することを可能にする。本設計は、総サンプルサイズを1496人の患者まで増大させ得る。

【0307】

本設計によって、「低リスク」群が、予測されるよりも高い転換率を有するか否かという有用な情報を得ることができる。しかしながら、「低リスク」群に対するリスク/ベネ

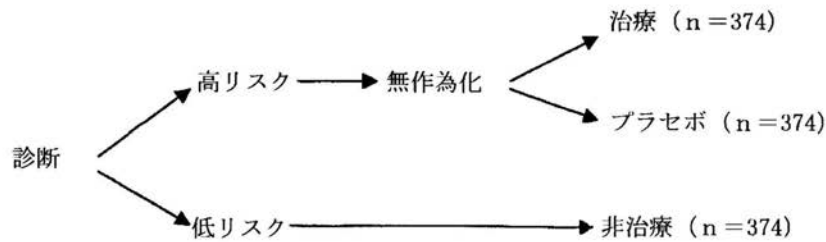
50

フィットに関して本設計には潜在的な懸念事項がある。「低リスク」群の被験体は、それらの転換率に対して予測される便益がなく、治療による副作用を被るリスクがある。

【0308】

代替設計2

【数5】



10

【0309】

本設計は、「低リスク」群を非治療のままにし、観察群とすること以外は、好ましい設計と同じものである。本設計は、本研究の目的を達成することはできるが、多くの潜在的なピットフォール (pitfalls) がある：

非処理群を盲検化することができず、そのため診断検査の結果が盲検化されない；

観察されているが、「治療」を受けていないと感じる被験体が便益のない場合に、「低リスク」群において脱落率が高くなる可能性がある；

20

類似のもの同士を比較することができず、これは「プラセボ」効果がある場合に問題となり得る（時間事象検査に対しては不可能であるが、認知検査に関しては可能である）。

【0310】

サンプルサイズの計算は、5年の終了時での転換率間の10パーセント点の相違の検出に基づくものである。数を増大させることによって、シグナルをより小さな相違でより早期に検出することが可能になる。「高リスク」群での転換率が5%/年であると推定される場合、3年後にはおよそ15%の被験体がアルツハイマー病へと転換するか、又は認知機能障害を示すとされる。治療がこの率を50%改善させることができると推定される場合、治療群での予測される転換率は7.5%となる。5%有意水準での90%検出力での相違を検出するために、1群当たり559人の被験体が必要とされ、好ましい設計に対して1677人という総サンプルサイズがもたらされる。被験体数のこの増大は、それぞれのTOMM40-APOEハプロタイプと関連する発生年齢曲線の群 (family) の研究を可能にする。探索的分析を用いて、Cox比例ハザードの時間事象分析における共変量として年齢を含めることによって年齢の影響を研究し、これによって共変量の研究が可能になる。或る特定の割合の被験体が、スクリーニング時の神経心理学的評価に基づき、軽度の認知機能障害 (MCI) であるとして確定される。本研究は、神経心理学的評価に基づき、認知力が正常であると確定された被験体のみを採用する。

30

【0311】

## 【表 4】

## 参考文献

- 1) ADAPT Research Group: Cognitive Function Over Time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT) Results of a Randomized, Controlled Trial of Naproxen and Celecoxib: Archives of Neurology, Vol 65 (No 7), July 2008
- 2) Stephen R. Rapp; Mark A. Espeland; Sally A. Shumaker et al: Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative Memory Study: 2003;289(20):2663-2672 JAMA 10
- 3) Curtis L. Meinert, John C. S. Breitner: Chronic disease long-term drug prevention trials: Lessons from the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): Alzheimer's & Dementia 4 (2008) S7-S14
- 4) Stephen Salloway, Stephan Correia: Alzheimer disease: Time to improve its diagnosis and treatment: Cleveland Clinic Journal Of Medicine Volume 76, Number 1 January 2009 20
- 5) ADAPT Research Group: Cognitive Function Over Time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT) Results of a Randomized, Controlled Trial of Naproxen and Celecoxib: Archives of Neurology, Vol 65 (No 7), July 2008
- 6) Stephen R. Rapp; Mark A. Espeland; Sally A. Shumaker et al: Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative Memory Study: 2003;289(20):2663-2672 JAMA 30
- 7) Curtis L. Meinert, John C. S. Breitner: Chronic disease long-term drug prevention trials: Lessons from the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): Alzheimer's & Dementia 4 (2008) S7-S14
- 8) Stephen Salloway, Stephan Correia: Alzheimer disease: Time to improve its diagnosis and treatment: Cleveland Clinic Journal Of Medicine Volume 76, Number 1 January 2009 40

## 【 0 3 1 2 】

## 実施例 9

## B O L D 研究

本発明は、以下の例示的な用量設定分析を提供する。

## 【 0 3 1 3 】

本発明は、異なる低用量のピオグリタゾンに応じた薬力学的変化の測定を提供する。関連する薬力学的評価基準は、血中酸素濃度依存性機能的磁気共鳴画像診断 ( B O L D f M R I ) によって測定される、ニューロン活動と結び付いた局所的な血中酸素供給の変化 50

である。

【0314】

神経保護及びミトコンドリア発生は、チアゾリジンジオンの生理学的効果の1つである。一実施形態では、被験体のピオグリタゾン治療が、脳の活動領域の代謝能を増大させることができる。代謝能のこの変化は、BOLD fMRIを用いて観察可能であり得る。

