

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7671778号
(P7671778)

(45)発行日 令和7年5月2日(2025.5.2)

(24)登録日 令和7年4月23日(2025.4.23)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 35/742 (2015.01)	A 6 1 K 35/742
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 K 35/745 (2015.01)	A 6 1 K 35/745
A 6 1 K 35/747 (2015.01)	A 6 1 K 35/747
A 6 1 K 35/744 (2015.01)	A 6 1 K 35/744

請求項の数 4 (全20頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-561998(P2022-561998)	(73)特許権者	517276893 首都医科大学附属北京友谊医院 BEIJING FRIENDSHIP HOSPITAL, CAPITAL M EDICAL UNIVERSITY 中国北京市西城区永安路95号 No. 95 Yong'an Road, X icheng District Bei jing 100050 (CN)
(86)(22)出願日	令和3年4月10日(2021.4.10)	(74)代理人	100146374 弁理士 有馬 百子
(65)公表番号	特表2023-520807(P2023-520807 A)	(72)発明者	脱 厚珍 中国北京市西城区永安路95号
(43)公表日	令和5年5月19日(2023.5.19)	(72)発明者	杜 藝 とん 中国北京市西城区永安路95号
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/086312		
(87)国際公開番号	WO2021/204279		
(87)国際公開日	令和3年10月14日(2021.10.14)		
審査請求日	令和5年9月1日(2023.9.1)		
(31)優先権主張番号	202010281549.8		
(32)優先日	令和2年4月10日(2020.4.10)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 レム睡眠行動障害を治療するプロバイオティクス組成物、製剤及び用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

プロバイオティクス組成物の、パーキンソン病のレム睡眠行動障害を治療するための薬物の製造における使用であって、

前記パーキンソン病のレム睡眠行動障害を治療するための薬物は、パーキンソン病患者の運動症状を改善し、

前記プロバイオティクス組成物は、バチルス・リケニフォルミス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルス、フェカリス菌及び許容可能な賦形剤から製造され、

前記バチルス・リケニフォルミスの生菌数が 1.0×10^8 CFU/g 以上で、
前記ビフィドバクテリウム・ロンガムの生菌数が 4.0×10^8 CFU/g 以上で、
前記ラクトバチルス・アシドフィルスの生菌数が 1.0×10^8 CFU/g 以上で、
前記フェカリス菌の生菌数が 0.5×10^8 CFU/g 以上である、
ことを特徴とする使用。

10

【請求項2】

前記賦形剤は、プリゲル化でん粉及びラクトースである、
ことを特徴とする請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記プリゲル化でん粉と前記ラクトースの質量比は、1:1である、
ことを特徴とする請求項2に記載の使用。

20

【請求項 4】

パーキンソン病の通常治療に加えて、前記プロバイオティクス組成物を投与する、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれキ 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロバイオティクス組成物に関し、特にレム睡眠行動障害を治療するプロバイオティクス組成物及び該プロバイオティクス組成物を用いて調製して得た製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

レム睡眠行動障害 (RBD) とは、患者がレム睡眠期に入った時に起こる睡眠障害の 1 種で、筋肉が完全にリラックスできなかつたため、夢に伴う叫び声、話しまたは身体の動き等が現れることである。最も一般的な行動は、ベッドの上で腕を振って殴ったり、蹴ったり、話したり、叫んだり、起きることであり、歯を研いだり、笑ったり、歌を歌ったり、電話を掛けたり、ベッドから転げ落ちたり等のことである。これらの患者は、一般的に薬物を用いて治療する必要がある。現在、有効な治療薬には、クロナゼパム及びメラトニン等の薬物があるが、クロナゼパムを長期的に使用すると、患者の認知能力が低下する可能性があり、さらに依存性や薬剤耐性が生じやすく、副作用も大きい。

【0003】

特発性 RBD (idiopathic RBD) 患者は、数年後にパーキンソン病 (PD)、レビー小体型認知症及び多系統萎縮症等の神経系変性疾患に発展する可能性がある。RBD は、パーキンソン病の一般的な非運動症状で、パーキンソン病患者の約半数以上に見られる。現在、パーキンソン病の治療薬には、主に次のような種類がある。ニューロンシナプス隙間ドーパミン伝達物質レベルの改善を主とする、レボドパ製剤、ドーパミン受容体アゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤及び COMT 阻害剤等が挙げられ、アセチルコリン作用または NMDA 等の他の伝達物質の作用を調整する、ベンゼキソール塩酸塩、アマンタジン等がある。これらの薬物は運動症状を抑えるだけで、病症の進行を遅延することができない。また、病状の進行と長期にわたる薬物治療によって、患者の薬の量と種類は次第に増えていくが、治療効果は減退し、「運動波動」、「異動症」、「スイッチ現象」等の運動合併症が現れる。また、パーキンソン病の治療薬は、パーキンソン病の運動症状を改善する効果があるが、RBD 症状が同時に改善されるわけではなく、RBD の発作頻度を悪化させる薬もある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明が解決しようとする主な技術問題は、レム睡眠行動障害を治療するプロバイオティクス組成物を提供することである。

【0005】

本発明が解決しようとする他の技術問題は、上記のプロバイオティクス組成物を用いて調製して得たプロバイオティクス製剤を提供することである。

【0006】

本発明が解決しようとするもう 1 つの技術問題は、上記のプロバイオティクス組成物及び製剤の新しい用途を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

上記目的を実現するために、本発明は以下の技術的解決策を採用する。

本発明の実施例の第 1 の態様により、バチルス・リケニフォルミス、ピフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルス、フェカリス菌及び当技術分野で許容可能な賦形剤から製造される、レム睡眠行動障害を治療するプロバイオティクス組成物が提供される。

10

20

30

40

50

【0008】

ここで好ましくは、前記プロバイオティクス組成物において、バチルス・リケニフォルミスの生菌数が 1.0×10^8 CFU/g以上で、ビフィドバクテリウム・ロンガムの生菌数が 4.0×10^8 CFU/g以上で、ラクトバチルス・アシドフィルスの生菌数が 1.0×10^8 CFU/g以上で、フェカリス菌の生菌数が 0.5×10^8 CFU/g以上である。

【0009】

上記の好ましい範囲は、前記プロバイオティクス組成物において、バチルス・リケニフォルミスの生菌数が 1×10^7 CFU/g以上で、ビフィドバクテリウム・ロンガムの生菌数が 1×10^7 CFU/g以上で、ラクトバチルス・アシドフィルスの生菌数が 1×10^7 CFU/g以上で、フェカリス菌の生菌数が 1×10^7 CFU/g以上の範囲に拡張することも可能であり、発明者は、この範囲内のプロバイオティクス製剤を用いて臨床試験を行うことにより、本発明の技術効果を達成することもできる。

10

【0010】

ここで好ましくは、前記プロバイオティクス組成物の生菌数を、さらに以下の範囲内に制御することができるが、下記の範囲に限定されず、各菌株間に良好な相乗効果が得る可能性もある。前記バチルス・リケニフォルミスの生菌数は $1.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{10}$ CFU/gであり、前記ビフィドバクテリウム・ロンガムの生菌数は $4.0 \times 10^8 \sim 4.0 \times 10^{10}$ CFU/gであり、前記ラクトバチルス・アシドフィルスの生菌数は $1.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{10}$ CFU/gであり、前記フェカリス菌の生菌数は $0.5 \times 10^8 \sim 0.5 \times 10^{10}$ CFU/gである。

