

明 細 書

発明の名称：血中カルニチン増加剤

技術分野

[0001] 本発明は、血中カルニチン増加剤に関する。

背景技術

[0002] カルニチン (carnitine、3-ヒドロキシ-4-トリメチルアンモニオブタン酸) は、そのL-体 (L-カルニチン：一般名はレボカルニチン (Levocarnitine)) を活性成分として、様々な生理作用を示す。カルニチンの作用としては、長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリックス内への輸送、種々の代謝に重要な遊離CoAプールの維持、有害なアシルCoAのアシル基と結合し細胞外、尿中へ排泄する内因性解毒剤としての作用、抗酸化作用、抗炎症作用、生体膜安定化作用、線維化抑制作用等が知られている。カルニチンは、成人では必要量の約75%が食事から供給され、残りは体内 (肝臓、腎臓、脳) で生合成され、主として骨格筋、心臓、肝臓等の組織に存在する (非特許文献1)。

[0003] カルニチンの摂取又は吸収の低下、カルニチン体内合成の減少、カルニチンの過剰喪失、遊離カルニチン排泄の増加、アシルカルニチンの尿中排泄増加等により体内のカルニチンが不足すると、カルニチン欠乏症を発症する。カルニチン欠乏症は様々な病態で発症することが知られており、そのような病態として、例えば、先天代謝異常；バルプロ酸投与患者 (てんかん患者、精神疾患患者、脳外科手術後の患者等)；腎不全により腹膜透析や血液透析治療を受けている患者；Fanconi症患者；連続腎代替療法 (continuous renal replacement therapy: CRRT) をを受けている患者；経管栄養、完全静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) あるいは一部の牛乳アレルギー除去調整粉乳等により栄養管理されている患者；ピボキシル基含有抗菌薬投与患者；抗がん剤投与患者 (プラチナ製剤、アントラサイクリン製剤、アルキル

化剤等）；肝硬変や肝不全患者；筋ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）患者等神経筋疾患患者；重症心身障害児（者）；食思不振症患者；高齢者；重症疾患；低栄養患者；等、年令、基礎疾患や病態、筋肉量、処方薬、栄養形態や食事内容等からカルニチン欠乏が疑われる患者が挙げられる（非特許文献1）。

[0004] カルニチン欠乏症は、主としてカルニチントランスポーター（OCTN2）の遺伝的異常等により、筋肉細胞や腎尿細管でのカルニチンの取り込みが低下するために発症する一次性カルニチン欠乏症と、その他の原因で発症する二次性カルニチン欠乏症に大別される。一次性カルニチン欠乏症は全身性カルニチン欠乏症とも呼称される重度のカルニチン欠乏症で、ATP産生に必要な長鎖脂肪酸代謝が障害され、乳幼児突然死症候群や低ケトン性低血糖症、心筋症等を呈する（非特許文献1）。

[0005] カルニチン欠乏症が疑われる臨床症状・徴候として、意識障害、けいれん、筋緊張低下・筋力低下・重度のこむら返り・重度の倦怠感、横紋筋融解症、脳症、空腹・感染で誘発される嘔吐、頻回嘔吐、精神・運動発達の遅延、体重増加不良、呼吸の異常、心肥大・心筋症・新機能低下及び突然死（あるいはその家族歴）、反復性Reye様症候群等が挙げられる。また、低ケトン性血糖、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝機能異常（ASTやALTの上昇）及び脂肪肝、血液ガス分析異常（pH、 HCO_3^- 、BE）、電解質異常（Na、K、Ca、Cl）、治療抵抗性の貧血等の一般臨床検査所見を有し、その他明確な原因が否定される場合にカルニチン欠乏症が疑われる。これらの症状、徴候、所見に加え、血中カルニチン2分画検査又はカルニチン補充で改善が認められる結果をもって、カルニチン欠乏症と診断される（非特許文献1）。

