

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合)	-	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-	
IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	3	✓
IX-2	明細書	45	✓
IX-3	請求の範囲	1	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	9	✓
IX-7	合計	59	
IX-8	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	-	✓
IX-18	PCT-SAFE 電子出願	-	-
IX-20	要約とともに提示する図の番号		
IX-21	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	(PKCS7 デジタル署名)	
X-1-1	氏名(姓名)	岩谷 龍	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限(署名者が法人の場合)		

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0	受理官庁記入欄			
0-1	国際出願番号			
0-2	受理官庁の日付印			
0-4	様式 PCT/RO/101(付属書)			
0-4-1	このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。	JPO-PAS i222		
0-9	出願人又は代理人の書類記号	G13F5178		
2	出願人	国立大学法人岐阜大学		
12	所定の手数料の計算	金額/係数	小計 (JPY)	
12-1	送付手数料 T	⇒	10000	
12-2	調査手数料 S	⇒	70000	
12-3	国際出願手数料 (最初の30枚まで) i1	150900		
12-4	30枚を超える用紙の枚数	29		
12-5	用紙1枚の手数料 (X)	1700		
12-6	合計の手数料 i2	49300		
12-7	i1 + i2 = i	200200		
12-12	fully electronic filing fee reduction R	-34000		
12-13	国際出願手数料の合計 (i-R) I	⇒	166200	
12-19	納付すべき手数料の合計 (T+S+I+P)	⇒	246200	
12-21	支払方法	送付手数料: 予納台帳引き落としの承認 調査手数料: 予納台帳引き落としの承認 国際出願手数料: 銀行振込		
12-22	予納台帳 受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)		
12-22-1	上記手数料合計額の請求に対する承認	✓		
12-23	予納台帳番号	066372		
12-24	日付	2015年 02月 03日 (03.02.2015)		
12-25	記名押印			

明 細 書

発明の名称：

抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びにその医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、新規な抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びに該マレイン酸塩を含むプリオン病の予防、改善又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] プリオン病は、異常型プリオンタンパク質の脳への蓄積が引き起こすとされている致死性の神経変性疾患である。プリオン病治療薬の開発は、クロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとするヒトプリオン病の治療に直結するため、地域医療を含め今後の医療に大きく貢献できると考えられる。また、プリオン病治療薬はBSE対策としてのヒト、家畜、ペットを含む動物用医薬品として利用できると考えられる。

プリオン病の有効な治療法は確立されていないため、早急なプリオン病治療薬の出現が希求されている。これまでに、プリオン感染細胞で抗プリオン効果を示す化合物（抗プリオン化合物）は多数知られているが、（１）抗プリオン活性が不十分である、（２）構造最適化が容易ではない分子構造である、（３）プリオン病で侵される主要な器官は脳であるが血液脳関門透過性が低いためin vivoでは効果が弱い、（４）肝機能障害等の副作用がある等といった理由によりいずれも治療薬としての実用化には至っていない。

本発明者らは、新規な抗プリオン化合物として、非特許文献1に記載の化合物や、更に活性の高い特許文献1に記載の化合物を見出しており、特に、特許文献1に記載の化合物は、プリオン病の発病や進行の防止に優れた効果を発揮することを見出した。

しかしながら、これまで使用してきた非特許文献1に記載の抗プリオン化合物、及び特許文献1に記載の抗プリオン化合物は、結晶性が悪く、結晶の

安定性が悪いため、高純度及び保存安定性の観点から医薬品としての実用化が困難であるという問題があった。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：WO2010/131717号公報

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007, 104, 11921.

