

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7570108号

(P7570108)

(45)発行日 令和6年10月21日(2024.10.21)

(24)登録日 令和6年10月10日(2024.10.10)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/05	(2006.01)	A 6 1 K	31/05	
A 6 1 K	31/122	(2006.01)	A 6 1 K	31/122	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	

請求項の数 17 (全22頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-543473(P2021-543473)

(86)(22)出願日 令和2年1月24日(2020.1.24)

(65)公表番号 特表2022-523308(P2022-523308  
A)

(43)公表日 令和4年4月22日(2022.4.22)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/051772

(87)国際公開番号 WO2020/152336

(87)国際公開日 令和2年7月30日(2020.7.30)

審査請求日 令和5年1月24日(2023.1.24)

(31)優先権主張番号 19382053.7

(32)優先日 平成31年1月25日(2019.1.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 521328696

ユニベルシタット、アウトノマ、デ、バルセロナ

UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA

スペイン国バルセロナ、ベリャテラ(セルダニョーラ、デル、バリエス)、エディフィシ、ア-レクトラト、カンブス、ユニベルシタリ、シンヌメロ、オフィシナ、デ、パロリサシオ、イ、パテンツ

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100120031

弁理士 宮嶋 学

(74)代理人 100120617

最終頁に続く

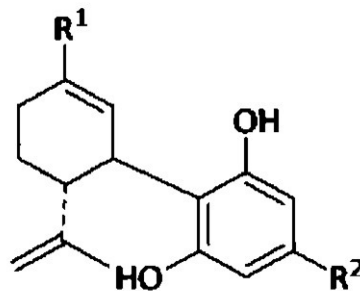
(54)【発明の名称】 ミトコンドリア病の治療における使用のためのカンナビジオールおよび/またはその誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化1】



(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-COOHおよび-CH<sub>2</sub>OHから選択され;R<sup>2</sup>は、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル、-OR<sup>3</sup>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル(式中、R<sup>3</sup>は、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)アルキルまたはフェニル基により末端炭素原子

が置換された (C<sub>5</sub> - C<sub>9</sub>) アルキルから選択され、n は、1 ~ 7 の整数である。) から選択される。) を含んでなる、複合体Iの機能不全を有する原発性ミトコンドリア病の治療のための医薬組成物。

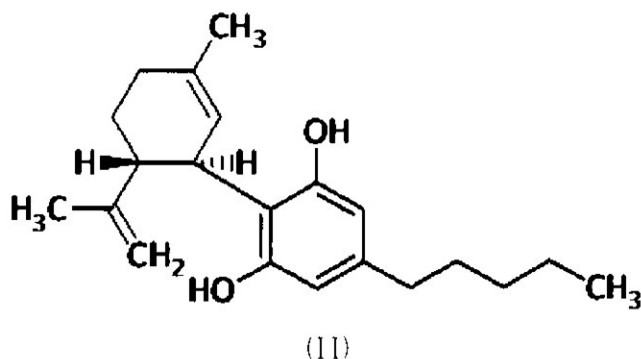
【請求項 2】

R<sup>1</sup> が CH<sub>3</sub> であり、R<sup>2</sup> がペンチルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、式 (I I) :

【化 2】



10

20

で表される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ミトコンドリア病が、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS)、リー症候群 (LS)、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 (MEGDEL)、レーベル遺伝性視神経萎縮症 (LHON)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF)、母性遺伝性リー脳症 (MILS)、運動失調神経障害スペクトル、遺伝性痙性対麻痺 (HSP)、ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群 (NARP)、カーンズ・セイヤー症候群 (KSS)、ピアソン症候群、母性遺伝性糖尿病および難聴 (MIDD)、ミトコンドリア神経性胃腸脳症 (MNGIE)、ミトコンドリア枯渇症候群 (MDS)、ならびにアルパーズ・ハッテンロッチャー症候群からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 5】

前記ミトコンドリア病が、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS)、リー症候群 (LS)、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 (MEGDEL)、レーベル遺伝性視神経萎縮症 (LHON)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF)、母性遺伝性リー脳症 (MILS)、運動失調神経障害スペクトル、遺伝性痙性対麻痺 (HSP)、ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群 (NARP)、カーンズ・セイヤー症候群 (KSS)、ピアソン症候群、母性遺伝性糖尿病および難聴 (MIDD)、ミトコンドリア神経性胃腸脳症 (MNGIE)、ならびにミトコンドリア枯渇症候群 (MDS) からなる群から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 6】

前記ミトコンドリア病がリー症候群 (LS) である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

少なくとも 1 つの追加の医薬有効成分と組み合わせて使用される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

テトラヒドロカンナビノール (THC) の非存在下で使用される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 9】

ミトコンドリア病の治療のための医薬組成物であって、

治療上有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物と、生理学的に許容される担体または賦形剤と、を含んでなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

少なくとも 1 つの追加の医薬有効成分をさらに含んでなる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

テトラヒドロカンナビノール (THC) を含まない、請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記追加の医薬有効成分が、イデベノン、ユビキノールおよびノまたはユビキノン、抗酸化剤、ならびにそれらの混合物からなるリストから選択される、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

複合体 I の機能不全を有する原発性ミトコンドリア病の治療または予防のための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 14】

前記ミトコンドリア病が、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS)、リー症候群 (LS)、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 (MEGDEL)、レーベル遺伝性視神経萎縮症 (LHON)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF)、母性遺伝性リー脳症 (MILS)、運動失調神経障害スペクトル、遺伝性痙性対麻痺 (HSP)、ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群 (NARP)、カーズ・セイヤー症候群 (KSS)、ピアソン症候群、母性遺伝性糖尿病および難聴 (MIDD)、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群 (MNGIE)、ミトコンドリア枯渇症候群 (MDS)、ならびにアルパーズ・ハッテンロッチャー症候群からなる群から選択される、請求項 13 に記載の使用。

## 【請求項 15】

前記ミトコンドリア病が、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS)、リー症候群 (LS)、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 (MEGDEL)、レーベル遺伝性視神経萎縮症 (LHON)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF)、母性遺伝性リー脳症 (MILS)、運動失調神経障害スペクトル、遺伝性痙性対麻痺 (HSP)、ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群 (NARP)、カーズ・セイヤー症候群 (KSS)、ピアソン症候群、母性遺伝性糖尿病および難聴 (MIDD)、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群 (MNGIE)、ならびにミトコンドリア枯渇症候群 (MDS) からなる群から選択される、請求項 14 に記載の使用。

## 【請求項 16】

前記ミトコンドリア病がリー症候群 (LS) である、請求項 14 に記載の使用。

## 【請求項 17】

薬剤がテトラヒドロカンナビノール (THC) を含まない、請求項 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ミトコンドリア病の治療における、カンナビジオール (CBD) およびノまたはその誘導体の使用に関する。特定の好ましい実施形態において、CBD およびノまたはその誘導体は、テトラヒドロカンナビノール (THC) を実質的に含まない。また、本発明は、CBD およびノまたはその誘導体を含んでなる組成物、ならびにそれを必要とする対象に治療上有効な量の CBD、その誘導体およびノまたはそれらを含んでなる組成物

10

20

30

40

50

を投与することを含む、対象のミトコンドリア病を治療する方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

細胞活動には、呼吸によってATPを産生し、細胞の代謝を調節する細胞小器官であるミトコンドリアによる高エネルギーのサポートが必要である。ミトコンドリアの機能低下は、ミトコンドリア病(MD)として知られる、重度の、通常は致命的な病態の異種グループにつながる可能性がある。ミトコンドリア病の中でも、原発性ミトコンドリア病(PMD)として指定されるものは、5,000人に1人の割合で発症し、核ゲノムまたはミトコンドリアゲノムのいずれかの突然変異によって引き起こされる。これらの突然変異は、一般的に、5つの呼吸複合体の1つ以上の酵素機能が低下し、付随してATP合成が欠損するという、呼吸鎖の一次機能障害を引き起こす。原発性ミトコンドリア病の例としては、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群(MELAS)、リー症候群、レーベル遺伝性視神経萎縮症(LHON)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん(MERRF)、ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群(NARP)、カーズ・セイヤー症候群、ピアソン症候群などが挙げられる。