[0006] カルニチン欠乏症の薬物治療法としては、レボカルニチン製剤投与によるカルニチン補充療法が知られている。カルニチン補充療法の態様は、様々な要因により投与法、投与量、投与ルート、投与期間が決定される。そのよう

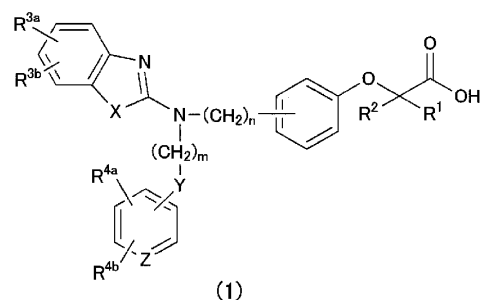
な要因として、原疾患やカルニチン欠乏を起こす原因の継続性、急性期か慢性期か、重症度、個々の患者複合要因、治療の緊急性等が挙げられ、それに応じてレボカルニチンの錠剤、内用液剤、静注液剤等から最適な剤型が選択される（非特許文献1）。しかし、レボカルニチン製剤は成人で1日当たり1.5g～3gと投与量が多く、経口投与にて高用量を投与した際には、腸内細菌叢の代謝を受けてトリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積する恐れがあることや、悪心、嘔吐、下痢等の胃腸に関する副作用が発現する等の問題点がある。したがって、レボカルニチン製剤を高用量投与する以外の方法でカルニチンを補充する治療法やレボカルニチン製剤の吸収を促進する新たな治療剤が望まれている。

[0007] また、カルニチン欠乏症に限らず、カルニチン補充により治療効果が期待できる疾患も知られている。例えば、カルニチンの代謝異常に関連したミトコンドリアの機能低下に関連する疾患や、血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患等がその対象となる。近年では、骨格筋に対するカルニチン補充の効果として、サルコペニア・フレイルを改善する可能性が指摘されている（非特許文献2～4）。

これらの疾患に対しても、レボカルニチン製剤投与によるカルニチン補充の効果が期待できるが、やはり新たな薬剤の出現が望ましい。

[0008] 一方、特許文献1には、次式（1）：

[0009] [化1]



[0010] （式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、メチル基又はエチル基を示し；R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及びR^{4b}は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原

子、ニトロ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、 C_{1-4} アルキルスルフォニルオキシ基、 C_{1-4} アルキルスルフォニル基、 C_{1-4} アルキルスルフィニル基、又は C_{1-4} アルキルチオ基を示すか、 R^{3a} と R^{3b} あるいは R^{4a} と R^{4b} が結合してアルキレンジオキシ基を示し；Xは酸素原子、硫黄原子又は $N-R^5$ （ R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルフォニル基、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル基を示す。）を示し；Yは酸素原子、 $S(O)_1$ 基（1は0～2の数を示す。）、カルボニル基、カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、スルフォニルアミノ基、アミノスルフォニル基、又はNH基を示し；ZはCH又はNを示し；nは1～6の数を示し；mは2～6の数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物が、選択的なPPAR α 活性化作用を有しており、ヒトを含む哺乳類における体重増加や肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性腎症等）、炎症、心疾患等の予防及び／又は治療薬として有用であることが開示されている。

しかしながら、これらの化合物がカルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患に対してどのような作用をするかについては記載も示唆もない。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：国際公開第2005/023777号

非特許文献

[0012] 非特許文献1：“Carnitine”、[online]、March 29, 2021、U.S. Department of Health & Human Services National Institutes of Health、[令和3年4月26日検索]、インターネット<URL:<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Carnitine-HealthProfessional/>>

非特許文献2：Hepato l Commun. 2 (8) p 906－918 (

2018)

非特許文献3: Clinical nutrition 38 (4) p523
-31 (1983)

