明　細　書

発明の名称 ： アミロイドβ蛋白質量減少剤

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アミロイドβ蛋白質量減少剤に関する。

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] ＡＤ発症の原因とされるＡβの量は、前駆タンパクの切断による産生と、脳内のグリア細胞による除去により制御されており、加齢に伴い可溶性オリゴマーや不溶性凝集体として脳内に蓄積することが知られている。脳内の可溶性Ａβは、アストロサイトおよびミクログリアにより取り込まれる。一方、不溶性となり凝集したＡβは、補体受容体およびＩｇＧ受容体を発現するミクログリアにより貪食され、脳脊髄液（ＣＳＦ）、リンパ液または血液へ排出される（非特許文献７）。ＣＳＦ中のＡβは、ＡＤの進行に伴い減少する（非特許文献８）。これは脳内の凝集Ａβの増加を示唆するものと考えられている。また、ＡＤの診断基準に関する文献には、Ａβの脳内蓄積のバイオマーカーとして、ＣＳＦ中のＡβ量の低下およびＰＥＴ画像でのアミロイドトレーサーの集積増加が記載されている（非特許文献９）。

[0004] 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

[0005] 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

[0006] 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
非特許文献7：老年期痴呆研究会誌、２０１０年、第１５巻、７９－８１頁
非特許文献8：Ａｒｃｈｉｖｅｓ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ、２０１１年、第６８巻、第１０号、１２５７－１２６６頁
非特許文献9：日本老年医学会雑誌、２０１３年、第５０巻、第１号、１－８頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 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などの脳内のＡβ量増加を生じる疾患の進行を抑制する薬剤および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

[0008] 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ＣＳＦ中のＡβ量を増加させる効果、つまり脳実質内のＡβ量を減少させる効果を有することを見出し、本発明を完成した。

[0009] 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、脳内のＡβ量減少剤。

（２）ＣＳＦ中のＡβ量を増加させることによって脳内のＡβ量を減少させ

る、（１）に記載のＡβ量減少剤。

（３）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）または（２）に記載のＡβ量減少剤。

（４）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）または（２）に記載のＡβ量減少剤。

（５）脳内のＡβ量増加を生じる疾患を伴う患者に投与されるための、（１）～（４）のいずれか１に記載のＡβ量減少剤。

（６）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）ＡＤ、ＡＤ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、（１）～（４）のいずれか１に記載のＡβ量減少剤。

（７）ＡＤ、ＭＣＩ　ｄｕｅ　ｔｏ　ＡＤまたはＭＣＩを伴う患者に投与されるための、（１）～（４）のいずれか１に記載のＡβ量減少剤。

[0010]　また、本発明によれば、以下の発明も提供される。

（ａ）化合物Ａまたはその塩を有効成分として含有する、ＣＳＦ中のＡβ量増加剤。

（ｂ）脳内のＡβ量の減少のための処置において使用するための、化合物Ａまたはその塩。

（ｃ）ＣＳＦ中のＡβ量の増加のための処置において使用するための、化合物Ａまたはその塩。

（ｄ）化合物Ａまたはその塩を患者に投与して脳内のＡβ量を減少させる方法。

（ｅ）化合物Ａまたはその塩を患者に投与してＣＳＦ中のＡβ量を増加させる方法。

（ｆ）脳内のＡβ量減少剤の製造のための、化合物Ａまたはその塩の使用。

（ｇ）ＣＳＦ中のＡβ量増加剤の製造のための、化合物Ａまたはその塩の使用。

発明の効果

[0011] 化合物Ａまたはその塩を投与することにより、ＣＳＦ中のＡβ量を増加させ、脳実質内のＡβ量を減少させることができ、ＡＤなどの脳内のＡβ量増加を生じる疾患を予防または治療することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]５２週におけるベースラインからの脳脊髄液中のＡβ（Ａβ－３８、Ａβ－４０およびＡβ－４２）濃度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。

発明を実施するための形態

[0013] 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。

[0014] 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。

[0015] 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。

[0016] 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。

[0017] 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。

[0018] 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。

[0019] 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。

[0020] 脳内のＡβ量増加を生じる疾患とは、たとえば、ＡＤ、Ｐｒｏｂａｂｌｅ ＡＤ、Ｐｏｓｓｉｂｌｅ ＡＤ、Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ＡＤ、Ｐｒｏｄｒｏｍａｌ ＡＤ、ＭＣＩ ｄｕｅ ｔｏ ＡＤ、ＭＣＩおよびダウン症などが挙げられる。