20

【0011】

上記のプロバイオティクス組成物は臨床試験により、特発性RBD患者及びパーキンソン病患者のRBD症状に対して良好な治療効果があり、しかも治療効果の安定性がよく持続性が強く、同時に、パーキンソン病患者の運動症状に対しても良好な改善作用があり、パーキンソン病患者の治療において、重要な保護作用を発揮でき、患者のレボドパの投与量を効果的に減らせることを確認した。

【0012】

本発明の実施例の第2の態様により、上記のプロバイオティクス組成物及び当技術分野で許容可能な賦形剤を用いて製造した、レム睡眠行動障害を治療するプロバイオティクス製剤が提供される。前記賦形剤は、異なるプロバイオティクス剤形を製造して得るために用いられ、前記当技術分野で許容可能な賦形剤には、溶剤、乳化剤、崩壊剤、溶解補助剤、酸化防止剤、pH調整剤、浸透圧調整剤、抗菌剤、希釈剤、湿潤剤、接着剤及び成膜剤等が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0013】

本発明の実施例の第3の態様により、以下のステップを含むレム睡眠行動障害を治療するプロバイオティクス製剤の調製方法を提供する。

【0014】

ステップ(1)：上記のバチルス・リケニフォルミス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルス及びフェカリス菌の乾燥菌粉をそれぞれ調製して、各菌粉を調製する。

40

【0015】

ステップ(2)：ステップ(1)で得られた各乾燥菌粉を当技術分野で許容可能な賦形剤と混合し、最終剤形を製造する。

【0016】

ここで、上記ステップ(2)に記載の賦形剤は、調製される剤形に応じて、でん粉、デキストリン、ラクトース、微結晶性セルロースまたは無機塩類等の選択可能な固体製剤を選択することができる。湿潤剤及び接着剤は、でん粉ペースト及びゴム接着剤等を選択することができる。崩壊剤は、乾燥でん粉、カルボキシメチルでん粉ナトリウム及びエフェージェンシー崩壊剤等を選択することができ、フィルムコーティングは、腸溶剤等を選択

50

することができる。

【0017】

上記のプロバイオティクス組成物は、レム睡眠行動障害のプロバイオティクス製剤の調製に用いられる。

【0018】

上記のプロバイオティクス製剤は、レム睡眠行動障害を治療するための薬物、健康食品サプリメント及び/または食品の調製に用いられる。

【0019】

上記の方法で調製されたプロバイオティクス製剤は、レム睡眠行動障害を治療するための薬物、健康食品及び/または食品の調製に用いられる。

10

【0020】

本発明の実施例の第4の態様により、レム睡眠行動障害を治療するための食品組成物またはサプリメントが提供される。

【0021】

前記プロバイオティクス組成物は、パチルス・リケニフォルミス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトパチルス・アシドフィルス、フェカリス菌及び薬剤学的に許容可能な賦形剤から製造される。

【0022】

前記プロバイオティクス組成物において、パチルス・リケニフォルミスの生菌数は 1×10^7 CFU/g 以上である。

20

【0023】

前記プロバイオティクス組成物において、ビフィドバクテリウム・ロンガムの生菌数は 1×10^7 CFU/g 以上である。

【0024】

前記プロバイオティクス組成物において、ラクトパチルス・アシドフィルスの生菌数は 1×10^7 CFU/g 以上である。

【0025】

前記プロバイオティクス組成物において、フェカリス菌の生菌数は 1×10^7 CFU/g 以上である。

【0026】

上記の食品組成物またはサプリメントは、パーキンソン病のレム睡眠行動障害を治療するための健康食品サプリメント及び/または食品の調製に用いられる。

30

【0027】

上記食品の種類には、ビスケット、乳製品、代替食品、肉製品、ソース、アイスクリーム、発酵商品、ジュース、米酒、菓子類、缶詰食品、漬物、調味料、大豆製品、チョコレート、餡、お茶製品及び膨化食品などが含まれるが、これらに限定されない。前記食品は、食品添加物であってもよい。

【0028】

上記の健康食品サプリメントの種類には、薬酒、カプセル、錠剤、水溶粒剤 (Soluble Granules)、お茶製品、経口服液、顆粒剤、発酵製品、蜜膏類、露剤、散剤、代替食品等が含まれるが、これらに限定されない。前記健康食品は、健康食品添加物をさらに含むことができる。

40

【0029】

本発明に用いられる、パチルス・リケニフォルミス (BL)、ビフィドバクテリウム・ロンガム (BL)、ラクトパチルス・アシドフィルス (LA) 及びフェカリス菌 (EF) はいずれも当業者に公知の菌種である。本発明の前記菌種の凍結乾燥粉は市販で購入することができ、前記凍結乾燥粉は、本発明の前記生菌要件を満たし、当技術分野の公知方法に従って調合、混合及び分注すればよい。また、公知の薬品、健康食品及び食品調製方法に基づいて、プロバイオティクス組成物と許容可能な賦形剤を組み合わせ、粉剤、顆粒剤、錠剤及びカプセル剤等の異なる需要品を調製することができる。本発明に用いられる

50

プロバイオティクス生菌も当技術分野で公知の培養方法により培養して得ることができ、プロバイオティクスの調製方法及び調合・賦形方法は、本発明に開示されている内容に限定されず、いかなる公知の通常の方法も本発明の実現に用いることができる。

【0030】

上記の培養方法は、液体発酵法、固体発酵法及び半固体発酵法を含むが、これらに限定されない。

【0031】

上記の液体発酵法の種類には、バッチ発酵、連続発酵及び補材バッチ発酵が含まれるが、これらに限定されない。前記液体発酵法に使用される培地には、LB培地、AAM-AS液体培地、MRS培地、PTYG培地、PY培地、YPD培地及びBSM培地、及びその改良、変形、最適化されたタイプが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0032】

上記の固体発酵法の種類には、自然リッチ固態発酵、微生物混合固態強化発酵、微生物混合固態限定発酵及び単菌固態純種発酵が含まれるが、これらに限定されない。前記固体発酵法に使用される培地には、LB固体培地、YEB固体培地、サブロー寒天培地、R2A寒天培地、YPD固体培地、BSM固体培地、及びその改良、変形、最適化されたタイプが含まれるが、これらに限定されない。

【0033】

上記の半固体発酵法の種類には、間欠式発酵が含まれるがこれに限定されない。前記半固体発酵法に使用される培地には、LB培地、YEB培地、サブロー寒天培地、R2A寒天培地、YPD培地、及びその改良、変形、最適化されたタイプが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0034】

本発明は、レム睡眠行動障害の患者に次のような使用方を推薦する。本発明の前記プロバイオティクスのカプセル剤は、カプセル1粒当たり250mgであり、カプセル内の生菌数は本発明の前記要件を満たしていればよく、カプセルに含まれるプロバイオティクスの凍結乾燥粉の重量は、乾燥粉の調製方法に関係しており、若干の差異がある可能性もある。使用方法は、経口で、毎回2粒、毎日3回である。

【0035】

本発明は、パーキンソン病患者に次のような使用方法を推薦する。本発明の前記プロバイオティクスのカプセル剤は、カプセル1粒当たり250mgであり、そのうち、カプセル内の生菌数は本発明の前記要件を満たせばよく、カプセルに含まれるプロバイオティクスの凍結乾燥粉の重量は調製方法に関係しており、若干の差異がある可能性もある。使用方法は、経口で、毎回2粒、毎日3回である。