非特許文献4: Clinical Interventions in Ag
ing p1675-1686 (2016)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0013] 本発明の目的は、カルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患の治療に有用な、新たな治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0014] 上記目的を達成するため、本発明者らが鋭意検討を行ったところ、全く意外にも前記特許文献1で実施例85として開示されている化合物、すなわち
(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸(以下、「化合物A」又は「ペマフィブラート」と称する場合がある。)が、カルニチンの合成及びカルニチンの吸収を促進させること等により血中の遊離カルニチン濃度を増加させ、カルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患の予防及び／又は治療に有用であることを見出し、本発明を完成した。

- [0015] すなわち、本発明は、以下の[1]～[41]を提供する。

[1] (R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、血中カルニチン増加剤。

[2] 有効成分として、レボカルニチンをさらに含む、[1]に記載の血中カルニチン増加剤。

[3] (R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]

酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする対象に投与する血中カルニチン増加方法。

〔４〕レボカルニチンの有効量を投与することをさらに含む、〔３〕に記載の血中カルニチン増加方法。

〔５〕血中カルニチン増加剤を製造するための（Ｒ）－２－〔３－〔〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

〔６〕レボカルニチンと組み合わせる、〔５〕に記載の使用。

〔７〕血中カルニチン増加に使用するための（Ｒ）－２－〔３－〔〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

〔８〕レボカルニチンとの組み合わせである、〔７〕に記載の（Ｒ）－２－〔３－〔〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

〔９〕治療に有効な量の（Ｒ）－２－〔３－〔〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を含む、カルニチン欠乏症を予防及び／又は治療するための医薬組成物。

〔１０〕有効成分として、レボカルニチンをさらに含む、〔９〕に記載の医薬組成物。

〔１１〕（Ｒ）－２－〔３－〔〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、カルニチン欠乏症の予防及び／又は治療剤。

〔１２〕有効成分として、レボカルニチンをさらに含む、〔１１〕に記載の

予防及び／又は治療剤。

[13] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする患者に投与する、カルニチン欠乏症の予防及び／又は治療方法。

[14] レボカルニチンの有効量を投与することをさらに含む、[13]に記載の予防及び／又は治療方法。

[15] カルニチン欠乏症を予防及び／又は治療するための、(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[16] レボカルニチンと組み合わせた、[15]に記載の使用。

[17] カルニチン欠乏症を予防及び／又は治療するための医薬組成物を製造するための、(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[18] レボカルニチンと組み合わせてカルニチン欠乏症を予防及び／又は治療するための医薬組成物を製造するための、(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[19] カルニチン欠乏症の予防及び／又は治療に使用するための、(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[20] カルニチン欠乏症の予防及び／又は治療に使用するための、(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩

、又はそれらの溶媒和物とレボカルニチンの組み合わせ。

[21] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療剤。

[22] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、サルコペニアの予防及び／又は治療剤。

[23] 有効成分として、レボカルニチンをさらに含む、[21] 又は [22] に記載の予防及び／又は治療剤。

[24] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする患者に投与する、ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療方法。

[25] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする患者に投与する、サルコペニアの予防及び／又は治療方法。

[26] レボカルニチンの有効量を投与することをさらに含む、[24] 又は [25] に記載の予防及び／又は治療方法。

[27] ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療剤を製造するための (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[28] サルコペニアの予防及び／又は治療剤を製造するための (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メト

キシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[29] レボカルニチンと組み合わせる、[27] 又は [28] に記載の使用。

[30] ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療に使用するための、(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[31] サルコペニアの予防及び／又は治療に使用するための、(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[32] レボカルニチンとの組み合わせである、[30] 又は [31] に記載の (R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[33] (R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患の予防及び／又は治療剤。

[34] 有効成分として、レボカルニチンをさらに含む、[33] に記載の予防及び／又は治療剤。

[35] (R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする患者に投与する、血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患の予防及び／又は治療血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患の予防及び／又は治療方法。

〔36〕レボカルニチンの有効量を投与することをさらに含む、〔35〕に記載の予防及び／又は治療方法。

〔37〕血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患の予防及び／又は治療剤を製造するための（R）-2-〔3-〔〔N-（ベンズオキサゾール-2-イル）-N-3-（4-メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