発明の概要

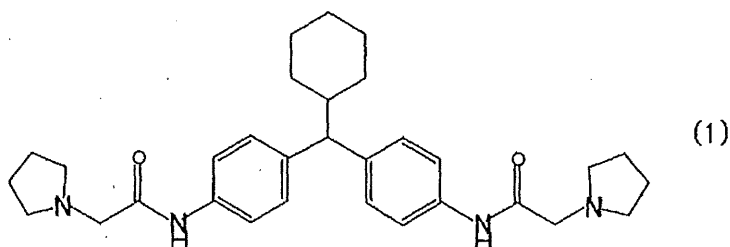
発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、上記現状に鑑み、結晶性及び結晶の安定性が高い抗プリオン化合物を提供すること、及び実用性に優れているプリオン病の予防、改善又は治療剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記式(1)で表される化合物のマレイン酸塩が、特に驚くべきことに、下記式(1)で表される化合物の他の無機酸塩や有機酸塩と比較して結晶性が良く、結晶の保存が経時的に安定であり、該マレイン酸塩は大量合成を工業的に有利に行なうことができることを見出した。

[化1]

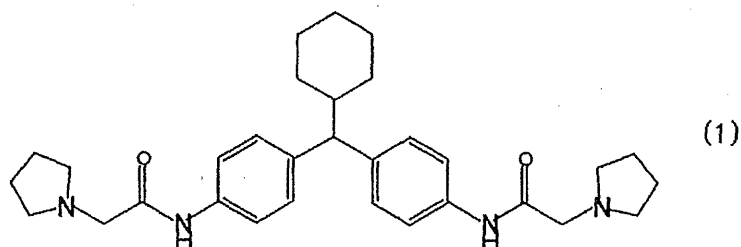


本発明者らは、上記以外にも下記するように種々の思いがけない新知見を得て、さらに鋭意検討を重ねて本発明を完成するに至った。

[0007] 即ち、本発明は、以下のマレイン酸塩を必須条件とする発明に関する。

[1]下記式(1)で表される化合物のマレイン酸塩。

[化2]



[2]前記[1]に記載のマレイン酸塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

[3]プリオン病の予防、改善又は治療剤であることを特徴とする前記[2]に記載の医薬組成物。

[4]前記[1]に記載のマレイン酸塩を水に濃度25%W/Vで溶解させ、30日経過後に、前記マレイン酸塩が97%以上の保存率を示すことを特徴とする前記[2]又は[3]に記載の医薬組成物。

[5]前記[1]に記載の式(1)で表される化合物と、マレイン酸とを接触させることを特徴とする前記[1]に記載のマレイン酸塩の製造方法。

[6]脳に到達する製剤である前記[2]～[4]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、結晶性及び結晶の安定性に優れた抗プリオン化合物を製造でき、該プリオン化合物を工業的に有利に大量合成することができる。

また、遊離の式(1)で表される化合物は水難溶性であるため、効果的な水溶製剤は製造困難であるが、本発明による抗プリオン化合物は、水溶性に優れるため、抗プリオン化合物を静脈内投与により投与することができ、注射剤として使用することができる。

本発明によれば、抗プリオン治療薬を医薬品として実用化することができる。

図面の簡単な説明

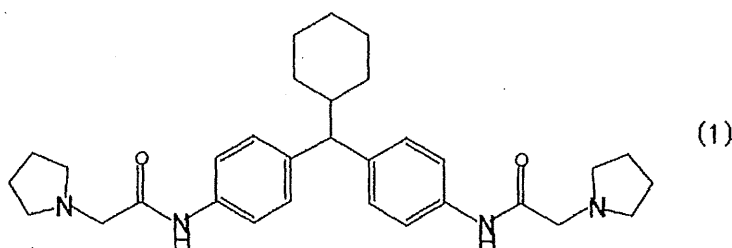
- [0009] [図1]実施例2の2週間の苛酷試験後のマレイン酸塩の写真である。
 [図2]比較例2の2週間の苛酷試験後のコハク酸塩の写真である。
 [図3]実施例3の苛酷試験実施前のマレイン酸塩のX線回析チャートである。
 [図4]実施例3の2週間苛酷試験後のマレイン酸塩のX線回析チャートである。
 [図5]実施例3の1ヶ月苛酷試験後のマレイン酸塩のX線回析チャートである。
 [図6]比較例3の苛酷試験実施前のコハク酸塩のX線回析チャートである。
 [図7]比較例3の2週間苛酷試験後のコハク酸塩のX線回析チャートである。
 [図8]比較例3の1ヶ月苛酷試験後のコハク酸塩のX線回析チャートである。
 [図9]試験例5の、ラットへのマレイン酸塩単回投与後の血液中放射能濃度及び血漿中放射能濃度の結果である。
 [図10]試験例7の、カニクイザルへのマレイン酸塩単回急速静脈内投与後の血液中放射能濃度及び血漿中放射能濃度の結果である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のマレイン酸塩は、下記式(1)で表される化合物のマレイン酸塩であることを特徴とする。