10

【0003】

PMDで観測できる多様な特徴にもかかわらず、一般的には、最もエネルギーを必要とする細胞や器官が主に影響を受ける。その中には、脳と脊髄の両方が関与する臨床的特徴を有するCNS、心臓、筋肉、消化管などが含まれる。CNSが関与するPMDには、神経変性、発作、ミオクローヌス、ミオパチー、運動失調、脳卒中様エピソード、認知機能低下、片頭痛、非定型脳性麻痺、視神経萎縮、自閉症などの多種多様な症状が見られる。神経炎症の兆候も、PMDの一般的な病理学的所見を表している。さらに、神経画像診断研究では、特定のPMDにおける大脳基底核壊死、脳卒中病変、石灰化、および白質ジストロフィーが明らかになることがよくある。末梢神経が影響を受けると、神経因性疼痛、反射神経の欠如、自律神経失調症などを引き起こす可能性がある。

20

【0004】

ミトコンドリアの機能障害がヒトの疾患に寄与していることは、母性遺伝の点突然変異および発生過程で自然に生じる欠失が、まれな神経症候群と関連していることが判明した1980年代後半にすでに認識されていた。ミトコンドリアの機能障害は、さまざまな疾患の原因となる。ミトコンドリア病の中には、ミトコンドリアゲノムの突然変異や欠失が原因となるものがある。細胞内のミトコンドリアの閾値比率に欠陥があり、組織内にそのような細胞の閾値比率に欠損したミトコンドリアを有する場合、組織または器官の機能障害の症状を生じる可能性がある。実際にはどの組織も影響を受ける可能性があり、様々な組織が関与する程度に応じて、多種多様な症状が現れる可能性がある。ミトコンドリア病の例として、レーベル遺伝性視神経萎縮症(LHON)、優性視神経萎縮症(DOA)、ミトコンドリアミオパチー、脳症、乳酸アシドーシス、および脳卒中(MELAS)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん(MERRF)症候群、リー症候群、ならびに酸化リン酸化障害が挙げられる。ほとんどのミトコンドリア病は、神経変性疾患、脳卒中、失明、聴覚障害、糖尿病、心不全など、加速エージング(accelerated aging)の兆候と症状を現す小児を含む。

30

40

【0005】

これらのミトコンドリア病に苦しむ患者に利用できる治療法はほとんどない。その多くは支持的で緩和的なものであり、ビタミン剤(Parikh, S., et al. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2009, 11, 414-430)、補因子、栄養食(Pfeffer, G., et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, CD004426)、および運動療法(Cejudo, P., et al. *Muscle Nerve.* 2005, 32, 342-350; Jeppesen, T.D., et al. *Brain J. Neurol.* 2006, 129, 3402-3412; Taivassalo, T., et al. *Brain J. Neurol.* 2006, 129, 3391-3401)が挙げられる。これらの安全性と高い耐容性にもかかわらず、これらのサプリメントの有効性はまだ限られている。これらのサプリメントのほとんどの主な問題は、二重盲検ランダム化試験でテストされていないか、テストされたものでもプラセボより良い応答を示さな

50

ったことである。同じことが、イデベノン、EPI-743、ジクロロ酢酸などのいくつかの合成剤についてもいえる。既知の治療法のもう一つの欠点として、5つの呼吸器複合体の1つ以上の酵素機能の変化と、付随する病気の原因であるATP合成の欠損を改善することなく、病気の症状に対処することがよくある。

#### 【0006】

国際公開第2012/019032号は、ミトコンドリア障害に関連する症状の治療、予防、もしくは抑制、および/または1つ以上のエネルギーバイオマーカーを調節、正常化、もしくは増強する方法を開示しており、ビタミンK類似体を投与している。国際公開第2012/019029号は、ミトコンドリア障害に関連する症状の治療、予防、もしくは抑制、および/または1つ以上のエネルギーバイオマーカーを調節、正常化、もしくは増強する方法を開示しており、ナフトキノンおよびその誘導体を投与している。Distelmaierら (Antioxid Redox Signal. 2012;17 (12): 1657-69) は、ビタミンEの水溶性類似体あるTrolox (商標) (6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸) が、培養した健康なヒト皮膚線維芽細胞において、ROSのレベル、ミトフシンを介したミトコンドリアの繊維化およびミトコンドリア複合体Iの発現の増加、クエン酸シンターゼおよびOXPHOS酵素の活性、ならびに細胞のO<sub>2</sub>消費を減少させることを開示している。さらに、国際公開第2014/011047号は、トロロックス誘導体を用いて、ミトコンドリア障害、ミトコンドリア機能不全に関連する状態および/または腫瘍性疾患に関連する状態を治療または予防する方法を開示している。特に、これらの誘導体は、ミトコンドリアの形態および/またはOXPHOS酵素の発現および/または細胞内ROSの調節に用いることができる。

#### 【0007】

さらに、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) のアゴニストであるベザフィブラート、AMPKを活性化するアデノシナーリン酸類似体であるAICAR、およびビタミンB3ニコチンアミドリボシドはすべて、ミトコンドリアミオパチーマウスモデルにおいて、ミトコンドリアの生合成を促進し、筋肉の代謝を改善することが示されている (Yatsuga, S., and Suomalainen, A. Hum. Mol. Genet. 2012; 21: 526-535; Viscomi, C., et al. Cell Metab. 2011; 14: 80-90; Khan, N.A., et al. EMBO Mol. Med. 2014; 6: 721-731)。ミトコンドリア生合成のマスターレギュレーターと考えられているPPAR コアクチベーター1 (PGC-1)、または代謝センサーとして機能するサーチュインの薬理的活性化も、マウスにおいて有望な結果を示している (Komen, J.C., and Thorburn, D.R. Br. J. Pharmacol. 2014;171: 1818-1836.)。一方、抗酸化剤のN-アセチルシステインアミドとmTORC1阻害剤のラパマイシンは、リー症候群のマウスモデルにおいて脳疾患を改善することが示されている (Johnson, S.C., et al. Science. 2013; 342: 1524-1528; Liu, L., Cell. 2015; 160: 177-190)。

#### 【0008】

主に抗酸化剤または代謝酵素を調節する薬剤である上記の治療に加えて、PMDの他の推定治療には、(i) 変異型mtDNAを減少させる遺伝子治療、(ii) 抗酸化剤または他の薬剤のin vivo送達のためのミトコンドリア標的ペプチドおよび親油性カチオン、(iii) ミトコンドリアダイナミクスの調節、ならびに(iv) 再コード化された野生型ミトコンドリア遺伝子の同所性発現が含まれる (Leitao-Rocha, A., et al. Curr. Med. Chem. 2015; 22: 2458-2467)。

#### 【0009】

これらの有望な前臨床データにもかかわらず、これらの薬剤の有効性をヒトで証明するには管理された臨床試験が必要であり、前臨床研究の臨床への移行は必ずしも直線的かつ迅速であるとは限らない。こういうわけで、PMDのいくつかの登録治療は現在臨床試験中である (<https://clinicaltrials.gov>)。現在、抗酸化作用の試験が行われている化合物としては、パラベンゾキノン類似体EPI-743、抗酸化剤KH176の誘導体、トリテルペノイド化合物RTA408が挙げられる。また、電子伝達系の必須成分であるコエンザイムQ10とその誘導体であるイデベノンは、ともに抗酸化作用の試験が行われてい

10

20

30

40

50

る。細胞内のグルタチオンを増加させることで酸化還元の不均衡を改善する R P 1 0 3 ( システアミン二酒石酸塩 ) も、遺伝性 M D を対象とした試験が行われている。あるいは、進行中の臨床試験のなかには、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて、L H O N 対象に野生型のミトコンドリア N d 4 遺伝子を異地性発現させている。注目すべきことに、これらの進行中の臨床試験を裏付ける前臨床データは皆無に等しく、M D 症状の緩和におけるこれらの化合物の有効性をさらに評価するためには、大規模な研究が必要である。

#### 【 0 0 1 0 】

しかしながら、ミトコンドリア病、特にミトコンドリア電子伝達系の機能不全、例えば複合体 I の機能不全によるミトコンドリアが損傷している疾患を治療するための新しい治療法および効果的な戦略が当技術分野で依然として必要とされている。

#### 【 発明の具体的説明 】

#### 【 0 0 1 1 】

驚くべきことに、カンナビジオール化合物をミトコンドリア病の対象に投与することが、P M D のマウスモデル、特に乳児期の P M D として最も多いリー症候群のマウスモデルで観察される寿命の延長に特に効果的であることを見出した。本発明者らが使用した P M D モデルマウスでは、全ての細胞または G A B A 作動性細胞のいずれかで N d u f s 4 が欠損しているため、ミトコンドリアが損傷しているか、または機能不全である。N d u f s 4 は、ミトコンドリアの電子伝達系の複合体 I の集合、安定性、および活性に関するタンパク質をコードしているため、当該タンパク質が欠損すると、複合体 I が機能不全になり、ミトコンドリアも機能不全になる。