〔38〕レボカルニチンと組み合わせる、〔37〕に記載の使用。

〔39〕血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患の予防及び／又は治療に使用するための、（R）-2-〔3-〔〔N-（ベンズオキサゾール-2-イル）-N-3-（4-メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

〔40〕レボカルニチンとの組み合わせである、〔39〕に記載の（R）-2-〔3-〔〔N-（ベンズオキサゾール-2-イル）-N-3-（4-メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

〔41〕（R）-2-〔3-〔〔N-（ベンズオキサゾール-2-イル）-N-3-（4-メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する製剤及びレボカルニチンを含有する製剤を含むキットの形態である、〔1〕又は〔2〕記載の血中カルニチン増加剤、〔11〕、〔12〕、〔21〕～〔23〕のいずれかに記載の予防及び／又は治療剤、又は〔9〕又は〔10〕に記載の医薬組成物。

発明の効果

〔0016〕 本発明は、カルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患の予防及び／又は治療に有用な、新たな薬剤を提供する。本発明に従うと、カルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患の患者に対して、新たな予防及び／又は治療の選択肢を提供することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]図1は、脂質異常症患者に対して、化合物A（1日あたり0.2～0.8mg）を投与した時の空腹時血中遊離カルニチン濃度（ $\mu\text{mol/L}$ ）の変化量を示す。

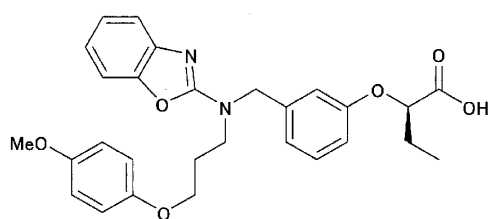
[図2]図2は、脂質異常症患者に対して、化合物A（1日あたり0.2～0.8mg）を投与した時の食後の血中遊離カルニチン濃度（ $\mu\text{mol/L}$ ）の変化を示す。

[図3]図3は、NAFLD患者に対して、化合物A（1日あたり0.4mg）又はプラセボを投与した時の空腹時血中遊離カルニチン濃度（ $\mu\text{mol/L}$ ）の変化を示す。

発明を実施するための形態

[0018] 本発明に用いる（R）-2-[[3-[[N-（ベンズオキサゾール-2-イル）-N-3-（4-メトキシフェノキシ）プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸（化合物A）は、以下の化学式（A）：

[0019] [化2]



(A)

[0020] によって示される。当該化合物Aは、例えば、国際公開第2005/023777号パンフレット等に記載の方法に従って製造することができる。また、文献に記載の方法に準じて製剤化することもできる。さらに、化合物Aを含有する製剤は、日本において高脂血症治療剤「パルモディア（登録商標）錠」として承認されており、当該「パルモディア錠」を用いることもできる。

[0021] また、本発明の一実施態様において、化合物Aの塩又は溶媒和物を用いることもできる。塩及び溶媒物は常法により、製造することができる。化合物

Aの塩としては、薬学的に許容できるものであれば特に制限はないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリアルキルアミン塩等の有機塩基塩；塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。化合物A、若しくはその塩の溶媒和物としては、水和物、アルコール和物（例えば、エタノール和物）等が挙げられる。

[0022] 本発明の一態様において、血中カルニチン値を上昇させる観点から、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物を、カルニチン補充療法に用いられるレボカルニチンと併用してもよい。具体的には、レボカルニチンを投与しても改善が見られないレボカルニチン抵抗性のカルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患の患者に対し、レボカルニチンに替えて又はレボカルニチンに併用して、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物を投与することができる。