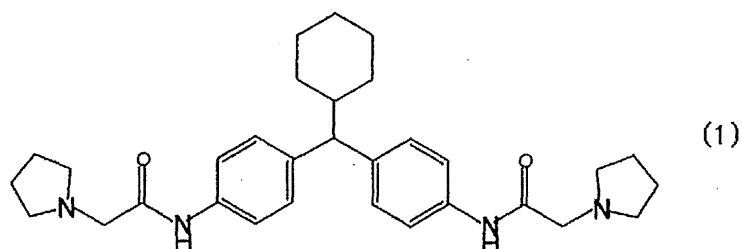
[化3]



[0011] 本発明のマレイン酸塩は、下記式(1)で表される化合物の無機酸塩並びに有機酸塩(例えば、塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、

酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、フマル酸又はベンゼンスルホン酸など)と比較して、質的にも量的にも予想外に結晶性が良いばかりでなく、結晶の安定性が高い。

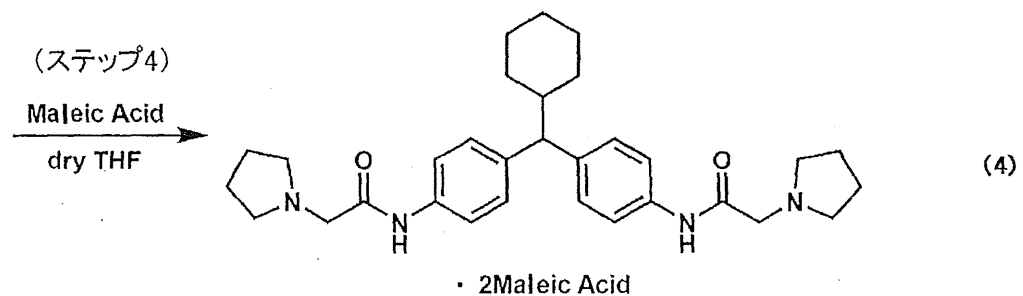
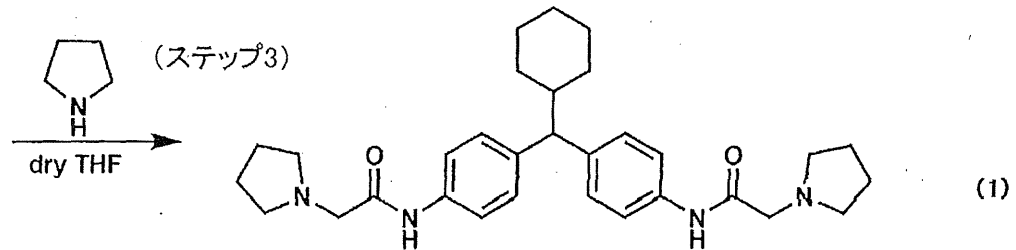
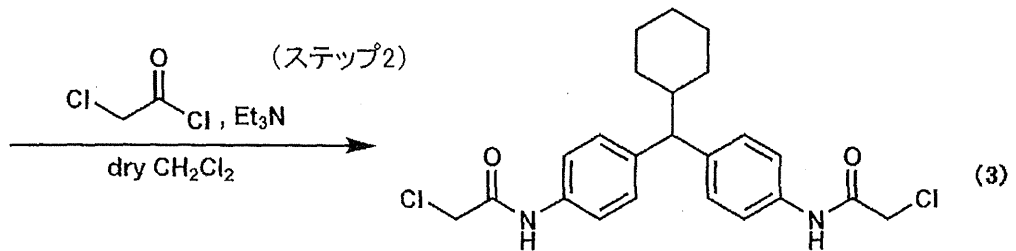
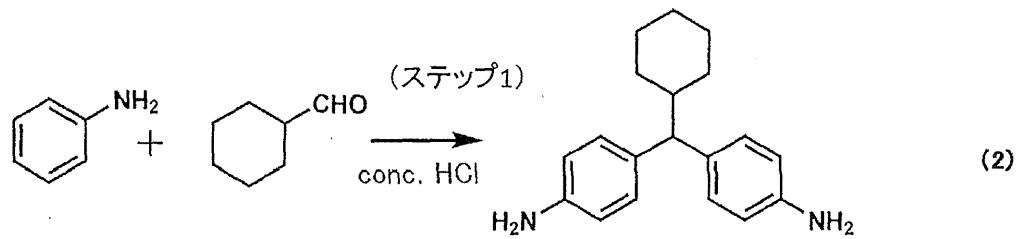
[化4]



