明　細　書

発明の名称 ： 脳萎縮予防または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩を有効成分として含有する脳萎縮の予防または治療剤に関する。

背景技術

[0002] 認知症は、脳の萎縮や脳血管障害などにより認知機能が著しく低下する神経変性疾患である。認知症は原因によりいくつかに分類されるが、全認知症患者の６０％～８０％はアルツハイマー型認知症（ＡＤ）である（非特許文献１）。ＡＤの発症機序は複雑であるが、アミロイドβ蛋白質（Ａβ）が凝集して老人斑を形成すること、またはリン酸化したタウ蛋白質（ｐ－Ｔａｕ）が凝集して神経原線維変化に至ることが原因と考えられている（非特許文献２）。ＡＤの患者数は、日本では約１１６万人以上と推定されている。発症率は高齢になるほど高くなるため、社会の高齢化に伴って今後急速に患者数が増大し、患者の家族の負担が増えること、医療費および介護費が急騰することが予想される（非特許文献３、４）。したがって、ＡＤを治療することは、患者自身の生活の質が低下するのを防ぎ、その後の家族の負担を軽減するだけでなく、今後の高齢化社会での医療費の削減に重要である。

認知症の症状には、認知機能障害を中心とした中核症状および認知機能障害を持つ患者が周囲とかかわる際に示す問題行動のような周辺症状がある（非特許文献５）。現在国内で用いられているＡＤの治療薬は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤のドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミンおよびＮ－ｍｅｔｈｙｌ－Ｄ－ａｓｐａｒｔａｔｅ受容体拮抗薬のメマンチン塩酸塩の４剤が存在し、いずれも中核症状または周辺症状を低減することができる。しかし、これらの薬剤は中核症状または周辺症状を一定期間改善する対症療法であり、ＡＤの神経変性を抑制する薬剤ではない

。これらの薬剤は使用当初に一時的な認知機能改善効果を示しても、概して４８週以上経過すると認知機能は治療前の認知機能より悪化する（非特許文献６）。

[0003] １－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オール（以下、「化合物Ａ」と称する。）またはその塩は、神経保護作用、神経再生促進作用および神経突起伸展作用を有し、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用な化合物であることが知られている（特許文献１）。また、その投与量は、経口投与の場合、通常成人に対して、１日当たり0.01～500mgを１回から数回に分割して投与すればよいと記載されている（特許文献２）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第２００３／０３５６４７号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００３／１０５８３０号パンフレット

非特許文献

[0005] 非特許文献1：２０１２ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｆａｃｔｓ ａｎｄ Ｆｉｇｕｒｅｓ．(http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf)

非特許文献2：ＹＡＫＵＧＡＫＵ ＺＡＳＳＨＩ、２０１０年、第１３０巻、第４号、５２１－５２６頁

非特許文献3：日本臨牀、２００８年、第６６巻（増刊号１）、２３－２７頁

非特許文献4：シード・プランニング　プレスリリース（２０１０年１２月２８日）（http://www.seedplanning.co.jp/press/2010/2010122801.html）

非特許文献5：臨床精神薬理、２０１１年、第１４巻、第７号、１１２３－１１２９頁

非特許文献6：臨床精神薬理、２０１２年、第１５巻、第３号、３１１－３２１頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 神経変性を抑制することによりＡＤの進行を抑制する薬剤を、早期に開発する必要がある。本発明は、ＡＤの進行を抑制する薬剤およびＡＤの進行を抑制する方法を提供することを解決すべき課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] このような状況下において、本発明者らは、化合物Ａまたはその塩が脳萎縮を抑制する効果を有することを見出し、本発明を完成した。