#### 【 0 0 1 2 】

特に、本発明者らは、本発明に示すように、C B D の投与が、運動技能障害の出現、神経学的低下、そして最終的にはリー症候群のマウスモデルで観察される早期死亡を有意に遅らせることを見出した ( 実施例 1 参照 ) 。

#### 【 0 0 1 3 】

ミトコンドリア膜貫通電位の散逸を誘発し、ミトコンドリア透過性遷移孔 ( m P T P ) を開き、活性酸素種 ( R O S ) の過剰産生を誘発し、内在性アポトーシス経路を誘発することで、C B D がミトコンドリア損傷を引き起こすことが以前に報告されていたことからすると、これらの結果はすべて最も驚くべきことである ( Olivás-Guirre, M., et al. Cell Death and Disease. 2019; 10: 779 ) 。

#### 【 0 0 1 4 】

要約すると、本開示の結果は、カンナビジオール化合物および/またはその誘導体、ならびにそれらを含んでなる医薬組成物の使用を通じて、ミトコンドリア病に対する新しい治療アプローチを開発することを可能にする。したがって、本発明の一態様は、ミトコンドリア病の治療のために式 ( I ) の化合物の使用に関し、特に、ミトコンドリア病は、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 ( M E L A S )、リー症候群 ( L S )、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 ( M E G D E L )、レーベル遺伝性視神経萎縮症 ( L H O N )、赤色ぼろ線維を伴うミオクロウステんかん ( M E R R F )、母性遺伝性リー脳症 ( M I L S )、運動失調神経障害スペクトル、遺伝性痙性対麻痺 ( H S P )、ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群 ( N A R P )、カーズ・セイヤー症候群 ( K S S )、ピアソン症候群、母性遺伝性糖尿病および難聴 ( M I D D )、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群 ( M N G I E )、ミトコンドリア枯渇症候群 ( M D S )、ならびにアルパーズ・ハッテンロッチャー症候群からなる群から選択される。

#### 【 0 0 1 5 】

本発明の文脈において、「カンナビジオール化合物」、「カンナビジオール」または「C B D」という用語 ( 文脈が明確に別段の指示をしない限り、互換的に使用することができる ) は、天然、半合成または合成の式 ( I ) のカンナビノイド化合物を指すことを理解されたい。これらの化合物は、カンナビノイド受容体 C B 1 または C B 2 の内因性アゴニスト ( エンドカンナビノイド ) ではない。

10

20

30

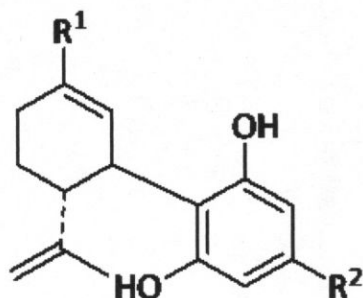
40

50

## 【0016】

第1の態様によると、本発明は、ミトコンドリア病の治療における使用のための、式(I)の化合物：

## 【化1】



(I)

10

(式中

R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル、-COOHおよび-CH<sub>2</sub>OHから選択され；

R<sup>2</sup>は、(C<sub>5</sub> - C<sub>12</sub>)アルキル、-OR<sup>3</sup>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル(式中、R<sup>3</sup>は、(C<sub>5</sub> - C<sub>9</sub>)アルキルまたはフェニル基により末端炭素原子が置換された(C<sub>5</sub> - C<sub>9</sub>)アルキルから選択され、nは1~7の整数である。)から選択される。)に関する。

20

## 【0017】

本明細書中、単独または別の基の一部として使用される「アルキル」という用語は、直鎖および分岐の両方の飽和炭化水素鎖に関し、本明細書全体を通してそれぞれの場合に示された数の炭素原子を含み、単結合を介して分子の残りの部分に結合する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ドデシル、およびそれらの異なる分岐鎖異性体が挙げられる。アルキル基は、本明細書を通してそれぞれの場合に示されるように、フェニル基で任意に置換されていてもよい。

30

## 【0018】

好ましい一実施形態では、R<sup>1</sup>は(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキルであり、R<sup>2</sup>は(C<sub>5</sub> - C<sub>12</sub>)アルキルである。

## 【0019】

より好ましい一実施形態では、R<sup>1</sup>はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>は5個の炭素原子を有する直鎖アルキル(すなわち、ペンチルまたは-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)である。

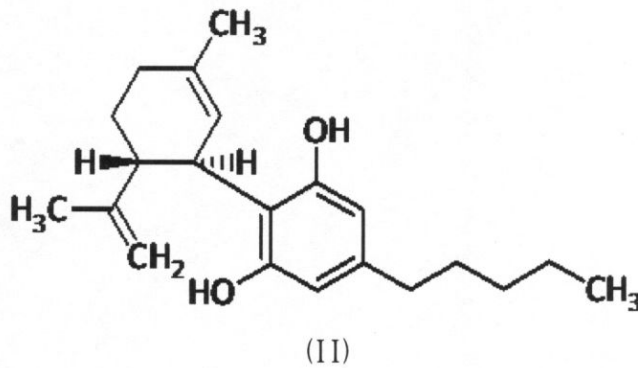
## 【0020】

他の好ましい実施形態では、式(I)の化合物はカンナビジオールである。カンナビジオールは、以下の式(II)：

40

50

## 【化 2】



10

を有する。

## 【0021】

したがって、他の好ましい実施形態では、本発明は、ミトコンドリア病の治療において使用するための、式(II)を有するCBDに関する。

## 【0022】

カンナビジオール、CBD、(-)-トランス-2-p-メンタ-1,8-ジエン-3-イル-5-ペンチルレゾルシノールは、大麻の内部で自然に生成される多くのカンナビノイド類の一つである。CBDは、アサ植物(*Cannabis sativa*)などの大麻種の構成成分であり、THCとは対照的に向精神作用はない。CBDは、精神作用や認知作用を誘発せず、大きな副作用もなくヒトにも十分許容される。THCとは異なり、カンナビジオールはCB1およびCB2受容体に非常に弱く結合する。合成カンナビジオールは、天然に存在するカンナビジオールと同じ構造を有する。市販のカンナビジオールには通常THCが含まれているが、合成カンナビジオールにも存在する。この意味で、合成カンナビジオールは、THCを混入させることなく調製することができる。合成されたカンナビジオールは、98%を超える純度に精製することができる。純度のレベルは、クロマトグラフィーによって決定することができる。本発明の好ましい実施形態において、カンナビジオールは99%を超える純度を有し、より好ましくは、カンナビジオールは99.5%を超える純度を有し、より好ましくは99.9%の純度を有する。特定のより好ましい実施形態では、CBD、および/またはその誘導体は、THCを実質的に含まない。特に、CBDは、THCを全く含まない合成されたCBDであってもよい。

20

30

## 【0023】

一般式(I)で表される本発明の化合物は、その薬学的に許容可能な塩、水和物または立体異性体を含むことができる。

## 【0024】

本明細書中、「誘導体」という用語は、式(I)の化合物またはその立体異性体に関し、式(I)の化合物または立体異性体自体に構造的に密接に関連し、好ましくはMDの治療に使用するための治療用化合物として、同様の特性および治療効果を有する有機分子を意味する。

40

## 【0025】

本明細書中、式(I)の化合物に関連する「立体異性体」という用語は、式(I)の化合物もしくはその塩もしくはその水和物の任意に可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、シス-トランス-異性体および/またはE-/Z-異性体を意味する。特に、「立体異性体」という用語は、単一の化合物または2つ以上の化合物の混合物を意味し、少なくとも1つのキラル中心が主に1つの明確な異性体形態で存在する。また、2つ以上の立体中心が主に1つの明確な異性体形態で存在することも可能である。本発明の意味において、「主に」は、少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%、特に好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%の意味を有する。本発明によれば、式(I)

50

)の化合物またはその誘導体の立体異性体も、塩または水和物として存在してもよい。

【0026】

本明細書中、式(I)の化合物に関連する「塩」という用語は、式(I)の化合物の生理学的に許容される酸付加塩および塩基塩を意味する。適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成される。例えば、限定するものではないが、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、炭酸塩、重硫酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセブ酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩、臭化物、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩などが挙げられる。適切な塩基塩は、非毒性の塩を形成する塩基から形成される。例えば、限定するものではないが、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオラミン塩、グリシン塩、リジン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、亜鉛塩などが挙げられる。