[0012] 本発明のマレイン酸塩は、例えば、以下の方法で合成することができるが、本発明はこれらに限定されるものではない。しかしながら、本発明のマレイン酸塩生成のために障害となる不純物を含まない等の理由により、工業的に有利な製造方法として下記の方法が特に好ましい。

[0013] <好ましい製造方法>

[化5]



(ただし、conc. HClは濃塩酸を、THFはテトラヒドロフランを、Etはエチルを、dryは乾燥したを、Maleic Acidはマレイン酸を、表す。以下同じ。)

[0014] 上記ステップ1～4における各反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行うことができる。本発明のマレイン酸塩の合成において使用される溶媒は、特に限定されない。

前記溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラ

ヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等のエステル；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド；アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は単独で又は2種以上を混合して用いられる。

[0015] 前記ステップ1～4における各反応は、常圧又は加圧下で行うことができる。

前記各反応の反応終了後、反応生成物は、該反応生成物を含む反応系から常法により単離すれば良く、必要に応じて、例えば、液性調整、濾過、濃縮、晶析、洗浄、再結晶、抽出、蒸留、昇華精製、カラムクロマトグラフィー、真空乾燥等により、常法を用いて分離精製することにより製造することができる。また、単離・分離精製せずに次工程に進んでも良い。

[0016] 前記ステップ1～4において、反応生成物の再結晶（結晶化）のために使用される溶媒は、例えば、水；メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ペンタノール等のアルコール；アセトン；アセトニトリル；テトラヒドロフラン (THF)；シクロペンチルメチルエーテル (CPME)、ジイソプロピルエーテル等のエーテル等が挙げられる。

[0017] <ステップ1の製造方法>

シクロヘキサンカルボキシアルデヒドとアニリンとを、濃塩酸等の酸の存在下で反応させることにより、式(2)で表される4,4'-(シクロヘキシルメチレン)ジアニリンを合成することができる。

[0018] 本反応で使用される酸としては、例えば、濃塩酸、硫酸等が挙げられ、好ましくは、濃塩酸である。酸の使用量は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド1モルに対して、約0.05～0.3モルの範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約0.05～0.15モルであり、より好ましくは、約0.10～0.13モルである。

[0019] 本反応で使用されるアニリンの使用量は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド1モル対して、

約2.0~5.0モルの範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約3.0~4.5モルであり、より好ましくは、約3.9~4.3モルである。

[0020] 本反応における反応温度は、反応規模等に応じて適宜選択することができ、通常は、反応液の内温約120~150℃の範囲であれば良く、好ましくは、約130~140℃である。

本反応における反応時間は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、数分~約7時間の範囲で適宜選択すれば良く、好ましくは、約4~7時間であり、より好ましくは、約5~6時間である。数分とは、約1分~10分程度を意味する。

[0021] <ステップ2の製造方法>

式(3)で表されるN,N' - [(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセトアミド)は、式(2)で表される4,4' - (シクロヘキシルメチレン)ジアニリンを、好ましくは、塩基及び溶媒の存在下、クロロアセチルクロリドと反応させることにより製造することができる。

式(3)で表されるN,N' - [(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセトアミド)の代わりにN,N' - [(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-ブromoアセトアミド)を製造しても良く、この場合は、クロロアセチルクロリドの代わりに、ブromoアセチルブromoミドを使用しても良い。

[0022] 本反応で使用する塩基としては、例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、好ましくは、トリエチルアミンである。塩基の使用量は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、式(2)で表される4,4' - (シクロヘキシルメチレン)ジアニリン1モル対して、約2.0~3.0モルの範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約2.15~2.17モルである。