[0008] 本発明によれば、以下の発明が提供される。

（１）化合物Ａまたはその塩を有効成分として含有する脳萎縮予防または治療剤。

（２）１回あたり化合物Ａとして100mg～400mgを１日１回経口投与される、（１）に記載の脳萎縮予防または治療剤。

（３）１回あたり化合物Ａとして160mgまたは320mgを１日１回経口投与される、（１）に記載の脳萎縮予防または治療剤。

（４）神経変性疾患を伴う患者に投与されるための、（１）～（３）のいずれか１に記載の脳萎縮予防または治療剤。

（５）ＡＤ、ほぼ確実な（Ｐｒｏｂａｂｌｅ）ＡＤ、疑いがある（Ｐｏｓｓｉｂｌｅ）ＡＤ、臨床前段階にある（Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ）ＡＤ、前駆期（Ｐｒｏｄｒｏｍａｌ）アルツハイマー型認知症、アルツハイマー型認知症による軽度認知障害（ＭＣＩ　ｄｕｅ　ｔｏ　ＡＤ）または軽度認知障害（ＭＣＩ）を伴う患者に投与されるための、請求項１～３のいずれか１項に記載の脳萎縮予防または治療剤。

（６）ＡＤ、ＭＣＩ　ｄｕｅ　ｔｏ　ＡＤまたはＭＣＩを伴う患者に投与されるための、（１）～（３）のいずれか１に記載の脳萎縮予防または治療剤。

（７）ＡＤを伴う患者に投与されるための、（１）～（３）のいずれか１に記載の脳萎縮予防または治療剤。

（８）ＭＣＩ　ｄｕｅ　ｔｏ　ＡＤを伴う患者に投与されるための、（１）～（３）のいずれか１に記載の脳萎縮予防または治療剤。

[0009] また、本発明によれば、以下の発明も提供される。

（ａ）脳萎縮を予防または治療するための、化合物Ａまたはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

（ｂ）脳萎縮の予防または治療において使用するための、化合物Ａまたはその塩。

（ｃ）化合物Ａまたはその塩を患者に投与して脳萎縮を予防または治療する方法。

（ｄ）脳萎縮予防または治療剤の製造のための、化合物Ａまたはその塩の使用。

（ｅ）化合物Ａまたはその塩を有効成分として含有する脳萎縮抑制剤。

（ｆ）脳萎縮の抑制において使用するための、化合物Ａまたはその塩。

（ｇ）化合物Ａまたはその塩を患者に投与して脳萎縮を抑制する方法。

（ｈ）脳萎縮抑制剤の製造のための、化合物Ａまたはその塩の使用。

発明の効果

[0010] 化合物Ａまたはその塩を投与することにより、加齢またはＡＤ、進行性核上性麻痺および前頭側頭型認知症などの神経変性疾患で観察される脳萎縮を予防または治療することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]試験例１の５２週におけるスクリーニングからの脳体積（全脳）の変化を示したグラフである。「n.s.」は、 統計学的に有意差が無いことを意味する。

[図2]試験例１の５２週におけるスクリーニングからの脳体積（海馬）の変化を示したグラフである。「n.s.」は、 統計学的に有意差が無いことを意味する。

[図3]試験例２の５２週におけるスクリーニングからの脳体積（全脳）の変化を示したグラフである。

[図4]試験例２の５２週におけるスクリーニングからの脳体積（海馬）の変化を示したグラフである。

発明を実施するための形態

[0012] 以下に本発明について詳細に説明する。

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

[0013] 本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を意味する。

[0014] 化合物Ａは、１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールを意味する。

[0015] 化合物Ａの塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

[0016] 酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－ベンジル－β－フェネチルアミン、１－エフェナミンおよびＮ,Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

[0017] 上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられ、より好ましい塩としては、マレイン酸との塩が挙げられる。

[0018] 化合物Ａまたはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また、水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

[0019] 予防とは、特定の疾患またはその疾患から生じる１以上の症状の発症を防ぐことを意味する。

治療とは、対象が罹患している特定の疾患に対してその疾患から生じる１以上の症状を軽減または改善すること、ならびにその疾患の進行を遅延させることを意味する。

本発明の実施形態においては、たとえば、神経変性疾患などの疾患を伴う患者において、予防とは、脳萎縮の発生または進行を阻止もしくは遅延させることを意味する。治療とは、脳萎縮の進行を阻止または遅延させることを意味する。

