

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7412583号
(P7412583)

(45)発行日 令和6年1月12日(2024.1.12)

(24)登録日 令和5年12月28日(2023.12.28)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22

請求項の数 6 (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-547714(P2022-547714)	(73)特許権者	522274101 ニューロヴェンティ カンパニー リミテッド NEUROVENTI CO., LTD. 大韓民国、05029、ソウル、グワァンジン-グ、ヌンドン-ロ、120、701ホ 701ho, 120, Neungdo ng-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05029, Republic of Korea
(86)(22)出願日	令和3年2月5日(2021.2.5)	(74)代理人	100125450 弁理士 河野 広明
(65)公表番号	特表2023-521274(P2023-521274 A)	(72)発明者	チュ、ソヒョン 大韓民国、01619 ソウル、ノウォ
(43)公表日	令和5年5月24日(2023.5.24)		最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/KR2021/001548		
(87)国際公開番号	WO2021/158059		
(87)国際公開日	令和3年8月12日(2021.8.12)		
審査請求日	令和4年8月4日(2022.8.4)		
(31)優先権主張番号	10-2020-0014635		
(32)優先日	令和2年2月7日(2020.2.7)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		

(54)【発明の名称】 リルメニジン化合物を有効成分として含む脆弱X症候群または関連発達障害を治療するための組成物

(57)【特許請求の範囲】

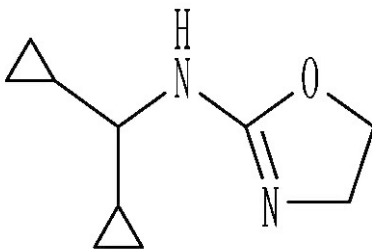
【請求項1】

リルメニジン(Rilmenidine)、またはその薬学的に許容される塩を含む、脆弱X症候群(Fragile X Syndrome; FXS)、脆弱X症候群関連発達障害、自閉症カテゴリー障害(autism spectrum disorder)またはスキゾフレニアの予防または治療用医薬組成物。

【請求項2】

前記リルメニジンは、下記化学式1で表される化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

[化学式1]



【請求項3】

前記脆弱X症候群は、反復行動、過剰行動、学習能力低下、社会性欠如、衝動性および不安症状からなる群から選択される1つ以上の症状を伴うことを特徴とする、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

上記の脆弱性X症候群に関連発達障害は、注意力不足と過剰行動障害(Attention deficit hyperactivity disorder; ADHD)、自閉症カテゴリー障害(Autism Spectrum Disorder; ASD)、知的障害(Intellectual disability)、認知障害(Cognitive impairment)、衝動調節障害および不安障害からなる群から選択される少なくとも1つを含むことを特徴とする、

10

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

自閉症カテゴリー障害は、過剰行動または社会的欠如の中から選択される1つ以上の症状を伴うことを特徴とする、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

リルメニジン(Rilmenidine)、またはその薬学的に許容される塩を含む、脆弱X症候群(Fragile X Syndrome; FXS)、脆弱X症候群関連の発達障害、自閉症カテゴリー障害(autism spectrum disorder)またはスキゾフレニアの予防または改善のための

20

健康機能食品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リルメニジン(Rilmenidine)、リルメニジン代謝体、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、脆弱X症候群、脆弱X症候群関連発達障害、自閉症カテゴリー障害、またはスキゾフレニアの予防、改善または治療用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

脆弱なX症候群または、X遺伝子の27.3染色体位置におけるCGG三重塩基の反復回数増幅によるFmr1(fragile x mental retardation 1)遺伝子の減少により発症され、対応する遺伝子の符号化によって作られたFMRP(Fragile X mental retardation protein)の欠如も引き起こす。X染色体での変異により発症する病気であるため、女性より男性で約1.5倍ほど高い有病率を示している。脆弱なX症候群は様々な同伴疾患を有し、その疾患は主に脳神経疾患と関連している。全体の50%程度の患者が注意力欠乏とエーディーエッチディー(ADHD)あるいは自閉症を持っており、精神遅滞や衝動性(impulsivity)や言語や認知障害などを持っている患者も多くの実情である。

30

【0003】

脆弱X症候群治療薬研究のために原因遺伝子であるFmr1遺伝子が欠けているマウスが1994年に発明され、現在も多く使用されており、該当動物モデルは使用しているマウスの系統に応じて過剰行動、社会性欠如、繰り返し行動、不安障害、認知機能低下など様々な行動側面の表現型を持つ。

40

【0004】

脆弱X症候群の治療のためのほとんどの薬はグルタミン酸とグルタミン酸塩レセプターの不均衡治療のための一群の代謝指向性グルタミン酸塩受容体または誘導アミノ酸受容体を対象に研究されている。また、FMRPタンパク質が関与するMMP9、MAP1B、PSD95、CaMKII、Arc、STEPなど複数のタンパク質をターゲットとすることもある。しかし、通常、一つの症状に対する治療効果を見せたり、臨床で失敗するなど、困難がある実情である。

