

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-543482

(P2013-543482A)

(43) 公表日 平成25年12月5日(2013.12.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/015 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/015	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/58 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/58	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 9/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/02	4 H 0 4 5
<b>A 6 1 P 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-520218 (P2013-520218)	(71) 出願人	513011753
(86) (22) 出願日	平成23年7月20日 (2011. 7. 20)		ファイトファーム ピーエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成25年3月11日 (2013. 3. 11)		PHYTOPHARM PLC
(86) 国際出願番号	PCT/GB2011/051376		イギリス ケンブリッジシャー州 ピーイ
(87) 国際公開番号	W02012/010896		ー29 6ユーエイ, ハンティントン, ア
(87) 国際公開日	平成24年1月26日 (2012. 1. 26)		ーミンビジネスパーク, レイクビューコー
(31) 優先権主張番号	61/366, 015		ト 2, レイクビューハウス
(32) 優先日	平成22年7月20日 (2010. 7. 20)	(74) 代理人	110001302
(33) 優先権主張国	米国 (US)		特許業務法人北青山インターナショナル
		(72) 発明者	ハウスン, パトリック アレクサンダー
			イギリス ケンブリッジシャー州 ピーイ
			ー29 6ユーエイ, ハンティントン, ア
			ーミンビジネスパーク, レイクビューコー
			ト 2, レイクビューハウス, ファイトフ
			ァーム ピーエルシー
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び／又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置

## (57) 【要約】

それらの E 及び／又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステノステロイド性サポゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の薬剤を使用して、例えばパーキンソン病のための L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び／又はドーパミン賦活剤療法の副作用である、L - ドーパにより誘発されるジスキネジア (L I D) 等の、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び／又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患を処置又は予防する。本発明による薬剤は、パーキンソン病又は他のドーパミン反応性疾患の処置のための治療薬に関連して投与されてもよい。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防方法を必要とする対象における処置又は予防方法であって、それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステロイド性サポゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される、有効量の一種以上の薬剤を前記対象に投与するステップを含むことを特徴とする方法。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の方法において、前記 L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患が、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤の使用による、ドーパミン作動系の過剰刺激に関連した中枢神経系の疾患から選択されることを特徴とする方法。

10

**【請求項 3】**

請求項 1 又は 2 に記載の方法において、前記 L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患が、ジスキネジア、低血圧、不整脈、悪心、呼吸障害、睡眠疾患（例えば、傾眠、不眠及び鮮明な夢）、ドーパミン調節不全症候群、幻覚、並びにリスクテイキング、ギャンブル性癖、衝動制御障害、不安、失見当識及び錯乱等の精神神経系の問題、精神病、並びにそれらの任意の組み合わせから選択されることを特徴とする方法。

20

**【請求項 4】**

請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の方法において、前記 L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患が、L - ドーパにより誘発されるジスキネジアであり、前記対象が、パーキンソン病、他のパーキンソニズム状態、四肢静止不能症候群又はドーパミン反応性ジストニア（DRD）のための L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤の処置を受けているヒトであることを特徴とする方法。

**【請求項 5】**

請求項 1 乃至 4 の何れか 1 項に記載の方法において、前記方法が、集団の正常な範囲内である、及び / 又は診断可能な疾患ではない、神経又は精神の状態の処置又は予防のための非治療的方法と共に使用されることを特徴とする方法。

30

**【請求項 6】**

請求項 1 乃至 5 の何れか 1 項に記載の方法において、前記方法が、前記対象に対する投与プロトコルの臨床的管理を有さない状況で使用されることを特徴とする方法。

**【請求項 7】**

請求項 1 乃至 6 の何れか 1 項に記載の方法において、前記活性剤が、サルササポゲニン、スミラゲニン、エピサルササポゲニン、エписミラゲニン、チモサポニン B I I、メタゲニン、サモゲニン、ジチオゲニン、イソジチオゲニン、テキソゲニン（texogenin）、ヨノゲニン、メキシゲニン及びマルコゲニン、それらの対応するエステル、エーテル、ケトン及びサポニン（グリコシル化）誘導体、並びにそれらの E 及び / 又は F 開環誘導体から選択されることを特徴とする方法。

40

**【請求項 8】**

請求項 1 乃至 7 の何れか 1 項に記載の方法において、前記活性剤が、サルササポゲニン及びスミラゲニン、それらの対応するエステル、エーテル、ケトン及びサポニン（グリコシル化）誘導体、並びにそれらの E 及び / 又は F 開環誘導体から選択されることを特徴とする方法。

**【請求項 9】**

請求項 1 乃至 8 の何れか 1 項に記載の方法において、前記活性剤が、前記対象におけるドーパミン欠乏症又は他のドーパミン反応性疾患の処置のための一種以上の治療薬の投与に関連して投与されることを特徴とする方法。

50

## 【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法において、前記対象におけるドーパミン欠乏症又は他のドーパミン反応性疾患の処置のための一種以上の治療薬の投与に関連して投与される前記活性剤が、サルササボゲニンを含むことを特徴とする方法。

## 【請求項 11】

請求項 9 に記載の方法において、前記対象におけるドーパミン欠乏症又は他のドーパミン反応性疾患の処置のための一種以上の治療薬の投与に関連して投与される前記活性剤が、スミラゲニンを含むことを特徴とする方法。

## 【請求項 12】

請求項 9 乃至 11 の何れか 1 項に記載の方法において、前記対象におけるドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための前記一種以上の治療薬が、例えばレボドパ、ドカルパミン、トリペプチド 1 ( G H K、即ち G l y - H i s - L y s )、P R X 1、アポモルヒネ、プロモクリプチン、カベルゴリン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、パルドブルノキス、アブリンドール ( D A B 4 5 2 )、P R X 5、カルビドパ、エンタカボン、トルカボン、セレギリン、ラサギリン、サフィナミド、トリヘキシフェニジル、ベンズトロピン、エトプロバジン、アマンタジン、イスラジピン、イストラデフィリン、フィバメゾール ( J P - 1 7 3 0 )、ビバデナント ( B I I B 0 1 4 又は V 2 0 0 6 )、L u A A 4 7 0 7、プレラデナント ( S C H 4 2 0 8 1 4 )、エキセンディン - 4、F P 0 0 1 1、A D X 4 8 6 2 1、A D X 1 0 0 5 9、A F Q 0 5 6、クラブラン酸、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、パノキセリン、アトモキセチン、デュロキセチン、アミネプチン、ブプロピオン、テソフェンシン、ハイパーフォリン、補酵素 Q 1 0、ビタミン E、クレアチニン、メマンチン、リルゾール、P R X 2 等の、ドーパミン前駆体、ドーパミンプロドラッグ、ドーパミン作動薬及び部分作動薬、ドーパデカルボキシラーゼ阻害剤、C O M T 阻害剤、M A O - B 阻害剤、抗コリン薬、アダマンタン、カルシウムチャネル作動薬、アデノシン - 2 受容体拮抗薬、グルカゴン - 様ペプチド - 1 模倣体、グルタミン酸放出阻害剤、代謝型グルタミン酸受容体 5 の負のアロステリックモジュレーター、代謝型グルタミン酸受容体 5 ( m G l u R 5 ) 拮抗薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ( S S R I s )、モノアミン再取り込み阻害剤、抗酸化剤、N - メチル - D - アルパラギン酸塩 ( N M D A ) 受容体拮抗薬、ベンゾチアゾール及び n - N O S 阻害剤；並びにそれらの任意の組み合わせから選択されることを特徴とする方法。

10

20

30

## 【請求項 13】

請求項 1 乃至 12 の何れか 1 項に記載の方法において、前記一種以上の活性剤が、代謝補助剤、ケトン体レベルを増大させる化合物 ( ケト原生化合物 )、トリカルボン酸 ( T C A ) 回路中間体、インピボで T C A 中間体に変換可能な化合物、エネルギー増強化合物、及びそれらの任意の混合物から選択される一種以上の共 - 薬剤と共に使用されることを特徴とする方法。

## 【請求項 14】

請求項 1 乃至 13 の何れか 1 項に記載の方法において、前記一種以上の活性剤が、前記活性剤と任意の好適な追加の構成成分とを含有する組成物、例えば、薬剤組成物 ( 医薬 )、食糧、栄養補助食品若しくは飲料 ( 例えば、炭酸飲料 )、又は美容、眼若しくは皮膚 ( 例えば、皮膚科 ) 組成物等の局所組成物で投与されることを特徴とする方法。

40

## 【請求項 15】

請求項 14 に記載の方法において、前記一種以上の活性剤が、一種以上の可溶化剤及び / 又は懸濁化剤及び / 又は分散剤、例えば中鎖トリグリセリド ( M C T s ) 又は中鎖脂肪酸 ( M C F A s ) と共に前記組成物中に存在して、前記組成物中の溶液又は懸濁液又は分散液中の前記活性剤を維持することを特徴とする方法。

## 【請求項 16】

請求項 1 乃至 15 の何れか 1 項に記載の方法において、前記投与が、経口、鼻腔胃、直腸内、経皮、非経口 ( 例えば、皮下、筋内、静脈内、髄内及び皮内の注射又は注入 )、鼻

50

腔内、経粘膜、移植、経膈、局所、頬内及び舌下から選択される経路により行われることを特徴とする方法。

【請求項 17】

請求項 1 乃至 16 の何れか 1 項に記載の方法において、前記対象がヒトであることを特徴とする方法。

【請求項 18】

請求項 1 乃至 17 の何れか 1 項に記載の方法において、前記投与が口により行われ、前記対象がヒトであることを特徴とする方法。

【請求項 19】

それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される薬剤であって、有効量の一種以上のそれらの薬剤を対象に投与することによる、前記対象における L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防方法における使用のためであることを特徴とする薬剤。

10

【請求項 20】

請求項 19 に記載の薬剤であって、請求項 2 乃至 18 の何れか 1 項に定義された方法における使用のためであることを特徴とする薬剤。

【請求項 21】

それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の活性剤を含有する組成物であって、有効量の前記組成物中の一種以上のそれらの薬剤を対象に投与することによる、前記対象における L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患処置又は予防方法における使用のためであることを特徴とする組成物。

20

【請求項 22】

請求項 21 に記載の組成物であって、請求項 2 乃至 18 の何れか 1 項に定義された方法における使用のためであることを特徴とする組成物。

【請求項 23】

対象における L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防のための医薬の製造における、それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の薬剤の使用。

30

【請求項 24】

請求項 23 に記載の使用において、前記医薬が、請求項 2 乃至 18 の何れか 1 項に定義された方法における使用のためであることを特徴とする使用。

【請求項 25】

それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の活性剤と、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤とを含有することを特徴とする組成物。