[0023] 本明細書において、「レボカルニチン」とは、L-カルニチンのことであり、市販の製剤を用いることができる。レボカルニチンを含有する製剤として、エルカルチン（登録商標）FF錠100mg、エルカルチンFF錠250mg、エルカルチンFF内用液10%、エルカルチンFF内用液10%、エルカルチンFF内用液10%分包5mL、エルカルチンFF内用液10%分包10mL、エルカルチンFF静注1000mg（以上、大塚製薬株式会社）の他、ジェネリック医薬品として各社から販売されている「レボカルニチン塩化物錠100mg・300mg」等が挙げられる。また、海外で承認されているCARNITOR Tablets、CARNITOR Oral Solution等の製剤を用いることもできる。

[0024] 後記実施例に示すとおり、化合物Aは、血中の遊離カルニチン濃度を増加させる。化合物Aの投与により空腹時及び食後の血中遊離カルニチン濃度が増加したことから、化合物Aは、体内におけるカルニチンの合成を亢進する作用及び食事からのカルニチンの吸収を促進する作用を有すると考えられる。

従って、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物は、血中カルニチン増加剤の有効成分となり得る。また、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物は、その血中遊離カルニチン濃度の増加を介して、カルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患の予防及び／又は治療に有用である。カルニチン補充により治療効果が期待できる疾患としては、カルニチンの代謝異常に関連したミトコンドリアの機能低下に関連する疾患や、血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患が挙げられる。

[0025] 本明細書において、特に明示している場合を除き、「血中カルニチン増加剤」とは、例えば、その適用により血中カルニチン値を上昇させ、カルニチン欠乏症、ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患又は血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患等に対して、症状が緩和又は改善する薬剤のことをいう。

[0026] 本明細書において、特に明示している場合を除き、「カルニチン欠乏症」とは、生体で必要なカルニチンが不足した状態のことをいい、通常は診断基準に則って罹患の有無が判定されるが、例えば、血中カルニチン検査における遊離カルニチン濃度が $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 未満である状態、カルニチン補充療法により症状が緩和又は改善する状態等が該当する。本発明においては、「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い」も「カルニチン欠乏症」の予防及び／又は治療対象である。

[0027] カルニチン欠乏症の診断は、「血中カルニチン検査」及びカルニチン欠乏症によく見られる「臨床症状・臨床兆候」、「一般臨床検査所見」の組み合わせで行われる。やむを得ない場合は、「治療的診断」も行われる。

「血中カルニチン検査」においては、遊離カルニチン濃度が $36\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以上 $74\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以下を基準値とする。遊離カルニチン濃度が $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 未満（ $<20\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）の場合は「カルニチン欠乏症が発症している」、あるいは、「いつカルニチン欠乏症が発症してもおかしくない状態」と診断される。遊離カルニチン濃度が $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以上 $36\text{ }\mu\text{mol/L}$ 未満（ $20\leq\text{血中遊離カルニチン濃度}<36\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）（す

なわち、遊離カルニチン値が基準値以下ではあるが極度には低下していない境界領域の状態)、あるいはアシルカルニチン／遊離カルニチン比が0.4超(>0.4)の場合は「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い」と診断される。

[0028] 本明細書において、「カルニチン欠乏症の予防及び／又は治療」とは、例えば、低下したカルニチンの摂取又は吸収の改善又は促進、減少したカルニチン体内合成の改善又は増加、カルニチンの過剰喪失の抑制、遊離カルニチン排泄増加の抑制、アシルカルニチンの尿中排泄増加の抑制等により、不足したカルニチンを基準値($36 \mu\text{mol/L} \leq \text{血中遊離カルニチン濃度} \leq 74 \mu\text{mol/L}$)に戻すか又は近づけることをもって、長鎖脂肪酸の運搬体である遊離カルニチンを確保し、また、蓄積した毒性を持ったアシルCoAのアシル基を受け取りアシルカルニチンとしてミトコンドリア外、細胞外、体外に排出し、種々の代謝に必要な遊離CoAプールを維持すること等を目的とするものである。