50

【0005】

一方、自閉症カテゴリー障害 (Autism Spectrum Disorder、ASD) とは、相同的行動関心の範囲の制限、言語的・非言語的コミュニケーションの障害または社会的相互作用の理解能力低下などを主症状で示す脳神経発達障害を意味する。以前は自閉症と命名したが、最近の自閉症の程度と予後が非常に多様であることを強調し、自閉症カテゴリー障害として診断名を修正した。自閉症カテゴリー障害 (ASD) には、自閉症を含むアスペルガー症候群、Rett's Disorder、児童崩壊性障害、他に分類されない全般的発達障害 (PDD NOS) などを含む全般的発達障害 (pervasive developmental disorder、PDD) が含まれる。自閉症カテゴリー障害は、社会的相互作用における質的欠陥、コミュニケーションの質的欠陥、過剰行動、制限的、反復的行動の少なくとも1つ以上の領域で発達遅滞や異常な機能が3歳以前に現れ、主症状以外にも知的障害、睡眠障害、胃腸管の問題、てんかんまたは衝動性行動の伴う症状を伴う。しかし、まだ自閉症の病態の生理学的原因およびメカニズムについて知られておらず、したがって、分子生物学的または病理学的指標による自閉症カテゴリー障害の診断方法がまだ確立されておらず、原因に対する治療薬が存在しない、てんかん、自害、攻撃的な行動、不安または情緒障害などの伴う症状に対する大証的な薬物治療だけが行われているだけで、核心症状である社会性欠如と繰り返し行動を治療できる治療剤はない実情である。実験的薬物として、フルオキセチン (fluoxetine)、クロザピン (clozapine) など既存の精神科薬物に対する治療反応を研究する初歩的なレベルの研究が進められているレベルであり、D-シクロセリン (D-cycloserine)、オキシトシン (oxytocin)、Methallothionein I/II、ゴールド (Gold) などの実験的薬物があるが、体系的な効能研究に関しては報告されていない。

10

20

【0006】

スキゾフレニア (精神分裂症、schizophrenia) は、代表的な精神障害 (psychiatric disorders) として思考障害を主な病理とし、関連、派生する言葉、行動、感情、認知など様々な領域で複合的な症状が現れる精神病的複数の症状の集合体 (syndrome) である。スキゾフレニアの症状を軽減するために使用される従来の抗精神病薬は、患者の生活の質をある程度改善するが、これが完全な治癒を誘導するものではなく、副作用によって使用が制限されている。したがって、これらの薬物は、スキゾフレニアの管理において制限的な治療的価値を有し、薬効と副作用が改善された新しい薬物の開発が求められている。

30

【0007】

本発明では、脆弱X症候群、脆弱X症候群関連発達障害、自閉症カテゴリー障害、またはスキゾフレニアの様々な症状に対する直接的な治療効果を得ることができる治療剤を開発するために努力していたが、リルメニジンがFmr1欠損脆弱なX症候群の動物モデルとCntnap2欠損自閉症動物モデル、MK-801薬で誘発された自閉症動物モデル、およびスキゾフレニア動物モデルに現れる社会性欠乏症状を改善し、「事前波動抑制 (prepulse inhibition, PPI)」現象を改善することを確認することにより、本発明を完成した。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明では、脆弱X症候群、自閉症カテゴリー障害、またはスキゾフレニアの様々な症状に対する直接的な治療効果を得ることができる治療剤を開発するために努力していたが、リルメニジンがFmr1が欠乏した脆弱X症候群動物モデル、Cntnap2欠損自閉症動物モデル、MK-801薬で誘発された自閉症動物モデル、およびスキゾフレニア動物モデルに現れる社会性欠如症状を改善し、「事前波動抑制 (prepulse inhibition, PPI)」現象を改善することを確認することにより、本発明を完成した。

50

【 0 0 0 9 】

したがって、本発明は、リルメニジン (R i l m e n i d i n e)、リルメニジン代謝体またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、脆弱 X 症候群 (F r a g i l e X S y n d r o m e ; F X S)、脆弱 X 症候群関連発達障害、自閉症カテゴリー障害またはスキゾフレニアの予防または治療のための医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 0 】

しかしながら、本発明が達成しようとする技術的課題は、上述の課題に限定されず、言及されていない他の課題は、以下の記載から当業者にはっきりと理解される。

【技術的解決方法】

【 0 0 1 1 】

上記目的を達成するために、本発明は、リルメニジン (R i l m e n i d i n e)、リルメニジン代謝体またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、脆弱性 X 症候群 (F r a g i l e X S y n d r o m e ; F X S)、脆弱性 X 症候群に関連発達障害、自閉症カテゴリー障害、またはスキゾフレニアの予防または治療用医薬組成物を提供することができる。

10

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、リルメニジン、リルメニジン代謝体、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、脆弱 X 症候群関連の発達障害、自閉症カテゴリー障害またはスキゾフレニアの予防または改善のための健康機能食品組成物を提供することができる。

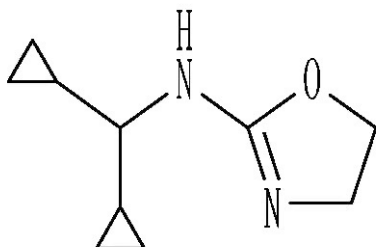
【 0 0 1 3 】

リルメニジンは、下記化学式 1 で表される化合物であることができる。

20

【 0 0 1 4 】

[化学式 1]



30

【 0 0 1 5 】

上記の脆弱性 X 症候群は、反復行動、過剰行動、学習能力の低下、社会的欠如、衝動性および不安症状からなる群から選択される 1 つ以上の症状を伴うことがある。

【 0 0 1 6 】

上記の脆弱性 X 症候群に関連発達障害は、注意力不足と過剰行動障害 (A t t e n t i o n d e f i c i t h y p e r a c t i v i t y d i s o r d e r ; A D H D)、自閉症カテゴリー障害 (A u t i s m S p e c t r u m D i s o r d e r ; A S D)、知的障害 (I n t e l l e c t u a l d i s a b i l i t y)、認知障害 (C o g n i t i v e i m p a i r m e n t)、衝動調節障害 (I m p u l s e c o n t r o l d i s o r d e r s)、不安障害 (A n x i e t y d i s o r d e r) からなる群から選択される 1 つ以上を含み得る。

40

【 0 0 1 7 】

自閉症カテゴリー障害は、過剰行動または社会的欠如の中から選択される 1 つ以上の症状を伴うことがある。

【発明の効果】

【 0 0 1 8 】

本発明の組成物は、Fmr 1 が欠乏した脆弱 X 症候群動物モデルとCntnap 2 欠乏された自閉動物モデル、MK - 8 0 1 薬物に誘発された自閉動物モデル、およびスキゾフ