40

【請求項 26】

請求項 25 に記載の組成物において、L - ドーパと、サルササボゲニン及びスミラゲニン、それらの対応するエステル、エーテル、ケトン及びサボニン（グリコシル化）誘導体、並びにそれらの E 及び / 又は F 開環誘導体から選択される活性剤とを含有することを特徴とする組成物。

【請求項 27】

L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤と、それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロス

50

テンスステロイド性サポゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の活性剤との組み合わせを使用する、パーキンソン病の処置方法。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の方法において、前記組み合わせが同時に供給されることを特徴とする方法。

【請求項 29】

請求項 27 に記載の方法において、前記活性剤が L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤に先だって供給されることを特徴とする方法。

【請求項 30】

請求項 27 乃至 29 の何れか 1 項に記載の方法において、前記処置が L - ドーパとスミラゲニン又はサルササポゲニン ( s a r s a s p o g e n i n ) とを使用して行われることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、L - ドーパ、ドーパミン作動薬、ドーパミン賦活剤、又はそれらの任意の組み合わせの使用により誘導される疾患の処置に関する。

【背景技術】

【0002】

L - ドーパ ( L - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルアラニン ; レボドーパ ) 、ドーパミン作動薬 ( 部分作動薬を含む ) 又はドーパミン賦活剤は、ドーパミン欠乏症、及び他のドーパミン反応性疾患の処置において貴重な薬剤であり、疾患の中でもパーキンソン病、及び他のパーキンソニズム疾患が最もよく知られ、最も広く研究されているが、その他の疾患には、四肢静止不能症候群、日周の変動を有する遺伝性進行性ジストニア、瀬川病又は瀬川ジストニア ( S e g a w a ' s d y s t o n i a ) としても公知のドーパミン反応性ジストニア ( D R D ) が挙げられる。

【0003】

L - ドーパは、患者の代謝プロセスによりドーパミンに変換される、ドーパミンの生物学的前駆体である。

【0004】

L - ドーパは、通常、L - ドーパが末梢内でドーパミンに変換されることを防止するドーパデカルボキシラーゼ阻害剤と関連して投与される。ドーパデカルボキシラーゼは血液脳関門を横断できないため、L - ドーパは CNS 内でドーパミンに代謝される。ドーパミン賦活剤は、ドーパミンの代謝を遮断することにより組織及び血液中の内在性ドーパミンのレベルを末処置患者と比較して向上させる物質及び混合物を含み、従ってドーパミン賦活剤は、(例えば、L - ドーパ投与後の) 内在性ドーパミン及び外来性ドーパミンの両方の効果を延長する。ドーパミン賦活剤の例としては、エンタカボン及びトルカボンを含むカテコールアミン - O - メチルトランスフェラーゼ ( C O M T ) 酵素阻害剤、並びにセレギリン及びラサギリン等のモノアミンオキシダーゼ - B ( M A O - B ) 阻害剤が挙げられる。

【0005】

ドーパミン作動薬は、ドーパミン受容体に結合し、受容体を活性化することにより、ドーパミンの作用 ( 副作用を含む ) を模倣する物質及び混合物である。ドーパミン作動薬のプロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ピリベジル、カベルゴリン、アボモルヒネ及びリスリドは、パーキンソン病に対して適度に有効である。

【0006】

これらの全薬剤は、それらの有用性を限定する所定の副作用に関連している。そのような副作用には、ジスキネジア、低血圧、不整脈、悪心、呼吸障害、睡眠疾患 (例えば、傾眠、不眠及び鮮明な夢)、ドーパミン調節不全症候群、幻覚、並びにリスクテイキング、

10

20

30

40

50

ギャンブル性癖、衝動制御障害、不安、失見当識及び錯乱等の精神神経系の問題、精神病、並びにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。これら及び他の副作用は、一般に、潜在的な患者のドーパミン作動系の過剰刺激の機構を介して関連していると考えられている。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、パーキンソン病及び他の神経変性疾患の処置に関して以前に記載されているステロイド性サポゲニン及びサポニン剤のークラスが、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患、特に、L - ドーパ及び/又はドーパミン作動薬（一種又は複数種）を一種以上のドーパミン賦活剤及び/又は一種以上の他の活性剤と共に使用する組み合わせ療法を含む、L - ドーパ及びドーパミン作動薬療法の副作用の処置にも重要な有用性を有するという驚くべき発見に基づいている。

10

【0008】

そのようなL - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患には、例えば、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤の使用によるドーパミン作動系の過剰刺激に関連した中枢神経系の疾患が挙げられる。そのような疾患には、例えば、ジスキネジア、低血圧、不整脈、悪心、呼吸障害、睡眠疾患（例えば、傾眠、不眠及び鮮明な夢）、ドーパミン調節不全症候群、幻覚、並びにリスクテイキング、ギャンブル性癖、衝動制御障害、不安、失見当識及び錯乱等の精神神経系の問題、精神病、並びにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。L - ドーパにより誘発されるジスキネジアは、通常、L I Dと称される。

20

【0009】

本発明の第一の態様によれば、それを必要とする対象におけるL - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防方法であって、有効量のA / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サポゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の薬剤を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0010】

本発明の第二の態様によれば、それを必要とする対象におけるL - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防方法に使用するための、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サポゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される薬剤を提供する。

30

【0011】

本発明の第三の態様によれば、それを必要とする対象におけるL - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防方法に使用するための、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サポゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される活性剤を含有する組成物を提供する。

【0012】

本発明の第四の態様によれば、それを必要とする対象におけるL - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防のための医薬の製造における、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サポゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される薬剤の使用を提供する。

40

【0013】

本発明は、例えば、パーキンソン病、他のパーキンソニズム疾患、四肢静止不能症候群又はドーパミン反応性ジストニア（DRD）等の任意のドーパミン反応性疾患の処置方法と共に使用されて、それらの疾患に苦しむ対象を処置し、上述したそれらの疾患のための従来の処置の副作用を軽減することができる。それ故、本発明による方法は、対象におけ

50

るドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための一種以上の治療薬の投与と同時に、又は投与から短い時間間隔で、活性剤を投与する方法であり得る。そのような治療薬の例は上述されており、また「ドーパミン反応性疾患の処置に伴う投与」と題された下記の節にも述べられている。本発明で使用される薬剤は、2種以上のNF、例えば脳由来神経栄養因子(BDNF)及びグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)の自己調節ホメオスタシスを誘発する神経栄養因子(NF)モジュレーターであることが見出されている。本発明で使用される薬剤は、不都合な副作用を全く有さず、処置を必要とする器官及び組織に容易に送達されることが見出されている。薬剤は、血液脳関門を横断することが見出されている。例えば、参照により本明細書に組み込まれるPCT特許出願第PCT/GB2010/050098号明細書及び出願に引用されている刊行物を参照されたい。サボゲニン薬剤とL-ドーパ、又はドーパミン作動薬若しくは賦活剤との組み合わせを、パーキンソン病、又はドーパミン反応性疾患と称される任意の他の疾病の処置において使用することができる。薬剤の組み合わせを用いた補助療法は、いずれかの薬剤を個別に用いる単剤療法よりも有益な場合があり、これはサボゲニンがドーパミン作動系の過剰刺激の副作用を低減することに起因し得る。組み合わせ療法は、二種の薬剤の組成物として同時に、又は別個に供給することができる。サボゲニンは、L-ドーパ、又はドーパミン作動薬若しくは賦活剤に先だって供給されてもよい。サボゲニンは、スミラゲニン若しくはサルササボゲニン(sarsapogenin)、又はそれらの類似体であってもよい。本発明の一態様は、スミラゲニン又はサルササボゲニンと、L-ドーパ又はドーパミン作動薬若しくは賦活剤との組み合わせを用いたパーキンソン病の処置である。

10

20

#### 【0014】

本発明で使用される薬剤はまた、公開された特許及び非特許文献から、一連の医学的及び非医学的生理学的状態に活性を有することが公知である。例えば、スミラゲニン及びその誘導体は、ヒト及び獣医学、並びに非治療的ヒト及び非ヒト動物の処置において貴重な治療薬として同定されている。例えば、米国特許第3890438号明細書(高い血中コレステロールレベルに対するスミラゲニン及び所定の4-置換フェノキシロ酪酸化合物の使用)；米国特許第4680289号明細書(肥満症及び糖尿病肥満症症候群に対するスミラゲニンの使用)；米国特許第6258386号明細書(認知機能障害及び関連した状態に対するスミラゲニンの使用)；国際公開第A-01/23406号パンフレット、国際公開第A-01/23407号パンフレット、国際公開第A-01/23408号パンフレット及び国際公開第A-01/49703号パンフレット(認知機能障害及び関連した状態に対するスミラゲニン誘導体の使用)；並びに国際公開第A-02/079221号パンフレット及び国際公開第A-03/082893号パンフレット(非-認知神経変性、非-認知神経筋変性、運動-感覚神経変性、及び認知、神経又は神経筋障害の不在下での受容体機能の喪失に対するスミラゲニン及びその誘導体の使用)を参照されたい。サルササボゲニン及びその誘導体は、ヒト及び獣医学、並びにヒト及び非ヒト動物の非治療的処置において貴重な治療薬として同定されている。例えば、米国特許第4680289号明細書(肥満症及び糖尿病肥満症症候群に対するサルササボゲニンの使用)；Yiet al, Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds, 315 to 320, 1997 (Ed. J R Heyes and D G Melillo) (老人性認知症に対するサルササボゲニンの使用)；国際公開第A-99/48507号パンフレット(膜結合受容体の数又は機能の欠乏により特徴付けられる状態に対するサルササボゲニンの使用)；国際公開第A-01/23406号パンフレット及び国際公開第A-01/49703号パンフレット(精神的に健康なヒト及び動物における認知機能の向上のための非治療的使用を含む、認知機能障害及び関連した状態に対するサルササボゲニン誘導体の使用)；並びに国際公開第A-02/079221号パンフレット及び国際公開第A-03/082893号パンフレット(非-認知神経変性、非-認知神経筋変性、運動-感覚神経変性、及び認知、神経又は神経筋障害の不在下での受容体機能の喪失に対するサルササボゲニン及びその誘導体の使用)を参照されたい。これらの刊行物の内容は、参照

30

40

50

により本明細書に組み込まれる。

【0015】

従って、本発明は、PCT特許出願第PCT/GB2010/050098号明細書及び/又は先行する段落に特定した任意の以前の刊行物に記載及び特許請求されている医療及び非医療処置（予防を含む）を、個別に又は任意の組み合わせのいずれかで使用する、ヒト及び非ヒト動物の処置方法と共に使用されてもよい。