10

【0027】

本明細書中、式(I)の化合物に関連する「水和物」という用語は、水を含む式(I)の化合物もしくは誘導体もしくは立体異性体またはそれらの塩を意味する。「水和物」は、水または成分の添加によって形成される。一実施形態では、式(I)の化合物もしくは立体異性体またはそれらの塩は、化学的変化を伴わずに結晶構造に水を取り込む結晶を形成してもよい。立体異性体、塩、および水和物という用語は、互いに組み合わせて使用することもできる。例えば、式(I)の化合物は、立体異性体および/または塩を有していてもよい。同様に、式(I)の化合物の立体異性体は、塩を有していてもよい。これらの用語の組み合わせは、本発明の範囲内であるとみなされる。

20

【0028】

本発明の目的のために、「治療する」または「治療」という用語は、対象における疾患または関心のある病的状態の結果として引き起こされる影響の発生を防止するか、またはそれに対抗することを意図して行われる介入を指す。したがって、これらの用語は以下を含む。

30

- i . 疾患または病的状態を阻害する、すなわち、その発症を阻止する、
- i i . 疾患または病的状態を緩和する、すなわち、疾患または病的状態またはその症状の後退を引き起こす、および
- i i i . 疾患や病的状態を安定化する。

【0029】

さらに、「治療」とは、治療処理と予防手段または防止手段の両方を指す。

【0030】

本明細書中、本開示を通して互換的に使用される「ミトコンドリア病」、「ミトコンドリア障害」または「MD」という用語は、原発性ミトコンドリア病、すなわち、対象のミトコンドリアの機能が損傷されるかまたは機能不全になる疾患、障害、または状態を指す。本明細書に記載の化合物または方法で治療できる原発性ミトコンドリア病の例としては、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群(MELAS)、リー症候群(LS)、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う3-メチルグルタコン酸尿症(MEGDEL)、レーベル遺伝性視神経萎縮症(LHON)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん(MERRF)、母性遺伝性リー脳症(MILS)、運動失調神経障害スペクトル、遺伝性痙性対麻痺(HSP)、ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群(NARP)、カーンズ・セイヤー症候群(KSS)、ピアソン症候群、母性遺伝性糖尿尿病および難聴(MIDD)、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群(MNGIE)、ミトコンドリア枯渇症候群(MDS)、ならびにアルパーズ・ハッテンロッチャー症候群

40

50

などが挙げられる。

【0031】

ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS) は、様々な臨床表現型をもつ、遺伝的に不均一なミトコンドリア障害である。この障害は、発作、片麻痺、半盲、皮質盲、一時的な嘔吐などの中枢神経系の関与の特徴が伴う (<https://omim.org/entry/540000> and Pavlakis et al., 1984; Montagna et al., 1988)。

【0032】

リー症候群 (LS) は、ミトコンドリアのエネルギー生成の欠陥に起因する、臨床的にも遺伝的にも不均一な障害である。最も一般的には、生後数カ月から数年以内に発症する進行性の重度の神経変性障害として現れ、早期死亡に至る可能性もある。罹患者は通常、全身性の発達遅延または発達後退、筋緊張低下、運動失調、ジストニア、および眼振や視神経萎縮などの眼の異常を示す (<https://omim.org/entry/256000> and Lake et al., 2015)。

10

【0033】

難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 (MEGDEL) は、小児期の精神運動発達の遅延または精神運動退行、感音性難聴、痙縮またはジストニア、および 3 - メチルグルタコン酸の排泄の増加を特徴とする常染色体劣性障害である。脳の画像診断では、リー症候群を思わせる大脳基底核の病変や、大脳および小脳の萎縮が見られる (<https://omim.org/entry/614739>, Maas et al. 2017)。

【0034】

レーベル遺伝性視神経萎縮症 (LHON) は、中年期に急性または亜急性の中心視力喪失として現れ、中心暗点と失明を引き起す。この病気は、mtDNA (ミトコンドリアDNA) に存在する多くのミスセンス変異に関連しており、これらの変異は自律的に、または互いに関連して作用し、病気を引き起こす可能性がある (<https://omim.org/entry/350000> and Yu-Wai-Man et al. (2009))。

20

【0035】

赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF) は、MTTK、MTTL1、MTTH、MTTS1、MTTS2、MTTFなどの複数のミトコンドリア遺伝子の突然変異によって生じる可能性がある表現型を表す。MERRF症候群の特徴は、MTND5 遺伝子の変異にも関連している (<https://omim.org/entry/545000>)。ミトコンドリア遺伝子 MTKK の特定の突然変異は、Shoffnerらによって最初に示された (1990年)。ヌクレオチド 8344 における A から G への突然変異は、MERRF 症例の 80 から 90% を占める (Shoffner and Wallace, 1992)。生化学的には、この突然変異は、呼吸鎖の酵素複合体に複数の欠損を生じ、チトクローム c オキシダーゼ (COX) (複合体 IV) の NADH - CoQ リダクターゼ (複合体 I) が最も顕著に関連しており、すべての mtDNA にコードされた遺伝子の翻訳の欠陥と一致する。

30

【0036】

母性遺伝性リー脳症 (MILS) は、脳症、乳酸アシドーシス、発作、心筋症、呼吸器障害、および発達遅滞の臨床的特徴を伴うリー症候群の稀なサブタイプである。ミトコンドリアDNAの母性遺伝性突然変異に起因する乳児期または幼児期に発症する (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/443976>)。

40

【0037】

運動失調神経障害スペクトルには、以前はミトコンドリア劣性運動失調症候群 (MIRAS) ならびに感覚性運動失調性ニューロパチー構音障害および眼球運動麻痺 (SANDO) と呼ばれていた表現型が含まれる。運動失調神経障害スペクトル (ANS) の人の約 90% は、主症状として運動失調と神経障害がある。約 3分の2 が発作を発症し、ほぼ半分が眼筋麻痺を発症するが、臨床的ミオパチーはまれである (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26471/>)。ANSには、ミトコンドリア劣性運動失調症候群 (MIRAS) と、感覚性運動失調性ニューロパチー構音障害および眼球運動麻痺 (SANDO) として知られる別の疾患がある (Fadic et al 1997)。

50

## 【0038】

遺伝性痙性対麻痺（HSP）の主な兆候と症状は、下肢の脱力と痙性である。痙性対麻痺7（HSPの一種）は、ミトコンドリア内膜に位置し、他のミトコンドリアタンパク質の処理に関与するタンパク質であるパラプレギンをコードする遺伝子の突然変異によって引き起こされる常染色体劣性疾患である（Wedding et al.2014）。

## 【0039】

ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群（NARP）は、ミトコンドリアのH（+）-ATPaseのサブユニット6をコードする遺伝子の突然変異により発症する（<https://omim.org/entry/551500>）。これは、主に神経系に影響を及ぼす様々な兆候や症状を引き起こす、ミトコンドリア遺伝のまれな疾患である。小児期または成人期初期に、NARPの対象のほとんどが、手足のしびれ、うずき、または痛み（感覚神経障害）、筋力低下、バランスと協調の問題（運動失調）を経験する。罹患者のほとんどはまた、目の後ろに並ぶ感光性組織（網膜）の変化によって引き起こされる視力喪失が起こる。視力喪失は、網膜色素変性症と呼ばれる状態に起因する場合もある。この眼疾患は、網膜の光感知細胞を徐々に衰えさせる（[https://en.wikipedia.org/wiki/Neuropathy,\\_ataxia,\\_and\\_retinitis\\_pigmentosa](https://en.wikipedia.org/wiki/Neuropathy,_ataxia,_and_retinitis_pigmentosa)）。

10

## 【0040】

カーズ・セイヤー症候群（KSS）は、様々なミトコンドリアの欠失によって引き起こされる。常染色体劣性遺伝であり、20歳より前に典型的に発症するミトコンドリアミオパチーである。KSSは、慢性進行性外眼筋麻痺（CPEOと略される）のより重度の症候性変種であり、眼瞼（上眼瞼挙筋、眼輪筋）や眼（外眼筋）の動きを制御する筋肉が孤立して関与することを特徴とする症候群である。これは、それぞれ眼瞼下垂と眼筋麻痺を引き起こす。KSSには、すでに説明したCPEOと、両眼の色素性網膜症および心伝導異常の組合せが関与する。その他の症状としては、小脳性運動失調、近位筋力低下、難聴、糖尿病、成長ホルモン欠乏症、副甲状腺機能低下症、およびその他の内分泌疾患などが挙げられる（[en.wikipedia.org/wiki/Kearns-Sayre\\_syndrome](https://en.wikipedia.org/wiki/Kearns-Sayre_syndrome)および<https://omim.org/entry/530000>）。

20

## 【0041】

ピアソン症候群（ピアソン骨髄膵臓症候群としても知られる）は、mtDNA遺伝子のいくつかに関与する連続した遺伝子欠失/重複症候群であり、骨髄前駆体の空胞化と外分泌性膵臓機能不全を伴う難治性の鉄芽球性貧血に関与する（<https://omim.org/entry/557000>）。