[0020] 軽度～中等度ＡＤは、国立神経疾患・脳卒中研究所／アルツハイマー病・関連障害協会（ＮａｔｉｏｎａｌＩｎｓｔｉｔｕｔｅｏｆＮｅｕｒｏｌｏｇｉｃａｌａｎｄＣｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｖｅＤｉｓｏｒｄｅｒｓａｎｄＳｔｒｏｋｅ／ｔｈｅＡｌｚｈｅｉｍｅｒ‘ｓＤｉｓｅａｓｅａｎｄＲｅｌａｔｅｄＤｉｓｏｒｄｅｒｓＡｓｓｏｃｉａｔｉｏｎｓ）（ＮＩＮＣＤＳ－ＡＤＲＤＡ）の診断基準に従って「ほぼ確実な（ｐｒｏｂａｂｌｅ）アルツハイマー病」と臨床診断できる。

「軽度～中等度」の診断は、標準的な基準を用いて通常の医師が十分になしうる。たとえば、標準化されたＭｉｎｉ－ＭｅｎｔａｌＳｔａｔｅＥｘａｍｉｎａｔｉｏｎ（ＭＭＳＥ；０～３０点のスコア）の数値を参考に、軽度～中等度、中等度および中等度～重度ＡＤを臨床診断する。ＭＭＳＥ（Ｆｏｌｓｔｅｉｎ，　Ｆｏｌｓｔｅｉｎ　ａｎｄ　ＭｃＨｕｇｈ，１９７５）は、患者への質問法による簡便な認知機能検査である。見当識、記憶、計算・注意力、言語機能などについて評価する。合計スコアは３０点であり、得点が低いほど、認知機能の障害の程度が高度である。

本発明における試験例においては、試験開始（スクリーニング）時点でのＭＭＳＥスコアが１２～２２の患者を軽度～中等度ＡＤと定義した。なお、ＭＭＳＥがＡＤの等級を臨床診断するための唯一の方法ではなく便宜的なものであることに留意すべきである。

[0021] アポリポ蛋白Ｅ（ＡｐｏＥ）は、リポ蛋白を構成し、リポ蛋白の認識および脂質代謝に関与するアポリポ蛋白の一種である。ＡｐｏＥには、ＡｐｏＥ２、ＡｐｏＥ３およびＡｐｏＥ４の３つのアイソフォームがあり、ＡｐｏＥ４をコードするＡｐｏＥ４遺伝子型と脳内のアミロイドβ蛋白質の沈着量に相関があること、およびＡｐｏＥ４遺伝子型がアルツハイマー病のリスク遺伝子であることが報告されている。

[0022] 脳の構造変化は正常な老化でも見られるが、神経変性疾患の発症によって加速される。本発明の実施形態において、神経変性疾患としては、たとえば、ＡＤ、Ｐｒｏｂａｂｌｅ ＡＤ、Ｐｏｓｓｉｂｌｅ ＡＤ、Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ＡＤ、Ｐｒｏｄｒｏｍａｌ ＡＤ、ＭＣＩ ｄｕｅ ｔｏ ＡＤ、ＭＣＩ、進行性核上性麻痺および前頭側頭型認知症などが挙げられ、好ましくは、ＡＤ、Ｐｒｏｂａｂｌｅ ＡＤ、Ｐｏｓｓｉｂｌｅ ＡＤ、Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ＡＤ、Ｐｒｏｄｒｏｍａｌ ＡＤ、ＭＣＩ ｄｕｅ ｔｏ ＡＤおよびＭＣＩが挙げられ、より好ましくは、ＡＤ、ＭＣＩ ｄｕｅ ｔｏ ＡＤおよびＭＣＩが挙げられ、さらに好ましくは、ＡＤおよびＭＣＩ ｄｕｅ ｔｏ ＡＤが挙げられる。なお、Ｐｒｏｂａｂｌｅ ＡＤ、Ｐｏｓｓｉｂｌｅ ＡＤ、Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ＡＤ、Ｐｒｏｄｒｏｍａｌ ＡＤおよびＭＣＩ ｄｕｅ ｔｏ ＡＤの診断については、Ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ Ｄｅｍｅｎｔ、２０１１年5月、第７巻、第３号、第２６３～２９２頁に記載されている。

ＡＤにおける脳の萎縮は、嗅内皮質で始まるニューロンおよびシナプスの喪失から生じる。その後、病変は、海馬形成を含む側頭葉の辺縁領域全体に広がり、ニューロンの喪失および萎縮が側頭葉、頭頂葉および前頭葉の新皮質関連領域全体で観察されるようになる。