50

レニア動物モデルに現れる社会性欠乏症状を改善し、事前波動抑制 (prepulse inhibition, PPI) 現象を改善する効果があるため、脆弱 X 症候群、脆弱 X 症候群関連発達障害、自閉症カテゴリー障害またはスキゾフレニアの予防または治療剤として有用に使用することができる。また、本発明は、1つの薬物で複数の症状を一度に軽減することにより、様々な薬物を投与しなくてもも有用な効果を発揮することができ、多くの薬物投与による副作用緩和及び経済的な負担を軽減することができる。さらに、脆弱 X 症候群などは、認知障害、注意力不足とインフルエンザ障害、衝動性、自閉症など様々な精神発達疾患との相同性を有するため、本発明は、脆弱 X 症候群、自閉症カテゴリー障害またはスキゾフレニアだけでなく、様々な脳精神発達疾患の治療に利用することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0019】

図1は、脆弱 X 症候群動物モデル (Fmr1 欠乏動物モデル) におけるリルメニジンの社会性改善効果を分析 (既存の familiar 動物より見知らぬ novel 動物に対する滞留時間が多い場合、社会性があると判断する) したものである。(WT: ワイルドタイプマウス (正常対照)、Fmr KO: FMRP 発現が欠損したノックアウトマウス、KO-RH: FMRP 発現が欠乏したノックアウトマウスにリルメニジンを投与した群; * : $P < 0.05$)

【0020】

図2は、ワイルドタイプマウスに MK-801 を処理した動物モデルにおけるリルメニジンの事前波動抑制改善効果を分析したものである。(* : 正常対照群との差比較、 $P < 0.05$ 、* * * : 正常対照群との差比較、 $P < 0.0001$; #、##、### : MK801 処理群との差比較、# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$)

20

【0021】

図3は、ワイルドタイプマウスに MK-801 を処理した動物モデルにおけるリルメニジンの認知能改善効果を分析したものである。(Con: 正常対照群、MK: MK-801 処理群、0.3: リルメニジン 0.3 mg/kg 処理群、Ari: 陽性対照薬 (Aripiprazole) 処理群; * : novel object と familiar object の差 $P < 0.05$ 、* * : novel object と familiar object の差 $P < 0.01$)

30

【0022】

図4は、自閉動物モデル (Cntnap2 欠乏した自閉動物モデル) におけるリルメニジンの社会性改善効果を分析 (空き空間よりもマウスに対する滞留時間が多い場合、社会性があると判断する) である。グラフの Y 軸 sociability index は、stranger (マウスに対する滞在時間) を empty (空のスペースに対する滞在時間) で割ったものです。(SAL: Cntnap2 発現を欠いたノックアウトマウス、Rilmnidine: Cntnap2 発現を欠いたノックアウトマウスにリルメニジンを投与した群; * : SAL との差、 $P < 0.05$)

【0023】

図5は、自閉動物モデル (Cntnap2 欠乏した自閉動物モデル) におけるリルメニジンの社会性選好度の改善効果を分析 (従来 familiar 動物より見知らぬ novel 動物に対する滞留時間が多い場合、社会性があると判断する) したものである。(SAL: Cntnap2 発現を欠いたノックアウトマウス、Rilmnidine: Cntnap2 発現を欠いたノックアウトマウスにリルメニジンを投与した群; * : SAL との差、 $P < 0.05$)

40

【発明の実施のための最善の形態】

【0024】

以下、本発明をより詳細に説明する。

【0025】

50

前述したように、脆弱X症候群は、学習や記憶をはじめとする認知能力の低下、社会性の欠如、コミュニケーションの難しさ、過剰行動などを主な症状とし、発達障害の一種である自閉症、注意力不足と過剰行動障害などを伴う症状に伴う。また、自閉症カテゴリー障害は過剰行動や社会性欠如などの症状を伴い、スキゾフレニアは思考障害を主な病理とし、関連、派生する言葉、行動、感情、認知など多様な領域で複合的な精神病的症状を伴う。しかし、これらの症状を効果的に治療できる薬物についてはまだ報告されていない。

【0026】

本発明に係るリルメニジンは、脆弱X症候群、関連発達障害、自閉症カテゴリー障害、又はスキゾフレニアの直接的又は間接的症狀（社会的欠如、事前波動抑制等）に対して治療効果を示すので、リルメニジン、リルメニジン代謝体およびその薬学的に許容される塩は、脆弱X症候群、関連発達障害、自閉症カテゴリー障害またはスキゾフレニアの予防および治療用医薬組成物の有効成分として有用に使用することができる。

10

【0027】

本発明は、リルメニジン、リルメニジン代謝体、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、脆弱X症候群（Fragile X Syndrome; FXS）、脆弱X症候群関連発達障害、自閉症カテゴリー障害あるいは、スキゾフレニアの予防または治療用医薬組成物を提供することができる。

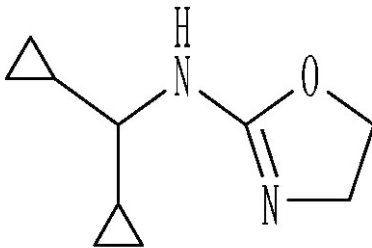
【0028】

具体的には、本発明の脆弱性X症候群、関連発達障害、自閉症カテゴリー障害またはスキゾフレニアの予防または治療用組成物の有効成分であるリルメニジンは、分子式は $C_{10}H_{16}N_2O$ であり、分子量は 180.247 g/mol であり、下記式1で表される。リルメニジンのIUPAC名はN-(dicyclopropylmethyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amineである。

20

【0029】

[化学式1]



30

【0030】

本発明のリルメニジンは、前記リルメニジンと同様の効能を有する範囲内で、リルメニジン水和物、リルメニジン誘導体などを含み、その溶媒化合物や立体異性体も含むことができる。上記リルメニジンの取得方法は特に限定されず、公知の製法を用いて化学的に合成または市販のものを用いることができる。