[0029] 本明細書において、「ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患」とは、ミトコンドリアの機能低下によるエネルギー産生低下に起因する病態を意味する。そのような病態として、例えば、痙攣、ミオクローヌス、失調、脳卒中様症状、知能低下、偏頭痛、精神症状、ジストニア、ミエロパチー等の中枢神経疾患、筋力低下、易疲労性、高CK血症、ミオパチー、サルコペニア等の骨格筋疾患、伝導障害、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、心筋症、肺高血圧症等の心臓疾患、視神経萎縮、外眼筋麻痺、網膜色素変性等の眼疾患、肝機能不全、肝不全等の肝疾患、ファンコーニ症候群、尿細管機能障害、糸球体病変、ミオグロビン尿等の腎疾患、糖尿病、外分泌不全等の腺疾患、鉄芽球性貧血、汎血球減少症等の血液疾患、感音性難聴等の内耳疾患、下痢、便秘等の腸疾患、発汗低下、多毛等の皮膚疾患、低身長、低カルシウム血症等の内分泌腺疾患等が挙げられる。

[0030] 本明細書において、「ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療」とは、例えば、上記した「ミトコンドリアの機能低下に関連

する疾患」において、不足したカルニチンを基準値（ $36 \mu\text{mol/L} \leq$ 血中遊離カルニチン濃度 $\leq 74 \mu\text{mol/L}$ ）に戻すか又は近づけることをもって、症状を緩和、寛解又は治癒させることをいうが、症状を緩和、寛解又は治癒された所見が得られる又は診断がなされれば、必ずしも基準値に拘束されるものではない。

[0031] 本明細書において、「血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患」とは、血中カルニチン値の低下に起因する病態を意味する。そのような病態として、例えば、意識障害、けいれん、筋緊張低下・筋力低下・重度のこむら返り・重度の倦怠感、横紋筋融解症、脳症、空腹・感染で誘発される嘔吐、頻回嘔吐、精神・運動発達の遅延、体重増加不良、呼吸の異常、心肥大・心筋症・新機能低下及び突然死（あるいはその家族歴）、反復性 R e y e 様症候群等が挙げられる。

[0032] 本明細書において、「血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患の予防及び／又は治療」とは、例えば、上記した「血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患」において、不足したカルニチンを基準値（ $36 \mu\text{mol/L} \leq$ 血中遊離カルニチン濃度 $\leq 74 \mu\text{mol/L}$ ）に戻すか又は近づけることをもって、症状を緩和、寛解又は治癒させることをいうが、症状を緩和、寛解又は治癒された所見が得られる又は診断がなされれば、必ずしも基準値に拘束されるものではない。

[0033] 本発明の一態様において、化合物 A、その塩、又はそれらの溶媒和物、さらにレボカルニチンを医薬として用いるにあたっては、必要に応じて他の薬学的に許容される担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、ローション剤、軟膏剤、注射剤、坐剤等の剤型とすることができる。これらの製剤は、公知の方法で製造することができる。

薬学的に許容される担体としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、可塑剤、流動化剤、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、コーティング剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を例示できる。

- [0034] 化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物とレボカルニチンとを併用する場合には、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物とレボカルニチンを一つの剤型にまとめて製剤化（すなわち、配合剤として製剤化）してもよい。また、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する製剤と、レボカルニチンを含有する製剤を同時に又は間隔を空けて別々に使用できるようにしたキットであってもよい。それぞれを単独に投与する場合は、どちらを先に投与しても構わない。
- [0035] 化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物とレボカルニチンとを併用する場合、その投与又は配合割合は、効果を奏する範囲であれば特に制限されない。例えば、化合物A（フリー体）とレボカルニチンの質量比として、1 : 1, 000, 000 ~ 1 : 100の範囲が挙げられる。
- [0036] 本発明の一態様において、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物は、経口投与又は非経口投与により投与され得るが、経口投与が好ましい。また、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物の治療に有効な量及び投与回数は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、当業者であれば適宜設定できる。例えば、通常成人の場合、化合物Aとして一日あたり0.05 ~ 0.8 mgを1 ~ 3回に分けて投与することができ、好ましくは一日あたり0.1 ~ 0.4 mgを1 ~ 2回に分けて、より好ましくは一日あたり0.2 ~ 0.4 mgを1回又は2回に分けて投与する。
- [0037] また、レボカルニチンの投与量は、通常成人の場合、一日あたりレボカルニチンとして、1日1.5 ~ 3 gを3回に分割経口投与することが添付文書で規定されている。
- [0038] 本発明の医薬の投与対象者は、カルニチン増加が必要とされるヒトであり、好ましくはカルニチン欠乏症患者あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患の患者（ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の患者、血中カルニチン値上昇により症状が緩和される疾患の患者等）である。さらに、バルプロ酸投与患者、ピボキシル基含有抗菌薬投与患者あるいは抗がん剤投与患者等のカルニチン欠乏を引き起こす薬剤を投与されている患者に