Ｖｏｌｕｍｅｔｒｉｃ ＭＲＩ（ｖＭＲＩ）は、脳構造体積のｉｎ ｖｉｖｏ評価を可能にし、萎縮速度の尺度を提供する。ｖＭＲＩ研究の結果は、ＡＤの病理学的進行を反映する脳の萎縮のパターンが時間の経過とともに確実に検出され、追跡され得ることを示唆している（Ａｔｉｙａ ｅｔ ａｌ．２００３）。海馬および嗅内皮質を含む内側頭葉の萎縮は、ＡＤのｖＭＲＩ研究で長い間報告されている（Ｊａｃｋ ｅｔ ａｌ．１９９７）。ｖＭＲＩに由来する海馬の体積は、組織学的海馬の体積、ニューロンの喪失およびＡＤの程度と関連しており（Ｊａｃｋ ｅｔ ａｌ．２００２）、嗅内皮質の厚さの変化はＡＤに関連する神経変性の早期かつ感受性の指標であると考えられている（Ｋｎｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．２００９；Ｈｏｌｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．２００９）。局所および全脳容積変化の縦方向のｖＭＲＩ測定は、一時的な症状の改善の影響を受けないという点で認知評価を補完し、ＡＤによる萎縮に影響を及ぼす薬剤の能力の早期指標を提供する。

[0023] 本発明に使用される化合物Ａまたはその塩は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることにより、また、特許文献１に記載の方法により製造することができる。

[0024] 本発明に使用される化合物Ａまたはその塩は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤（錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など）、注射剤、点眼剤、経鼻剤または経皮剤などの医薬品製剤とすることができる。なお、ＡＤを伴う患者における経口投与製剤としては、錠剤が好ましい。

上記薬剤は、通常の方法により製剤化される。

[0025] 化合物Ａの投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、

性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

化合物Ａの投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択される。

通常、成人に対して、化合物Ａとして１日40～500mgを１回から数回に分割して投与すればよく、より好ましくは、化合物Ａとして１日100～400mgを１回から数回に分割して投与すればよく、さらに好ましくは、化合物Ａとして１日160mgまたは320mgを１回投与すればよい。

[0026] 本発明において、化合物Ａまたはその塩の投与は、さらにアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（ＡＣｈＥＩ）の投与による予防または治療を含むことができる。ＡＣｈＥＩとしては、塩酸ドネペジル、塩酸ガランタミン、酒石酸リバスチグミンまたは塩酸タクリン等が挙げられる。

本発明において、対象は化合物Ａまたはその塩の投与前に少なくとも６ヵ月間、ＡＣｈＥＩの投与による予備または治療を受けていてもよい。

[0027] 次に、本発明を試験例および製剤例で説明するが、本発明はこれらに限定されない。

試験化合物として、化合物Ａのマレイン酸塩を用いた。

[0028] 試験例１　軽度から中等度ＡＤ患者における化合物Ａの有効性および安全性を評価する第２相多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

対象（選択基準）：治験薬割付の４２日前から割付までに、下記の選択基準に基づいて患者のスクリーニングを行った。

・スクリーニングの同意取得時に５５歳以上８５歳以下で、ほぼ確実な（ｐｒｏｂａｂｌｅ）ＡＤの患者

・スクリーニング時のＭＭＳＥスコアが１２～２２の患者

・Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｈａｃｈｉｎｓｋｉ ＩｓｃｈｅｍｉａＳｃａｌｅスコアが４以下の患者

・ベースライン前に少なくとも４ヵ月間およびベースライン前に３ヶ月間安定した投与量でドネペジル塩酸塩またはリバスチグミン経皮システムで治療を受けた患者

・ドネペジル塩酸塩またはリバスチグミン経皮システムに加えてメマンチンも投与されている患者に関しては、ベースライン前に少なくとも４ヵ月間およびベースライン前に３ヶ月間安定した投与量でメマンチンの治療を受けた患者