【0031】

本発明において、用語「薬学的に許容される塩」または「その塩」は、遊離酸によって形成される酸付加塩であることができる。酸付加塩は、通常の方法、例えば化合物を過剰の酸水溶液に溶解し、この塩を水混和性有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトンまたはアセトニトリルを用いて沈殿させることによって調製することができる。さらに、同モル量の化合物および水中の酸またはアルコール（例えば、グリコールモノメチルエーテル）を加熱し、次いで混合物を蒸発させて乾燥させるか、または析出した塩を吸引濾過することができる。上記遊離酸としては、無機酸または有機酸を用いることができる。上記無機酸の非限定的な例としては、塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、錫酸などを用いることができ、これらは単独で用いても2種以上を混合して使用してもよい。「薬学的に許容される塩」または「その塩」は、遊離酸によって形成される酸付加塩であることができる。

40

50

。酸付加塩は、通常の方法、例えば化合物を過剰の酸水溶液に溶解し、この塩を水混和性有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトンまたはアセトニトリルを用いて沈殿させることによって調製することができる。さらに、同モル量の化合物および水中の酸またはアルコール（例えば、グリコールモノメチルエーテル）を加熱し、次いで混合物を蒸発させて乾燥させるか、または析出した塩を吸引濾過することができる。

【0032】

リルメニジンの塩は、別段の指示がない限り、リルメニジンの化合物中に存在し得る酸性または塩基性基の塩の両方を含み得る。例えば、前記リルメニジンの塩としては、ヒドロキシ基のナトリウム、カルシウムおよびカリウム塩などが挙げられ、アミノ基の他の化粧品学的に許容される塩としては、ハードロプロミド、硫酸、水素硫酸塩、リン酸塩、水素リン酸塩、二水素リン酸塩、アセテート、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、マンデレート、メタンスルホネート（メシレート）およびp-トルエンスルホネート（トシレート）塩などが挙げられ、当業界で知られている。塩の製造方法によって製造することができる。

10

【0033】

本発明において、「リルメニン代謝体」とは、リルメニジンが投与された個体の体内で代謝されて現れる産物を意味する。

【0034】

本発明において、「予防」とは、組成物の投与によって発症を抑制するか、または発症を遅延させる全ての行為を意味する。本発明において、「改善」または「治療」とは、組成物の投与によって疾患の症状が改善または有利に変化する全ての行為を意味する。

20

【0035】

本発明において、「脆弱X症候群」または「脆弱X症候群関連発達障害」は、反復行動、過剰行動、学習能力低下、社会性欠如、衝動性および不安症状からなる群から選択されるいずれか一つ以上の症状を含むが好ましいが、これに限定されず、脆弱X症候群または脆弱X症候群関連発達障害の症状として報告された症状であればいずれも含むことができる。

【0036】

本発明において、「脆弱X症候群関連発達障害」とは、注意欠乏過剰行動障害（Attention deficit hyperactivity disorder；ADHD）、自閉症カテゴリー障害（Autism spectrum disorder；ASD）、知的障害（Intellectual disability）、認知障害（Cognitive impairment）、免疫障害、衝動調節障害（Impulse control disorder）、および不安障害（Anxiety disorder）からなる群から選択されるいずれか1つ以上の発達障害を含むことが好ましいが、これらに限定されず、脆弱X症候群の同伴障害または疾患として報告されたものであれば、いずれも含めることができる。

30

【0037】

本発明において、「自閉カテゴリー障害」は、過剰行動症状および社会性欠如症状からなる群から選択されるいずれか一つ以上の症状を含むことが好ましいが、これに限定されず、自閉カテゴリー障害の症状として報告された症状ならどれでも含めることができる。

40

【0038】

自閉症カテゴリー障害には、自閉症障害（Autistic disorder）、レット障害（Rett's disorder）、アスペルガー症候群（Asperger's syndrome）、および他の分類されていない全発症障害（Pervasive developmental disorder - not otherwise specified；PDD-NOS）が含まれることができる。

【0039】

本発明の特定の実施形態において、本発明者らは、Fmr1が欠乏した脆弱X症候群動物モデルと、Cntnap2が欠乏した自閉動物モデル、MK-801薬物に誘導された

50

自閉動物モデルおよびスキゾフレニア動物モデルにおけるリルメニジンの投与の有無による社会性改善度合いおよび事前波動抑制改善度合いを分析した結果、リルメニジンを処理したマウスにおいて社会性改善効果および事前波動抑制改善効果が現れることが確認された(図1~図5)。

【0040】

本発明の組成物を医薬品として用いる場合、リルメニジン、リルメニジン代謝体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、臨床投与時に様々な下記の経口または非経口投与形態で製剤化して投与することができるが、これらに限定されない。

【0041】

経口投与用の製剤としては、例えば、錠剤、丸剤、軽/軟質カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳化剤、シロップ剤、顆粒剤、エリキシル剤等が挙げられ、これらの製剤は有効成分以外に希釈剤(例えばラクトース、デキスト)ローズ、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン)、流動促進剤(例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸およびそのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール)が含まれる。錠剤はまた、マグネシウムケイ酸アルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリジンなどの結合剤を含み得る。場合によっては、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩など崩壊剤または沸騰混合物および/または吸収剤、着色剤、香味剤、および甘味剤を含有することができる。

【0042】

本発明のリルメニジンまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、非経口投与することができるが、非経口投与は皮下注射、静脈注射、筋肉内注射または胸部内注射、経皮付着等の方法により注入することを意味する。このとき、非経口投与用製剤に製剤化するために、リルメニジンまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を安定剤または緩衝剤と共に水に混合して溶液または懸濁液として調製し、これをアンプルあるいは、バイアル単位剤形で調製することができる。組成物は、滅菌および/または保存剤、安定剤、水和剤または乳化促進剤、浸透圧調整のための塩および/または緩衝剤などの補助剤、および他の治療的に有用な物質を含有することができるが、従来方法である混合、顆粒化またはコーティング方法に従って製剤化することができる。