30

## 【0042】

母性遺伝性糖尿病および難聴（MIDD）は、成人期の感音性難聴および糖尿病の発症を特徴とするミトコンドリア障害である。一部の患者は、MTTL1、MTTEおよびMTTKを含むミトコンドリア遺伝子のいくつかの突然変異によって引き起こされる可能性がある、色素性網膜症、眼瞼下垂、心筋症、ミオパチー、腎障害、および神経精神症状（Ballingerら、1992年、Reardonら、1992年、Guillausseauら、2001年）を含む、ミトコンドリア障害で観察される追加の特徴を有する可能性がある（<https://omim.org/entry/520000>）。

40

## 【0043】

ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群（MNGIE）は、神経胃腸管脳症として現れ、染色体22q13上の核にコードされたチミジンホスホリラーゼ遺伝子（TYMP；131222）のホモ接合または複合ヘテロ接合突然変異によって引き起こされる。Papadimitriouら（1998）は、一卵性双生児のペアを含むMNGIE対象の骨格筋を調べ、全員が赤褐色でチトクロームcオキシダーゼ（COX）陰性の線維を示し、かつ複合体IおよびIVが部分的に欠損していることを明らかにした。

## 【0044】

ミトコンドリアDNA枯渇症候群（MDS）は、mtDNAゲノムの単一の大部分の欠失によって引き起こされる（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/>）。

50

## 【 0 0 4 5 】

アルパーズ・ハッテンロッチャー症候群は、染色体 1 5 q 2 6 上のミトコンドリア DNA ポリメラーゼ ( P O L G ; 1 7 4 7 6 3 ) をコードする核遺伝子のホモ接合または複合ヘテロ接合突然変異によって引き起こされる ( <https://omim.org/entry/203700> ) 。乳児および幼児の精神運動遅滞、難治性てんかん、ならびに肝不全の臨床三つ組を特徴とする常染色体劣性疾患である。病理学的所見には、反応性星状細胞増加症および肝硬変を伴う大脳灰白質のニューロン喪失が含まれる。この障害は進行性であり、3 歳未満で肝不全またはてんかん重積状態による死亡につながるものがよくある ( Milone and Massie , 2010 ) 。

## 【 0 0 4 6 】

一実施形態では、ミトコンドリア病は、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 ( M E L A S ) 、リー症候群 ( L S ) 、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 ( M E G D E L ) 、レーベル遺伝性視神経萎縮症 ( L H O N ) 、赤色ぼろ線維を伴うミオクロオヌステんかん ( M E R R F ) 、母性遺伝性リー脳症 ( M I L S ) 、運動失調神経障害スペクトル、遺伝性痙性対麻痺 ( H S P ) 、ニューロパシー・運動失調・網膜色素変性症候群 ( N A R P ) 、カーンズ・セイヤー症候群 ( K S S ) 、ピアソン症候群、母性遺伝性糖尿病および難聴 ( M I D D ) 、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群 ( M N G I E ) 、ならびにミトコンドリア枯渴症候群 ( M D S ) からなる群から選択される。

## 【 0 0 4 7 】

他の実施形態では、ミトコンドリア病は、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 ( M E L A S ) 、リー症候群 ( L S ) 、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 ( M E G D E L ) 、レーベル遺伝性視神経萎縮症 ( L H O N ) 、赤色ぼろ線維を伴うミオクロオヌステんかん ( M E R R F ) 、カーンズ・セイヤー症候群 ( K S S ) 、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群 ( M N G I E ) 、ならびにアルパーズ・ハッテンロッチャー症候群からなる群から選択される。

## 【 0 0 4 8 】

他の実施形態では、ミトコンドリア病は、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 ( M E L A S ) 、リー症候群 ( L S ) 、難聴、脳症およびリー様症候群を伴う 3 - メチルグルタコン酸尿症 ( M E G D E L ) 、レーベル遺伝性視神経萎縮症 ( L H O N ) 、赤色ぼろ線維を伴うミオクロオヌステんかん ( M E R R F ) 、カーンズ・セイヤー症候群 ( K S S ) 、ならびにミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群 ( M N G I E ) からなる群から選択される。

## 【 0 0 4 9 】

他の実施形態では、ミトコンドリア病はアルパーズ・ハッテンロッチャー症候群である。

## 【 0 0 5 0 】

好ましい実施形態では、ミトコンドリア病はリー症候群である。

## 【 0 0 5 1 】

本発明で使用するための式 ( I ) の化合物、好ましくは式 ( I I ) の C B D は、少なくとも 1 つの追加の医薬有効成分、例えば、イデベノンもしくは誘導体またはそれらの類似体、抗酸化剤およびそれらの混合物と組み合わせて使用することができる。

## 【 0 0 5 2 】

好ましい実施形態では、イデベノンの類似体は、ユビキノールおよびユビキノンなどからなる群から選択される。抗酸化剤としての他の好ましい実施形態では、ビタミン C 、 E またはそれらの組み合わせを選択することができる。

## 【 0 0 5 3 】

第 2 の態様では、本発明は、ミトコンドリア病の治療におうて使用するための、治療上有効量の第 1 の態様で定義された化合物と、生理学的に許容される担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 5 4 】

10

20

30

40

50

第3の態様では、本発明は、ミトコンドリア病の治療のための薬剤の製造のための、第1の態様で定義された化合物の使用を提供する。

【0055】

第4の態様では、本発明は、第1の態様で定義された化合物を、それを必要とする患者に投与することによる、ミトコンドリア病の治療または予防方法を提供する。

【0056】

上記の態様1～4のいずれかの実施形態において、式(I)の化合物、好ましくは式(II)のCBDは、さらなる医薬有効成分とともに使用することができる。本発明の化合物を他の医薬有効成分と組み合わせて使用する場合、化合物は、任意の都合のよい経路によって順次または同時に投与してもよい。上記の組み合わせは、医薬組成物の形態で使用するのは都合がよく、したがって、薬学的に許容される担体または賦形剤と一緒に上記で定義された組み合わせを含んでなる医薬組成物は、本発明のさらなる態様を含んでいる。このような組み合わせの個々の成分は、別々のまたは組み合わせた医薬組成物において、順次または同時に投与することができる。

10

【0057】

上記の態様1～4のいずれかのさらなる実施形態では、式(I)の化合物は、テトラヒドロカンナビノール(THC)の非存在下で使用される。

【0058】

したがって、本発明はまた、ミトコンドリア病の治療に使用するための、有効成分として治療上有効量の本発明の化合物と、生理学的に許容される担体または賦形剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

20

【0059】

本明細書において、「医薬組成物」という用語は、ヒトまたは動物における疾患の緩和、治療または治癒に使用される任意の物質を指す。本発明の医薬組成物は、単独で、または他の医薬組成物と組み合わせて使用することができる。好ましい実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含んでなる。

【0060】

好ましい実施形態では、医薬組成物は、式(I)を有する化合物以外の少なくとも1つの追加の医薬有効成分をさらに含んでなるが、追加の医薬有効成分がTHCである場合、THCは組成物の5%(v/v)未満であり、より好ましくは、本発明の医薬組成物はTHCを含まない。

30

【0061】

「有効な医薬成分(active pharmaceutical ingredient)」とは、その投与が、投与される患者または対象の健康や全身状態に対して治療効果や好影響を与える任意の化合物や物質を意味する。本発明によれば、有効な医薬成分は、式(I)の化合物、好ましくは式(II)のCBDに関する。さらに、追加の有効な医薬成分は、ミトコンドリア病に対して有効であってもよい。

【0062】

本発明の組成物中に存在してもよい追加の有効な医薬成分の例としては、限定するものではないが、イデベノンおよびその類似体、ユビキノール/ユビキノン、ビタミンCまたはEなどの抗酸化剤が挙げられる。

40

【0063】

「賦形剤」という用語は、本発明の化合物を含む医薬組成物の吸収を助けたり、医薬組成物を安定化させたり、あるいは濃度、形態、風味、または他の特定の機能特性を与えるという意味でその製造を助ける物質を指す。したがって、賦形剤は、例えば、デンプン、糖またはセルロースなどの成分と一緒に結合させる成分を保持する機能、甘味機能、着色剤機能、例えば空気および/または水分から隔離するなどの保護機能、例えば二塩基性リン酸カルシウムなどの錠剤、カプセルまたはその他の形態の製剤のための充填剤機能、成分の溶解およびその吸収を促進するための崩壊機能などを有してもよいが、この段落で言及されていない他の種類の賦形剤を除外するものではない。