30

【発明の効果】

【0036】

本発明において、プロバイオティクス組成物及び、前記プロバイオティクス組成物を用いて調製して得たプロバイオティクス製剤の成分は相乗効果を発揮し、臨床試験により、患者のRBD症状を効果的に治療・改善することができ、RBD症状の治療効果の持続性がよく、安定性が良いことが確認された。本発明は、PD患者のRBD症状に対して治療効果があると共に、PD患者の運動症状を効果的に改善でき、従来の薬物でPD患者の運動症状と非運動症状を同時に改善・治療できないことを解決した。本発明により提供されるプロバイオティクス製剤は、副作用がなく、薬物依存性と薬剤耐性が生じなく、また、PD患者のレボドパ用量を効果的に減少させ、患者がレボドパに対して早期に薬剤耐性を持つことを回避することができ、患者に対して比較的の良い保護作用がある。本発明は、良好な臨床応用の将来性と市場の将来性を有する。

40

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】3群RBD+PD患者のRBD-HKスコアの変化図である。

【図2】3群のRBD+PD患者を12週間と24週間治療した後、UPDRS-IIIスコ

50

アのベースラインの変化図である。

【図3】3群のRBD+PD患者を12週間治療した時、運動症状改善率の比較図である。

【図4】3群のRBD+PD患者を24週間治療した時、運動症状改善率の比較図である。

【図5】3群RBD+PD患者のレボドパ線量当量の変化傾向図である。

【図6】iRBD治療前後、RBD-HKスコアの比較図である。

【発明を実施するための形態】

【0038】

発明者は臨床試験を経て、バチルス・リケニフォルミス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルス及びフェカリス菌の組合せが、特発性RBD患者及びパーキンソン病患者のRBD症状に対して、いずれも優れた治療効果があり、治療効果の持続性と安定性が優れており、同時にパーキンソン病患者の病歴の進行に対して保護作用があることを発見した。本発明は、前記4種菌株の生菌数に具体的な要件を設けておらず、現地のプロバイオティクス製品の生産基準に合致し、患者の腸内への定着が可能であればよい。本発明の具体的な実施形態に記載されている各菌株の生菌数の下限値は推薦する好ましい方案である。

10

【0039】

具体的な実施形態は、以下のとおりである。

本発明の実施例に使用されるビフィズス菌の凍結乾燥菌粉の原料は、いずれも市販で購入することができ、具体的な購入源は、景岳生物科技株式会社、善恩康生物科技（蘇州）有限公司、北京北納創聯生物技術研究院である。

20

【0040】

プロバイオティクスの凍結乾燥菌粉も従来の技術で調製することが可能であり、具体的な調製方法は次のとおりである。

(1) 菌種を種子培地に接種し、接種産物を得る。

(2) ステップ(1)の接種産物を発酵培地の中で発酵させ、発酵期間の位置pHを変えないで、発酵産物を得る。

(3) ステップ(2)で得られた発酵産物と保護剤を凍結乾燥して凍結乾燥菌粉を得る。

【0041】

上記の菌種は、バチルス・リケニフォルミスの生菌、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルスまたはフェカリス菌である。

30

【0042】

上記の保護剤は、当技術分野で公知の成分で、脱脂粉乳、イソラクトース、Vc-Na、でん粉及びグルタミン酸ナトリウム等を選択することができる。

【0043】

上記菌種の培養は通常の技術であり、「バチルス・リケニフォルミスの増殖と乳酸形成に対するピオチンの影響」（「バイオ工学学報」1998年1月）、「ビフィズス菌増菌培地の最適化」（「食品工業科技」2004年第04号）、「ラクトバチルス・アシドフィルス増菌培地の最適化」（「食品工業科技」2002年第06号）及び「ラクトバチルス・アシドフィルス、糞便連鎖球菌保健ヨーグルト発酵剤の研究」（安徽農業技術師範学院学報2000年第01号）を参照することができる。

40

【0044】

上記の発酵培養は通常の技術であり、従来の技術「バチルス・リケニフォルミス10236発酵条件の最適化」（「河北農業科学」、2019年、05号）、「ビフィズス菌液態発酵条件の最適化及び増殖曲線の測定」（「製剤と技術」2012年11月第9巻第31号）、「ラクトバチルス・アシドフィルス凍結乾燥保護剤及び直投式複合発酵剤の開発」（現代食品科技、2019、35（09）：248-257.）及び「フェカリス菌包皮発酵培地を最適化する応答面法」（「食品工業科技」、2019年、21号）を参照することができる。

【0045】

前記凍結乾燥菌粉の調製方法は通常の技術であり、CN110367543A、CN1

50

10720638A及びCN102356912B等の公知技術を参照することができる。
【0046】

本発明の前記プロバイオティクス組成物、調製方法及びコロニー基準は、いずれも「中国薬局方」2010年版の三部及び中国生物製品規程2000年版に合致する。

【0047】

本発明の前記CFU/gは、g当たりの検出サンプルに含まれたコロニー数であり、CFUはコロニーの形成単位である。以下に述べる実施例に記載のCFU/gは、一般的に「イコール」または「以上」の意味であり、実際の使用では、品質保証期限内の生菌数が有効範囲内であることと、患者が服用後の腸内の菌株の生存率を保証するために、一般製剤中の生菌数はいずれも「以上」である。

10

【0048】

以下に述べる本発明の実施例は、3次元運動混合機（江蘇Huang宝基団有限会社SBH系）及びカプセル充填機（北京国衛と教医薬設備有限会社）を使用して、調製して得たプロバイオティクスのカプセルである。当業者は、使用の必要に応じて、本発明のプロバイオティクス組成物を粉剤、顆粒剤または錠剤等に調製することもできる。各剤形に使用される賦形剤は、技術分野内の公知の常識に基づいて決定及び調製することができる。剤形、賦形剤及び調製方法は、本発明の最終的技術効果に影響を与えず、前記賦形剤の種類、賦形剤の使用量、賦形剤間の配合関係、及び調製方法は、本発明の保護範囲を限定するために使用されない。もちろん、実際状況に応じて、自己調製を選択せず、当技術分野に既にある、本発明の前記生菌数を満たす三聯生菌製剤（例えば、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルスとフェカリス菌の生菌の三聯菌剤）を選択することもでき、また、本発明の前記生菌数を満たすバチルス・リケニフォルミスの生菌カプセルは、両者を併用しても本発明の前記技術効果を達成することができる。

20

【0049】

実施例1 本発明の前記プロバイオティクス製剤の調製

(1) バチルス・リケニフォルミスの生菌、ビフィドバクテリウム・ロンガム及びラクトバチルス・アシドフィルスとフェカリス菌の乾燥の凍結乾燥菌粉と賦形剤を混合し、均一な混合物を得る。本実施例において、賦形剤はプリゲル化でん粉及びラクトースである。

(2) ステップ(1)で得た混合物をカプセルに分注し、カプセル剤を製造する。前記カプセルのカプセルは、腸溶性カプセルであり、カプセルごとに250mgの混合菌粉が含まれる。

30

【0050】

カプセルごとに含まれる生菌は、バチルス・リケニフォルミスが 1.0×10^8 CFU/g以上で、ビフィドバクテリウム・ロンガムが 4.0×10^8 CFU/g以上で、ラクトバチルス・アシドフィルスが 1.0×10^8 CFU/g以上で、フェカリス菌が 0.5×10^8 CFU/g以上である。

【0051】

上記の生菌数を満たすと、賦形剤は残量であり、プリゲル化でん粉とラクトースの質量比は1:1である。

【0052】

実施例2 本発明の前記プロバイオティクス製剤の調製

(1) バチルス・リケニフォルミスの生菌、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルスとフェカリス菌の乾燥の凍結乾燥菌粉及び賦形剤を混合し、均一な混合物を得る。本実施例において、賦形剤はプレゲル化でん粉及びラクトースである。