【0016】

本発明によれば、薬剤は、それらの部位への送達が、一般に良好であることが見出されているため、全身又は局部に投与することができる。特に、下記により詳細に述べるように、経口、局所及び非経口（例えば、静脈内）投与経路が好適であるが見出されているが、これらに限定されるわけではない。タンパク質を含むペプチドの薬剤と比較して小さい、活性剤の分子サイズにより、薬剤は、大きい分子のペプチドの場合よりも実質的に容易に脳及びCNS部位へ送達される。経口投与は発明の薬剤を使用して可能であり、また好ましい。

【0017】

PCT特許出願第PCT/GB2010/050098号明細書に記載されているように、本発明で使用する薬剤は、一連のホルモン性及び他の受容体に対する著しく低いレベルの（拮抗的）作動的結合能力を有し、また、一連の酵素全体に対して酵素結合能力を全く有さない。従って、本発明で使用する薬剤は、他の活性剤を使用した幅広い医療及び非医療処置（予防を含む）と共に使用するのに好適である。それらの薬剤は、男性及び女性対象の両方に使用するのに好適である。またそれらの薬剤は、より若年の患者と比較して、受容体及び/又は酵素結合能力を有する活性剤によって悪化又は誘発され得る神経及び/又は精神疾患に対してより感受性であり得る、高齢者又は衰弱した患者に対する使用にも好適である。

【0018】

PCT特許出願第PCT/GB2010/050098号明細書に記載されているように、本発明で使用する薬剤は、恒常性調節の下で、対象の天然NFを非毒性的に調節することにより、神経栄養因子（NFs）、例えばBDNF及び/又はGDNFの自己調節ホメオスタシスを誘発することができる。本発明で使用する薬剤は、異常な（損傷された）組織におけるNFを調節することのみによって、健康な組織を攪乱する危険性を最小限とし、神経及び/又は精神疾患を含む副作用の可能性を低減する。従って、薬剤は限られた管理できる副作用を有する。

【0019】

本明細書で使用する表現「A/B-シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステロイド性サボゲニン」、及び関連する表現は、全てのE及び/又はF開環誘導体、例えば前記A/B-シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステロイド性サボゲニンの疑似サボゲニン及びジヒドロ疑似サボゲニン形態を含む。化合物の不飽和（-エン）形態では、A/B-シスモチーフに影響を与えない位置の一つ以上の二重結合が存在する。サボゲニンのグリコシル化形態は、通常、サボニンと称されている。

【発明を実施するための形態】

【0020】

導入

本開示では、スミラゲニン、A/B-システロイド性サボゲニンが、L-ドーパにより誘発されるジスキネジア（LID）の効果を軽減し、より詳細には、それらが、霊長類にLIDが観察されるL-ドーパの閾値用量を上昇させ、また、そうでなければ、L-ドーパの任意の特定の用量で誘発されたLID症状を減少させ又は排除する証拠が示される（実施例1参照）。この効果は、パーキンソン病身体障害に対するL-ドーパの治療的利益を低減することなく生成される。従って、本明細書に記載する本発明の一実施態様は、パーキンソン病の処置におけるA/B-システロイド性サボゲニンとL-ドーパとの組

10

20

30

40

50



み合わせである。組み合わせでの薬剤の使用は、いずれかの薬剤を個別に使用するよりも好ましい。

【 0 0 2 1 】

スミラゲニン及び関連活性剤のNF又はNF-受容体の誘発に対する効果と、神経変性に対する反撃及び神経再生の促進とを示すPCT特許出願第PCT/GB2010/050098号明細書及び出願に引用されている刊行物からの証拠に関連して、本発明の薬剤、即ちA/B-シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステンスステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の薬剤は、それを必要とする対象におけるL-ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防に有効であることが予想できる。

10

【 0 0 2 2 】

本開示に示す証拠を、PCT特許出願第PCT/GB2010/050098号明細書及び出願に引用されている刊行物に含まれている証拠と組み合わせて、PCT出願に記載されている状況下での、出願に記載されている理由による本発明の使用を支持することが可能である。新規な状況は、その内容が参照により本明細書に組み込まれるPCT特許出願第PCT/GB2010/050098号明細書の14~24頁に記載され、出願の別の箇所により詳細に記載されている新しい使用を含む。

【 0 0 2 3 】

本発明の任意の態様は、本発明の他の態様の任意の一つ以上と同時に実践又は使用することができ、本発明の一態様に関して述べられている任意の例又は優先は、本発明の任意の他の態様にも同等に適用されるものとする。

20

【 0 0 2 4 】

「処置又は予防」

本明細書で使用される表現「処置又は予防」及び類似の用語は、普及している内科及び精神医学的实践で利用可能な任意の試験にしたがって判断して、予防的、治癒的及び対症療法的ケアを含む、疾患を除去若しくは回避し、又はその症状を軽減することを意図する健康管理の全形態を指す。特定の結果を達成するが、必ずしも達成するわけではないという妥当な予想によって、達成が目的とされる介入は、表現「処置又は予防」に含まれる。疾患の進行を首尾良く遅延させ又は停止させる介入は、表現「処置又は予防」に含まれる。

30

【 0 0 2 5 】

「感受性の」

本明細書で使用される表現「感受性の」及び類似の用語は、個人又は疾患に関する既知の危険因子を使用して評価して、内科、健康状態、満足のいく状態若しくは精神の障害、又は人格変化を発生する通常よりも高い危険性を有する個人を特に指す。そのような個人は、例えば、薬物が処方され、及び/又は特別な食事、生活習慣若しくは類似した推奨がその個人に対して作製される程に、一つ以上の特定の障害又は人格変化を発生する実質的な危険性を有するとして分類され得る。

【 0 0 2 6 】

40

毒性及び副作用

本発明による薬剤は、限られた及び管理できる副作用を有し、また、その使用において無毒又は本質的に無毒である。

【 0 0 2 7 】

医薬品（獣医学を含む）使用の状況では、このことは薬剤の生理学的許容性を暗示し、従って、健全な医学及び獣医学的判断の範囲内で、薬剤は、過度の毒性、刺激作用、アレルギー性反応、望ましくない副作用を有することなく、ヒト、哺乳動物及び他の動物の細胞と接触する有効な投与量での使用に好適であり、またそのような有害事象は、生じ得る場合、過剰と見なされ、又は妥当な利益/危険性の比に見合った副次的な処置によって管理することができない。

50

## 【 0 0 2 8 】

機能的食物、特に食糧、栄養補助食品（健康補助食品を含む）、飲料及び栄養補助飲料、並びに機能的化粧品、並びに皮膚科製剤及び他の皮膚接触又は眼接触製剤等の局所製剤の状況では、このことは、薬剤が供給される特定の組成物又は製剤、及び特定の使用に関する安全性及び毒性の基準に適切な、それに対応する利益／危険性及び副作用の評価を暗示する。

## 【 0 0 2 9 】

「非治療的方法」

本発明による薬剤の公知の使用（上述した薬剤の公知の使用に関する P C T 特許出願第 P C T / G B 2 0 1 0 / 0 5 0 0 9 8 号明細書及び先行する刊行物を参照）には、非治療的使用、例えば、神経若しくは心理的機能の改善、又は個人の全身の健康及び満足のいく状態の向上のための非治療的使用、皮膚、骨、眼、筋肉及び他の組織の健康の改善のための非治療的使用、並びに、運動、労務又は消耗による筋肉及び組織の回復を援助するための非治療的使用、持久力の改善及び疲労感の低減のための非治療的使用が挙げられる（P C T 特許出願第 P C T / G B 2 0 1 0 / 0 5 0 0 9 8 号明細書、14～15頁に跨がる段落、及び関連する記述を参照）。

10

## 【 0 0 3 0 】

加えて、本発明による薬剤の使用は、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び／又はドーパミン賦活剤を使用した処置に関連した、睡眠の深度及び品質の改善、鮮明な夢、悪夢及び幻覚の低減、並びにリスクテイキング又はギャンブル行動に関連した挙動的又は心理的問題の緩和のための非治療的使用を含んでもよい。

20

## 【 0 0 3 1 】

非治療的使用は、一般に、医学的監督を有さない、ヒト対象の組成物中の生理学的活性剤の随意の自己投与、典型的には経口投与により特徴付けられる。一般に、これにより意図される利益は、( i ) 正式に診断されていない、又は( i i ) 臨床的实践によって診断不可能な、又は( i i i ) 健康な集団の通常の範囲内であり、従って疾患と考えられない状態又は知覚状態に関連した、満足のいく状態又は全身健康の利益であろう。

## 【 0 0 3 2 】

非治療的使用は、医療的介入の不在、又は対象が組成物を購入若しくは獲得する段階における援助の不在によっても特徴付けることができる。

30

## 【 0 0 3 3 】

また更に、非治療的使用は、組成物の供給業者による医療的要求が存在せず、従って、自己投与が、診断された疾患の処置に対する特定の意図に操作されないことより特徴付けることができる。

## 【 0 0 3 4 】

本発明の非治療的方法に従って処置することが可能な、上記に挙げた心理的機能の例に加えて、不随する挙動又は思考が個人に相当の困難を与えず、又は、彼若しくは彼女の日常的機能を妨害しないため、臨床的实践に従って診断することができない、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び／又はドーパミン賦活剤を使用した処置に関連した軽度の形態の精神疾患も、本発明により非治療的に処置できる状態と考えることができる。

40

## 【 0 0 3 5 】

対象

L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び／又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患は、主にヒトにて生じる。従って、本発明の処置の潜在的な対象は、一般に、ヒト、特に非排他的に約 5 0 歳の年齢を超えるヒトである。

## 【 0 0 3 6 】

しかしながら、本発明は、同様に L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び／又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患に罹患し得る一連の哺乳動物、特に研究室哺乳動物にて実践されてもよい。そのような哺乳動物には、非ヒト霊長類（例えば、類人猿、猿及びキツネザル）、兎又は齧歯類（例えば、ラット、マウス、ハムスター、アレチネズミ又はモルモ

50

ット)、特に例えば、パーキンソン病、他のパーキンソニズム疾患又はドーパミン反応性ジストニア(DRD)等のドーパミン反応性疾患の研究に使用されるような研究室哺乳動物が挙げられ、本発明は、それらの哺乳動物対象に対する試験下での処置の副作用を軽減するのに使用され得る。

【0037】

薬剤

本発明で使用される活性剤は、一般に約800未満、例えば約700未満、例えば約600未満、例えば約500未満、例えば約450未満の分子量を有してもよいが、これは本質的ではない。