[0023] 本反応で使用する溶媒としては、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、CPME等である。溶媒の使用量は、特に限定されないが、通常は、

式(2)で表される4,4'-(シクロヘキシルメチレン)ジアニリン1重量部に対して、約1.0~45倍容量の範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約40~50倍容量であり、より好ましくは、約44~46倍容量である。

[0024] 本反応で使用するクロロアセチルクロリドの使用量は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、式(2)で表される4,4'-(シクロヘキシルメチレン)ジアニリン1モルに対して、約2.0~3.0モルの範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約2.17~2.20モルである。

[0025] 本反応における反応温度は、反応規模等に応じて適宜選択することができ、通常は、反応液の内温約-4~0°Cの範囲であれば良く、好ましくは、約-4~-1°Cである。

本反応における反応時間は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、数分~約20時間の範囲で適宜選択すれば良く、好ましくは、約15~20時間であり、より好ましくは、約16~18時間である。

[0026] <ステップ3の製造方法>

式(1)で表されるN,N'-(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス[2-(1-ピロリジニル)アセトアミド]は、式(3)で表されるN,N'-(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセトアミド)を、好ましくは、溶媒の存在下、ピロリジンと反応させることにより製造することができる。また、式(3)で表されるN,N'-(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセトアミド)の代わりに、N,N'-(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-ブromoアセトアミド)を使用しても良い。

[0027] 本反応で使用されるピロリジンの使用量は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、式(3)で表されるN,N'-(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセトアミド)1モルに対して、約2.0~5.0モルの範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約4.0~5.0モルであり、より好ましくは、約4.4~4.6モルである。

本反応で使用される溶媒としては、好ましくは、THF、酢酸エチル、ジ

イソプロピルエーテル、ベンゼン、ジエチルエーテル、トルエン等である。溶媒の使用量は、特に限定されないが、通常は、式(3)で表されるN,N' - [(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセトアミド) 1重量部に対して、約1.0~55.0倍容量の範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約50~55倍容量であり、より好ましくは、約51.7~53.0倍容量である。

[0028] 本反応における反応温度は、反応規模等に応じて適宜選択することができ、通常は、反応液の内温約22~28°Cの範囲であれば良く、好ましくは、約25~26°Cである。

本反応における反応時間は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、数分~約20時間の範囲で適宜選択すれば良く、好ましくは、約15~20時間であり、より好ましくは、約17~19時間である。

[0029] <ステップ4の製造方法>

式(4)で表されるN,N' - [(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス[2-(1-ピロリジニル)アセトアミド]マレイン酸塩は、式(1)で表されるN,N' - [(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス[2-(1-ピロリジニル)アセトアミド]を、溶媒の存在下、マレイン酸と反応させることにより製造することができる。

[0030] 本反応で使用される溶媒としては、好ましくは、THF、ジエチルエーテル、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン等である。溶媒の使用量は、特に限定されないが、通常は、式(1)で表されるN,N' - [(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス[2-(1-ピロリジニル)アセトアミド] 1重量部に対して、約1.0~130倍容量の範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約120~130倍容量であり、より好ましくは、約125~129倍容量である。

[0031] 本反応で使用されるマレイン酸の使用量は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、式(1)で表されるN,N' - [(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス[2-(1-ピロリジニル)アセトアミド] 1モルに対して、約2.0~3.0モルの範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、

約2.2~2.5モルである。

[0032] 本反応における反応温度は、反応規模等に依じて適宜選択することができ、通常は、反応液の内温約0~30℃の範囲であれば良く、好ましくは、約20~30℃であり、より好ましくは約25~26℃である。

本反応における反応時間は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、数分~約5時間の範囲で適宜選択すれば良く、好ましくは、約3~5時間であり、より好ましくは、約4.0~4.5時間である。