・スクリーニング時の脳ＭＲＩまたはＣＴがＡＤに合致する患者

群の構成：上記適合した患者（４８４名）を下記の３群に無作為に分け、試験を開始した。

（１）高用量投与群：224mgの試験化合物（化合物Ａとして160mg）を１日１回４週間経口投与後、448mgの試験化合物（化合物Ａとして320mg）を１日１回４８週間経口投与（１５８名）

（２）低用量投与群：224mgの試験化合物（化合物Ａとして160mg）を１日１回５２週間経口投与（１６６名）

（３）プラセボ投与群：プラセボを１日１回５２週間経口投与（１５８名）

評価方法：

Ｖｏｌｕｍｅｔｒｉｃ ＭＲＩ

スクリーニングおよび５２週後にｖＭＲＩスキャンによって対象の脳体積を測定し、対象ごとの全脳（脳全体）および海馬の体積変化を定量化し、スクリーニングからの変化から脳の萎縮を評価した。

また、対象ごとの全脳および１０１区域（ブロードマンの脳地図（１～５２）のうち、左脳および右脳に各々存在する区域を分けて１０１の区域に分割）の体積変化を定量化し、スクリーニングからの変化から脳の萎縮を評価した。

統計解析：

５２週後の全脳および海馬体積のベースラインからの変化をＭｉｘｅｄ－ｅｆｆｅｃｔ Ｍｏｄｅｌにより、高用量投与群とプラセボ群、および低用量投与群とプラセボ投与で群間比較した。モデルには、投与群を固定効果、年齢、各脳体積（脳全体または海馬）のベースライン、ＭＭＳＥのベースラインおよびＡｐｏＥ４遺伝子型（陽性／陰性）を共変量として、治験実施施設

を変量効果として含めた。

また、５２週後の全脳および１０１区域の各体積のベースラインからの変化を、高用量投与群とプラセボ群、および低用量投与群とプラセボ投与で群間比較した。

結果：以下に示す。

[0029] ５２週におけるスクリーニングからのｖＭＲＩスキャンによる脳体積の変化を表１、図１および図２に示す。

[0030] [表1]

群	例数･統計量	脳体積	
		脳全体（mL）	海馬（mL）
高用量投与群	例数	76	76
	最小二乗平均（標準誤差）	-20.05(3.821)	-0.31(0.057)
	プラセボ投与群との差（95%信頼区間）	3.94(-2.91, 10.79)	0.08(-0.02, 0.18)
	P 値	0.2581	0.0996
低用量投与群	例数	79	79
	最小二乗平均（標準誤差）	-21.37(3.582)	-0.27(0.053)
	プラセボ投与群との差（95%信頼区間）	2.63(-4.15, 9.40)	0.12(0.03, 0.22)
	P 値	0.4456	0.0106
プラセボ投与群	例数	89	89
	最小二乗平均（標準誤差）	-23.99(3.599)	-0.39(0.054)

[0031] ５２週におけるスクリーニングからの脳全体および海馬体積の変化について、化合物Ａ投与群では、プラセボ投与群に比べ、体積の減少が少ない傾向が認められた。化合物Ａ低用量投与群とプラセボ投与群の海馬体積変化に対する効果の差は、統計的に有意だった。

[0032] ５２週におけるスクリーニングからのｖＭＲＩスキャンによる各脳体積の変化について、試験化合物の低用量投与群とプラセボ投与群との群間比較で統計的に有意差がある区域（Ｐ値＜０．０５）の結果を表２に示す。

[0033]

[表2]