【0038】

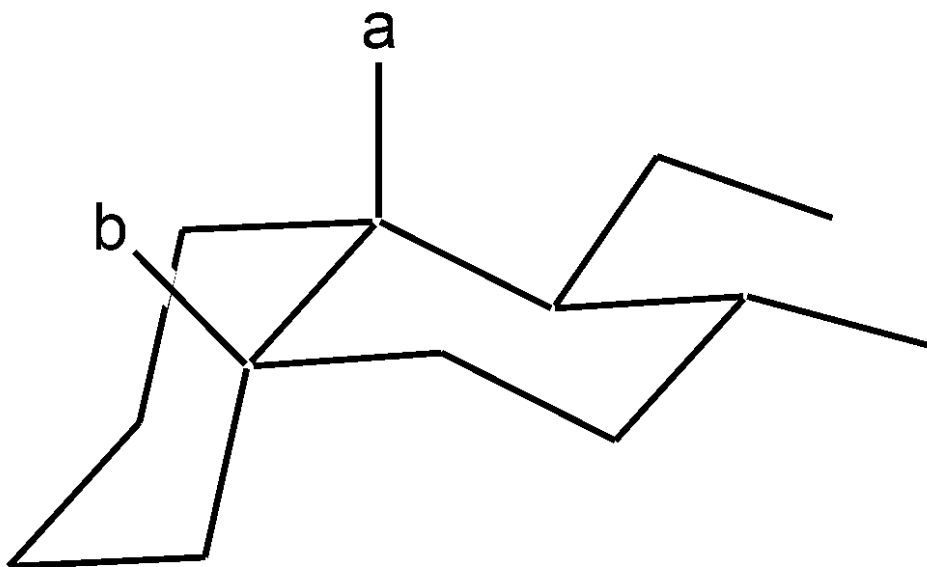
ステロイド化学による標準的な命名法に従って、左側の6員環はA環と命名され、A環に隣接する環は、B環と命名される。再び、ステロイド化学による標準的な命名法に従って、炭素原子は、環間の縮合線が5位の炭素原子と10位の炭素原子との間に生じるように付番される。

【0039】

A/B-シスステロイド性フロスタン/テン又はスピロスタン/テンサボゲニンでは、5-及び10-位の炭素原子の両方における置換基又は水素原子は、分子の面に対して(上方)に配向されている。

【0040】

このことは、分子の面がねじれて、下記の三次元図面に示すような、ファルマコフォア基を形成する効果を有する。10-位の炭素原子における置換基又は水素原子は、図面にて「a」と標識され、5-位の炭素原子における置換基又は水素原子は、「b」と標識され;C環は、部分的にのみ示されている。



【0041】

これは、A/B-シスモチーフである。

【0042】

国際公開第A-99/48482号パンフレット、国際公開第A-99/48507号パンフレット、国際公開第A-01/23407号パンフレット、国際公開第A-01/23408号パンフレット、国際公開第A-02/079221号パンフレット、国際公

開第 A - 03 / 082893 号パンフレット、国際公開第 A - 2005 / 105825 号パンフレット及び国際公開第 A - 2006 / 048665 号パンフレットに開示されている A / B - シスフロスタン / テン及びスピロスタン / テンサボゲニン、並びにそれらの誘導体形態の例は、本発明で使用する活性剤として特に言及することができる。これらの刊行物に開示されている化合物の特定のセット、及び個々の化合物、A / B - シスフロスタン / テン及びスピロスタン / テンサボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態、並びにそれらの全ての E 及び / 又は F 開環誘導体である、化合物のクラスの代表は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0043】

A / B - シスフロスタン / テン及びスピロスタン / テンサボゲニンのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態、並びにそれらの E 及び / 又は F 開環誘導体は、分子内に一つ以上のエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化基が存在し得るようなものであってもよい。一般的に言えば、エステル、エーテル、ケトン又はグリコシル化基は、従来の化学的合成方法を用いて、A / B - シスサボゲニンの任意の一つ以上の OH 部分に形成され得る。

10

【0044】

本発明による活性剤の例は、国際公開第 A - 01 / 23406 号パンフレットの式 I (PCT 出願公開の 6 ~ 11 頁参照)、国際公開第 A - 01 / 23406 号パンフレットの式 II (PCT 出願公開の 6 ~ 11 頁参照)、国際公開第 A - 01 / 23407 号パンフレットの式 I (PCT 出願公開の 6 ~ 11 頁参照)、国際公開第 A - 01 / 23407 号パンフレットの式 II (PCT 出願公開の 6 ~ 11 頁参照)、国際公開第 A - 01 / 23408 号パンフレットの式 I (PCT 出願公開の 6 ~ 10 頁参照)、国際公開第 A - 01 / 49703 号パンフレットの式 I、II 及び III (PCT 出願公開の 7 ~ 15 頁参照)、国際公開第 A - 02 / 079221 号パンフレットの式 II (PCT 出願公開の 6 ~ 9 頁参照)、国際公開第 A - 03 / 082893 号パンフレットの式 I (PCT 出願公開の 3 ~ 17 頁参照)、国際公開第 A - 03 / 082893 号パンフレットの式 Ia (PCT 出願公開の 3 ~ 17 頁参照)、国際公開第 A - 03 / 082893 号パンフレットの式 II (PCT 出願公開の 3 ~ 17 頁参照)、国際公開第 A - 03 / 082893 号パンフレットの式 III (PCT 出願公開の 3 ~ 17 頁参照)、欧州特許出願公開第 A - 1024146 号明細書の式 I (欧州出願公開の 3 ~ 10 頁参照)、及び欧州特許出願公開第 A - 102416 号明細書の式 II (欧州出願公開の 3 ~ 10 頁参照) により表される A / B - シス化合物である。これらの例の全部は、参照により本明細書に特に組み込まれる。

20

30

【0045】

例えば、分子サルササボゲニン及びスミラゲニン、並びにこれらの対応するエステル、エーテル、ケトン及びサポニン (グリコシル化) 誘導体は、本発明のための有用な活性剤である。A / B - シスフロスタンサポニンである化合物チモサポニン B II は、本発明のための有用な活性剤である。

【0046】

本発明のための他の有用な活性剤には、エピサルササボゲニン、エピスミラゲニン、メタゲニン、サモゲニン、ジチオゲニン、イソジチオゲニン、テキソゲニン (texogenin)、ヨノゲニン、メキシゲニン及びマルコゲニン、並びにそれらの対応するエステル、エーテル、ケトン及びサポニン誘導体が挙げられる。

40

【0047】

活性剤は、任意の好適な結晶質又は非晶質形態、及び任意の好適な無水、水和又は溶媒和形態で使用されてもよい。サルササボゲニン及びスミラゲニン、並びにそれらの誘導体のそのような形態の更なる詳細は、特定の参照が向けられる国際公開第 A - 2005 / 105825 号パンフレット及び国際公開第 A - 2006 / 048665 号パンフレットに提供されている。

【0048】

エステルは特に、カルボキシレート (例えば、カシレート (cathylate) (エ

50

トキシカルボニルオキシ)、アセテート、スクシネート、シンナメート、フェルレート、プロピオネート、ブチレート、イソブチレート、バレレート、イソバレレート、カプロエート、イソカプロエート、ジエチルアセテート、オクタノエート、デカノエート、ラウレート、ミリステート、パルミテート、ステアレート、ベンゾエート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、シンナマート、p - ニトロベンゾイルオキシ、3, 5 - ジニトロベンゾイルオキシ、p - クロロベンゾイルオキシ、2, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ、p - ブロモベンゾイルオキシ、m - ブロモベンゾイルオキシ、p - メトキシベンゾイルオキシ、フタリル、グリシネート、アルギネート、バリネート、フェニルアラニネート、イソロイシネート、メチオニネート、アルギニネート、アスパラギネート、アスパルテート、システイネート、グルタメート、ヒスチジネート、リシネート、プロリネート、セリネート、スレオニネート、トリプトファネート、チロシネート、フマレート、マレエート)、ホスホネート及びスルホネートエステル等の3 - 位のエステルを含むことができる。

10

#### 【0049】

エーテルは特に、アルコキシ誘導体(例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、s - プロポキシ、n - ブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ)等の3位のエーテルを含むことができる。

#### 【0050】

ケトン(サボゲノン)は、一般に、対応するサボゲニンの3 - ケト誘導体であるが、環系の異なるOH - 支持炭素原子で形成された他のケト誘導体も可能である。3 - ケトサボゲノンの例としては、サルササボゲノン、スミラゲノン、エピサルササボゲノン及びエビスミラゲノンが挙げられる。

20

#### 【0051】

好適なサボニン化合物の例としては、3位の炭素原子(即ち、R<sub>3</sub>が結合している炭素)がR<sub>3</sub>の代わりにO - 糖部分、例えば単糖、二糖若しくは三糖若しくはより高次の多糖、又はそれらのアクリル化形態を支持している化合物が挙げられる。そのような糖基の例としては、ブドウ糖、マンノース、果糖、ガラクトース、麦芽糖、セルビオース、ショ糖、ラムノース、キシロース、アラビノース、フコース、キノボース、アピオース、乳糖、ガラクトース - ブドウ糖、ブドウ糖 - アラビノース、フコース - ブドウ糖、ラムノース - ブドウ糖、ブドウ糖 - ブドウ糖 - ブドウ糖、ブドウ糖 - ラムノース、マンノース - ブドウ糖、ブドウ糖 - (ラムノース) - ブドウ糖、ブドウ糖 - (ラムノース) - ラムノース、ブドウ糖 - (ブドウ糖) - ブドウ糖、ガラクトース - (ラムノース) - ガラクトース及びそれらのアシル化(例えば、アセチル化)誘導体から選択される糖基が挙げられる。

30

#### 【0052】

疑似サボ(ゲ)ニンは、F環が開放及びロックされた、各々のスピロスタン/テンサボゲニン又はサボニンの開環誘導体である。疑似サボ(ゲ)ニンは、C20 - C22結合において飽和又は不飽和であってもよい。飽和形態は、「ジヒドロ疑似サボ(ゲ)ニン」形態と称される場合がある。

#### 【0053】

本発明の活性剤は、単独で、又は任意の所望の組み合わせにて使用されてもよい。

40

#### 【0054】

ドーパミン反応性疾患の処置に伴う投与

本発明の薬剤及び組成物は、ドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患を処置するための薬剤と同時に、又は直前に、又は直後に(又は、これらの選択肢の任意の所望の組み合わせで)、それを必要とする対象に投与するのが好適であり得る。そのような疾患には、例えば、パーキンソン病、他のパーキンソニズム疾患、四肢静止不能症候群及びDRDが挙げられる。