【0315】

BOLD fMRIは、非侵襲性の全脳撮像に広く用いられる技術である。この技法は、ニューロン活動と結び付いた局所的な血中酸素供給の変化を測定するものである。

【0316】

BOLD fMRIは、ニューロン活動の結果として生じる、脳でのオキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンとの比率の相対変化を測定するものである。ニューロンが活動を始めると、それに伴い細胞代謝が増大し、これらの代謝要求を満たすように、ニューロン活動が増大した領域への血流が増大する。この血液動態反応の結果が、オキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンとの局部比率の測定可能な変化である。オキシヘモグロビンは反磁性であり、デオキシヘモグロビンは常磁性であり、この磁性の相違がBOLD fMRIによって検出される。

10

【0317】

BOLDシグナルは、ニューロン活動後の脳血流(CBF)、脳血液量(CBV)及び酸素消費量の脳代謝率(CMRO<sub>2</sub>)の複雑でかつ理解が不完全な変化を反映している。様々な種類のBOLDシグナルを誘起する候補回路要素としては、興奮性ニューロン、混合ニューロン集団、星状膠細胞、及び軸索路又は通過軸索線維が挙げられる(Lee et al., 2010 Nature 465: 788-792、Logothetis 2008 Nature 453: 869-878、Logothetis et al. 2001 Nature 412: 150-1571、Raichle 2010 Cell 14: 180-190に詳細に記載され、それらのそれぞれが引用することによりその全体が本明細書の一部をなすものとする)。

20

【0318】

本研究は、対象となる年齢、例えば62歳~87歳の健全な認知力が正常な高齢の被験体を用いる。BOLD fMRIスキニングを、高解像度の構造的でかつ機能的な脳撮像に最適化されたスキャナ(例えば最新式のGE 3 Teslaスキャナ)を用いて行う。

【0319】

一実施形態では、本研究は複数のコホートを用いる二重盲検研究であり、それぞれのコホートは異なるピオグリタゾン用量の投与を受ける。別の実施形態では、本研究は、同じコホートが複数の異なる薬物用量の投与を受ける連続設計である。ピオグリタゾンへの曝露の結果としてニューロン活動の変化を示すのに用いられる薬力学的マーカーは、BOLDシグナルの変化、特にアルツハイマー病において損なわれるより高次の認知機能と関連する背外側前頭前皮質及び海馬でのBOLDシグナルの変化である。

30

【0320】

それぞれの参加者は、少なくとも3つの時点においてMRIスキニングを受ける：

1. 投与前(それぞれの被験体に関するベースライン又は対照値を得るため)；
2. 薬物の急性曝露の結果を測定するため、1回目の投与を受けた直後(2時間又はC<sub>max</sub>の概算時のいずれか)；及び、
3. 薬物曝露の7日後(ピオグリタゾン血清濃度がそれぞれ定常状態にあり、ミトコンドリア機能に対する薬物の生理学的効果が生じている時点)。

40

【0321】

ピオグリタゾンは7日間、毎日与える。

【0322】

45mgのピオグリタゾン(2型糖尿病の治療用の市販の配合物)が、血清中でおおよそ3mMのC<sub>max</sub>をもたらす(Ghosh et al. 2007 Mol. Pharmacol 71: 1695-1702を参照されたい)。

【0323】

50

検査用量としては以下が挙げられる：

- a) 0.5 mg 用量 - 血清中でおおよそ 33.3 nM 及び脳内でおおよそ 6.7 nM；
- b) 1.5 mg 用量 - 血清中でおおよそ 100 nM 及び脳内でおおよそ 20 nM；
- c) 4.5 mg 用量 - 血清中でおおよそ 300 nM 及び脳内でおおよそ 50 nM；
- d) 9 mg 用量 - 血清中でおおよそ 600 nM 及び脳内でおおよそ 120 nM。

#### 【0324】

磁気共鳴画像診断プロトコルの概要

一般的な参加者スクリーニング手順

参加者に対して、選抜前にスキヤニングを不可能にする鉄金属インプラントのスクリーニングを行う。参加者に対して、スキヤンセッションの2時間前にはカフェイン、タバコ製品及び運動を控え、スキヤンの20時間前には飲酒及び不必要な薬の服用を控えるように指示する。覚醒剤 (stimulant medications) を服用している参加者には、医師の許可がなければ少なくとも24時間はそれらを服用しないよう求める。2つの呼気サンプルは、アルコールレベルを測定するために入手する。尿サンプルは、5つの薬物代謝産物 (精神刺激薬、大麻、アヘン剤及び鎮静剤) に関して検査するために入手する。女性の参加者は尿妊娠検査を行い、参加者がスキヤニングを受けるには陰性でなければならない。

10

#### 【0325】

一般的なスキヤニングプロトコル

被験体には、MRIセッションに参加する被験体の快適度を評価するためにMRIシミュレータに入る機会が与えられる。次いで参加者は、心拍数 (フォトプレチスモグラフィ) 及び血圧をモニタリングする機器を装着し、スキヤナに入れられる。頭の動きを、枕とテープとの組合せを用いて最小限に抑える。ローカライズスキヤン取得後のプロトコルを以下の固定順序で提示する。総スキヤン時間はおおよそ60分間である。