番号	プラセボ投与群		低用量投与群		P値	脳区域
	平均値	分散値	平均値	分散値		
1	-2.0490	1.0716	-0.9201	1.5655	0.0001	左-小脳-白質 (Left-Cerebellum-White-Matter)
2	-0.6899	0.7012	-0.2695	0.6474	0.0005	左-小脳-皮質 (Left-Cerebellum-Cortex)
3	-2.9861	1.4550	-2.1332	1.4933	0.0013	皮質-右-上側頭 (ctx-rh-superior temporal)
4	-1.6919	1.3679	-0.89	1.4082	0.0014	右-小脳-白質 (Right-Cerebellum-White-Matter)
5	-2.6470	1.4373	-1.9609	1.1486	0.0030	皮質-左-島 (ctx-lh-insula)
6	-1.5952	0.5635	-1.3142	0.5647	0.0054	全脳 (Whole brain)
7	-2.6510	1.4746	-1.9976	1.1656	0.0056	皮質-右-島 (ctx-rh-insula)
8	-0.7248	0.8780	-0.3209	0.8541	0.0090	右-小脳-皮質 (Right-Cerebellum-Cortex)
9	-3.2601	1.4409	-2.6157	1.4466	0.0124	皮質-右-下側頭 (ctx-rh-inferior temporal)
10	-1.5322	1.4680	-0.8995	1.4382	0.0146	皮質-右-外側前頭眼窩 (ctx-rh-lateral orbitofrontal)
11	-1.4416	0.8598	-1.0753	0.8417	0.0157	右-大脳-白質 (Right-Cerebral-White-Matter)
12	-3.8173	2.1618	-2.97	1.9228	0.0195	皮質-左-嗅内 (ctx-lh-entorhinal)
13	-1.5679	0.8570	-1.2418	0.7405	0.0215	左-大脳-白質 (Left-Cerebral-White-Matter)
14	-3.0880	1.7450	-2.3402	1.9331	0.0232	左-海馬 (Left-Hippocampus)
15	-0.5499	1.5192	0.1244	1.9565	0.0323	皮質-左-下前頭 (ctx-lh-parsorbitalis)

[0034] 脳全体および１０１区域ごとに解析した結果においても、化合物Ａの低用量投与群では、プラセボ投与群に比べ、全脳および海馬の体積減少が抑制されている傾向が認められた（表２の番号６および１４）。

また、化合物Ａの高用量投与群でも、低用量投与群と同様の傾向が認められた。

[0035] 試験例２ 軽度から中等度ＡＤ患者における化合物Ａの有効性および安全性を評価する前期臨床第２相多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

治験薬割付２８日前から割付までに下記の選択基準に基づいて患者のスクリーニングを行った。適合した患者（３７３名）を下記の２群に無作為に分け、試験を開始した。

対象（選択基準）：

・スクリーニングの同意取得時に５０歳以上９０歳以下で、ほぼ確実な（p

ｒｏｂａｂｌｅ）ＡＤの患者

・スクリーニング時のＭＭＳＥスコアが１５～２４の患者

・Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｈａｃｈｉｎｓｋｉ ＩｓｃｈｅｍｉａＳｃａｌｅスコアが４以下の患者

・ベースライン前に少なくとも６ヵ月間およびベースライン前に３ヶ月間安定した投与量でドネペジル塩酸塩で治療を受けた患者

・スクリーニング時の脳ＭＲＩまたはＣＴがＡＤに合致する患者

群の構成：

（１）実薬投与群：224mgの試験化合物（化合物Ａとして160mg）を１日１回５２週間経口投与（１７６名）

（２）プラセボ投与群：プラセボを１日１回５２週間経口投与（１７８名）

評価方法：

Ｖｏｌｕｍｅｔｒｉｃ ＭＲＩ

スクリーニングおよび５２週後にｖＭＲＩスキャンによって対象の脳体積を測定し、対象ごとの全脳および海馬の体積変化を定量化し、スクリーニングからの変化から脳の萎縮を評価した。

統計解析：

５２週後の全脳および海馬体積のベースラインからの変化量の平均、標準偏差およびプラセボ投与群との差を算出した。

結果：以下に示す。

[0036] ５２週におけるスクリーニングからのｖＭＲＩスキャンによる脳体積の変化を表３、図３および図４に示す。

[0037] [表3]

群	例数･統計量	脳体積	
		脳全体（mL）	海馬（mL）
低用量投与群	例数	7	7
	平均変化（標準偏差）	-3.83（3.14）	-0.21（0.12）
	プラセボ投与群との差	3.41	0.09
プラセボ投与群	例数	10	10
	平均変化（標準偏差）	-7.24（4.79）	-0.30（0.16）

[0038] ５２週におけるスクリーニングからの脳全体および海馬体積の変化について、化合物Ａ投与群では、プラセボ投与群に比べ、体積の減少が少ない傾向が認められた。