#### 【0055】

ドーパミン欠乏症、他のドーパミン反応性疾患及びドーパミン/ドーパミン作動薬により誘発される疾患の処置のための薬剤には、例えば、例えばレボドパ、ドカルパミン、ト

50

リペプチド1 (G H K、即ちG l y - H i s - L y s)、P R X 1、アボモルヒネ、プロモクリプチン、カベルゴリン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロビニロール、ロチゴチン、パルドブルノキス、アブリンドール (D A B 4 5 2)、P R X 5、カルビドパ、エンタカボン、トルカボン、セレギリン、ラサギリン、サフィナミド、トリヘキシフェニジル、ベンズトロピン、エトプロバジン、アマンタジン、イスラジピン、イストラデフィリン、フィパメゾール (J P - 1 7 3 0)、ビパデナント (B I I B 0 1 4 又はV 2 0 0 6)、L u A A 4 7 0 7、プレラデナント (S C H 4 2 0 8 1 4)、エキセンデイン - 4、F P 0 0 1 1、A D X 4 8 6 2 1、A D X 1 0 0 5 9、A F Q 0 5 6、クラブラン酸、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、パノキセリン、アトモキセチン、デュロキセチン、アミネブチン、ブプロピオン、テソフェンシン、ハイパーフォリン、補酵素Q 1 0、ビタミンE、クレアチニン、メマンチン、リルゾール、P R X 2等の、ドーパミン前駆体、ドーパミンプロドラッグ、ドーパミン作動薬及び部分作動薬、ドーパデカルボキシラーゼ阻害剤、C O M T阻害剤、M A O - B阻害剤、抗コリン薬、アダマンタン、カルシウムチャネル作動薬、アデノシン - 2受容体拮抗薬、グルカゴン - 様ペプチド - 1模倣体、グルタミン酸放出阻害剤、代謝型グルタミン酸受容体5の負のアロステリックモジュレーター、代謝型グルタミン酸受容体5 (m G l u R 5) 拮抗薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (S S R I s)、モノアミン再取り込み阻害剤、抗酸化剤、N - メチル - D - アルパラギン酸 (N M D A) 受容体拮抗薬、ベンゾチアゾール及びn - N O S阻害剤；並びにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

20

#### 【0056】

例えば上述したドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための治療薬は、個別に、又は任意の所望の組み合わせにて投与されてもよい。上記の治療薬のクラスを説明するのに提供される例としては、それらの誘導体又は修飾形態が挙げられる。本発明の薬剤及び組成物は、ドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための治療薬と関連して投与される場合、個別に、又は任意の所望の組み合わせにて投与されてもよい。

#### 【0057】

一方ではドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置、他方ではL - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置の組み合わせ療法は、所望の治療薬又は組成物の同時投与により行われてもよい。一例において、本発明で使用する活性剤は、ドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための薬剤との混合物で投与されてもよく、その場合、薬剤と共 - 薬剤又は共 - 成分とは、同一の組成物中で提供されるであろう。代替的に、又はこれに加えて、ドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための所望の活性剤のいくつか又は全部は、本発明による薬剤とは別個に、同時に又は時間間隔を置いてのいずれかで投与されてもよく、その場合、ドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための薬剤は、好ましくは、従うべき投与プロトコルの説明書と共に、第一の組成物又は組成物のセット (キット) にて提供され、本発明による薬剤は、第二の組成物又は組成物のセット (キット) にて提供されるであろう。

30

40

#### 【0058】

そのような組み合わせ組成物、セット及びキットの全ては、本明細書に定義しかつ特許請求する本発明による活性剤、方法、使用及び組成物と関連する限りにおいて本発明の態様である。

#### 【0059】

好適な組み合わせ組成物は、ドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための治療薬と関連して投与される場合、本発明の任意の薬剤を含有してもよい。特定の組成物は、サボゲニン類似体、例えばスミラゲニン又はサルサボゲニンと組み合わせた、L - ドーパ、ドーパミン作動薬プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロビニロール、ピリベジル、カベルゴリン、アボモルヒネ若しくはリスリドのうちの一つ、又

50

は、ドーパミン賦活剤カルビドパ、エンタカボン、トルカボン、セレギリン、ラサギリン、サフィナミドのうちの一つを含有してもよい。組成物は、スミラゲニンとL - ドーパ、又はサルササポゲニンとL - ドーパの組み合わせを含有してもよい。そのような組み合わせは、医療的使用のために処方されてもよく、医薬品として使用されてもよい。

【0060】

他の共 - 薬剤又は共 - 成分

本発明の組成物は、所望であれば、ドーパミン欠乏症及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための薬剤以外の、組成物及び投与経路に関連して下記により詳細に記載するような、一種以上の共 - 薬剤及び / 又は一種以上の共 - 成分を含有してもよい。

【0061】

特に、代謝補助剤、ケトン体レベル（ケト原生化合物）を増大させる化合物、トリカルボン酸（TCA）回路中間体、インピボでTCA中間体に変換可能な化合物、エネルギー増強化合物、又はそれらの任意の混合物は、本発明の組成物中の共 - 薬剤又は共 - 成分として使用することができる。

【0062】

所望の共 - 薬剤又は共 - 成分のいくつか又は全部は、本発明による薬剤との混合物で投与されてもよく、その場合、薬剤と、共 - 薬剤又は共 - 成分とは、同一の組成物にて提供されるであろう。代替的に、又はこれに加えて、所望の共 - 薬剤又は共 - 成分のいくつか又は全部は、本発明による薬剤とは別個に、同時に又は時間間隔を置いてのいずれかで投与されてもよく、その場合、薬剤は、好ましくは、従うべき投与プロトコルの説明書と共に、第一の組成物又は組成物のセット（キット）にて提供され、共 - 薬剤又は共 - 成分は、第二の組成物又は組成物のセット（キット）にて提供されるであろう。

【0063】

代謝補助剤には、ビタミン（例えば、ビタミンE）、無機物、抗酸化剤及び他の関連化合物（例えば、アスコルビン酸、ピオチン、カルシトリオール、コバラミン、葉酸、ナイアシン、パントテン酸、ピリドキシン、レチノール、レチナール（レチンアルデヒド）、レチノイン酸、リボフラビン、チアミン、 $\alpha$ -トコフェロール、フィチルメナキノン、マルチプレニルメナキノン、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、アルミニウム、亜鉛、カリウム、クロム、バナジウム、セレン、リン、マンガン、鉄、フッ素、銅、コバルト、モリブデン、ヨウ素、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0064】

ケト原生化合物は、一般に、レシピエントによる内因性脂肪の代謝（酸化）を向上させることによって、血中ケトンレベルを上昇させ、例えばアセトン等の $C_3 - 8$ ケトン、D -  $\alpha$  - ヒドロキシブチレート、D -  $\beta$  - ヒドロキシブチレートの代謝前駆体（例えばアセトアセチル - 1, 3 - ブタンジオール、アセトアセチル - D -  $\alpha$  - ヒドロキシブチレート及びアセトアセチルグリセロール等のアセトアセチル前駆体；又は、D -  $\alpha$  - ヒドロキシブチレートと一価、二価若しくは三価アルコールとのエステル等のエステル；又は、約2 ~ 約100の繰り返し、例えば約3 ~ 約10の繰り返しを有するポリ - D -  $\alpha$  - ヒドロキシブチレート又は末端酸化ポリ - D -  $\alpha$  - ヒドロキシブチレート等のD -  $\alpha$  - ヒドロキシブチレートのポリエステル）、アセトアセテートの代謝前駆体、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0065】

TCA中間体には、クエン酸、アコニット酸、イソクエン酸、 $\alpha$  - ケトグルタル酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、オキソ酢酸、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0066】

インピボでTCA中間体に変換可能な化合物には、2 - ケト - ヒドロキシプロパノール、2, 4 - ジヒドロキシブタノール、2 - ケト - 4 - ヒドロキシブタノール、2, 4 - ジヒドロキシ酪酸、2 - ケト - 4 - ヒドロキシ酪酸、アルパラギン酸塩、モノ - 及びジ - アルキル - オキサロアセテート、ピルベート、ブドウ糖 - 6 - ホスフェート、又はそれらの

10

20

30

40

50

任意の組み合わせが挙げられる。

【0067】

エネルギー増強化合物には、例えば、補酵素C o Q - 10、クレアチン、クレアチン誘導体、L - カルニチン、n - アセチル - カルニチン、L - カルニチン誘導体、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。これらの化合物は、多様な手段によってエネルギー生産を増大させる。カルニチンは、脂肪酸の代謝を増大させるであろう。C o Q - 10は、ミトコンドリア内での電子輸送中に、電子担体としての役割を果たす。従って、そのような化合物を中鎖トリグリセリド(M C T s)等の活性剤と共に加えることにより、特に栄養が欠乏し得る個人において、代謝効率が高まるであろう。

【0068】

共 - 薬剤は、存在する場合、治療法又は栄養法での使用のための、一つ以上の陽イオンとの複合体又は塩等の代謝前駆体の形態で提供されてもよい。陽イオン及び典型的な生理学的塩の例には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩が挙げられ、各々の場合、陽イオンは、L - リシン、L - アルギニン、メチルグルカミン、又は当技術分野にて既知のその他等の塩複合体を形成する生理学的対イオンにより平衡に保たれている。製剤と、そのような代謝前駆体の使用とは、その開示が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第A - 98 / 41201号パンフレット及び国際公開第A - 00 / 15216号パンフレットに記載されている。

【0069】

組成物及び投与経路

活性剤は、活性剤と、任意の好適な追加の構成成分とを含有する組成物の形態で投与されてもよい。組成物は、例えば、薬剤組成物(医薬)、食糧、栄養補助食品又は飲料であってもよい。そのような組成物は、特定の化合物、及び/又はそれらの生理学的に許容できるエステル、アミド、塩、溶媒和物、類似体、若しくは他の好適な誘導体の混合物を含有してもよい。一般に、組成物の一種の活性剤及び/又は他の構成成分の存在に対する本明細書の参照は、そのような薬剤及び/又は構成成分の二種以上の混合物の存在を含む。

【0070】

薬剤組成物は、経口、鼻腔胃、直腸内、経皮、非経口(例えば、皮下、筋内、静脈内、髄内及び皮内の注射又は注入)、鼻腔内、系粘膜、移植、経膈、局所、頬内及び舌下を含むが、これらに限定されない任意の適切な経路により投与することができる。

【0071】

投与部位が処置される哺乳動物の脳から遠方であり得、薬剤が血流中を移動し、血液脳関門及び/又は血液神経関門を横切るとは、多くの活性剤のように幾分親油性の薬剤である小分子を使用することの一般的な特徴である。