50

## 【 0 0 6 4 】

「薬学的に許容される担体」（または「薬学的に許容される」）とは、医薬の投与形態の製造に使用される、医薬分野で知られている任意の物質または物質の組み合わせを指し、限定するものではないが、固体、液体、溶媒または界面活性剤が挙げられる。担体は、不活性物質であるか、または本発明の化合物のいずれかと同様の作用を有するものであり、薬物および他の化合物の取り込みを促進する機能を有し、投与量や投与方法の改善を可能にし、または医薬組成物に濃度および形態を提供する。剤形が液体の場合、担体は希釈剤である。「薬学的に許容される」という用語は、言及される化合物が、投与される生物に害を及ぼさないように許容および評価されることを指す。

## 【 0 0 6 5 】

本発明の医薬組成物は、任意の投与経路を介して促進することができ、したがって、前記組成物は、選択された投与経路に適した剤形で処方されなければならない。したがって、投与は、例えば、経口、局所、舌下、眼球、静脈内、皮下、経皮的、経皮、筋肉内、関節内、非経口、動脈内、皮内、脳室内、頭蓋内、腹腔内、病巣内、鼻腔内、直腸内、膈内、または吸入によるものでもよい。適切な投与部位としては、限定するものではないが、皮膚、筋肉、胃腸、目、および耳などが挙げられる。組成物は、固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体剤形、例えば、錠剤、丸薬、カプセル、粉末、溶液、懸濁液、エマルジョン、座薬、保持浣腸、クリーム、軟膏、ローション、ゲル、エアロゾルなどの形態をとることができ、好ましくは、正確な用量の単純な投与に適した単位用量剤形である。本開示の組成物はまた、体内で徐放するためのマイクロスフェアとして、またはナノ粒子として送達することができる。

## 【 0 0 6 6 】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で周知のプロセス、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎（levigating）、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセスによって製造することができる。適切な処方は、特に、選択した投与経路に依存する。

## 【 0 0 6 7 】

本発明による医薬組成物は、所望の効果を得るために有効な投与量および投与経路の任意の組み合わせを用いて投与することができる。さらに、本発明の組成物の成分は、任意の順序で、別々のまたは組み合わせた医薬組成物で、順次または同時に投与することもできる。同一の組成物に組み合わせる場合、異なる化合物は安定であり、互いにおよび製剤の他の成分と適合しなくてはならず、投与のために製剤化されることが理解されるであろう。別々に処方される場合、それらは、当技術分野でそのような化合物について知られているような方法で、任意の都合のよい処方提供されうる。

## 【 0 0 6 8 】

本発明の化合物を、同じ疾患に対して少なくとも追加の有効な医薬成分と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は、化合物を単独で使用する場合の用量と異なってもよい。適切な用量は、当業者であれば容易に理解できるであろう。

## 【 0 0 6 9 】

本明細書に記載された用途において有用性を有する任意の薬剤は、上記の組成物との併用療法、併用投与、または併用処方に使用することができる。「併用投与」とは、本明細書に記載の組成物を、1つ以上の追加の治療法の投薬と同時に、その直前に、または直後に投与することを意味する。本開示の化合物は、単独で投与することも、患者に併用投与することもできる。併用投与とは、化合物を個別に、または組み合わせ（1つ以上の化合物または薬剤）の同時または連続的な投与を含むことを意味する。したがって、製剤は、必要に応じて、他の有効物質と組み合わせることもできる（例えば、代謝分解を低減するため）。

## 【 0 0 7 0 】

さらに、本発明は、治療上有効量の式（I）の化合物、または本発明の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、ミトコンドリア病の治療方法も提供する。より好ましい実施形態では、本発明のミトコンドリア病の治療方法は、それを必要とする

10

20

30

40

50

対象に、治療上有効量の式(II)のCBD、または式(II)のCBDを含んでなる本発明の医薬組成物を、投与することを含む。

【0071】

本発明の目的のために、「治療上有効量」という用語は、例えば、治療の対象である疾患または状態の病理学上で、状態のかなりの改善を達成するために必要な本発明の化合物または組成物の量を指す。

【0072】

当技術分野でよく知られているように、ヒトに使用するための治療上有効量は、動物モデルから決定することもできる。例えば、ヒトにおける用量は、動物において有効性が確認された濃度を達成するように処方することができる。ヒトにおける用量は、上記のように、化合物の有効性をモニタリングし、用量を上下に調整することにより調整できる。上記の方法やその他の方法に基づいて、ヒトにおいて最大の効果を達成するように用量を調整することは、通常の当業者の能力の範囲内である。

10

【0073】

用量は、患者の必要性および使用される化合物に応じて変えてもよい。本開示の文脈において、患者に投与される用量は、時間の経過とともに患者に有益な治療応答を提供するのに十分でなければならない。用量のサイズは、有害な副作用の存在、性質、および程度によっても決定される。特定の状況に適した用量を決定することは、施術者の技術の範囲内である。一般的に、治療は、その化合物の最適用量よりも少ない用量で開始される。その後、状況下で最適な効果が得られるまで、用量を少しずつ増やす。

20

【0074】

用量および投与間隔は、治療されている特定の臨床的適応に有効な投与された化合物のレベルを提供するために、個々に調整することができる。

【0075】

これは、個人の病状の重症度に見合った治療計画を提供する。

【0076】

本明細書に提供される教示を利用すれば、実質的な毒性を引き起こさず、かつ特定の患者によって示される臨床症状を治療するために有効である、効果的な予防的または治療処理レジメンを計画することができる。この計画には、化合物の効力、相対的バイオアベイラビリティ、患者の体重、副作用の有無と重症度、好ましい投与方法、および選択した薬剤の毒性プロファイルなどの要因を考慮して、活性化化合物を慎重に選択する必要がある。

30

【0077】

本発明では、「対象」および「個人」という用語は互換的に使用される。本明細書で使用される場合、「対象」または「個人」という用語は、哺乳動物として分類されるすべての動物を指し、限定するものではないが、農場および家畜、霊長類およびヒト、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコまたはげっ歯類が挙げられる。好ましくは、対象は、任意の年齢または人種の、男性または女性のヒトである。

【0078】

「治療を必要とする対象」には、当該対象が既に障害を有している場合、ならびに障害を予防すべきである場合も含む。

40

【0079】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等の方法および材料を、本発明の実施において使用できる。本明細書および特許請求の範囲を通して、「含む」という用語およびその変形は、他の技術的特徴、添加剤、構成要素、またはステップを除外することを意図するものではない。本発明の追加の目的、利点、および特徴は、本明細書を検討することで当業者に明らかになるか、または本発明の実施によって学ぶことができる。以下の実施例および図面は、説明のために提供されており、本発明を限定することを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

50

## 【0080】

【図1】CBD治療を繰り返すと、リー症候群のマウスモデルにおいて生存率が向上した。Ndufs4<sup>-/-</sup>マウスの生存率は、慢性的なCBD治療(100mg/kg、1日1回)によって有意に延長した(log-rank  $p < 0.0001$ )。コントロール:野生型(Ndufs4<sup>+/+</sup>)マウス;Ndufs4KO:Ndufs4<sup>-/-</sup>マウス;Ndufs4KO-CBD:Ndufs4KO-CBD: CBDで治療したNdufs4<sup>-/-</sup>マウス。

【図2】CBD治療を繰り返すと、リー症候群のマウスモデルにおいてclaspingsの発症が遅れる。神経学的低下および体重減少とともに進行する一般的な表現型として報告されているclaspingsの発症は、ビヒクル処置Ndufs4<sup>-/-</sup>マウス(KO-Veh)と比較して、CBD(100mg/kg、1日1回)を毎日処置したNdufs4<sup>-/-</sup>マウス(KO-CBD)において遅延した( $p < 0.05$ )。

10

【図3】CBD治療を繰り返すと、リー症候群のマウスモデルにおいて運動能力の進行性の低下を軽減する。ビヒクルまたはCBD(100mg/kg、1日1回)で処置したNdufs4<sup>-/-</sup>マウスおよび野生型同腹仔のロータロッド性能の加速。脱落するまでの期間は、テストした3日間(生後30、40、および50日)で表す。\* $p < 0.05$ 、\*\*\* $p < 0.001$  vs コントロール-Veh。

【図4】CBD治療を繰り返すと、リー症候群の細胞型特異的マウスモデルの生存率が向上する。Gad2:Ndufs4cKOマウスの生存期間は、慢性的なCBD治療(100mg/kg、1日2回)によって延長した(log-rank  $p < 0.0001$ ) (n = 21匹の対照マウス; n = 42 未処置およびビヒクル処置の両方を含む-Gad2:Ndufs4cKOマウス; n = 12 CBD処理Gad2:Ndufs4cKOマウス)。