本発明の実施形態において、好ましくは、ＡＤ、Ｐｒｏｂａｂｌｅ ＡＤ、Ｐｏｓｓｉｂｌｅ ＡＤ、Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ＡＤ、Ｐｒｏｄｒｏｍａｌ ＡＤ、ＭＣＩ ｄｕｅ ｔｏ ＡＤ、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。

[0021] 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、ＡＤ等を伴う患者において、予防とは、脳内の不溶性Ａβ量の増加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、脳内の不溶性Ａβ量の増加の進行を阻止もしくは遅延させること、または脳内の不溶性Ａβ量を減少させることを意味する。

[0022] 軽度～中等度ＡＤは、米国立神経疾患・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，Ｆｏｌｓｔｅｉｎａｎｄ 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。

[0023] 脳脊髄液（ＣＳＦ）バイオマーカーとＡＤ病態との関係が広く研究されている。ＣＳＦ中のアミロイドβ蛋白質（Ａβ－３８、Ａβ－４０およびＡβ－４２）は、脳におけるアミロイド沈着の程度を反映し得る。Ａβの変化は、Ａβ代謝、沈着または排除に対する薬剤の効果を示し得る。

[0024] 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。

[0025] 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。

[0026] 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。

[0027] 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の投与による予防または治療を受けていてもよい。

[0028] 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。

[0029] 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：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：

脳脊髄液バイオマーカー

ベースライン（治験薬投与開始日の前２週間以内）および５２週後（５２週後の前２週間以内）に腰椎穿刺によって対象から脳脊髄液を採取し、９ｍＬずつポリプロピレンチューブに分注し、－８０℃で保存した。脳脊髄液中のＡβ－４２値は、１残基および４２残基アミノ酸を含むＡβ計測のためにつくられたサンドイッチＥＬＩＳＡ法を用いて測定した。

統計解析：

５２週後の脳脊髄液（ＣＳＦ）バイオマーカーのベースラインからの変化を共分散分析により、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、脳脊髄液（ＣＳＦ）バイオマーカーのベースラインを共変量として加え、有意水準は５％とした。

結果：以下に示す。

[0030] ５２週におけるベースラインからの脳脊髄液中のバイオマーカー（Ａβ－３８、Ａβ－４０およびＡβ－４２）の濃度変化を表１および図１に示す。

[0031] [表1]

群	例数・統計量	バイオマーカー		
		Aβ-38(pg/mL)	Aβ-40(pg/mL)	Aβ-42(pg/mL)
高用量投与群	例数	24	24	24
	最小二乗平均(標準誤差)	178.64(221.978)	290.84(466.956)	11.55(25.578)
	プラセボ投与群との差(95% 信頼区間)	525.66 (-157.19, 1208.50)	1206.87 (-236.41, 2650.16)	32.90 (-45.62, 111.41)
	P値	0.1286	0.0995	0.4047
低用量投与群	例数	17	17	17
	最小二乗平均(標準誤差)	-219.58(266.774)	-840.32(559.467)	-9.70(30.362)
	プラセボ投与群との差(95% 信頼区間)	127.43 (-625.01, 879.87)	75.71 (-1507.58, 1659.00)	11.65 (-73.37, 96.67)
	P値	0.7356	0.9240	0.7847
プラセボ投与群	例数	18	18	18
	最小二乗平均(標準誤差)	-347.01(258.755)	-916.03(546.085)	-21.35(29.584)

[0032] ５２週におけるベースラインからの脳脊髄液中のＡβ濃度の変化について、化合物Ａ投与群では、プラセボ投与群と比べ、用量依存的にＡβ濃度が増加する傾向が認められた。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 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、脳内のアミロイドβ蛋白質量減少剤。

[請求項2] 脳脊髄液中のアミロイドβ蛋白質量を増加させることによって脳内のアミロイドβ蛋白質量を減少させる、請求項１に記載のアミロイドβ蛋白質量減少剤。

[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100mg～400mgを１日１回経口投与される、請求項１または２に記載のアミロイドβ蛋白質量減少剤。

[請求項4] 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または２に記載のアミロイドβ蛋白質量減少剤。

[請求項5] 脳内のアミロイドβ蛋白質量増加を生じる疾患を伴う患者に投与されるための、請求項１～４のいずれか１項に記載のアミロイドβ蛋白質量減少剤。

[請求項6] 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（ＭＣＩ　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１～４のいずれか１項に記載のアミロイドβ蛋白質量減少剤。

[請求項7] 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を伴う患者に投与されるための、請求項１～４のいずれか１項に記載のアミロイド

βタンパク質量減少剤。