(2) ステップ(1)で得た混合物をカプセルに分注し、カプセル剤を製造する。前記カプセルのカプセルは腸溶性カプセルで、カプセルごとに250mgの混合菌粉が含まれる。

40

【0053】

カプセルごとに含まれる生菌は、バチルス・リケニフォルミスが 1.0×10^9 CFU/g以上で、ビフィドバクテリウム・ロンガムが 4.0×10^9 CFU/g以上で、ラクト

50

バチルス・アシドフィルスが 1.0×10^9 CFU/g 以上で、フェカリス菌が 0.5×10^9 CFU/g 以上である。

【0054】

上記の生菌数を満たすと、賦形剤は残量で、プレゲル化でん粉とラクトースの質量比は 1 : 1 である。

【0055】

実施例 3 本発明の前記プロバイオティクス製剤の調製

(1) バチルス・リケニフォルミスの生菌、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルスとフェカリス菌の乾燥の凍結乾燥菌粉及び賦形剤を混合し、均一な混合物を得る。本実施例において、賦形剤はプレゲル化でん粉及びラクトースである。 10

(2) ステップ(1)で得た混合物をカプセルに分注し、カプセル剤を製造する。前記カプセルのカプセルは腸溶性カプセルで、カプセルごとに 250 mg の混合菌粉が含まれる。

【0056】

カプセルごとに含まれる生菌は、バチルス・リケニフォルミスが 1.0×10^{10} CFU/g 以上で、ビフィドバクテリウム・ロンガムが 4.0×10^{10} CFU/g 以上で、ラクトバチルス・アシドフィルスが 1.0×10^{10} CFU/g 以上で、フェカリス菌が 0.5×10^{10} CFU/g 以上である。

【0057】

上記の生菌数を満たすと、賦形剤は残量で、プレゲル化でん粉とラクトースの質量比は 1 : 1 である。 20

【0058】

実施例 4 本発明の前記プロバイオティクス製剤の調製

(1) バチルス・リケニフォルミスの生菌、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・アシドフィルスとフェカリス菌の乾燥の凍結乾燥菌粉及び賦形剤を混合し、均一な混合物を得る。本実施例において、賦形剤はプレゲル化でん粉及びラクトースである。

(2) ステップ(1)で得た混合物をカプセルに分注し、カプセル剤を製造する。前記カプセルのカプセルは腸溶性カプセルであり、カプセルごとに 250 mg の混合菌粉が含まれる。

【0059】

カプセルごとに含まれる生菌は、バチルス・リケニフォルミスが 1×10^7 CFU/g 以上で、ビフィドバクテリウム・ロンガムが 1×10^7 CFU/g 以上で、ラクトバチルス・アシドフィルスが 1×10^7 CFU/g 以上で、フェカリス菌が 1×10^7 CFU/g 以上である。 30

【0060】

上記の生菌数を満たすと、賦形剤は残量で、プレゲル化でん粉とラクトースの質量比は 1 : 1 である。

【0061】

本発明の効果試験 1 パーキンソン病コホート研究

一．材料と方法 40

一) 研究対象

1．選定基準

本研究に参加するには、以下の選定基準をすべて満たす被験者が適格である。

1) 年齢 40 ~ 80 歳、男女問わず

【0062】

2) 原発性パーキンソン病患者は、パーキンソン病 MDS 臨床診断基準 (2015) に合致する。パーキンソン病改良 Hoehn - Yahr 期間 3 期で、認知症がなく、簡易智能状態検査尺度 (MMSE) スコア > 24 点である。

【0063】

3) 群に入る前の 1 カ月、パーキンソン病の運動症状と RBD 症状の病状は安定してお 50

り、また、群に入る前の1カ月に使用していた全ての薬を調整せず、群に入る前の1カ月にクロナゼパム、メラトニンまたはその他のベンゾジアゼピン類の薬物は使用しなかった。

【0064】

4) 群に入る前の2月に、腸管プロバイオティクスまたはプレバイオティクス(ラクツロースを含む)または抗生物質を用いて治療しておらず、もし、使用した場合、2カ月の溶出期を行う必要がある。

【0065】

研究案に従うことを理解して同意し、群に入ることに同意し、インフォームドコンセントに署名する。

【0066】

1. 除外基準

以下の基準のいずれかを満たす被験者は本研究に参加できない。

1) 多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、皮質基底節変性症、レビー小体型認知症、血管性パーキンソン病症候群、脳炎後パーキンソン病症候群、または他のいかなる非原発性パーキンソン病等のパーキンソン病重畳症候群と二次性パーキンソン病症候群。

2) 群に入る前の2カ月以内にプロバイオティクス、プレバイオティクス(ラクツロースを含む)または抗生物質を服用した。

3) アルジハイマー(Alzheimer)病、悪性腫瘍、脊髄病変、てんかん、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、自律神経疾患(尿閉、尿失禁や起立性低血圧、直立5分後に血圧が30/15mmHg以上低下する)等の疾患を合せて持っている。3カ月以内に、脳血管病が新たに発生したり、脳血管病後遺症が深刻になり、評価者に影響を与える。

4) 胃腸管腫瘍及び炎症性腸疾患の病歴があり、3カ月以内に他の胃腸管急性慢性炎症(胆嚢炎の急性発作を含む)があった。

5) 深刻な心血管疾患(米国の心臓病協会の心機能等級がIII-IV級のうっ血性心不全、6カ月以内の心筋梗塞歴等)

6) 深刻な肝臓・腎臓機能障害、アラニントランスアミナーゼ、グルタミンアミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンが正常値上限の1.5倍より高く、血清クレアチニンが正常値上限の1.5倍より高い。

7) 妊娠及び授乳期の女性または40歳~60歳の妊娠適齢期の女性でHCG陽性者

8) 試験薬品または関連製品にアレルギーがあることが知られている者

9) 薬物乱用歴またはアルコール依存歴のある者

10) 群に入る前の3カ月以内に、他の臨床試験に参加したことがある者

11) 群入りを拒否し、研究者に協力できない、群に入るのに適さないと研究者により判断された患者。

【0067】

1. ランダム方案: 本研究は、展望性と開放性があるコホート研究である。患者がRBDを持っているかどうかに基づいて、患者をさらに階層化し、RBD+PD患者とRBD-PD患者に分け、各層の患者はさらにランダムに試験群1、試験群2及び対照群に分ける。

【0068】

RBD+判定基準(Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schaffer S, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - a new diagnostic instrument [J]. Mov Disord, 2007, 22(16): 2386-2393. Shen SS, Shen Y, Xiong KP, Chen J, Mao CJ, Huang JY, Li J, Han F, Liu CF. Validation study of REM sleep behavior disorder questionnaire - Hong Kong (RBDQ-HK) in east China. Sleep Med. 2014 Aug; 15(8): 952-8. doi: 10.1016/j.sleep.2014.03.020.): RBD初篩尺度(R

10

20

30

40

50

BDSQ) RBDSQ > 5点であり、また香港中文大学のレム睡眠行動障害尺度 (Rapid eye movement sleep behavior disorder questionnaire Hong Kong, RBD-HK) のRBD-HKスコア 17点であり、多導睡眠モニタリングによりRBDと診断され、以上の基準に合致しない者はRBD-である。

【0069】

脱落、中断、退出方案：本研究に参加し続けることができない患者、または何度もフォローアップしても連絡できない患者は脱落させ、観察期間内にいかなる炎症が現れ抗生物質を用いて治療する必要がある者は、使用期間中にその尺度評価点を採用せず、中断と見なし、急性心脳血管の意外、または他の重篤な有害事象が現れた者は退出させる。