20

#### 【0326】

構造的MRI . 全体の及び局所的な灰白質及び白質、並びにCSFの評価基準は、高解像度MRIを用いて回収する。

#### 【0327】

技術的詳細：等尺ボクセル (isometric voxels) が1mmのT1強調画像を、ファストスポイルドグラジエントリコール (fast spoiled gradient-recall) (FSPGR) によるアレイ空間感度符号化技法 (Array Spatial Sensitivity Encoding Techniques) (ASSET) を用いて取得する。画像パラメータは、白質と灰白質とCSFとの間のコントラストに合わせて最適化する (TR / TE / フリップ角 = 7.484 ms / 2.984 ms / 12度、256 mm FOV、1 mm スライス、166のスライス、256 × 256 マトリックス、1 Nex)。

30

#### 【0328】

灌流MRI . 全体の及び局所的な安静時脳血流の評価基準は、パルス式動脈スピン標識化 (Pulsed Arterial Spin Labeling) (PASL) を用いて回収する。

#### 【0329】

技術的詳細：標識化を用いた及び標識化を用いないインターリーブ画像を、勾配エコープラナー撮像 (EPI) シークエンスを用いて取得する。取得パラメータは以下のものからなる：視野 (FOV) = 22 cm、マトリックス = 64 × 64、繰り返し時間 (TR) = 3秒、エコー時間 (TE) = 17ミリ秒、標識時間 = 1.6秒、遅延時間 = .8秒、フリップ角 = 90度。安静時灌流スキヤニングプロトコルにはおおよそ6分間を要し、その間被験体に対して、横臥し、心を空っぽにし、眼を開けて、起きているように指示する。14のスライス (2 mm 間隔で8 mm 厚) に対応するデータを、下から上へと順々に連続して取得する。

40

#### 【0330】

機能的MRI (fMRI) . アーカイバル作業 / エピソード記憶刺激パラダイムを行い、血中酸素濃度依存性 (BOLD) fMRI を用いて、神経活動のパターン、特にアルツハイマー病において損なわれるより高次の認知機能と関連する、背外側前頭前皮質及び海

50

馬での神経活動のパターンを測定する。

【0331】

技術的詳細：一連の34のインターリーブ軸機能的スライスは、磁化率アーチファクトを低減するのに逆らせんパルス (inverse-spiral pulse) シークエンスを用いて、全脳範囲 (coverage) ( $TR/TE/\text{フリップ} = 2000/31/60$ ;  $FOV = 240\text{ mm}$ ;  $3.75 \times 3.75 \times 3.8\text{ mm}$  ボクセル; スライス間スキップ = 0) で取得する。高解像度三次元スピネコプラナー構造の画像は、正規化及び被験体の平均化のために、68のアキシャルスライスで取得する ( $TR/TE/\text{フリップ} = 12.2/5.3/20$ 、ボクセルサイズ =  $1 \times 1 \times 1.9\text{ mm}$ 、 $FOV = 240\text{ mm}$ 、スライス間スキップ = 0)。

10

【0332】

fMRI 刺激パラダイム作業記憶；詳細に関しては、Mattay et al., PNAS 2003を参照されたい。エピソード記憶；詳細に関しては、Bookheimer et al. New England Journal of Medicine 2000を参照されたい。

【0333】

実施例 10

ラット BOLD 研究

低用量ピオグリタゾンが血液脳関門を通過し、脳生理学的な変化を誘導する。

【0334】

低用量のピオグリタゾン HCl が、脳において機能的な又は分子的な変化を誘発するのに十分な濃度で血液脳関門を通過するか否かを決定した。BOLD fMRI を用いて、全脳にわたる安静状態の機能的連結性の薬物関連の変化を測定した。

20

【0335】

成体の雄ウィスターラット ( $275 \pm 25\text{ g}$ ) を別々に収容し、12時間の明期、12時間の暗期のスケジュールで維持した。食餌及び水は自由に与えた。動物は、実験動物の管理及び使用の指針 (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) (National Institutes of Health Publications No. 85-23, Revised 1985) に公開されたガイドラインに準拠して管理した。動物の体重を、-3日目のおよそ24時間前、研究の3日目及び6日目に測定した。

【0336】

ピオグリタゾン HCl (PIO) を  $0.5\text{ mol/L}$  のクエン酸 (CA) に溶解し、 $0.32\text{ mg/10 mL/kg}$  の濃度でストック溶液を得た。他の投与量は、 $0.5\text{ mol/L}$  の CA でストック溶液を適当に希釈し、 $10\text{ mL/kg}$  の用量体積を得ることにより調製した。対照ラットは、 $10\text{ mL/kg}$  のビヒクルの投与を受けた。用量濃度は、供給された状態で (すなわち HCl 塩として) 被験体 (test article) の体重ベースであり、用量は動物の直近の体重に合わせて調整した。PIO の溶液による1日の投与は、毎日ほぼ同じ時間の経口強制飼養によるものとした。投与を容易にするために、動物を直前にイソフルランで軽度麻酔にかけた。

30

【0337】

撮像研究に用いられる全ての動物を、先に記載されるように、少なくとも7日間、15~90分間、MRI 保持装置に入れることによって、MRI 保持装置に馴化させた (Zhang et al. 2010 J Neurosci Methods 189: 186-196、Liang et al. 2011 J Neurosci 31: 3776-3783)。