対して投与することもできる。これらの適用に対しては、上述したように、化合物A、その塩、又はそれらの溶媒和物に加え、レボカルニチンを追加してもよい。

[0039] 以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

実施例

[0040] 実施例1：化合物Aの血中カルニチンに対する作用の検討（脂質異常症患者）

脂質異常症患者を対象として化合物Aを1日あたり0.2～0.8mg、4週間経口投与した際の血中カルニチンに対する作用を検討した。化合物Aの投与には、IR製剤（0.2mg/日、1日2回）、CR製剤0.4mg（1日1回）及びCR製剤0.8mg（1日1回）を用い、食前又は食後に投与した。

[0041] 実施例2：化合物Aの血中カルニチンに対する作用の検討（NAFLD患者）

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者を対象として化合物Aを1日あたり0.4mg、48週間経口投与した際の血中カルニチンに対する作用を検討した。化合物Aの投与には、IR製剤（0.4mg/日、1日2回）を用い、空腹時投与とした。プラセボ投与と比較した。

[0042] 実施例1の、脂質異常症患者に化合物Aを4週間投与した際の空腹時の血中遊離カルニチン濃度の投与前値（0週時）からの変化率を表1及び図1に示す。

化合物Aの投与により用量依存性をもって血中の遊離カルニチン濃度の増加が示され、化合物Aは空腹時の血中遊離カルニチン濃度を増加する作用を有することが明らかとなった。

[0043]

[表1]

化合物A投与前値（0週時）に対する投与4週後の遊離カルニチンの変化率

投与群	例数	変化率	95% 信頼区間
IR 0.2 mg/day	40	11.82	8.18, 15.46
CR 0.4 mg/day	40	19.5	15.86, 23.14
CR 0.8 mg/day	40	23.71	20.07, 27.35

[0044] 実施例1の、脂質異常症患者に化合物Aを4週間投与した際の食前に対する食後（高脂肪食摂取後）の血中遊離カルニチン変化量の推移を表2及び図2に示す。

化合物Aの投与により、食前に対する食後の血中遊離カルニチン濃度の増加が認められ、化合物Aは食後の血中遊離カルニチン濃度を増加する作用を有することが明らかとなった。

[0045] [表2]

	1h			2.5h			4.5h		
	N	平均	95% 信 頼 区 間	N	平均	95% 信 頼 区 間	N	平均	95% 信 頼 区 間
化合物A投与前 （0週）	60	0.37	-0.05, 0.80	60	0.24	-0.27, 0.74	60	0.15	-0.41, 0.71
IR 0.2 mg/day (BID) 投与4週後	40	2.72	2.21, 3.24	40	2.19	1.44, 2.93	40	1.79	1.11, 2.48
CR 0.4 mg/day (QD) 投与4週後	40	2.78	2.13, 3.43	40	2.65	1.83, 3.48	40	2.25	1.36, 3.14
CR 0.8 mg/day (QD) 投与4週後	39	3.11	2.40, 3.81	39	3.26	2.52, 4.00	39	2.92	2.06, 3.77

[0046] 実施例2の、NAFLD患者に化合物A（IR 0.4 mg/day）を48週間投与した際の空腹時の血中遊離カルニチン濃度の投与前値（0週時）からの変化率の推移を表3及び図3に示す。