各反応終了後、抽出、転溶、濃縮、クロマトグラフィー、結晶化、再結晶等の自体公知の手段を適宜に採用して本発明の塩を容易に取得できる。

[0033] 本発明のマレイン酸塩は、良好な抗プリオン活性を有する。本発明における抗プリオン活性とは、異常型プリオンタンパク質の生成を抑制する活性を意味する。

本発明のマレイン酸塩は、正常型プリオンタンパク質に強固に結合し、正常型プリオンタンパク質の異常型プリオンタンパク質への構造変換を阻止することができるため、良好な抗プリオン活性を有する。

本発明のマレイン酸塩は、正常型プリオンタンパク質の構造変換抑制や、プリオン病の予防、改善又は治療のために使用できる。本発明のマレイン酸塩を、プリオン病の患者に有効量を投与することにより、プリオン病を予防、改善又は治療することができる。

本発明のマレイン酸塩は、また、ステーキ、食肉等の食品や飲料等に添加して利用することもできる。従って、本発明は、本発明の化合物を含有する食品、食品添加物等も提供する。

[0034] 本発明における「正常型プリオンタンパク質」とは、正常な細胞に発現している感染性を有しないプリオンタンパク質を意味し、「異常型プリオンタンパク質」とは、正常型プリオンタンパク質とアミノ酸配列は同一であるが、立体構造が異なり、感染性を有するプリオンタンパク質を意味する。また、「プリオンに感染する」とは、異常型プリオンタンパク質に構造変換している状態を意味する。

[0035] 本発明におけるプリオン病とは、正常型プリオンタンパク質が構造変換して生成される異常型プリオンタンパク質により引き起こされる疾患であり、プリオン病としては、例えば、羊のスクレイピー、ウシ海綿状脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、GSS、FFI、クールーおよび変異型ヤコブ病等が挙げられる。

[0036] 本発明において、「予防」は、発症の回避、遅延、又は発症率の低下を包含し、「改善」及び「治療」は、症状の軽快、症状の進行抑制、及び治癒ないしは完快を包含する。

[0037] <医薬組成物>

本発明は、本発明のマレイン酸塩を有効成分として含有する医薬組成物も含む。

本発明の医薬組成物は、好ましくは、プリオン病の予防、改善又は治療剤である。本発明の医薬組成物は、ヒトや他の哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サル等）に対して投与することができる。

本発明の医薬組成物の製造方法は、本発明のマレイン酸塩を原料に含んで製造されるものであれば、特に限定されず、従来公知の方法に従って製造することができる。

尚、本発明の医薬組成物は、脳に到達する製剤であることが好ましい。

[0038] 本発明の医薬組成物の剤型は、特に限定されないが、例えば、注射剤、クリーム、軟膏、飲料剤、エアロゾル、皮膚ゲル、点眼剤、点鼻剤等の液状製剤；錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、除放剤、坐薬等の固形製剤等が挙げられる。剤型は、プリオン病疾患患者が使用し易い剤型である点で、好ましくは、注射剤、錠剤等である。注射剤は、水性注射剤又は油性注射剤のいずれでも良い。

尚、注射剤等の液状製剤は、凍結保存又は凍結乾燥等により水分を除去して保存するのが望ましい。凍結乾燥製剤は、用時に注射用蒸留水等を加え、再溶解して使用される。

[0039] 本発明の医薬組成物は、何れの剤型の場合も、本発明のマレイン酸塩に加えて、薬学的に許容される基剤又は担体、薬学的に許容される添加剤、本発明のマレイン酸塩以外の生理活性成分若しくは薬理活性成分等を含むことができる。

本発明の医薬組成物は、何れの剤型の場合も、食品、食品添加物、サプリメント、健康食品として使用されて良く、通常、常法により、容器又は袋に收容することができる。容器又は袋は、食品、サプリメント、医薬品、健康食品等の容器として使用可能なものであれば特に限定されず、本発明の医薬組成物の剤型に応じて、従来公知のものを適宜選択して使用することができる。

[0040] 本発明の医薬組成物の性状は特に限定されず、例えば、液体状、流動状、ゲル状、半固形状、固体状等が挙げられる。また、用時調製により、液体状、流動状、ゲル状、半固形状、固体状等になったものも含まれる。