40

【0338】

馴化期間の後、動物を平均体重に合わせて適合させた7つの処理群のうちの1群に割り当てた (第1表を参照されたい)。投与は1日1回、毎日ほぼ同じ時間に行った。全ての動物を、ベースライン (研究-3日目) でビヒクル投与のおよそ2.5~3時間後に撮像した。投与は3日後に開始した (研究1日目)。この日に、全ての動物にそれらの群の割り当てに応じてビヒクル (CA) 又は PIO を投与した。研究2日目に、1つのビヒクル群と  $0.08\text{ mg/kg/日}$  の PIO で治療した1つの群 (急性群) とを、投与のおよそ

50

2.5～3時間後に撮像した。全ての群で、投与は全体で7日間継続した。研究7日目に、全てのラットを、最後の投与のおよそ2.5～3時間後に撮像した。

【0339】

【表5】

第1表. 治療群、P I O 1日用量及び撮像時点

| 治療群 | 1日用量 (mg / kg) (N = 5 / 群) | 撮像時点            |       |       |
|-----|----------------------------|-----------------|-------|-------|
|     |                            | 研究-3日目 (ベースライン) | 研究2日目 | 研究7日目 |
| 急性  | 0, 0.08                    | √               | √     | √     |
| 亜慢性 | 0, 0.04, 0.08, 0.16, 0.32  | √               | 撮像なし  | √     |

10

【0340】

ヒトにおける対応する投与量に対する外挿は、それぞれに対する相対AUCに合わせて調整しながら行った。ヒトでは、7.5mg用量は、 $2.8 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ のAUCと関連する。ラットでは、 $0.50 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ の用量のP I O H C Iは、 $7.11 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ のAUCと関連する。これらの計算の結果は第2表に与えられる。

【0341】

【表6】

第2表. 外挿した曝露に基づくラット及びヒトの対応用量

| パラメータ  | ヒト用量 (mg 全体 / 日) |      |      |      |
|--|------------------|------|------|------|
|  | 1.5              | 3    | 6    | 12   |
| ラット用量 (mg / kg / 日)                                | 0.04             | 0.08 | 0.16 | 0.32 |
| 標的AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ) | 0.57             | 1.14 | 2.28 | 4.55 |

20

【0342】

撮像自体を投与のおよそ2.5～3時間後に行うように、撮像に関係する動物準備行動を開始した。動物は、先に記載されるようにイソフルラン麻酔下において拘束具で位置決め準備をした (Zhang et al. 2010 (同上))。この手順はおよそ10～15分間かけ、それまでに動物を通常完全に覚醒させた。撮像は覚醒動物において実施した。

30

【0343】

全てのMR実験を、Biospec Brukerコンソール (Bruker, Germany) に適合させ、 $20 \text{ G} / \text{cm}$ の磁場勾配を備える $4.7 \text{ T} / 40 \text{ cm}$ の水平磁石 (Oxford, UK) を用いて実施した。水プロトンスピンを励起するボリュームコイル (volume coil) とMR Iシグナルを受け取る表面コイルとからなる二重1H無線周波数 (RF) コイル構造 (Insight NeuroImaging Systems, Worcester, MA) を使用した。ボリュームコイル及び表面コイルは、相互コイル結合を避けるために、能動的に同調及び非同調させた。この二重コイル構造は、より小さなレセプションコイルにより与えられるより高いシグナル対ノイズ比 (SNR) の利益を保ちながら、ラット脳においてRF伝送に十分なRF磁場均一性を可能にした。

40

【0344】

初めに解剖学的画像を、繰り返し時間 (TR) =  $2125 \text{ ms}$ 、RAREファクター = 8、有効エコー時間 (TE) =  $50 \text{ ms}$ 、マトリックスサイズ =  $256 \times 256$ 、視野 (FOV) =  $3.2 \times 3.2 \text{ cm}^2$ 、スライス数 = 18、スライス厚 =  $1 \text{ mm}$ 、 $n = 8$  というパラメータでマルチスライスファストスピンエコーシーケンス (RARE) を用いて取得した。解剖学的画像の形状に基づき、全脳をカバーするマルチスライス勾配エコー画

50

像を、 $TR = 1\text{ s}$ 、フリップ角 =  $60^\circ$ 、 $TE = 30\text{ ms}$ 、マトリックスサイズ =  $64 \times 64$ 、 $FOV = 3.2 \times 3.2\text{ cm}^2$ 、スライス数 = 18、スライス厚 =  $1\text{ mm}$ というパラメータでエコープラナー撮像 (EPI) を用いて取得した。ラットは、画像取得の間は安静時にした。それぞれのランに対して200ボリュームを取得し、それぞれのラットに対して9つのランを得た。

#### 【0345】

全fMRIデータの分析を、医用画像可視化/分析 (Medical Image Visualization and Analysis) (MIVA)、統計的パラメトリックマッピング (SPM8) ソフトウェア (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) 及び Matlab (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) を用いて実施した。データを最初にモーション補正した ( $0.25\text{ mm}$ の閾値)。データの更なる前処理は、(a) スライススキャン時間補正、(b) 動き及び血管作用によるシグナルの僅かな変動を説明するための3Dガウシアンフィルタ ( $1\text{ mm FWHM}$ ) を用いた空間平滑化、並びに (c) ラン間のスキナドリフトに合わせて調整するためのボクセルサイズの線形トレンド除去及び周波数の高域フィルタリング (時間的経過に対して3サイクル) を含むものであった。次いで、それぞれの動物の構造的データ及び機能的データを、機能的データの群分析を容易にするために、MIVAに組み込まれた標準的な定位空間に変換した。