【0072】

本発明の文脈にて用語「薬剤組成物」は、活性剤を含有し、また投与モードの性質と、剤形とに応じて、薬学的に許容され得る担体、希釈剤、補助剤、賦形剤、又は、保存剤、充填剤、錠剤崩壊剤、緩衝剤、保存剤、透過促進剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、香料、抗菌剤、抗真菌剤、潤滑剤及び分散剤等のビヒクルを更に含有する組成物を意味する。好適な剤形としては、例えば、錠剤、糖衣錠、散剤、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁剤を含む液剤、噴霧剤、吸入剤、錠剤、ロゼンジ、乳剤、溶液、顆粒、カプセル剤及び坐剤、並びにリポソーム製剤を含む注射用液体製剤が挙げられる。技術及び処方

【0073】

本発明で使用される用語「食糧」、「栄養補助食品」、「飲料」及び「栄養補助飲料」は、それら用語の通常の意味を有し、医薬製剤に限定されない。これらの組成物は、経口摂取に適合されている。栄養補助組成物(例えば、栄養補助食品又は栄養補助飲料)は、食物及び飲料に加えられ、それらと共に摂取されるよう構成されている。食糧は一般に、

10

20

30

40

50



脂肪、油及び炭水化物等の発熱材料とともに、タンパク質と、無機物及び繊維の供給源とを含み得る。組成物の例としては、乳製品、穀物、野菜、肉、魚、家禽又は果実をベースとした食糧が挙げられる。飲料の例としては、炭酸及び非炭酸飲料、果実ジュース、コーヒー、又は茶、例えばハーブティー、果実茶、日本茶、若しくはインド若しくは中国茶等の浸出飲料が挙げられる。組成物は、粉乳及び／又は乳糖及び／又はカゼイン等の牛乳又は牛乳由来構成成分を含んでもよい。牛乳又は牛乳由来構成成分は、雌牛又は山羊に由来することが好ましい。豆乳等の植物由来乳を使用してもよい。食用組成物は、一種以上の発酵構成成分を含んでもよい。組成物は、ヨーグルトを含んでもよい。栄養補助食品は、例えば、ビタミン、無機物、カフェイン、麻黄アルカロイドを含んでもよい。

#### 【0074】

本発明に有用な組成物及び投与経路の更なる詳細に関しては、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれるPCT特許出願第PCT/GB2010/050098号明細書(39～59頁)及び出願に引用されている刊行物を参照されたい。

#### 【0075】

各場合において、組成物は、好適には、それらのE及び／若しくはF開環誘導体を含む、A/B-シススピロスタン若しくはスピロステロイド性サボゲニン、並びに、それらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態、他のサボ(ゲ)ニン、他の非-サボ(ゲ)ニン活性剤、又はそれらの任意の組み合わせから選択されてもよい一種以上の他の活性剤を含有してもよい。組成物は、生理学的に活性な構成成分の提示、投与又は送達に関連した目的を果たす、又は活性構成成分の効果とは別個に、対象に対して関連した利益を提供する、生物学的に不活性な一種以上の成分、例えば希釈剤、担体及び賦形剤を含有してもよい。担体は、大豆タンパク質等の植物材料を含んでもよい。組成物は、例えば、投与モードの性質と剤形とに応じて、保存剤、充填剤、錠剤崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、香料、抗菌剤、抗真菌剤、潤滑剤及び分散剤のうちの任意の一つ以上を含んでもよい。

#### 【0076】

本発明で使用される組成物、特に薬剤組成物は、単位剤形にあってもよく、それにより処置又は予防の状況に応じて、それらの剤形の所定の数で所定の期間で対象に投与される。代替的に、組成物はバルク形態であってもよく、それにより処置又は予防の状況に応じて、所定の重量又は堆積のバルク組成物が測定され、所定の期間で対象に投与される。

#### 【0077】

しかしながら、これらの活性剤の毒性は、たとえ高い投与量においても問題があると考えられない。従って、適切な投与量の選択は、過度の負担を有することなく、当業者の能力の範疇にある。投与される活性物質の一日用量は、約0.1～約35mg/kg体重、例えば約1～約25mg/kg体重が好ましく、一日当たり一つの完全用量、又は二つの半分用量として投与されることが好ましい。成人のヒトの使用のためには、一日用量は、約10～約2500mg/日が好都合であり得る。

#### 【0078】

本発明で使用される組成物は、好適には、上述した他の治療的及び／又は非治療的生物活性剤を含有してもよい。

#### 【0079】

好適な組成物の剤形及び投与量の更なる詳細、及び本発明に関連して処置することが可能な状態及び疾病の例に関しては、国際公開第A-99/48482号パンフレット、国際公開第A-99/48507号パンフレット、国際公開第A-01/23407号パンフレット、国際公開第A-01/23408号パンフレット、国際公開第A-02/079221号パンフレット、国際公開第A-03/082893号パンフレット、国際公開第A-2005/105825号パンフレット及び国際公開第A-2006/048665号パンフレットを参照されたい。

#### 【0080】

活性剤は、好適には、組成物中で一種以上の担体、賦形剤及び／又は希釈剤と共に処方

10

20

30

40

50

される。一般的に言えば、薬剤組成物、食糧、栄養補助食品及び飲料等の経口組成物、又は美容、眼若しくは皮膚製剤等の局所組成物に使用されている任意の従来の担体、賦形剤及び／又は希釈剤を使用することができる。

【 0 0 8 1 】

多数の活性剤は比較的親油性であり、この場合、可溶化剤及び／又は懸濁化剤及び／又は分散剤は、好適には、組成物中の溶液又は懸濁液又は分散液中の活性剤を維持するのに使用し得る。

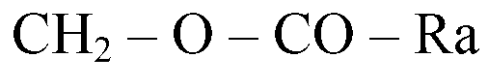
【 0 0 8 2 】

特に言及し得る可溶化剤及び／又は懸濁化剤及び／又は分散剤の二つのグループは、M C T s 及び中鎖脂肪酸 ( M C F A s ) である。これらは、約 4 ~ 約 1 2 個の炭素原子の鎖長を有する脂肪酸鎖を含む親油性化合物である。

10

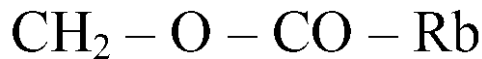
【 0 0 8 3 】

M C T の好ましい例は、下記の一般式 ( I ) で表される：

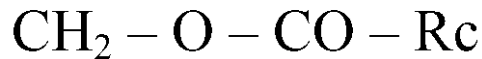


20

|



|



30

(I)

式中、R a、R b 及び R c は、互いに独立して、炭素バックボーンに 4 ~ 1 2 個の炭素原子を有する飽和又は不飽和の脂肪酸残基から選択される。

【 0 0 8 4 】

M C F A の好ましい例は、下記の一般式 ( I I ) で表される：

40



式中、R d は、炭素バックボーンに 4 ~ 1 2 個の炭素原子を有する飽和又は不飽和の脂肪酸残基である。

【 0 0 8 5 】

R a、R b、R c 及び R d の例には、カプロン ( C 6 : 0 )、カプリル ( C 8 : 0 )、カプリン ( C 1 0 : 0 ) 及びラウリン ( C 1 2 : 0 ) 酸の残基が挙げられる。標準的な命名システムでは、文字 C の直後の数は炭素鎖長を示し、コロン ( : ) の直後の数は不飽和結合の数を示す。そのような M C T s 及び M C F A s は、ヤシ油、パーム核油及び樟脳の核果 ( 果実 ) 等の天然源から既知の方法で得ることができる。商業的な M C T 又は M C F A 製品中には、一種以上の脂肪酸残基が存在し得る。

50

## 【 0 0 8 6 】

本発明で使用される M C T は、例えば、トリ - C 6 : 0 M C T、トリ - C 8 : 0 M C T 及びトリ - C 1 0 : 0 M C T から選択されてもよい。

## 【 0 0 8 7 】

前述したように、ドーパミン欠乏症の疾患及び他のドーパミン反応性疾患の処置のための共 - 薬剤を含む共 - 薬剤又は共 - 成分のいくつか又は全ては、本発明による薬剤との混合物にて投与されてもよく、その場合、薬剤及び共 - 薬剤又は共 - 成分は、同一の組成物中で提供されるであろう。代替的に、又はこれに加えて、ドーパミン欠乏症の疾患及び他のドーパミン反応性疾患の所望の処置のための共 - 薬剤を含む共 - 薬剤又は共 - 成分のいくつか又は全ては、本発明による薬剤とは別個に、同時に又は時間間隔をおいてのいずれかで投与されてもよく、その場合、薬剤は、好ましくは、従うべき投与プロトコルの説明書と共に、第一組成物又は組成物セット（キット）にて提供され、共 - 薬剤又は共 - 成分は、第二組成物又は組成物セット（キット）にて提供されるであろう。任意の好適な投与プロトコルに従うことができ、プロトコルには、薬剤と任意の共 - 薬剤又は共 - 成分との任意の所望の順序又は配列での、また各投与において同一の又は異なる投与量での、周期的に繰り返される投与が含まれる。

10

## 【 0 0 8 8 】

産業上の利用性及び有用性

本発明は、パーキンソン病、他のパーキンソニズム疾患、四肢静止不能症候群又はドーパミン反応性ジストニア（D R D）の処置のための治療法の副作用である L I D を含む、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤に基づいた治療法の副作用を確実に弱める貴重な新たな処置を使用可能とする。

20

## 【 0 0 8 9 】

処置に使用される薬剤は小分子であり、ペプチド（例えば、タンパク質）ではなく、このことは、ペプチド活性剤を脳又は C N S 内へ直接的に投与するための精巧な送達機構を使用できない場合がある精粋な臨床状況以外での本発明の有用性の可能性を支持する。

## 【 0 0 9 0 】

パーキンソン病、他のパーキンソニズム疾患、四肢静止不能症候群又は D R D に苦しむ患者の多数は、比較的高齢であり、又は虚弱であり、又は全身の健康が比較的不十分であり得るため、患者は、多くの場合、他の内科、神経又は精神疾患に感受性である。一連の他の疾患又は状態が生じることを、いずれかの確実性で予測することは、不可能な場合が多い。本発明で使用される薬剤は、一連のホルモン性及び他の受容体に対する著しく低いレベルの（拮抗的）作動的結合能力を示し、また、一連の酵素全体に対して酵素結合能力を全く有さない。従って、それらは、他の活性剤を使用した幅広い医療及び非医療処置（予防を含む）と共に使用するのに好適である。本発明以前、それらの他の疾患若しくは状態、又はそれらに対する個人の感受性は、パーキンソン病患者の状況では、多くの場合、L I D を含む L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される副作用の処置が禁忌であり、これは処置が、他の疾患、問題又は状態をその患者に対して助長する相当の危険性を有する場合が非常に多いためである。従って、以前よりも容易にかつ単純な方法で疾患及び状態を処置し、またこの方法により、より広い患者グループに適用可能な、本発明の有用性は、ヒトの健康のこれらの重要な領域における医療科学及び健康管理の実践を相当進歩させる。