【0043】

また、本発明の医薬組成物において、有効成分であるリルメニジン、リルメニジン代謝体またはそれらの薬学的に許容される塩の人体に対する投与量は、患者の年齢、体重、性別、投与形態、健康状態、および疾患の程度に応じて変わることがあり、体重が60kgの成人患者を基準とする場合、通常0.001~1,000mg/日であり、好ましくは0.01~500mg/日であり、医師または薬剤師の判断により一定時間間隔で1日1回から数回に分割投与することもできる。

【0044】

本発明の医薬組成物は、有効成分を組成物の総重量に対して0.1~90重量%含むことができる。しかし、上記含有量は必ずしもこれに限定されるものではなく、患者の状態及び疾患の種類及び進行度合いによって変化することができる。

【0045】

別の局面において、本発明は、有効成分としてリルメニジンまたはその塩を含有する脆弱X症候群(Fragile X Syndrome; FXS)、脆弱X症候群関連の発達障害、自閉症カテゴリー障害、またはスキゾフレニアを予防または改善するためのものである。健康機能食品組成物を提供することができる。

【0046】

上記のリルメニジンの具体的な内容は上記の通りである。

【0047】

10

20

30

40

50

本発明において、用語「健康機能食品」とは、人体に有用な機能性を有する原料や成分を用いて錠剤、カプセル、粉末、顆粒、液相及び環などの形態で製造及び加工した食品をいう。ここで「機能性」とは、人体の構造および機能に対して栄養素を調節したり、生理学的作用などの健康用途に有用な効果を得ることを意味する。本発明の健康機能食品は、当該分野で通常用いられる方法により製造可能であり、上記製造時には、当該分野で通常添加する原料及び成分を添加して製造することができる。また、前記健康機能食品の製剤も健康機能食品と認められる製剤であれば制限なく製造することができる。本発明の健康機能食品組成物は、一般薬品とは異なり、食品を原料として長期服用時に発生する可能性のある副作用等がない利点があり、携帯性に優れ、脆弱X症候群またはその関連発達障害症状を緩和させる効果を促進するための補助剤としての摂取が可能である。

10

【0048】

本発明に係る脆弱X症候群、関連発達障害、自閉症カテゴリー障害又はスキゾフレニアの予防又は改善用健康機能食品組成物において、前記リルメニジンを健康機能食品の添加物として使用する場合、これをそのまま添加するか、その他食品または食品成分と併用することができる。通常の方法に従って適宜使用することができる。有効成分の混合量は、予防、健康または治療などの各使用目的に応じて適切に決定することができる。

【0049】

健康機能食品の製剤は、散剤、顆粒剤、丸、錠剤、カプセル剤の形態、ならびに一般食品または飲料の形態のいずれでも可能である。

【0050】

20

前記食品の種類には特に制限はなく、前記物質を添加できる食品の例としては、肉類、ソーセージ、パン、チョコレート、キャンディー類、スナック類、菓子類、ピザ、ラーメン、その他の綿類、ガム類、アイスクリーム類を含む酪農製品、各種スープ、飲料水、紅茶、ドリンク剤、アルコール飲料およびビタミン複合剤などがあり、通常の意味での食品を全て含むことができる。

【0051】

有効成分の混合量は、その使用目的（予防または改善用）に応じて適宜決定することができる。一般に、健康食品中の上記化合物（有効成分）の量は、全食品重量に対して0.1～90重量%で加えることができる。しかし、健康及び衛生を目的としたり、又は健康調節を目的とする長期間の摂取の場合には、前記量は前記範囲以下であってもよく、安全性の面で何の問題もないため、有効成分は前記範囲以上の量で使用することができる。

30

【0052】

本発明に係る機能性食品中の飲料は、通常の飲料のように様々な香味剤または天然炭水化物などを追加成分として含有することができる。上記の天然炭水化物は、グルコース、フルクトースなどのモノサッカライド、マルトース、シュクロースなどのジサッカライド、およびデキストリン、シクロデキストリンなどの多糖、キシリトール、ソルビトール、エリスリトールなどの糖アルコールであることができる。甘味剤としては、タウマチン、ステビア抽出物などの天然甘味剤、サッカリン、アスパルテームなどの合成甘味剤などを用いることができる。天然炭水化物の割合は、本発明による飲料100mLあたり約0.01～0.04g、好ましくは約0.02～0.03gであることができる。

40

【0053】

上記に加えて、本発明による脆弱X症候群、脆弱X症候群関連発達障害、自閉症カテゴリー障害またはスキゾフレニアの予防または改善用の健康機能食品組成物は、様々な栄養剤、ビタミン、電解質、風味剤、着色剤、ペク酸、および塩、アルギン酸およびその塩、有機酸、保護コロイド増粘剤、pH調整剤、安定剤、保存料、グリセリン、アルコール、炭酸飲料に使用される炭酸化剤を含有することができる。さらに、本発明による健康機能食品組成物は、天然果物ジュース、果物ジュース飲料および野菜飲料の製造のための果肉を含有することができる。これらの成分は独立してまたは混合して使用することができる。このような添加剤の割合は限定されないが、本発明の健康機能食品組成物100重量部に対して0.01～0.1重量部の範囲から選択されることが一般的である。

50

【0054】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。これらの実施例は単に本発明を例示するためのものであり、本発明の範囲がこれらの実施例によって制限されるものと解釈されないことは当業界で通常の知識を有する者にとって自明である。