10

#### 【0346】

相関的な機能的連結性分析を用いて、安静状態の機能的連結性を分析した。初めに、それぞれの動物をアラインし、解剖学的画像に基づき完全にセグメント化したラット脳アトラスへと重ね合わせた (co-registered)。重ね合わせ手順によって、画像空間におけるそれぞれのシード関心領域 (ROI) の座標が得られる。重ね合わせ及びアラインメント後に、シードROIにおける個々のボクセルに関するfMRI時間的経過が、それらの対応する座標に従って得られた。それぞれのシード領域に関する時間的経過は、シードROI内の全てのピクセルからの時間的経過を局部的に平均化することにより作製した。全てのROI時間的経過は、 $0.002\text{ Hz} \sim 0.08\text{ Hz}$  バンドパスフィルタであった。フィルタリング後、ROI時間的経過間のピアソン相互相関 (CC) 係数を計算し、機能的連結性の強度を定量化するのに使用した。

20

#### 【0347】

全脳にわたる機能的連結性に対するPIOの効果の評価するために、全ラット脳を57個のROIに分割した。それぞれのROI対の間の機能的連結性の強度を、2つのROI時間的経過間の相互相関係数を用いて評価した。総計で  $57 \times 56 / 2 = 1596$  の機能的連結性をそれぞれのrsfMRIランで評価した。この手順をそれぞれのfMRIセッションの9つのラン全てで繰り返し、次いで対応する連結の連結性強度を、9つのランで平均化した。結果として、1596個の連結の連結性強度をそれぞれのrsfMRIスキャンセッションで得た。

30

#### 【0348】

次いで、それぞれの連結 (すなわちそれぞれのROI対間の連結) に関して、撮像日、投与量及び相互作用という因子による反復測定ANOVAを計算した。統計的有意水準は、 $P < 0.005$  (非補正) に設定した。

40

#### 【0349】

個々の神経回路に対するPIOの効果の評価するために、シードベースの相関分析を用いた (Zhang et al. 2010 (同上))。海馬のCA1をシードROIとして選択した。シードROIと機能的に結び付いた脳領域の空間パターンを、ボクセルごとに計算した。初めに、シードROIの局部的に平均化した時間的経過を参照として得た。次いで、それぞれのボクセルの時間的経過と参照時間的経過との相互相関係数を計算した。相関係数は、このボクセルとシードとの間の機能的連結性強度を表すものであった。シードROIに関する連結性地図を、それぞれのfMRIランに関して作製し、次いで9つのランにわたる地図を平均化して、それぞれのスキャンセッションに関する連結性地図を作製した。最後に、合成連結性地図を、プロトコルの同じ日に撮像した同じ群のラットにわたる連結性地

50



図を平均化することによって作製した (Zhang et al. 2010 (同上))。

【0350】

図1はfMRIデータの例を示すものであり、最も低用量の経口投与した即時放出型のピオグリタゾンであっても脳の深部の皮質下構造の中心領域において代謝の変化を生じることを実証している。これは、細胞内ミトコンドリア効果と一致するものである。

【0351】

結論

1. ビヒクル対照に比べて、0.04 mg/kg/日という低い用量でのPIO治療がラットの複数の脳領域において変化を誘導するという形跡がある。この結果は、経口投与した低用量PIOが血液脳関門を通過することを示している。

2. 0.08 mg/kg/日という低い用量のPIOは、治療開始後の最も早い検査時点である24時間という早い段階で機能的変化を誘導した。

【0352】

図1から分かるように、これらのデータの外観に基づき、0.32 mg/kg/日の投与量でシグナルが減衰すると考えられる。より低い投与量に比べてこの投与量で実際に効果の減衰が起こっているか否かを確認するために、更なる検査を行うが、これは動物被験体間の固有の生物学的変動性を単純に反映するものではない。

【0353】

実施例11

例示的なリスク決定

TOMM40 rs1054523 (523) 遺伝子型、年齢、及び場合によってはAPOE遺伝子型に基づき、今後5年でアルツハイマー型(海馬型とも呼ばれる)の認知機能障害を発症するリスクが高い、認知力が正常な被験体を特定するために、Duke Bryan ADRC Memory Health and Aging 研究による438人の予め経過観察した個体コホートの発生年齢データを研究した。

【0354】

第3表は、523遺伝子型及びAPOE遺伝子型及び年齢に基づく例示的なリスク分類を要約したものである。VL/VL、APOE 3/3被験体のサブセットがアルツハイマー病の発生により51歳~59歳で死亡すると考えられることに留意されたい。これらの被験体は、62歳を超える認知力が正常なVL/VL保因者の低リスクサブセットのみを表している第3表では検討されていない。より若齢の「高リスク」VL/VL APOE 3/3被験体を含む拡張型リスク分類も企図される。

【0355】

【表7】

第3表. 62歳~83歳の523遺伝子型に関して高リスクを確定する例示的な年齢閾値

| 523遺伝子型又はAPOE遺伝子型 | 高リスクを確定する年齢 |
|-------------------|-------------|
| 523 L、L           | 全て高リスク      |
| 523 L、VL          | 全て高リスク      |
| 523 S、L           | 74          |
| 523 S、S           | 77          |
| 523 S、VL          | 76          |
| 523 VL、VL         | 全て低リスク      |
| APOE ε2/ε2        | 全て低リスク      |
| APOE ε2/ε3        | 全て低リスク      |
| APOE ε2/ε4        | 全て低リスク      |