10

【0070】

二．試験方法

一) 介入サンプル：試験群1 (介入群) では、本発明の実施例1により得られたプロバイオティクス製剤を用いる。試験群2 (介入群) では、カプセルごとにビフィドバクテリウム・ロンガムが 1.0×10^7 CFU、ラクトバチルス・アシドフィルスが 1.0×10^7 CFU、フェカリス菌が 1.0×10^7 CFU 含まれたプロバイオティクスカプセル (上海上薬信誼薬工場有限会社から購入、国薬準備準字 S10950032) を用いる。対照群では、その群に入る前の治療薬物のみを維持し、いかなるプロバイオティクスまたはプレバイオティクスを添加しない。

【0071】

二) 試験方法

試験群1では、PDの通常治療に加えて、実施例1の製剤を2粒/回、1日3回投与する。試験群2では、PDの通常治療に加えて、説明書に従って、試験群2の製剤を4粒/回、1日に2回投与する。空白の対照群では、通常のPD薬物のみで治療する。

20

【0072】

抗PDの治療薬物全ての1日の用量は、以下の換算式によりレボドパ線量当量に換算し、100mgのレボドパ = 100mgのピリベジル = 1mgのプラクソス = 5mgのロピニロール = 10mgのセレギリン = 100mgのアマンタジン = 133mgのカルビドパ = 1mgのラサギリンである。エンタカボンの用量は、33%線量当量レボドパを増加させて計算する。

30

【0073】

RBD+PD患者については、群に入った後から観察期間の終了まで、睡眠に介入するクロナゼパムまたは他のベンゾジアゼピン類の薬物またはメラトニン等を追加しない。

【0074】

三) 評価：全ての患者について、群に入る時と12週間の時に心電図を採集し、血液検査、肝臓・腎臓機能及び電解質を検査する。レム睡眠行動障害のスクリーニング尺度を用いてRBDSQスクリーニングし、香港中文大学のレム睡眠行動障害尺度 (RBD-HK) を用いて、RBD及びその重症度を評価する。統一のパーキンソン病評価尺度 (UPDRS) の第三部UPDRS-IIIを運動症状の重症度評価指標として採用し、12週間または24週間のスコアから0週のスコアを引いた差を統計し、差 > 3点は加重、差 < - 3点は改善、- 3 差 3は安定と見なす。群に入ってから0週、12週間及び24週間で、UPDRS-IIIスコア、RBD-HKスコアを完成し、患者の通常の抗PD治療薬物の名称と用量を記録する。

40

【0075】

四) データ統計：SPSS 26.0を用いてデータを統計分析する。計量資料は平均数 ± 標準差 (x ± s) で表し、計数資料は百分率で表す。12週間のデータを主な統計指標とする。計量資料の群内部の比較はペアリングt検査を採用し、3群間の比較は分散分析を採用し、異なる時点の3群の比較は分散分析を採用し、計数資料はカイ二乗検定またはフィッシャー (Fisher) 精密検査を採用する。P < 0.05は、差異に統計学的意義があると見なされる。

50

【0076】

三．試験結果及び分析

患者の一般資料

本研究は、首都医科大学附属北京友誼病院倫理委員会の承認を得た。

【0077】

2018年5月～2019年12月に、首都医科大学附属北京友誼病院の神経内科外来と病室受診患者から集め、全ての患者はインフォームドコンセントに署名する。

【0078】

群に入る条件を満たす原発性パーキンソン病患者62例、試験群120例、試験群220例、対照群22例、対照群の脱落2例を集めた。最終的に群に入った患者は60例である。そのうち、RBD+48例及びRBD-12例を、ランダムに3群に分配し、各群にはRBD+PDの患者16例及びRBD-PDの患者4例がある。そのうち、男性が35例で、年齢の中間値が66歳で、3群間の年齢(P<0.05、分散分析)と性別(P<0.05、カイ二乗検定)の分布には有意差がない。群に入った時と12週間時の心電図、血液検査、肝臓・腎臓機能、電解質等に明らかな異常はなく、以上の原因により早期に観察を取りやめた患者はいなかった。重篤な有害事象により観察が中止された患者もいなかった。3群の患者H-Yステージングは、それぞれ、2.10±0.68、2.15+0.65及び1.75+0.60であり、差異は統計学的意義がなかった(P=0.110>0.05、分散分析)。

10

【0079】

20

一) RBD効果比較

1. 12週間のフォローアップ結果

全ての各群16例のRBD+PD患者が群に入った時のRBD-HKスコアは、それぞれ、38.75±10.89(試験群1)、33.19±12.50(実験群2)、30.56±12.79(対照群)であり、3群間には統計的に有意差がなかった(P=0.178>0.05、分散分析)。12週間治療した後、試験群1と試験群2のRBD-HKスコアは、本群の0週と比較して、差異は統計学的意義があり(P<0.001(試験群1)、P<0.05(試験群2))、対照群の前後のスコアは比較的有意差がなかった(P>0.05)。3群間のRBD-HKスコアをベースライン差に比較すると、2群間の比較差は統計学的意義がある(P<0.05)。そのうち、試験群1と対照群(P<0.001)、試験群2と対照群(P=0.025)、試験群2と試験群1(P=0.035)のRBD-HKスコアをベースライン差に比較すると、差異は統計学的意義がある(P<0.05、分散分析)。(表1)。

30

【0080】

表1 12週の時、3群RBD+PD患者のRBD-HKスコア

群別	0週	12週	ベースライン差と比較
試験群1 (n=16)	38.75±10.89	29.13± 12.46***	-9.63±6.1###
試験群2 (n=16)	33.19±12.50	29±12.90*	-4.19±6.31#
対照群 (n=16)	30.56±12.79	32.06± 11.97	1.5±5.03

40

本群の治療前と比較して、*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001である。

対照群の治療後と比較して、#P<0.05、##P<0.01、###P<0.001である。

【0081】

2. 24週間フォローアップのRBD結果

50

3群には、それぞれ14例、11例及び14例があり、24週間のフォローアップを完成した（脱落原因：一部の患者は、24週間のフォローアップ期間に達しておらず、一部の患者は、今回の2019 - 2020新型コロナのため、フォローアップできなかった）。3群間のRBD - HKスコアをベースラインの差に比較すると、差異は統計学的意義がある（ $P < 0.05$ ）。そのうち、試験群1と対照群（ $P < 0.001$ ）、試験群2と対照群（ $P = 0.021$ ）、試験群1と試験群2（ $P = 0.048$ ）のRBD - HKスコアをベースラインの差に比較すると、差異は全て統計学的意義がある（ $P < 0.05$ 、分散分析）。具体的には、表2及び図1に示す。

【0082】

表2 24週の時、3群RBD + PD患者のRBD - HKスコア

群別	0週	12週	12週ベースライン差と比較	24週	24週ベースライン差と比較
試験群1 (n = 14)	38.86 ± 10.87	29.14 ± 12.23*	-9.71 ± 6.20###	27.57 ± 11.29###	-11.29 ± 7.44###
試験群2 (n = 11)	31.82 ± 9.91	26.18 ± 10.46*	-5.64 ± 5.77	26.73 ± 10.20*	-5.09 ± 3.83
対照群 (n = 14)	29.07 ± 11.71	31.79 ± 11.62*	2.71 ± 3.90	31 ± 13.24*	1.93 ± 5.99