20

【図5】CBD治療を繰り返すと、リー症候群の細胞型特異的マウスモデルの社会的欠陥が改善される。(A)3チャンパーソーシャルアプローチテストにおいて、空のワイヤーケージに対して見知らぬマウスを探索した時間の識別指数、ならびに(B)Gad2:Ndufs4cKO(cKO)マウスとビヒクルまたはCBDで処置した(100mg/kg、1日2回)コントロールマウス(CT)の10分間にわたる総探索時間(n = 8-16マウス/グループ)。\*\*\* $p < 0.001$  vs コントロール-Veh、### $p < 0.001$  vs Gad2:Ndufs4cKO-Veh。

30

## 【実施例】

## 【0081】

本発明は、本発明の製品の有効性を明らかにする、本発明者らが実施した試験によって以下に示される。

## 【0082】

## 材料と方法

## 動物

すべての動物実験は、バルセロナ自治大学(CEEAH)およびカタルーニャ州政府(DMAH)の倫理委員会の承認を得て実施した。動物は、12時間の明暗サイクル、安定した温度( $22 \pm 2$ )、制御された湿度( $55 \pm 10\%$ )、および餌と水を自由摂取できる標準化された条件で飼育された。

40

## 【0083】

本研究では、2つのマウス系統を使用した。(1)MDの検証済みマウス遺伝モデル(Kruse, S. E., et al. Cell Metab. 2008, 7: 312-320; Quintana, A., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2010, 107: 10996-11001)、コントロールとしてNdufs4を構成的に欠損させたもの(Ndufs4<sup>-/-</sup>、Ndufs4KO)と野生型(WT)の同腹仔(Ndufs4<sup>+/+</sup>)、および(2)GABA作動性細胞においてNdufs4を選択的に欠損させたコンディショナルノックアウトマウス系統(Bolea et al. 2019 (<https://elifesciences.org/articles/47163>))。後者については、Gad2プロモーターの制御下でcreリコンビナーゼを発現し(Quintana, A., et al. Nat. Neuros

50

ci. 2012, 15: 1547-1555)、1つの *flox ed Nd u f s 4* 対立遺伝子を持つマウス (*Gad 2 cre / + ; Nd u f s 4 lox / +*) を、2つの *flox ed Nd u f s 4* 対立遺伝子を持つマウス (*Nd u f s 4 lox / lox*) と交配した。考えらえるすべての子孫のうち、*Gad 2 cre / + ; Nd u f s 4 lox / lox* マウスは、GABA 作動性ニューロンで選択的に *Nd u f s 4* 欠損が見られた。*Gad* 対立遺伝子を持つ *2 cre / + ; Nd u f s 4 lox / +* 遺伝子型を持つマウス、および *Gad 2 + / + ; Nd u f s 4 lox / lox* 遺伝子型を持つマウスをコントロールとして用いた。

【0084】

#### 薬物および処置

カンナビジオール (CBD; 100 mg / kg) は THC Pharm - GmbH 社から購入し、cremophor - EL は Sigma - Aldrich 社から購入した。CBD は、5% エタノール (vol / vol)、5% cremophor - EL (vol / vol)、90% 生理食塩水 (vol / vol) を含むビヒクル製剤で希釈した。CBD およびビヒクル溶液は、10 ml / kg の容量で、行動課題の30分前に腹腔内に投与した。

10

【0085】

#### 行動評価

馴化のテストの前に、マウスを3日間扱った。行動計測では性差を示す証拠がなかったため、雄と雌のマウスのデータをプールした。すべての実験は、行動テストの間、遺伝子型について盲検化した。

20

【0086】

#### clasping

clasping は、神経学的変性の兆候として用いた (Johnson, S.C., et al. Science. 2013, 342: 1524-1528)。clasping は、背骨を内側に湾曲させ、前肢や後肢を体の正中線に向かって後退させることである。

【0087】

#### ロータロッド

ロータロッドは、生後30日目、40日目、50日目に実施した。マウスは4 rpm から40 rpm まで300秒かけて徐々に加速する回転ドラムの上に置いた。各試行は、マウスが落下するか、ぶら下がったまま完全に後方に1回転するか、5分に達した時点で終了した。各マウスは、20分間隔で1日3回の試験を行った。3回の試験の結果を平均した。

30

【0088】

#### 3チャンパーソーシャルアプローチ

3チャンパーアリーナを用いて、以前に記載したように社会性を評価した (Puighermanal et al, Front Mol Neurosci. 2017, 10:419)。簡単に言うと、1日目に、見知らぬ対象マウスをワイヤーカップに馴染ませた。2日目に、テストマウスを中央のチャンパーに入れ、10分間、装置のすべての空のチャンパーを自由に探索させた。次に、見知らぬマウス (年齢と性別が一致) を2つの側室のうちの1つに導入し、ワイヤーケージに入れて、テストマウスのみが社会的相互作用を開始できるようにした。もう一方の側室には、同じ空のワイヤーケージを設置した。設置した後、10分間、3つの部屋全体をテストマウスに探索させた。見知らぬマウスと空の金網ケージの匂いを嗅ぐのに費やした時間を手動で採点した。社交性の識別指数は以下のように算出した (見知らぬマウスを探索した時間 - 空の金網ケージを探索した時間) / (総探索時間) × 100。テストは生後48日目頃に行った。

40

【0089】

#### 統計解析

統計解析には GraphPad Prism v6.0 ソフトウェアを使用した。データは平均値 ± SEM で示した。すべての統計解析は、二元配置分散分析 (ANOVA) を用いて多重比較を行い、その後 Tukey のポストホックテストを行った。2人のグループについては、関

50

連性がある場合はStudent t-test (対応のない、両側)を用いた。\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$ 、\*\*\*  $p < 0.001$ 。

【0090】

実施例1. リー症候群のマウスモデルで例示した、ミトコンドリア病の治療におけるCBDの有効性

まず、MDの特徴的なマウスモデルであるNdufs4ノックアウト(Ndufs4-/-)マウスにおいて、離乳後数日(生後24~30日目)からのCBD処置(100mg/kg、1日1回、腹腔内)の効果調べた。

【0091】

Ndufs4は、ミトコンドリアの電子伝達系の複合体Iの集合、安定性、活性化に関するタンパク質をコードしている。Ndufs4-/-マウスは、ヒトの疾患に類似した進行性の神経変性表現型を示し、成長遅延、体重減少、無気力、運動能力の低下、早死になどが見られる。驚くべきことに、本発明者らは、CBD投与によってNdufs4-/-マウスの寿命が有意に延長することを発見した(図1)。特に、Ndufs4KOマウスの生存期間の中央値は38日であったのに対し、CBD処置したNdufs4KOマウス(Ndufs4KO-CBD)の生存期間は75.5日であった。

10

【0092】

体重減少および神経学的低下に伴って進行する表現型として一般的に報告されているclaspingsの出現は、CBD処置したNdufs4-/-マウス(KO-CBD)では、ピヒクル処置したNdufs4-/-マウス(KO-Veh)に比べて有意に遅延した(図2)。

20

【0093】

毎日CBD処置することで、運動協調性、バランス、持久力を測定するロータロッドテストを行うNdufs4KOマウスで観察された進行性の低下を遅らせることもできた(図3)。

【0094】

これらの結果から、CBD投与は、Ndufs4-/-マウスで観察される運動能力の損失、神経学的低下、そして最終的には早期死亡を遅らせることができるといえる。

【0095】

Ndufs4-/-マウスでは、中央値で40日齢で死に至る早期発症の重度の表現型であるとすれば、ヒトの病理のいくつかの症状を再現する特定の臨床症状を研究することは困難である。そこで、本発明者らは、てんかんや自閉症など、MD小児によくある特定の臨床症状を吟味するために、GABA作動性細胞においてのみNdufs4を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを用いた。そのために、本発明者らは、Gad2-Creマウス系統とCre依存性のNdufs4loxP/loxP系統を交配して、細胞型特異的コンディショナルノックアウトマウス(Gad2:Ndufs4cKO)を産生した。これらのマウスは正常な体重を示し、運動障害の兆候もみられない。しかしながら、生後40日目から発作の再発が見られ、90%以上のマウスが生後70日目までに強いてんかん発作により死亡する。ヒト(~24時間)に比べてげっ歯類におけるCBDの半減期が短い(~4.5時間)ことから、自発的な発作を防ぐことができる最低の血漿中CBD濃度を維持するために、発作の危険性がある時期(生後35~40日目)からCBD(100mg/kg、腹腔内)を1日2回投与した。