【0356】

これらの割り当ての使用例は単純なものである。第3表を用いて、以下のように個体の高リスク群又は低リスク群への割り当てを行う(民族性に関係するものではない)：

1) 523遺伝子型が(L、L)又は(L、VL)である個体を高リスク群に割り当て

、

10

20

30

40

50

2) 5 2 3 遺伝子型が ( V L 、 V L ) ( 6 2 歳超 ) 又は A P O E 遺伝子型が ( 2 / 2 ) 又は ( 2 / 3 ) の個体を低リスク群に割り当て、

3) 5 2 3 遺伝子型が ( S 、 S ) 、 ( S 、 V L ) 又は ( S 、 L ) である個体に関しては、個体の現在の年齢を、リスク割り当てを行った表 2 の年齢と比較する。

【 0 3 5 7 】

それぞれの 5 2 3 遺伝子型に関して、認知機能障害に対応する発生年齢曲線を調べ、曲線の傾きが 5 年の枠内での認知機能障害を発症するリスクが高いことを示す年齢を特定する。急な曲線部分は、比較的平坦な漸近線の後に続くものであり、認知機能障害の個体の割合の急増が観察される特徴的な時点 ( 年齢 ) を含む ( 図 2 及び図 3 を参照されたい ) 。

【 0 3 5 8 】

図 3 は、( S 、 L ) の 5 2 3 遺伝子型に関して、高リスク分類と低リスク分類とを識別するのに用いられる年齢の決定を示すものである。急な曲線部分は、この遺伝子型を有する個体の 9 0 % レベルが認知機能障害を呈しないことに関連する年齢に相当する約 7 4 歳から開始すると特定することができる。そのため 7 4 歳以上の個体は、本研究では高リスク群に割り当てることができ、7 4 歳未満の個体は低リスク群に割り当てられる。残りの 5 2 3 遺伝子型に関する認知機能障害の例示的な発生年齢曲線は、図 4 ~ 図 9 で与えられ、これらは上記の第 2 表での割り当てに反映される。

【 0 3 5 9 】

本明細書で提示されるグラフは、傾きの変化が起こる特定の年齢を表すものと解釈され、これらのグラフは、この方法の一般的教示から逸脱することなく、年齢指定を修正及び / 又は最適化するために更なるデータが回収されれば、更新することができることが理解されたい。

【 0 3 6 0 】

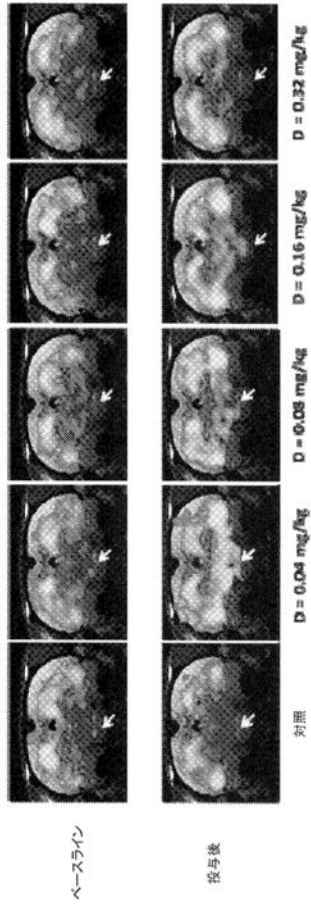
本明細書で引用される特許、特許文献、論文、要旨及び他の刊行物の開示は、それぞれが個々に援用されるように、引用することによりその全体が本明細書の一部をなすものとする。矛盾が生じる場合には、定義を含めて本明細書に従うものとする。本発明に対する様々な修正及び変更は、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく当業者にとって明らかになるであろう。説明的な実施形態及び実施例は、例示としてのみ与えられ、本発明の範囲を限定する意図はない。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