30

40

## 【 0 0 9 1 】

本発明は、以下の項目を用いて記載することができる。

## 【 0 0 9 2 】

1. L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防方法を必要とする対象における処置又は予防方法であって、それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、有効量の A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される、有効量の一種以上の薬剤を対象に投与するス

50

テップを含む、方法。

【0093】

2. 項目1による方法において、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患が、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤の使用によるドーパミン作動系の過剰刺激に関連した中枢神経系の疾患から選択されることを特徴とする方法。

【0094】

3. 項目1又は項目2による方法において、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患が、ジスキネジア、低血圧、不整脈、悪心、呼吸障害、睡眠疾患（例えば、傾眠、不眠及び鮮明な夢）、ドーパミン調節不全症候群、幻覚、及び、リスクテイキング、ギャンブル性癖、衝動制御障害、不安、失見当識及び錯乱等の精神神経系の問題、精神病、並びにそれらの任意の組み合わせから選択されることを特徴とする方法。

10

【0095】

4. 項目1～3の何れか1つによる方法において、L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患が、L - ドーパにより誘発されるジスキネジアであり、対象が、パーキンソン病、他のパーキンソニズム状態、四肢静止不能症候群又はドーパミン反応性ジストニア（DRD）のためのL - ドーパ、ドーパミン作動薬及び/又はドーパミン賦活剤の処置を受けているヒトであることを特徴とする方法。

20

【0096】

5. 項目1～4の何れか1つによる方法において、方法が、集団の正常な範囲内である、及び/又は診断可能な疾患ではない、神経又は精神の状態の処置又は予防のための非治療的方法と共に使用されることを特徴とする方法。

【0097】

6. 項目1～5の何れか1つによる方法において、方法が、対象に対する投与プロトコルの臨床的管理を有さない状況で使用されることを特徴とする方法。

【0098】

7. 項目1～6の何れか1つによる方法において、活性剤が、サルササボゲニン、スミラゲニン、エピサルササボゲニン、エピスミラゲニン、チモサボニンBII、メタゲニン、サモゲニン、ジチオゲニン、イソジチオゲニン、テキソゲニン（texogenin）、ヨノゲニン、メキシソゲニン及びマルコゲニン、それらの対応するエステル、エーテル、ケトン及びサボニン（グリコシル化）誘導体、並びにそれらのE及び/又はF開環誘導体から選択されることを特徴とする方法。

30

【0099】

8. 項目1～7の何れか1つによる方法において、活性剤が、サルササボゲニン及びスミラゲニン、それらの対応するエステル、エーテル、ケトン及びサボニン（グリコシル化）誘導体、並びにそれらのE及び/又はF開環誘導体から選択されることを特徴とする方法。

【0100】

9. 項目1～8の何れか1つによる方法において、活性剤が、対象におけるドーパミン欠乏症又は他のドーパミン反応性疾患の処置のための一種以上の治療薬の投与に関連して投与されることを特徴とする方法。

40

【0101】

10. 項目9による方法において、対象におけるドーパミン欠乏症又は他のドーパミン反応性疾患の処置のための一種以上の治療薬の投与に関連して投与される活性剤が、サルササボゲニンを含むことを特徴とする方法。

【0102】

11. 項目9による方法において、対象におけるドーパミン欠乏症又は他のドーパミン反応性疾患の処置のための一種以上の治療薬の投与に関連して投与される活性剤が、スミラゲニンを含むことを特徴とする方法。

50

## 【 0 1 0 3 】

12. 項目9～11の何れか1つによる方法において、対象におけるドーパミン欠乏症又は他のドーパミン反応性疾患の処置のための一種以上の治療薬が、例えば、レボドパ及びカルビドパ等のドーパミン前駆体；例えば、ドカルパミン、トリペプチド1（GHK、即ちGly-His-Lys）及びPRX1等のドーパミンプロドラッグ；例えば、アボモルヒネ、プロモクリプチン、カベルゴリン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、パルドブルノキス、アプリンドール（DAB452）及びPRX5等のドーパミン作動薬及び部分作動薬；例えば、エンタカボン、トルカボン等のCOMT阻害剤；例えば、セレギリン、ラサギリン及びサフィナミド等のMAO-B阻害剤；例えば、トリヘキシフェニジル、ベンズトロピン及びエトプロバジン等の抗コリン薬；例えば、アマンタジン等のアダマンタン；例えば、イスラジピン等のカルシウムチャンネル作動薬；例えば、イストラデフィリン、フィバメゾール（JP-1730）、ピバデナント（BIB014又はV2006）、LuAA4707及びブレラデナント（SCH420814）等のアデノシン-2受容体拮抗薬；例えば、エキセンディン-4等のグルカゴン-様ペプチド-1模倣体；例えば、FP0011等のグルタメート放出阻害剤；例えば、ADX48621及びADX10059等の代謝型グルタミン酸受容体5の負のアロステリックモジュレーター（mGluR5 NAMs）；例えば、AFQ056等の代謝型グルタミン酸受容体5（mGluR5）拮抗薬；例えば、セラダキシン（seradaxin）等の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRIs）；例えば、補酵素Q10、ビタミンE及びクレアチニン等の抗酸化剤；例えば、メマンチン等のN-メチル-D-アルパラギン酸塩（NMDA）受容体拮抗薬；例えば、リルゾール等のベンゾチアゾール；例えば、PRX2等のn-NOS阻害剤；並びにそれらの任意の組み合わせから選択されることを特徴とする方法。

10

20

## 【 0 1 0 4 】

13. 項目1～12の何れか1つによる方法において、一種以上の活性剤が、代謝補助剤、ケトン体レベルを増大させる化合物（ケト原生化合物）、トリカルボン酸（TCA）回路中間体、インビボでTCA中間体に変換可能な化合物、エネルギー増強化合物、及びそれらの任意の混合物から選択される一種以上の共-薬剤と共に使用されることを特徴とする方法。

## 【 0 1 0 5 】

14. 項目1～13の何れか1つによる方法において、一種以上の活性剤が、活性剤と、任意の好適な追加の構成成分、例えば、薬剤組成物（医薬）、食糧、栄養補助食品若しくは飲料（例えば、炭酸飲料）、又は美容、眼若しくは皮膚（例えば、皮膚科）組成物等の局所組成物とを含有する組成物中で投与されることを特徴とする方法。

30

## 【 0 1 0 6 】

15. 項目14による方法において、一種以上の活性剤が、一種以上の可溶化剤及び/又は懸濁化剤及び/又は分散剤、例えば中鎖トリグリセリド（MCTs）又は中鎖脂肪酸（MCFAs）と共に組成物中に存在して、組成物中の溶液又は懸濁液又は分散液中の活性剤を維持することを特徴とする方法。

## 【 0 1 0 7 】

16. 項目1～15の何れか1つによる方法において、投与が、経口、鼻腔胃、直腸内、経皮、非経口（例えば、皮下、筋内、静脈内、髄内、及び皮内注射又は注入）、鼻腔内、経粘膜、移植、経膈、局所、頬内及び舌下から選択される経路により行われることを特徴とする方法。

40

## 【 0 1 0 8 】

17. 項目1～16の何れか1つによる方法において、対象がヒトであることを特徴とする方法。

## 【 0 1 0 9 】

18. 項目1～17の何れか1つによる方法において、投与が口により行われ、対象がヒトであることを特徴とする方法。

50

## 【 0 1 1 0 】

19. それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される薬剤であって、有効量の一種以上のそれらの薬剤を対象に投与することによる、対象における L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防方法における使用のための、薬剤。

## 【 0 1 1 1 】

20. 項目 19 による薬剤であって、項目 2 ~ 18 の何れか 1 つに定義された方法における使用のための、薬剤。

10

## 【 0 1 1 2 】

21. それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の活性剤を含有する組成物であって、有効量の前記組成物中の一種以上のそれらの薬剤を対象に投与することによる、対象における L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防方法における使用のための、組成物。

## 【 0 1 1 3 】

22. 項目 21 による組成物であって、項目 2 ~ 18 の何れか 1 つに定義された方法における使用のための、組成物。

20

## 【 0 1 1 4 】

23. 対象における L - ドーパ、ドーパミン作動薬及び / 又はドーパミン賦活剤により誘発される疾患の処置又は予防のための医薬の製造における、それらの E 及び / 又は F 開環誘導体を含む、A / B - シスフロスタン、フロステン、スピロスタン及びスピロステステロイド性サボゲニン、並びにそれらのエステル、エーテル、ケトン及びグリコシル化形態から選択される一種以上の薬剤の使用。

## 【 0 1 1 5 】

24. 項目 23 による使用において、医薬が項目 2 ~ 18 の何れか 1 つに定義された方法における使用のためであることを特徴とする使用。

30

## 【 実施例 】

## 【 0 1 1 6 】

以下の実施例では、これらの略語を使用する：h = 時間；min = 分；s = 秒；s.c. = 皮下；p.o. = per oro（口による）；w/v = 重量 / 容積；v/v = 容積 / 容積；b.i.d. = bis in die（一日二回）；s.e. = 標準誤差。

## 【 0 1 1 7 】

以下の実施例は、スミラゲニンが、MPTP - 病変を有するマカクの、L - ドーパにより誘発されるジスキネジア（LID）を低減することを示す。

## 【 0 1 1 8 】

10 匹の雌カニクイザル（マカク）（*Macaca fascicularis*、3.0 ~ 4.5 kg、4 ~ 6 歳）を 3 ヶ月間、実験環境及び手順に順応させ、全動物のベースライン挙動を評価した。マカクは、中程度と標識された、安定なパーキンソニアン症状が発生するまで、MPTP（0.2 mg / kg / 日、s.c.）を受けた。

40

## 【 0 1 1 9 】

神経毒 MPP<sup>+</sup>、MPTP の代謝物により生じた損傷は、パーキンソン病等の神経変性疾患に観察された黒質線条体ドーパミン作動性神経の変性を模倣する（Mytilineou et al, Science, 225, 529 - 531 (1984)）。この毒素により誘発される最も顕著な生化学的变化には、黒質緻密部内及び尾状核内のドーパミン及びその代謝物のレベルの増大が含まれる（Burns et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4546 - 4550 (1983)） and a reduction in dopamine uptake

50

in nigrostriatal synaptosomal preparations (Heikkilä et al., J. Neurochem., 44, 310-313 (1985))。