【0055】

実施例1：脆弱X症候群動物モデルにおけるリルメニジンの社会性改善効果および事前波動抑制改善効果の確認

【0056】

実験動物と薬の準備

約22g～24gの5週齢Fmr1ノックアウトマウス(Jackson Laboratory, アメリカ)を購入し、水と飼料を自由に摂取させながら、温度 23 ± 2 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、明暗周期が12時間の環境で適応させ、飼育(建国大学実験動物センター)した後、実験に使用した。全ての動物は、FMRP発現が正常に現れる野生型(WT)とFMRP(Fragile X mental retardation protein)発現を欠いたKO雄マウス(脆弱X症候群(Fragile X Syndrome; FXS)を誘導する)を使用し、週齢に合わせて投薬そして実験を行った。投薬は同じ時間に行った。投薬30分後から行動実験を行った。FMRP発現を欠いたノックアウトマウスに、リルメニジン(Sigma Aldrich)をそれぞれ1mg/kg、野生型(Wild Type)マウスおよびFMRP発現を欠いたノックアウトマウスに0.25%DMSOを投与した群に分けて一群当たり6匹で準備した。前記薬物投与群については、リルメニジンを0.25%のDMSOに溶解させた後、50 μ g/kg用量で腹腔投与した。対照群には0.25%DMSOを腹腔投与した。

【0057】

脆弱X症候群実験動物におけるリルメニジンの社会性改善効果の確認

【0058】

脆弱なX症候群と関連発達障害の表現型の1つである社会的欠如に対するリルメニジンの治療効果を確認するために、Fmr1を欠く動物モデルを用いて3つのチャンパー試験を行った(familiarマウスよりNovelマウスと送付した時間が多い場合は社会性があると判断する)。試験動物にstimulusマウスを10分間探索し、新しいstimulusマウス(ノベル)と一緒に入れて再び10分間探索した。この時、以前のマウスをfamiliarと呼び、新たに入ったマウスをnovelという。テストマウスが各マウスを探索する時間を測定し、%で表した。実験の結果、ワイルドタイプの場合、familiarマウスよりNovelマウスと過ごす時間が多いことが確認されたところ、正常な社会性を示すことが分かる。一方、Fmr1が欠乏したラットの場合、Novelマウスよりもfamiliarマウスと過ごす時間が多かったため、社会性が低下することが確認された。Fmr1が欠乏したマウスにリルメニジン进行处理した場合、familiarマウスよりNovelマウスと過ごす時間が多いことが確認されたところ、リルメニジン処理により社会性が改善されたことが分かる(図1)。

【0059】

実施例2：自閉症動物モデルおよびスキゾフレニア動物モデル(MK-801薬物誘発動物モデル)におけるリルメニジンの事前波動抑制改善効果および確認

【0060】

リルメニジンの事前波動抑制改善効果を確認

ワイルドタイプマウスにMK-801进行处理した動物モデルでstartle responseを確認した。マウスを各群に分け、0.9(w/v)%の生理食塩水(サリン溶液)、リルメニジンまたは陽性対照薬(Aripiprazole)を各群に腹腔内投与した。その後、事前波動抑制試験を通じてセンサーモーターゲート(sensorimotor gating)を評価した(数式1を用いて換算する)。実験の結果、ワイルドタイプマウスにMK-801进行处理した場合、事前波動抑制が減少したが、MK-801进行处理した後、リルメニジン进行处理した場合、減少した事前波動抑制が回復することが

10

20

30

40

50

確認された（図2）。

【0061】

[数式1]

事前波動抑制(%) = 100 - [(事前刺激に対する驚き反応 + 刺激) / (刺激に対する驚き反応)] * 100

【0062】

リルメニジンの認知能改善効果の確認

【0063】

ワイルドタイプマウスにMK-801を処理した動物モデルを用いて、リルメニジンの認知能改善効果を確認した。実験はnovel object recognition testで同じ物体2個を同じ位置に置いて学習をさせた後、24時間経過して1つは同じ物体(familiar)、もう1つは新規物体(novel)を入れてから動物が既存のおなじみの物体と新しい物体を区別できるかどうかなどを評価することにより、動物の認知能を確認した。実験の結果、ワイルドタイプマウスにMK-801を処理した場合、既存のfamiliar物体と新規novel物体を区別する能力が減少したが、MK-801を処理した後、リルメニジン処理した場合、既存のfamiliar物体と新規novel物体を区別する能力が改善されることを確認したところ、リルメニジンに認知能改善効果があることが分かる（図3）。

10

【0064】

実施例3：自閉動物モデル(Cntnap2欠損動物モデル)におけるリルメニジンの社会性改善効果の確認

20

【0065】

発達障害の表現型の1つである社会的欠如に対するリルメニジンの治療効果を確認するために、Cntnap2を欠く動物モデルを用いて3つのチャンパー試験を行った。

【0066】

図4のsociability indexはstranger(マウスに対する滞留時間)をempty(空き空間に対する滞在時間)で割った値を示し、空き空間よりマウスに対する滞留時間が多い場合社会性があると判断した。実験の結果、Cntnap2が欠乏したマウスの場合、マウスに対する滞留時間よりも空き空間に対する滞留時間が多かったが、Cntnap2欠乏で社会性が低下したことが分かる。一方、Cntnap2欠損マウスにリルメニジン処理した場合、空き空間に対する滞留時間よりもマウスに対する滞留時間が多いことが確認されたところ、リルメニジン処理が社会性を改善できることが分かる（図4）。

30

【0067】

図5は実験動物にstimulusマウス(familiar)を10分間探索し、新しいstimulusマウス(novel)と一緒にしてから再び10分間探索した後、familiarマウスよりNovelマウスと過ごす時間が多いかどうかを評価した結果を表すものです。この時、以前のマウスをfamiliarとし、新しく入ったマウスをnovelとする(familiarマウスよりNovelマウスと過ごす時間が多い場合、社会性があると判断する)。実験結果は、テストマウスが各マウスを探索する時間、またはテストマウスの各マウスについてのスニフing時間を測定することにより、preference indexで表した。preference indexが高いほど、familiarマウスよりNovelマウスと過ごす時間が多いか、familiarマウスよりNovelマウスに対するスニフing時間が多いことを意味します。