10

20

30

【 図 1 】



【 図 2 】

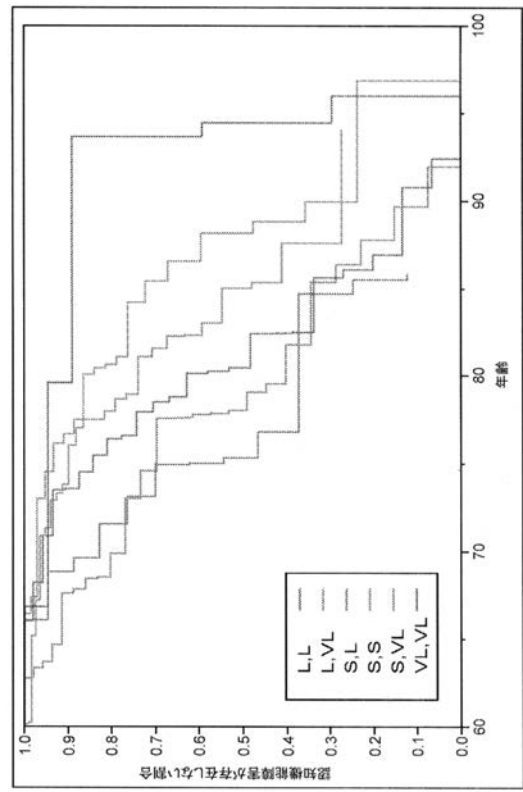


FIG. 2

【 図 3 】

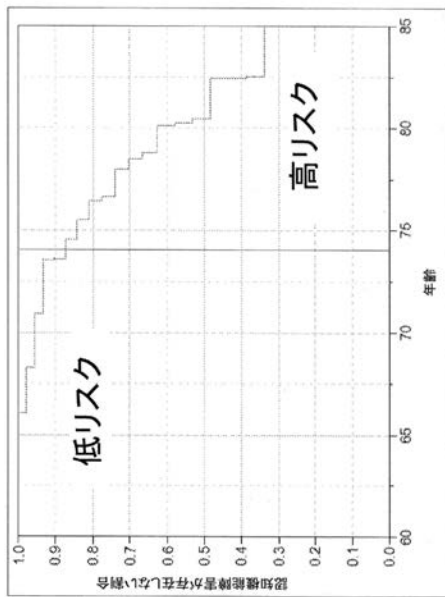


FIG. 3

【 図 4 】

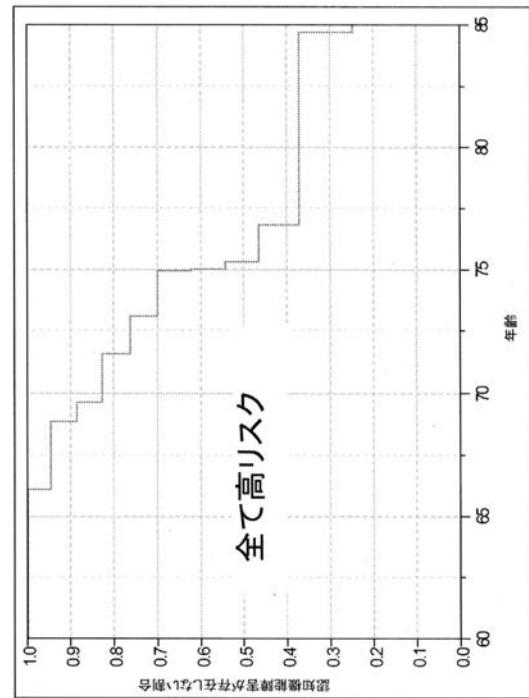


FIG. 4

【 図 5 】

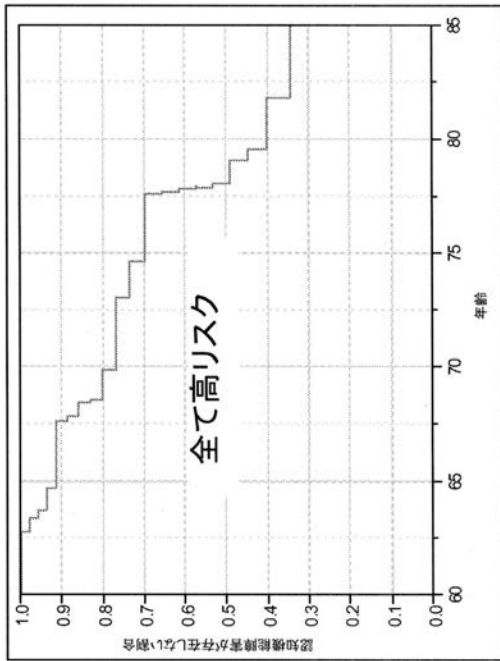


FIG. 5

【 図 6 】

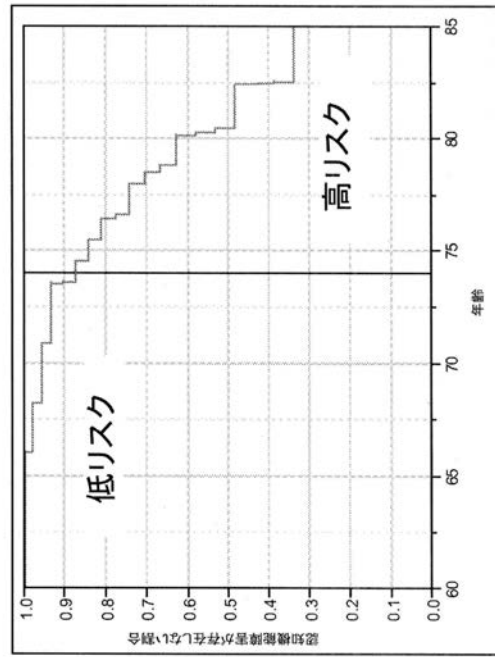


FIG. 6

【 図 7 】

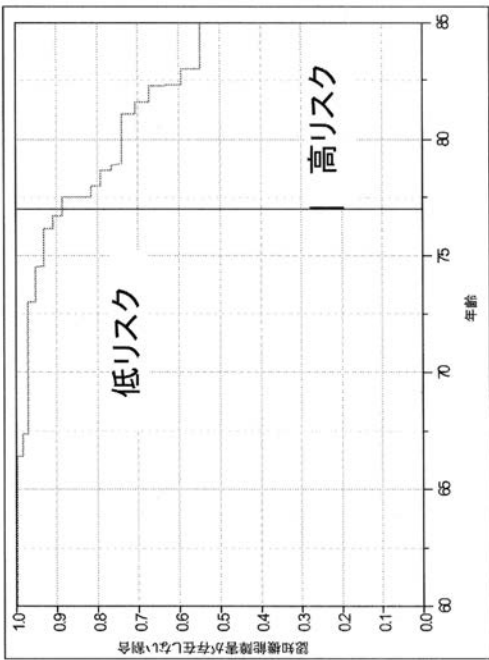


FIG. 7

【 図 8 】

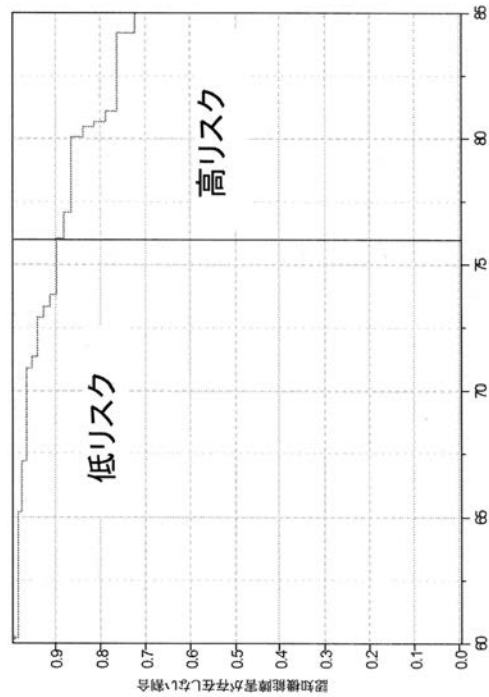


FIG. 8

【 図 9 】

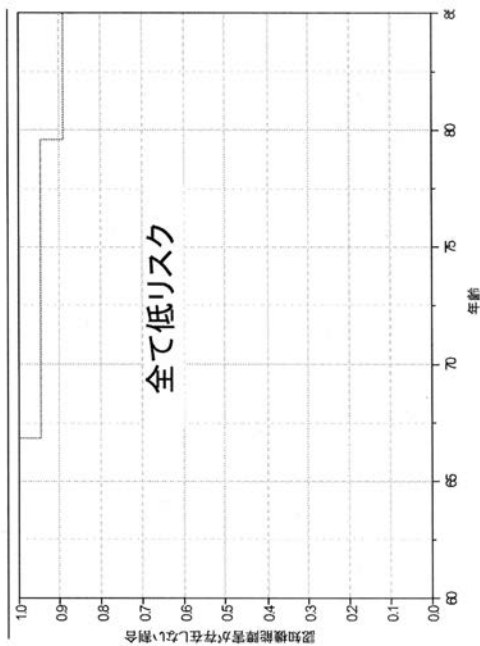


FIG. 9

## 【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和2年9月2日 (2020.9.2)

## 【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

アルツハイマー型の認知機能障害の治療における使用のための低用量ピオグリタゾンを含む組成物。

【 請求項 2 】

前記治療がアルツハイマー型の認知機能障害の発生の遅延を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【 請求項 3 】

前記遅延がエピソード記憶機能障害の発生の遅延を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【 請求項 4 】

前記治療が今後 5 年～7 年以内にアルツハイマー型の認知機能障害を発症するリスクが増大しているヒト被験体においてアルツハイマー型の認知機能障害の発生を遅延させることを含み、該リスクは該被験体の年齢及び rs 10524523 遺伝子型に基づくものである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【 請求項 5 】

前記遺伝子型の対立遺伝子が、

( a ) 短鎖 ( S、19 個未満の T 残基 )、

( b ) 長鎖 ( L、19 個～29 個の残基 )、又は、

(c) 超長鎖 (VL、30 個以上の残基)

を含み、

- (1) 62 歳超で、かつ L、L 又は L、VL 遺伝子型が投与を示し、
- (2) 62 歳超で、かつ VL、VL 遺伝子型が投与を示さず、
- (3) 74 歳超で、かつ S、L 遺伝子型が投与を示し、
- (4) 76 歳超で、かつ S、VL 遺伝子型が投与を示し、
- (5) 77 歳超で、かつ S、S 遺伝子型が投与を示す、