プラセボ投与に比較して、化合物Aの投与により空腹時の血中の遊離カルニチンの濃度の増加が認められ、化合物Aの投与により血中遊離カルニチン濃度は増加し、その増加作用は、投与12週で最大値に達することが明らかとなった。

[0047]

[表3]

	Placebo				化合物 A			
	4 週	12 週	24 週	48 週	4 週	12 週	24 週	48 週
N	60	60	59	59	58	57	57	55
平均	-2.9	-3.9	-2.8	-6.4	20.0	24.7	24.5	20.9
95%信頼区間	-6.62 , 0.83	-7.26 , -0.53	-5.92 , 0.29	-9.97 , -2.83	15.5 , 24.4	19.40 , 29.96	19.91 , 29.06	15.08 , 26.79

[0048] 表 1 ～ 3 及び図 1 ～ 3 より、化合物 A の投与により空腹時及び食後のいずれも血中遊離カルニチン濃度の増加が認められ、化合物 A は、体内におけるカルニチンの合成亢進作用及び食事からのカルニチンの吸収促進作用等を有すると考えられた。したがって、化合物 A は、カルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患の予防及び／又は治療剤として有用であることがわかった。

産業上の利用可能性

[0049] 本発明は、化合物 A が空腹時及び食後の血中遊離カルニチン濃度増加作用を有していることを初めて見出したことに基づいて完成されたものであり、カルニチン欠乏症あるいはカルニチン補充により治療効果が期待できる疾患を予防及び／又は治療するための医薬として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、血中カルニチン増加剤。
- [請求項2] 有効成分として、レボカルニチンをさらに含む、請求項1に記載の血中カルニチン増加剤。
- [請求項3] 治療に有効な量の (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を含む、カルニチン欠乏症を予防及び／又は治療するための医薬組成物。
- [請求項4] 有効成分として、レボカルニチンをさらに含む、請求項2に記載の医薬組成物。
- [請求項5] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療剤。
- [請求項6] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、サルコペニアの予防及び／又は治療剤。
- [請求項7] 有効成分として、レボカルニチンをさらに含む、請求項5又は請求項6に記載の予防及び／又は治療剤。
- [請求項8] 血中カルニチン増加剤を製造するための (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項9] カルニチン欠乏症を予防及び／又は治療するための医薬組成物を製

造するための、(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項10] ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療剤を製造するための(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項11] サルコペニアの予防及び／又は治療剤を製造するための(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項12] レボカルニチンと組み合わせる、請求項8～11のいずれか1項に記載の使用。

[請求項13] 血中カルニチン増加に使用するための(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項14] カルニチン欠乏症の予防及び／又は治療に使用するための、(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項15] ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療に使用するための、(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項16] サルコペニアの予防及び／又は治療に使用するための、(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-

ーメトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項17] レボカルニチンとの組み合わせである、請求項13～16のいずれか1項に記載の(R)－2－[3－[[N－(ベンズオキサゾール－2－イル)－N－3－(4－メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項18] (R)－2－[3－[[N－(ベンズオキサゾール－2－イル)－N－3－(4－メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする対象に投与する血中カルニチン増加方法。

[請求項19] (R)－2－[3－[[N－(ベンズオキサゾール－2－イル)－N－3－(4－メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする患者に投与する、カルニチン欠乏症の予防及び／又は治療方法。

[請求項20] (R)－2－[3－[[N－(ベンズオキサゾール－2－イル)－N－3－(4－メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする患者に投与する、ミトコンドリアの機能低下に関連する疾患の予防及び／又は治療方法。

[請求項21] (R)－2－[3－[[N－(ベンズオキサゾール－2－イル)－N－3－(4－メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする患者に投与する、サルコペニアの予防及び／又は治療方法。

[請求項22] レボカルニチンの有効量を投与することをさらに含む、請求項18～21のいずれか1項に記載の方法。