40

【0068】

実験の結果、Cntnap2が欠乏したマウスの場合、Novelマウスよりもfamiliarマウスと過ごす時間が多く、Novelマウスよりfamiliarマウスに対するスニフing時間が多かったが、Cntnap2欠乏で社会性が減少したことが分かる。一方、Cntnap2欠乏マウスにリルメニジン処理した場合、familiarマウスよりNovelマウスと過ごす時間が多く、familiarマウスよりNovelマ

50

ウスに対するスニフティング時間が多かったところ、*preference index*が増加する結果を示した。これにより、リルメニジン処理が社会性を改善できることがわかる(図5)。

【0069】

発明の実施のための形態

【0070】

以下、本発明に係る前記リルメニジンを有効成分として含有する医薬品又は食品の製造例を説明するが、本発明はこれを限定するものではなく、単に具体的に説明するものである。上記有効成分を用いて下記の組成成分および組成比に応じて製造例1または2の医薬品または食品組成物を常法に従って製造した。

10

【0071】

[製造例1] 医薬組成物の製造

【0072】

<1-1> 酸剤の製造

リルメニジン 20mg

乳糖水和物 100mg

タルク 10mg

上記の成分を混合し、気密布に充填して散剤を調製した。

【0073】

<1-2> 錠剤の製造

リルメニジン 10mg

コーンスターチ 100mg

乳糖水和物 100mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

上記の成分を混合した後、通常の錠剤の製造方法に従って打錠して錠剤を製造した。

20

【0074】

<1-3> カプセル剤の製造

リルメニジン 10mg

微結晶セルロース 3mg

乳糖水和物 14.8mg

ステアリン酸マグネシウム 0.2mg

上記の成分を混合した後、通常のカプセル剤の製造方法に従ってゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を製造した。

30

【0075】

<1-4> 注射剤の製造

リルメニジン 10mg

マンニトール 180mg

注射用滅菌蒸留水 2974mg

リン酸一水素ナトリウム 26mg

上記の成分を混合した後、通常の注射剤の製造方法に従って1アンプル当たり(2mL)上記の成分含有量で製造した。

40

【0076】

<1-5> 液剤の製造

リルメニジン 10mg

イ・ソソファダン 10mg

マンニトール 5mg

精製水 適量

レモン香 適量

上記の成分を通常の製造方法に従って精製水に各成分を加えて溶解させ、レモン香を適量加え、次に精製水を加えて全体100mLに調節した後、滅菌させて茶色瓶に充填して

50

液剤を製造する。

【 0 0 7 7 】

[製造例 2] 健康機能食品の製造

< 2 - 1 > 健康補助食品の製造

リルメニジン 1 0 m g

ビタミン混合物 適量

ビタミン A アセテート 7 0 μ g

ビタミン E 1 . 0 m g

ビタミン B₁ 0 . 1 3 m g

ビタミン B₂ 0 . 1 5 m g

ビタミン B₆ 0 . 5 m g

ビタミン B₁₂ 0 . 2 μ g

ビタミン C 1 0 m g

ビオチン 1 0 μ g

ニコチン酸アミド 1 . 7 m g

葉酸 5 0 μ g

パントテン酸カルシウム 0 . 5 m g

ミネラル混合物 適量

硫酸第 1 鉄 1 . 7 5 m g

酸化亜鉛 0 . 8 2 m g

炭酸マグネシウム 2 5 . 3 m g

第一リン酸カリウム 1 5 m g

第二リン酸カルシウム 5 5 m g

クエン酸カリウム 3 0 m g

炭酸カルシウム 1 0 0 m g

塩化マグネシウム 2 4 . 8 m g

上記のビタミン及びミネラル混合物の組成比は、比較的健康食品に適した成分を好ましい実施例で混合組成したが、その配合比を任意に変形実施しても無防備であり、通常健康食品製造方法に従って上記の成分を混合した後、顆粒を製造し、通常の方法に従って健康食品組成物の製造に使用することができる。

【 0 0 7 8 】

< 2 - 2 > 健康飲料の製造

リルメニジン 1 0 m g

ビタミン C 1 5 g

ビタミン E (粉末) 1 0 0 g

乳酸鉄 1 9 . 7 5 g

酸化亜鉛 3 . 5 g

ニコチン酸アミド 3 . 5 g

ビタミン A 0 . 2 g

ビタミン B₁ 0 . 2 5 g

ビタミン B₂ 0 . 3 g

精製水 定量

通常健康飲料の製造方法に従って上記の成分を混合した後、約 1 時間 8 5 で攪拌加熱した後、作製した溶液を濾過して滅菌した 2 リットル容器に取得して密封滅菌した後、冷蔵保存した後、本発明の健康飲料組成物の製造に使用する。

【 0 0 7 9 】

上記組成比は、比較的健康飲料に適した成分を好ましい実施例として混合組成したが、需要階層や、需要国、使用用途など地域的、民族的嗜好度に応じてその配合比を任意に変形しても構わない。