[0039] 製剤例１

化合物Ａのマレイン酸塩174.03gにステアリン酸マグネシウム（ステアリン酸マグネシウム，メルク）0.9726gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機（ＴＦ－ＬＡＢＯ（ロール加圧３ＭＰａ），フロイント産業）にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末60.0gに乳糖（フローラック90，メグレ・ジャパン）49.51g、結晶セルロース（セオラスＰＨ３０２，旭化成ケミカルズ）16.50gおよびクロスカルメロースナトリウム（プリメロース，ＤＭＶジャパン）6.67gをそれぞれ目開き850μmの篩で篩過して加え、10分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.6667gを加え、30分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約12kNで打錠機（ＨＴ－Ｐ１８Ａ，畑鐵工所）にて打錠し、1錠250mgの円形の素錠を得た。フィルムコーティング機：ＤＲＣ－２００（パウレック）にて素錠にコーティング剤を1錠あたり8mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウ（ポリシングワックス－１０５，日本ワックス）を添加し、フィルムコーティング錠を得た。

[0040] 製剤例２

化合物Ａのマレイン酸塩53.70 gにマンニトール（パーテックＭ２００，メルク）60.90 gおよびクロスカルメロースナトリウム3.60 gを加え、10分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム1.80 gを加え、30分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10 kNで打錠し、1錠250mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤（オパドライ０３Ｆ４４０５７、００Ｆ４４００００（ヒプロメロース２９１０：71.5%，マクロゴール６０００：14.166%，タルク：7.167%，酸化チタン：7.067%，三二酸化鉄：0.1%），日本カラコン）を1錠あたり8mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加し、フィルムコーティング錠を

得た。

[0041] 製剤例３

化合物Ａのマレイン酸塩1988.89gにステアリン酸マグネシウム11.11gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.13gに、マンニトール26.21g、エチルセルロース（エトセル１００ＦＰプレミアム，ダウケミカル）7.50g、結晶セルロース（セオラスKG-1000，旭化成ケミカルズ）3.75g、クロスポビドン（コリドンＣＬ－ＳＦ，ＢＡＳＦ）3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.75gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約7kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、フィルムコーティング錠を得た。

請求の範囲

[請求項1] １－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩を有効成分として含有する脳萎縮予防または治療剤。

[請求項2] １回あたり１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールとして100mg～400mgを１日１回経口投与される、請求項１に記載の脳萎縮予防または治療剤。

[請求項3] １回あたり１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールとして160mgまたは320mgを１日１回経口投与される、請求項１に記載の脳萎縮予防または治療剤。

[請求項4] 神経変性疾患を伴う患者に投与されるための、請求項１～３のいずれか１項に記載の脳萎縮予防または治療剤。

[請求項5] アルツハイマー型認知症、ほぼ確実な（Ｐｒｏｂａｂｌｅ）アルツハイマー型認知症、疑いがある（Ｐｏｓｓｉｂｌｅ）アルツハイマー型認知症、臨床前段階にある（Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ）アルツハイマー型認知症、前駆期（Ｐｒｏｄｒｏｍａｌ）アルツハイマー型認知症、アルツハイマー型認知症による軽度認知障害（ＭＣｌ　ｄｕｅ　ｔｏ　ＡＤ）または軽度認知障害を伴う患者に投与されるための、請求項１～３のいずれか１項に記載の脳萎縮予防または治療剤。

[請求項6] アルツハイマー型認知症、アルツハイマー型認知症による軽度認知障害（ＭＣｌ　ｄｕｅ　ｔｏ　ＡＤ）または軽度認知障害を伴う患者に投与されるための、請求項１～３のいずれか１項に記載の脳萎縮予防または治療剤。

[請求項7] アルツハイマー型認知症を伴う患者に投与されるための、請求項１～３のいずれか１項に記載の脳萎縮予防または治療剤。

[請求項8] アルツハイマー型認知症による軽度認知障害（ＭＣｌ　ｄｕｅ　ｔｏ　ＡＤ）を伴う患者に投与されるための、請求項１～３のいずれか１

項に記載の脳萎縮予防または治療剤。