[0041] 本発明の医薬組成物中の本発明のマレイン酸塩の含有量としては、医薬組成物の全量に対して、通常は、約0.01~0.12重量%であり、好ましくは、約0.02~0.10重量%であり、より好ましくは、約0.02~0.05重量%である。このような範囲であれば、プリオン病の予防、改善、又は治療効果が十分に得られる。

[0042] 本発明の医薬組成物の投与方法は、特に限定されず、経口投与、非経口投与のいずれであっても良く、動脈内、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、直腸内へ、又は経呼吸、経皮、経鼻、経眼等による全身又は局所への投与等の方法により行うことができる。

前記投与方法は、好ましくは、静脈内投与等である。

[0043] 本発明の医薬組成物の投与量は、投与方法、剤型、投与対象の種、年齢、体重、病歴等に応じて適宜選択されるが、通常、1回当たり体重1kgあたり約1.0~500mgであり、好ましくは、約10~100mgである。

また、投与回数も、剤型、プリオン病の程度又は年齢等に応じて適宜選択され、1回投与とするか、ある間隔をおいて持続投与とすることもできる。

持続投与の場合、投与間隔は1日1回から数ヶ月に1回でも良い。

[0044] 本発明の医薬組成物に使用される基剤又は担体は、特に限定されないが、例えば、水、極性溶媒のような水性溶媒、多価アルコール、植物油、油性基剤等が挙げられる。注射剤の基剤又は担体としては、注射用蒸留水、生理用食塩水等が挙げられる。

基剤又は担体は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用できる。

[0045] 本発明の医薬組成物に使用される薬学的に許容される添加剤としては、例えば、界面活性剤、香料又は清涼化剤、防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤、pH調節剤、等張化剤、キレート剤、緩衝剤、安定化剤、抗酸化剤、及び粘稠化剤等が挙げられる。添加剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用できる。

[0046] 薬学的に許容される添加剤の具体例を以下に例示する。

界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレン（以下、「POE」ということもある）-ポリオキシプロピレン（以下、「POP」ということもある）ブロックコポリマー（例えば、ポロクサマー407、ポロクサマー235、ポロクサマー188）、エチレンジアミンのPOE-POPブロックコポリマー付加物（例えば、ポロキサミン）、POEソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80（TO-10等））、POE硬化ヒマシ油（例えば、POE(60)硬化ヒマシ油（HCO-60等））、POEヒマシ油、POEアルキルエーテル（例えば、ポリオキシエチレン（9）ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（4）セチルエーテル）、及びステアリン酸ポリオキシルのような非イオン性界面活性剤；グリシン型両性界面活性剤（例えば、アルキルジアミノエチルグリシン、アルキルポリアミノエチルグリシン）、及びベタイン型両性界面活性剤（例えば、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、イミダゾリニウムベタイン）のような両性界面活性剤；並びにアルキル4級アンモニウム塩（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼト

ニウム)のような陽イオン界面活性剤等が挙げられる。尚、括弧内の数字は付加モル数を示す。

- [0047] 香料又は清涼化剤としては、例えば、カンフル、ボルネオール、テルペン類(これらはd体、l体又はd l体のいずれでも良い)、ハッカ水、ユーカリ油、ベルガモット油、アネトール、オイゲノール、ゲラニオール、メントール、リモネン、ハッカ油、ペパーミント油、及びローズ油のような精油等が挙げられる。
- [0048] 防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤としては、例えば、塩化ポリドロニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、安息香酸ナトリウム、エタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、硫酸オキシキノリン、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール、ビグアニド化合物(具体的には、ポリヘキサメチレンビグアニド又はその塩酸塩等)、及びグローキル(ローディア社製)等が挙げられる。
- [0049] pH調節剤としては、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、硫酸、及びリン酸等が挙げられる。
- [0050] 等張化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、グリセリン、及びプロピレングリコール等が挙げられる。
- [0051] キレート剤としては、例えば、アスコルビン酸、エデト酸四ナトリウム、エデト酸ナトリウム、及びクエン酸等が挙げられる。