請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記低用量ピオグリタゾンが単位剤形で投与され、前記単位剤形が 0.5 mg ~ 9 mg のピオグリタゾンを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記低用量ピオグリタゾンが単位剤形で投与され、前記単位剤形が 0.5 mg ~ 6 mg のピオグリタゾンを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、錠剤、カプセル剤、タブレット、液体、半固体、または固体である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ピオグリタゾンが約 0.15  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ~ 約 3.6  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  の AUC を与える投与量で投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、1 日 1 回の投与のためのものである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## フロントページの続き

|                |             |                  |         |            |
|----------------|-------------|------------------|---------|------------|
| (51)Int.Cl.    |             | F I              |         | テーマコード(参考) |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/06</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K | 9/06       |
| C 1 2 Q        | 1/6827      | (2018.01)        | C 1 2 Q | 1/6827 Z   |

(74)代理人 100096769

弁理士 有原 幸一

(72)発明者 ローゼス アレン ディー .

アメリカ合衆国 2 7 5 1 7 ノースカロライナ州 チャペルヒル ビケット 5 3 5 2 5

(72)発明者 タネージャ ラジニーシ

アメリカ合衆国 6 0 0 4 8 イリノイ州 リバティーヴィルペンブルック ロード 8 2 1

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA13 QA17 QA19 QQ02 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR32  
 QR35 QR55 QR62 QR72 QR77 QS32 QS34 QX01  
 4C076 AA06 AA11 AA36 AA53 BB01 CC01 DD28 DD29 DD38 DD43  
 DD67 EE23 EE32  
 4C086 AA01 AA02 BC82 GA08 GA10 MA01 MA04 MA16 MA27 MA34  
 MA35 MA37 NA14 ZA15 ZA16