30

【0096】

興味深いことに、CBD治療を繰り返すと、Gad2:Ndufs4cKOマウスの寿命が延びた(図4)。非処置またはピヒクル処置したGad2:Ndufs4cKOマウスと比較して、CBD投与は平均生存期間を有意に延長した(ピヒクル処置およびCBD処置したGad2:Ndufs4cKOマウスの生存日数は、それぞれ60日対87日;  $p < 0.0001$ )。

40

【0097】

以上のデータは、自閉症スペクトラムの範囲が、原発性MDの他の多系統の症状の中に

50

予想以上に多く見られる可能性を示している。細胞型特異的な *Gad2 : Ndufs4c* KOマウスは、対照マウスに比べて社会性が著しく低下することから、自閉症様行動を研究するのによく適した遺伝子モデルである（図5）。

【0098】

社会性の低下の治療における CBD の有効性を検証するために、本発明者らは、繰り返し CBD 処置した（100 mg / kg、1日2回）*Gad2 : Ndufs4c* KOマウスおよび野生型の同腹仔に、3チャンパーソーシャルアプローチテストを行った。非処置とビヒクル処置した *Gad2 : Ndufs4c* KOマウスは、行動結果が類似していたため、プールした。その結果、試験の1時間前に CBD を投与することで、対象と比較して見知らぬマウスを探索する時間が増加することで示されるように、*Gad2 : Ndufs4c* KOマウスで観察された自閉症様の行動障害が回復したことを示す（図5）。重要なことに、CBD はコントロールマウスには影響を与えなかったことから、CBD が社会的相互作用を有意に改善するのは、MD の遺伝子モデルにおいてのみであることが示唆された。

10

【0099】

要約すると、本開示の結果から、CBD およびそれを含んでなる医薬組成物を用いて、ミトコンドリア病に対する新たな治療法を開発することができる。

20

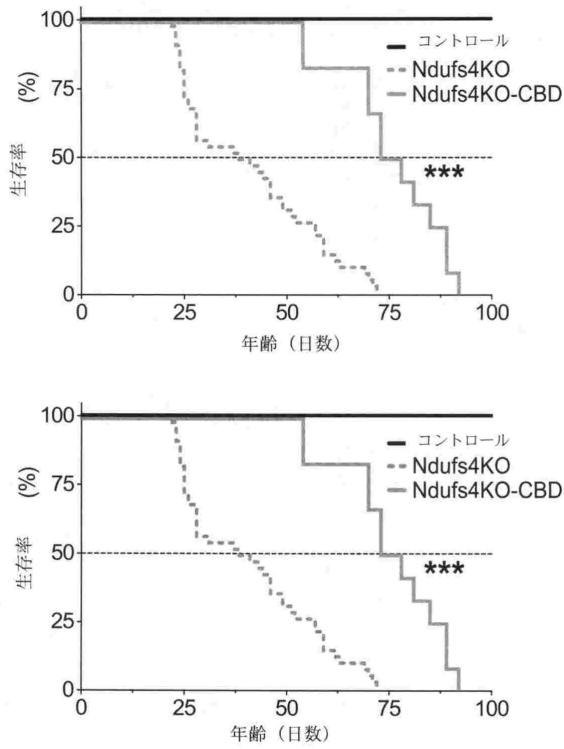
30

40

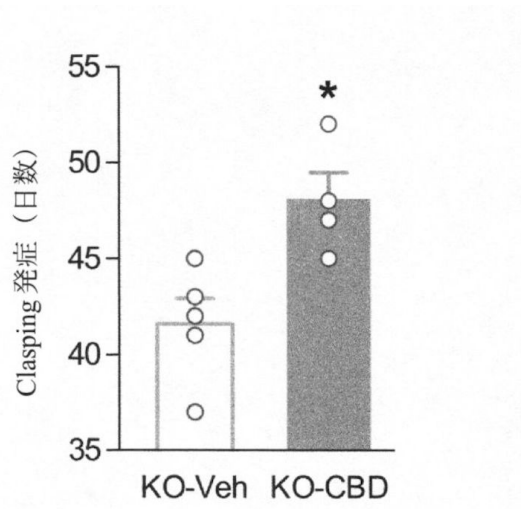
50

【図面】

【図 1】



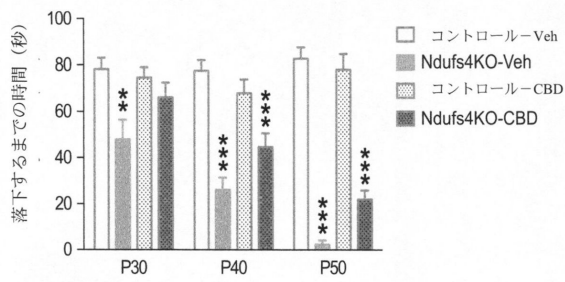
【図 2】



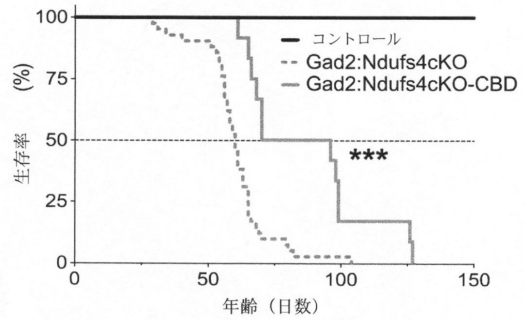
10

20

【図 3】



【図 4】

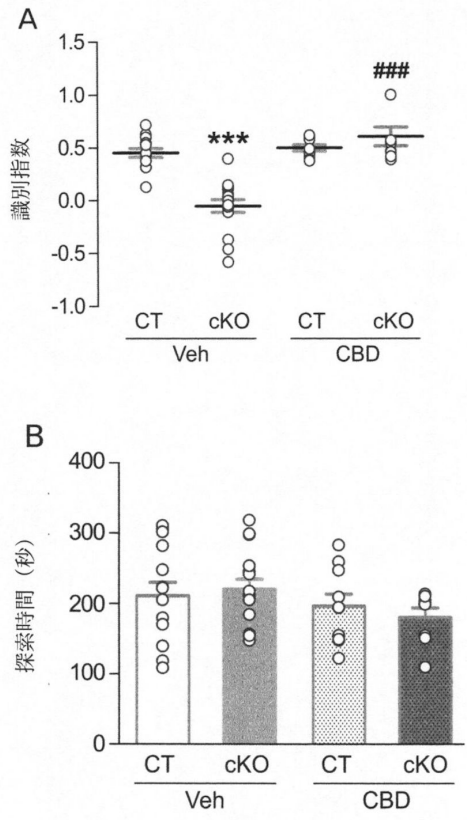


30

40

50

【 図 5 】



10

20

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	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	39/06 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 C	39/21 (2006.01)	A 6 1 P	39/06	
		C 0 7 C	39/21	C S P

弁理士 浅野 真理

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(72)発明者 アルベルト、キンタナ、ロメロ

スペイン国バルセロナ、マタロ、マタロ、1 - 4、カリエ、サン、バレンティ、3 8

(72)発明者 エリセンダ、サンシグレシアス

スペイン国ジローナ、アルブシエス、アルブシエス、1 9、カリエ、プジャルス

(72)発明者 エマ、ピュイハーマナル

スペイン国バルセロナ、バルゴギーナ、シンヌメロ、バルゴギーナ、ビジャ、ロサ

審査官 田澤 俊樹

(56)参考文献 特表 2 0 1 8 - 5 0 2 8 2 3 ( J P , A )

Kei Murayama et al. , "Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases" , Journal of Human Genetics , 2018年11月21日 , Vol.64 , No.2 , p.113-125 , DOI: 10.1038/S10038-018-0528-6

Thangavelu Soundara Rajan et al. , "Gingival Stromal Cells as an In Vitro Model: Cannabidiol Modulates Genes Linked With Amyotrophic Lateral Sclerosis" , Journal of Cellular Biochemistry , 2017年 , Vol.118 , No.4 , p.819-828 , DOI: 10.1002/jcb.25757

Ester Aso et al. , "Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic" , Frontiers in Pharmacology , 2014年03月05日 , Vol.5 , Article 37 , p.1-11 , DOI: 10.3389/fphar.2014.00037

Duncan Ryan et al. , "Cannabidiol Targets Mitochondria to Regulate Intracellular Ca<sup>2+</sup> Levels" , The Journal of Neuroscience , 2009年 , Vol.29 , No.7 , p.2053-2063 , DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4212-08.2009

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

4 5 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C 0 7 C 3 9 / 2 1

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 )

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