- [0052] 緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤；クエン酸、クエン酸ナトリウムのようなクエン酸緩衝剤；酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムのような酢酸緩衝剤；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸緩衝剤；ホウ酸、ホウ砂のようなホウ酸緩衝剤；タウリン、アスパラギン酸及びその塩類（カリウム塩等）、イプシロン-アミノカプロン酸のようなアミノ酸緩衝剤等が挙げられる。
- [0053] 安定化剤としては、例えば、トロメタモール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート（ロンガリット）、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、及びモノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。
- [0054] 抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体（アスコルビン酸-2-硫酸2ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム、アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム等）、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の水溶性抗酸化剤等が挙げられる。
- [0055] 粘稠化剤としては、例えば、グアーガム、ヒドロキシプロピルグアーガム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース系高分子化合物、アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、寒天、アルギン酸、 α -シクロデキストリン、デキストリン、デキストラン、ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩（ナトリウム塩等）、コンドロイチン硫酸ナトリウム、デンプン、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、カラギーナン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメタアクリレートのようなポリビニル系高分子化合物、ポリアクリル酸のアルカリ金属塩（ナトリウム塩、及びカリウム塩等）、ポリアクリル酸のアミン塩（モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩等）、ポリアクリル酸のアンモニウム塩のようなカルボキシ

ビニルポリマー、カゼイン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、エラスチン、セラミド、流動パラフィン、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ポリエチレンイミンアルギン酸塩（ナトリウム塩等）、アルギン酸エステル（プロピレングリコールエステル等）、トラガント末、並びにトリイソプロパノールアミン等が挙げられる。

これらの添加剤は、医薬組成物のみならず、食品、食品添加剤、健康食品、サプリメントにも使用可能である。

[0056] 本発明の医薬組成物に使用される、マレイン酸塩以外の薬理活性成分又は生理活性成分としては、例えば、ビタミン類、アミノ酸類、抗菌薬成分又は殺菌薬成分、糖類、高分子化合物、セルロース又はその誘導体、及び局所麻酔薬成分等が挙げられる。これらの薬剤の具体例を以下に例示する。

[0057] ビタミン類としては、例えば、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、リン酸ピリドキサール、シアノコバラミン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールカルシウム、及びユビキノン誘導体等が挙げられる。

[0058] アミノ酸類としては、例えば、アミノエチルスルホン酸（タウリン）、グルタミン酸、クレアチニン、アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム・カリウム混合物、グルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸マグネシウム、イプシロン-アミノカプロン酸、グリシン、アラニン、アルギニン、リジン、γ-アミノ酪酸、γ-アミノ吉草酸、及びコンドロイチン硫酸ナトリウム等が挙げられる。これらはd体、l体又はd l体のいずれでも良い。

[0059] 抗菌薬成分又は殺菌薬成分としては、例えば、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロラムフェニコール、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソキサゾールジエタノールアミン、スルフィソキサゾールモノエタノールアミン、スルフィソ

メゾールナトリウム、スルフィソミジンナトリウム、オフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、及びアシクロビル等が挙げられる。

[0060] 糖類としては、例えば、単糖類、二糖類、具体的にはグルコース、マルトース、トレハロース、スクロース、シクロデキストリン、キシリトール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。

[0061] 高分子化合物としては、例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デキストリン、デキストラン、ペクチン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ポリビニルアルコール(完全、または部分ケン化物)、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、マクロゴールおよびその薬学的に許容される塩類等が挙げられる。

[0062] セルロース又はその誘導体としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシエチルセルロース、ニトロセルロース等が挙げられる。

[0063] 局所麻酔薬成分としては、例えば、クロロブタノール、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。

[0064] <薬理活性試験>

本発明の医薬組成物の薬理活性試験は、正常型プリオンタンパク質の構造変換抑制活性を評価できる方法であれば特に限定されないが、通常は、被検物質の存在下、プリオン感染細胞が生成する異常型プリオンタンパク質の生成を検出する手段を用いることができる。前記プリオン感染細胞は、プリオンに感染しうる細胞に、公知の方法でプリオンを感染させることにより生成できる。異常型プリオンタンパク質の検出は、特定のタンパク質を検出可能な公知の方法を用いることができ、好ましくは定量的な検出方法が用いられる。前記定量的な検出方法としては、通常は抗体、核酸、これらの類似体（ペプチド、PNA等）等の特定のタンパク質を認識する手段と、蛍光体や放