本群の治療前と比較して、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ である。

対照群の同期と比較して、# $P < 0.05$ 、## $P < 0.01$ 、### $P < 0.001$ である。

【0083】

まとめ：結果は、時間の経過に伴い、試験群1（本発明の群）のRBD - HKスコアは持続的に低下し、即ち、患者のRBD状況が持続的に好転していることを示唆する。試験群2（3つ菌の群）について、12週間治療した時、患者のRBD状況は群に入る時より好転したが、治療を続けると、状況はさらなる改善がなかった。対照群のRBD - HKスコアは、0週、12週間、24週間で統計学的差異がなく、抗パーキンソン病運動症状薬物が患者のRBD状況に明らかな影響がないことを示唆する。さらに、図1に示すように、試験群1のRBDHKスコアは低下し続けており、低下の傾向が明らかで安定していた。試験群2でも低下したが、後期に上昇の傾向が明らかになり、2つの群とも一定の治療効果はあるが、試験群1の治療効果の持続性と安定性は、試験群2より優れていた。以上をまとめると、PD患者のRBD症状に対して、試験群2の治療効果は対照群より優れており、本発明の試験群1の治療効果は、試験群2より優れており、対照よりもっと優れている。また、治療時間の延長に伴い、本発明の治療効果は持続的に改善される。

【0084】

二) 運動症状のデータ統計

1. UPDRS - IIIスコアの比較

説明：本スコアの尺度は、患者が病院に来て医者と対面して評価を行う必要がある。一部の患者は、規定時間内に病院に到着できなかったために評価時間を逃し、一部の患者は、24週間のフォローアップ時間に達しておらず、また一部の患者は、今回の2019 - 2020新型コロナのためフォローアップできなかった。したがって、フォローアップした患者数は一部減少している。

【0085】

3群患者のうち、12週間のUPDRS尺度のフォローアップを完了した患者は、それぞれ、19例、16例及び18例であり、3群のベースラインUPDRS IIIスコア間の差異は統計学的意義がなかった（ $P = 0.05$ 、分散分析）。12週間治療した時、UPDRS - IIIスコアは0週と比較し、試験群1の群（ $P = 0.001$ ）は試験群2の群（ $P =$

0.029) 内部で比較し、差異は統計学的意義があり、対照群 (P = 0.111) の群内部の比較は統計学的差異がなかった。(ペアリング t 検査)

【0086】

12週間治療した後、UPDRS-IIIスコアは0週のスコア差と比較すると、3群の差は、それぞれ、-5.08 ± 5.82 (試験群1)、-4.84 ± 8.01 (試験群2) 及び1.92 ± 4.84 (対照群) であり、差異は統計学的意義がある (P < 0.001)。そのうち、試験群1と対照群 (P = 0.004)、試験群2と対照群 (P = 0.009) のUPDRS-IIIスコアの差を比較すると、差異は統計学的意義がある (P < 0.01)。試験群2と試験群1のUPDRS-IIIスコアの差を比較すると、差異は統計学的意義はないが (P = 1.000 > 0.05) (分散分析)、試験群1は、12週間治療した後、そのスコア差は試験群2により改善が多かった。(表3)

10

【0087】

表3 12週間治療した3群PD患者のUPDRSIIIスコア

群別	0週	12週	ベースライン差と比較
試験群1 (n = 19)	21.66 ± 8.70	16.58 ± 8.93**	-5.08 ± 5.82##
試験群2 (n = 16)	21.78 ± 9.45	16.94 ± 7.48*	-4.84 ± 8.01##
対照群 (n = 18)	15.08 ± 8.27	17 ± 8.70	1.94 ± 4.84

20

本群の治療前と比較して、* P < 0.05、** P < 0.01、*** P < 0.001 である。

対照群の治療後と比較して、# P < 0.05、## P < 0.01、### P < 0.001 である。

【0088】

24週間のUPDRSスコアのフォローアップを完了した患者は、各群でそれぞれ、15例、7例及び8例である。これらの患者を統計することによって、24週間治療した時のUPDRS-IIIスコアは0週と比較し、試験群1は群内部で比較し、差異は統計学的意義 (P = 0.020) があるが、試験群2 (P = 0.907) と対照群 (P = 0.546) の群内部での比較は、統計学的差異がなかった。24週間のUPDRS-IIIスコアをベースラインの差に比較すると、3群間の差異は統計学的意義がなかった (P = 0.09 > 0.05)。そのうち、試験群1と対照群 (P = 0.126)、試験群2と対照群 (P = 1.000)、試験群1と試験群2 (P = 0.435) のUPDRS-IIIスコアの変化を比較すると、差異はすべて統計学的意義がなかった (P > 0.05) (分散分析)。しかし、24週間治療したUPDRS-IIIスコアの差は、試験群1 (-4.9 ± 7.20) で試験群2 (-0.29 ± 6.18) 及び対照群 (1.38 ± 6.13) より改善傾向がより明らかであった。表4及び図2に示す。

30

【0089】

表4 24週の時、3群PD患者のUPDRSIIIスコア

群別	0週	12週	ベースライン差
試験群1 (n = 15)	19.73 ± 8.06	14.83 ± 9.60*	-4.9 ± 7.20
試験群2 (n = 7)	18.36 ± 6.87	18.07 ± 7.76	-0.29 ± 6.18
対照群 (n = 8)	16.5 ± 9.50	17.88 ± 6.56	1.38 ± 6.13

40

50

【0090】

本群の治療前と比較して、* P < 0.05、** P < 0.01、*** P < 0.001である。

対照群の治療後と比較して、# P < 0.05、## P < 0.01、### P < 0.001である。

【0091】

2. 改善率の統計

文献の報道によると、治療後と群に入る時のUPDRS - IIIベースラインのスコアの差 | ± 3 | 点を病状の安定、減点が3点より大きいと改善、加点が3点より大きいと病状の加重と定義する。12週間治療した後、3群間の改善率を比較すると、差異は統計学的意義がある (P = 0.008 < 0.01)。そのうち、12週間治療した治療効果を比較し、試験群1と対照群 (P = 0.004)、試験群2と対照群 (P = 0.013) の改善率を比較すると、差異は統計学的意義があり (P < 0.05)、試験群1と試験群2 (P = 0.691) の改善率を比較すると、差異は統計学的意義がなかった (P > 0.05、分散分析)。(表5)

10

【0092】

表5 3種の治療方案で12週間治療した効果の比較

群別	治療効果 (UPDRS)			改善率
	改善	安定	加重	
試験群1 (n = 19)	10	8	1	52.6%##
試験群2 (n = 16)	9	5	2	56.3%#
対照群 (n = 18)	2	8	8	11.1%#

20

本群の治療前と比較して、* P < 0.05、** P < 0.01、*** P < 0.001である。

30

対照群の治療後同期と比較して、# P < 0.05、## P < 0.01、### P < 0.001である。

【0093】

24週間治療した時、試験群1と対照群 (P = 0.015) の改善率を比較すると、差異は統計学的意義があり (P < 0.05)、試験群1と試験群2 (P = 0.198)、試験群2と対照群 (P = 0.814) の改善率を比較すると、差異はすべて統計学的意義がなく (P > 0.05、分散分析)、3群間の改善率を比較すると、差異は統計学的意義がなかった (P = 0.062 > 0.05、分散分析)。しかし、試験群1の改善率は66.7%で、試験群2の28.6%より明らかに高かった。表6及び図3に示す。

40

【0094】

表6 3種の治療方案で24週間治療した効果の比較

50

群別	治療効果 (UPDRS-III)			改善率	5
	改善	安定	加重		
試験群 1 (n = 15)	10	4	1	66.7% [#]	
試験群 2 (n = 7)	2	3	2	28.6%	10
対照群 (n = 8)	1	3	4	12.5%	