【 0 0 8 0 】

10

20

30

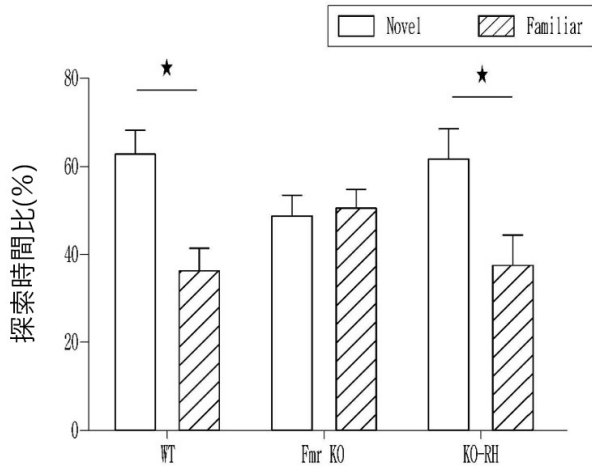
40

50

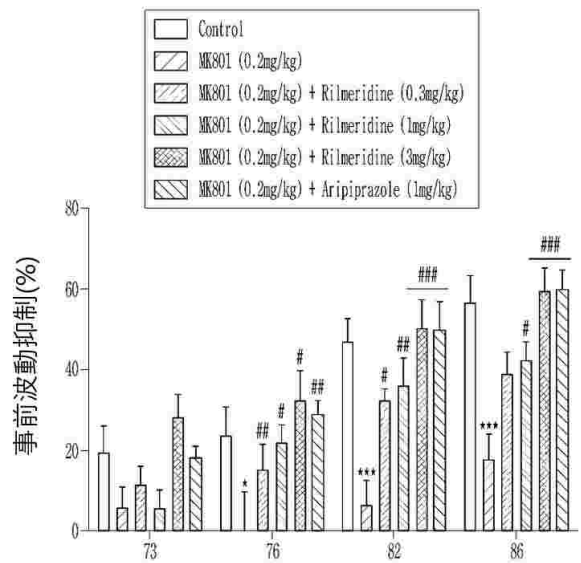
上述した本発明の説明は例示のためのものであり、本発明が属する技術分野の通常の知識を有する者は、本発明の技術的思想や必須の特徴を変更することなく他の具体的な形態に容易に変形が可能であることが理解できる。したがって、上記で説明した実施形態はすべての点で例示的なものであり、限定的なものではないと理解すべきである。

【図面】

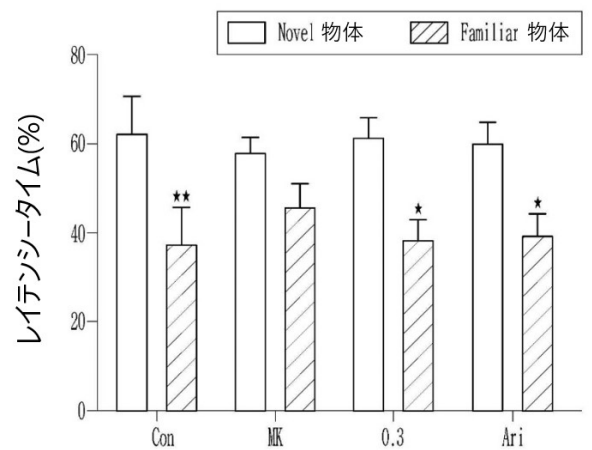
【図 1】



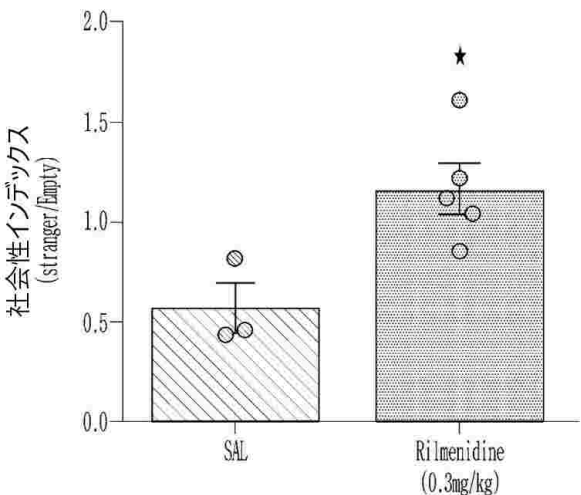
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

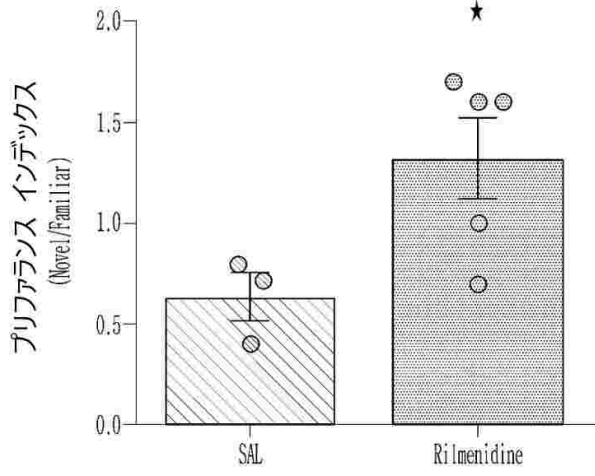
20

30

40

50

【 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 2 3 L 33/10 (2016.01)

F I

A 2 3 L 33/10

ン - グ、ドンイル - ロ 2 2 7 - ギル、2 5、1 1 1 0 ドン、1 0 0 5 ホ (サンゲ - ドン、サンゲ
 ジュゴン 1 1 ダンジ アパート)

(72)発明者

シン、チャニョン

大韓民国、0 7 9 8 7 ソウル、ヤンチョン - グ、モクドンドン - ロ、3 5 0、5 1 5 - ドン、5
 0 8 - ホ (モクドン、5、モクドンシンシガジ アパート)

(72)発明者

チョン、セジン

大韓民国、0 7 2 1 7 ソウル、ヨンドゥンポ - グ、ダンサン - ロ 4 1 - ギル、2 3、1 0 5 ドン
 、1 0 3 ホ (ダンサン - ドン 4 ガ、ダンサン ヒュンダイ アパート)

(72)発明者

アン、テジン

大韓民国、0 6 2 6 7 ソウル、カンナム - グ、カンナム - デロ 4 4 - ギル、2 4、3 0 3 ホ (ド
 コクドン、ドコクドン グリーンヴィル)

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献

韓国公開特許第 1 0 - 2 0 1 9 - 0 1 2 1 5 6 9 (K R , A)

特表 2 0 1 6 - 5 3 0 2 9 1 (J P , A)

SCIENTIFIC REPORTS , 2019年 , 9 , 11818 (9 pages)

J Neurol , 2017年 , 264 , pp.2457-2463

Clinical Science , 2019年 , 133 , pp.1993-2004

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

A 6 1 P

A 2 3 L

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)