10

【0095】

本群の治療前と比較して、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ である。

対照群の治療後同期と比較して、# $P < 0.05$ 、## $P < 0.01$ 、### $P < 0.001$ である。

【0096】

上記の結果は、患者にプロバイオティクス治療を与えると、試験群1と試験群2では患者の運動症状がいずれも明らかに改善でき、試験群1ではより強い改善作用があった。治療時間の延長に伴い、試験群1の運動症状の治療は効果的で、症状が改善された患者の割合も徐々に増加し、12週の52.6%から24週の66.7%に上昇した。しかし、試験群2(3菌群)の改善率は、12週の56.3%から24週の28.6%に低下し、対照群の好転改善率は基本的に11.1%~12.5%に安定していた。24週になると、試験群1の好転率は、対照群と試験群2より明らかに高くなっていった。これは、本発明の試験群1は、試験群2よりも運動症状に対する治療効果の改善傾向が強く、改善傾向の持続性と安定性は、試験群2よりも優れていることを示す。(表6、図4)

20

【0097】

まとめ：患者にプロバイオティクス治療を与えると、本発明の試験群1と試験群2の両方で、患者の運動症状が改善できた。本発明の試験群1は、UPDRS-IIIを採点しても、総合改善率でも、試験群2より優れていた。また、治療時間の延長に伴い、その運動症状の改善作用が徐々に増強され、全体の改善率が徐々に増加し、24週間になると、66.7%の患者は運動症状が明らかに改善され、試験群2及び対照群よりもはるかに高かった。より重要なことは、本発明の試験群2は、運動症状に対してより強く、より持続的及びより安定した改善傾向を有する。

30

【0098】

三) レボドパ線量当量の比較

本群で統計される患者のサンプルは、運動症状を持つ患者の統計サンプルと同じである。

【0099】

3群の群に入る時のレボドパ線量当量は、統計に有意差がなかった($P = 0.227$)。12週間治療した時のレボドパ線量当量とベースラインの差を比較すると、3群間の差異は統計学的意義がある($P = 0.004$, < 0.05)。そのうち、試験群1と試験群2は、12週の時、1日のレボドパ線量当量がいずれも群に入る時より低下しており、減薬量は、それぞれ $-22.37 \pm 45.56 \text{ mg/d}$ と $-8.59 \pm 42.50 \text{ n1g/d}$ である。そのうち、試験群1は対照群に比較して、レボドパ線量当量の減量が明らかであり、差異は統計学的意義があった($P = 0.005$) ($P < 0.05$)。しかし、試験群2と対照群($P = 0.051$)、試験群1と試験群2($P = 1.000$)のレボドパ線量当量の変化を比較すると、差異は統計学的意義がなかった($P > 0.05$) (分散分析)。表7に示す。

40

【0100】

表7 12週の時、3群PD患者のレボドパ線量当量の比較

50

群別	レボドパ線量当量 (mg/d)		
	0週	12週	ベースライン差
試験群1 (n=19)	329.61± 196.57	307.24± 182.87*	-22.37± 45.56##
試験群2 (n=16)	437.5± 283.39	428.91± 262.04	-8.59± 42.50
対照群 (n=18)	311.11± 171.03	348.61± 192.84*	37.5± 69.79

10

治療前と比較して、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ である。対照群の治療後と比較して、# $P < 0.05$ 、## $P < 0.01$ 、### $P < 0.001$ である。

【0101】

24週間治療した時、3群のレボドパ線量当量の変化を比較すると、差異は統計学的意義がない($P = 0.22 > 0.05$)。そのうち、試験群1と対照群($P = 0.331$)、試験群2と対照群($P = 0.491$)、試験群1と試験群2($P = 1.000$)のレボドパ線量当量の変化を比較すると、差異はすべて統計学的意義がない($P > 0.05$) (分散分析)。表8に示す。

【0102】

20

表8 24週の時、3群PD患者のレボドパの線量当量

群別	レボドパの線量当量 (mg/d)				
	0週	12週	12週ベース ライン差と比 較	24週	24週ベース ライン差と比 較
試験群1 (n=15)	313.33± 197.46	286.67± 176.98	-26.67 ±48.71	285± 165.53	-28.33 ±78.41
試験群2 (n=7)	442.86± 326.70	428.57± 310.37	-14.29 ±22.59	414.29± 320.40	-28.57 ±39.34
対照群 (n=8)	359.38± 135.75	378.13± 161.75	18.75± 42.85	378.13± 161.75	18.75± 45.81

30

治療前と比較して、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ である。対照群の治療後と比較して、# $P < 0.05$ 、## $P < 0.01$ 、### $P < 0.001$ である。

【0103】

12週と24週のUPDRSIIIスコアとレボドパ線量当量の記録を同時に完成した患者は、試験群1に計15例、試験群2に計7例、対照群に8例があり、3群間のレボドパ線量当量の変化は、図5に示すとおりである。

【0104】

40

まとめ：本発明の試験群1では治療後、患者のRBD重症度が明らかに改善され、治療効果が試験群2によりも明らかに高かった。また、時間の延長に従って、その改善作用は徐々に増強した。RBDが改善されると同時に、患者の運動症状が明らかに改善され、改善率は明らかに向上する傾向がある。毎日のレボドパ線量当量は、群に入る時よりも明らかに減少したことから、その運動症状の改善は、レボドパ線量当量の増加ではなく、プロバイオティクスによるものであることを示唆する。試験群1は、試験群2よりも治療効果が向上する傾向がある。

【0105】

上記の臨床試験では、実施例1で調製したプロバイオティクス製剤を用いており、発明者は、実施例4で調製したプロバイオティクス製剤を用いて試験を行うことにより、同じ

50

試験結論を得ることができた。理論的には、プロバイオティクスの生菌数が上記のCFU/g以上であれば、いずれも本発明の技術効果を実現することができ、プロバイオティクスの貯蔵と輸送過程における生菌の損失率を考慮すると、本発明に限定した生菌数より少し低くても実行可能である。

【0106】

本発明の効果試験2 特発性RBD(iRBD)のコホート研究

一．材料と方法

一) 研究対象

1．選定基準

本研究に参加するには、以下の選定基準をすべて満たす被験者が適格である。

1) 年齢40～85歳、男女問わず

2) RBDの初篩尺度(RBDSQ)RBDSQ>5点であり、香港中文大学のレム睡眠行動障害の尺度(RBD-HK)RBD-HKスコア17点である。

3) iRBD診断基準：神経内科で睡眠障害センターの医師が、ポリソムノグラフィー(PSG)に基づく診断で、患者には夢の演繹行動の履歴があると確定され、ビデオポリソムノグラフィーではレム期の筋電図活動の増加または行動異常が示されていた。

【0107】

2．除外基準

1) 深刻な精神疾患または薬物乱用歴がある。ハミルトンうつ尺度スコア17点で、及び/または不安尺度スコア14点で、または、抗うつ薬または抗精神病薬を経口投与して治療している。4週間以内に、クロナゼパムまたは他のベンゾジアゼピン類の薬物及び/またはメラトニンを経口投与して治療している。

【0108】

2) 脳血管病、脳腫瘍、炎症、遺伝代謝病、脳外傷、明確な中枢神経系退行性疾患(パーキンソン病、多系萎縮、レビー小体型認知症等)などを含む他の中枢神経系疾患を合併している。

【0109】

3) 脱落、中断及び退出案：本研究に参加し続けることができない患者、または何度もフォローアップしても連絡できない患者は脱落させる。観察期間内に、いかなる炎症が現れて抗生物質を用いて治療する必要がある者は、使用期間中にその尺度評価点を採用せず、中断と見なす。急性心脳血管の意外、またはその他の重篤な有害事象が現れた者は退出させる。

【0110】

二) 試験方法

1) 介入方法：本発明の実施例4で得たプロバイオティクス製剤を、毎回2粒/毎日3回、12週間連続して介入する。

【0111】

2) 評価：すべての患者は、群に入る時と12週の時に心電図を採集し、血液検査、肝臓・腎臓機能、電解質を検査する。レム睡眠行動障害スクリーニング尺度RBDSQスクリーニングを用いて、香港中文大学のレム睡眠行動障害尺度(RBD-HK)を用いて、RBD及びその重症度を評価する。

【0112】

3) データ統計：SPSS26.0を用いてデータを統計分析する。計量資料は平均数±標準差($\bar{x} \pm s$)で表し、12週のデータを主な統計指標とする。ペアリングt検査を採用し、 $P < 0.05$ は、差異に統計学的意義がある見なされる。

【0113】

二．試験結果及び分析

本研究は、首都医科大学附属北京友誼病院倫理委員会に承認された。

【0114】

2019年1月～2021年1月に、首都医科大学附属北京友誼病院の神経内科外来と

10

20

30

40

50

病室で受診した患者を集め、すべての患者はインフォームドコンセントに署名する。

【 0 1 1 5 】

群に入る条件に適合し除外基準に適合しない i R B D 患者を合計 6 人集め、そのうち男性が 5 人で、女性が 1 人で、平均年齢は 64.7 ± 2.7 歳である。すべての患者の R B D S Q スコアはいずれも 5 点を超過する。介入前の R B D H K スコアは 41.50 ± 15.67 点であり、12 週間治療後、5 例の患者は R B D 状況が明らかに好転し、1 例は安定を維持しており、R B D H K スコアは 26.17 ± 9.99 点で、介入前よりも統計学的差異が顕著であった ($P = 0.038$ 、 $P < 0.05$) (図 6)。

【 0 1 1 6 】

三．まとめ

本発明は、特発性 R B D の治療に用いた後、大部分の患者 (5 / 6 例) の R B D 状況が治療前より明らかに改善され、1 例の発作状況は安定しており、本発明は特発性 R B D 症状を著しく改善できることを示唆する。特発性 R B D はパーキンソン病等の神経退行性疾患の前駆期表現であり、本発明は、特発性 R B D 発作を改善でき、i R B D 患者が P D またはレビー小体型認知症などの神経退行性疾患に発展するリスクを遅らせることが期待できる。

10

20

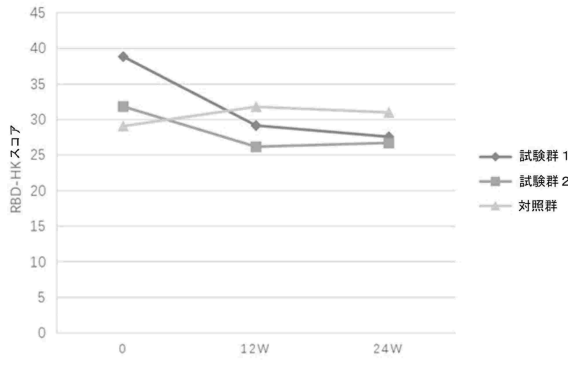
30

40

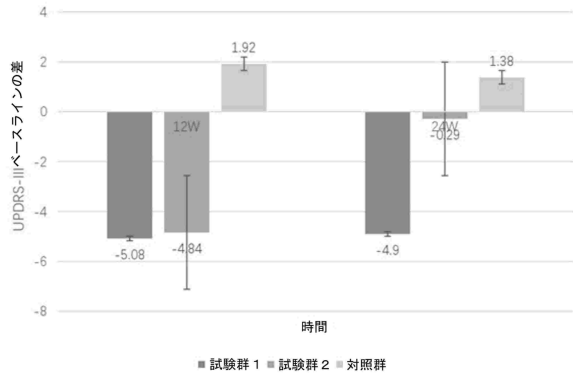
50

【 図面 】

【 図 1 】

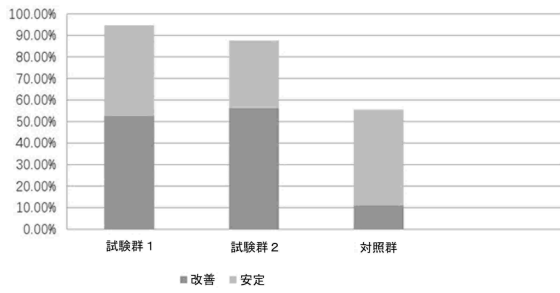


【 図 2 】

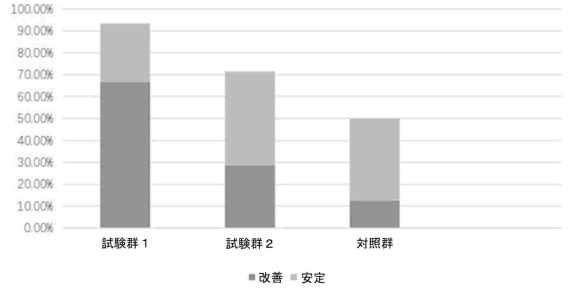


10

【 図 3 】

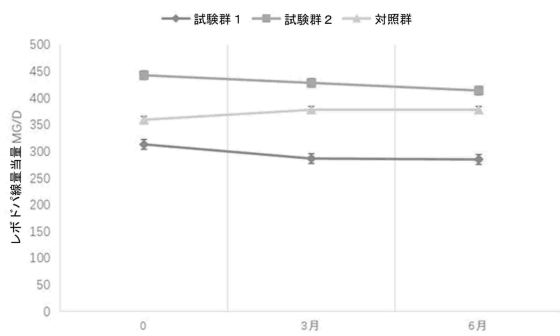


【 図 4 】

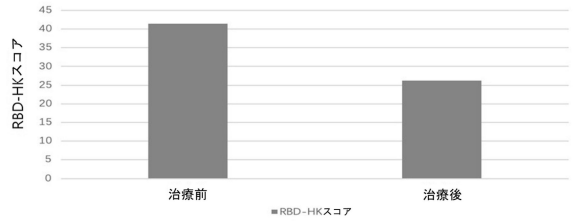


20

【 図 5 】



【 図 6 】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

- (72)発明者 許 曉嬌
中国北京市西城区永安路95号
- (72)発明者 李 悦
中国北京市西城区永安路95号
- (72)発明者 張 銘凱
中国北京市西城区永安路95号
- (72)発明者 崔 いん
中国北京市西城区永安路95号
- (72)発明者 薛 雲
中国北京市西城区永安路95号
- (72)発明者 高 丹
中国北京市西城区永安路95号
- (72)発明者 高 ていん
中国北京市西城区永安路95号
- (72)発明者 繩 芝
中国北京市西城区永安路95号

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献

米国特許出願公開第2011/0206649 (US, A1)

中国特許出願公開第101690588 (CN, A)

特表2003-517828 (JP, A)

国際公開第2019/188806 (WO, A1)

特表2004-505625 (JP, A)

特開2018-184366 (JP, A)

Aging and Disease, 2020年03月09日, Vol.11, No.2, pp.315-326

睡眠医療, 2010年, Vol.4, pp.534 - 536

Zhongguo Shengwu Zhipinxue Zazhi, 2013年, Vol.26, No.2, pp.268-274, DOI : 10.13200/j.cjb.2013.02.129.qiansh.018

Korean J. Food Sci. Ani. Resour., 2009年, Vol.29, No.4, pp.437-444

Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015年, Vol.63, No.47, pp.10227-10233

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 35 / 00 - 35 / 7 6 8

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)