【0120】

パーキンソニアン身体障害の安定化後、マカクにL - ドーパ (マドパー、20 mg / kg b . i . d .、p . o .) を19週間投与し、その後、L - ドーパ + ビヒクル (ヒドロキシプロピルメチルセルロース、HPMC、0.5% w / v Tween 80を含有する、0.2% v / v、グループ1、n = 5) 又はL - ドーパ + スミラゲニン (20 mg / kg / 日、p . o .、グループ2、n = 5) を更に18週間投与した。次いで、スミラゲニンを10週間ウォッシュアウトし、全マカクは10週間の間、L - ドーパのみを一日二回受けた。

10

【0121】

10週間のウォッシュアウト後、マカクにL - ドーパ (6、12、20、30又は40 mg / kg、p . o .) 又はビヒクルを投与し、続く6 hの期間に亘ってジスキネジアのレベルを猿ジスキネジア評価等級を用いて、処置に関して盲検化された神経学者により評価した。L - ドーパ又はビヒクルの投与の前日において、マカクは、一日の二回目のL - ドーパ処置を受けなかった (即ち、マカクが受けた最終的なL - ドーパ投与は、L - ドーパ又はビヒクル投与の24時間前)。各マカクは、3日毎に投与を受け、実験の過程全体において各投与 (ビヒクル及びL - ドーパ、6、12、20、30又は40 mg / kg) を無作為順で受けた。投与の間の日に、マカクは通常通り、L - ドーパ (20 mg / kg、b . i . d .、p . o .) を受けた。

20

【0122】

ビヒクル又はL - ドーパ (6 mg / kg) を投与した際、いずれのグループでも、ジスキネジアは続く6 hに亘って観察されなかった。グループ1では、L - ドーパ (12、20、30又は40 mg / kg) を用いた投与後、マカクは30 mg / kg用量まで、用量依存性のジスキネジアを有した。40 mg / kgのL - ドーパ後に有したジスキネジアのレベルは、30 mg / kgのL - ドーパにより誘発されたレベルと同様であった。グループ2では、L - ドーパ (6又は12 mg / kg) を用いた投与後、ジスキネジアは全く観察されなかった。ジスキネジアは20、30又は40 mg / kgのL - ドーパを用いた投与後に観察されたが、ジスキネジアはこれらの各用量におけるグループ1と比較して少なかった (表1)。L - ドーパの全用量において、スミラゲニン - 処置マカクは、ビヒクル - 処置マカク (p = 0.0085) と比較して有意に低いジスキネジア (53%低下) を有し、この効果は、L - ドーパ (30 mg / kg) 投与後に最も顕著であった (76%低下、p < 0.0001)。

30

表 1 ビヒクル及びスミラゲニン処置マカクにおける LID の概略。マカクをスミラゲニンで 18 週間処置した後、L-ドーパの投与前に、10 週間のスミラゲニンのウォッシュアウトを行った。

グループ	L-ドーパ (mg/kg)	投与後の規定された各期間(時間) における LID 事象の数							対応するビヒクル グループと比較 した LID における %低下	対応するビヒクル グループと比較 した有意性
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	合計		
ビヒクル	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
ビヒクル	6	0	0	0	0	0	0	0	-	-
ビヒクル	12	5	4	0	0	0	0	9	-	-
ビヒクル	20	30	31	24	4	0	0	89	-	-
ビヒクル	30	25	94	53	6	0	0	178	-	-
ビヒクル	40	38	65	54	16	0	0	173	-	-
合計	-	98	194	131	26	0	0	449	-	-
スミラゲニン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n.c
スミラゲニン	6	0	0	0	0	0	0	0	0	n.c
スミラゲニン	12	0	0	0	0	0	0	0	100	p=0.0417
スミラゲニン	20	8	29	6	0	0	0	43	52	n.s
スミラゲニン	30	3	29	11	0	0	0	43	76	p<0.0001
スミラゲニン	40	8	56	48	14	0	0	126	27	n.s
合計	-	19	114	65	14	0	0	212	53	p=0.0085

\* = 分析は、グループ及び時間を要因として用いて、2 要因の ANOVA を使用して行った。n.c = ジスキネジアが存在しないため計算できず、n.s=有意ではない(p>0.05)。

### 【 0 1 2 3 】

各 6 h 観察から収集したデータを、オンタイム ( o n - t i m e ) ( マカクが動作緩慢を有さなかった時間として定義 ) に関して更に分析した。L - ドーパは両グループでオンタイム量を増大させたが、合計オンタイムは、両グループで有意に異ならなかった ( p > 0 . 0 5 ) ( 表 2 ) 。

10

20

30



表2 ビヒクル及びスミラゲニン処置マカクにおけるオンタイムの概略。マカクをスミラゲニンで18週間処置した後、L-ドーパの投与前に、10週間のスミラゲニンのウォッシュアウトを行った。

グループ	L-ドーパ用量 (mg/kg)	オンタイムに 費やした分 (平均±s.e.平均)	0mg/kg L-ドーパに 正規化したパーセント オンタイム (平均±s.e.平均)
ビヒクル	0	130 ± 57	100
ビヒクル	6	182 ± 72	140 ± 40
ビヒクル	12	210 ± 61	162 ± 29
ビヒクル	20	198 ± 67	152 ± 34
ビヒクル	30	238 ± 47	183 ± 20
ビヒクル	40	240 ± 50	185 ± 21
スミラゲニン	0	114 ± 43	100
スミラゲニン	6	134 ± 43	118 ± 32
スミラゲニン	12	126 ± 35	111 ± 28
スミラゲニン	20	178 ± 29	156 ± 16
スミラゲニン	30	224 ± 13	196 ± 6
スミラゲニン	40	230 ± 24	202 ± 10

10

20

#### 【0124】

分析は、グループ及びL-ドーパ用量を要因として用いて、2要因ANOVAを使用し  
て行った。二グループ間で、オンタイムの有意な差異は存在しなかった ( $p > 0.05$ )  
。

#### 【0125】

この実験で使用したMPTP-病変マカクとL-ドーパ処置マカクは、L-ドーパによ  
り誘発されるジスキネジアの許容されるモデルを提供した。

30

#### 【0126】

前述のものは本発明を限定せずに広く記載している。当業者に容易に明かとなるであろ  
う変更及び変形は、本出願及び結果として得られる任意の特許の範囲内に含まれるものと  
する。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/051376

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/195 A61K31/58 A61P25/16  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Johnston et al.: "PYM50028 (Cogane), an orally active neurotrophic factor modulator with disease-modifying potential, enhances the effect of L-DOPA in MPTP-lesioned macaques",</p> <p>13 June 2010 (2010-06-13), XP002659555, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.phytopharm.com/files/scientific_information/Johnston_et_al_Cogane_L-Dopa_MPTP_Macaques_MDS_Buenos_Artes_2010.pdf">http://www.phytopharm.com/files/scientific_information/Johnston_et_al_Cogane_L-Dopa_MPTP_Macaques_MDS_Buenos_Artes_2010.pdf</a> [retrieved on 2011-09-21] the whole document</p> <p>----- -/-</p>	1-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2011

Date of mailing of the international search report

20/10/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Young, Astrid

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/051376

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/082893 A2 (PHYTOPHARM PLC [GB]; REES DARYL [GB]; GUNNING PHIL [GB]; ORSI ANTONIA) 9 October 2003 (2003-10-09) page 6, line 24 - page 7, line 5 claims 1-8 -----	25-30
Y	US 2008/207576 A1 (BARRACLOUGH PAUL [GB] ET AL) 28 August 2008 (2008-08-28) page 1, paragraph 1-2 claims 1-93 -----	1-30
Y	VISANJI NAOMI P ET AL: "PYM50028, a novel, orally active, nonpeptide neurotrophic factor inducer, prevents and reverses neuronal damage induced by MPP+ in mesencephalic neurons and by MPTP in a mouse model of Parkinson's disease", FASEB JOURNAL, vol. 22, no. 7, July 2008 (2008-07), pages 2488-2497, XP002659556, ISSN: 0892-6638 page 2495, right-hand column, paragraph 2 - page 2495, right-hand column, paragraph 2 -----	1-30
Y	JOHNSTON T H ET AL: "P2.201 PYM50028 (Cogane) is a small molecule inducer of GDNF and BDNF that reverses behavioural impairment in MPTP-lesioned macaques", PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS, ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB, vol. 15, 1 December 2009 (2009-12-01), page S144, XP026805992, ISSN: 1353-8020 [retrieved on 2009-12-01] abstract -----	1-30
Y	ZHANG ET AL: "Role of glial cell derived neurotrophic factor in the protective effect of smilagenin on rat mesencephalic dopaminergic neurons damaged by MPP<+>", FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 582, no. 6, 25 February 2008 (2008-02-25), pages 956-960, XP022514257, ISSN: 0014-5793 the whole document ----- -/--	1-30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/051376

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NADJAR A ET AL: "Priming for l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A feature inherent to the treatment or the disease?", PROGRESS IN NEUROBIOLOGY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 87, no. 1, 12 January 2009 (2009-01-12), pages 1-9, XP025771847, ISSN: 0301-0082, DOI: 10.1016/J.PNEUROBIO.2008.09.013 [retrieved on 2008-09-30] the whole document	1-30
A	----- CENCI ET AL: "L-DOPA-induced dyskinesia: cellular mechanisms and approaches to treatment", PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS, ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB, vol. 13, 1 January 2007 (2007-01-01), pages S263-S267, XP022475189, ISSN: 1353-8020, DOI: 10.1016/S1353-8020(08)70014-2 the whole document	1-30
X,P	----- Johnston et al.: "PYM50028, an orally active neurotrophic factor inducer, restores and protects against loss of striatal dopamine, noradrenaline and 5-HT in the MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease", Phytopharm, 13 November 2010 (2010-11-13), XP002659557, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.phytopharm.com/Libraries/Reports_and_accounts/SFN_PYM_2010_FINAL.sflb.ashx">http://www.phytopharm.com/Libraries/Reports_and_accounts/SFN_PYM_2010_FINAL.sflb.ashx</a> [retrieved on 2011-09-21] the whole document	1-30
X,P	----- WO 2010/084356 A1 (PHYTOPHARM PLC [GB]; REES DARYL [GB]; ORSI ANTONIA [GB]; HOWSON PATRIC) 29 July 2010 (2010-07-29) page 13, line 28 page 16, lines 1-7 page 19, lines 17-19 page 24, line 14 - page 25, line 2 page 38, line 19 - page 40, line 4 example 15 ----- -/--	1-30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/051376

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>Johnston et al.: "Prior treatment with PYM50028, an orally active neurotrophic factor modulator in development for Parkinson's disease, reduces L-DOPA induced dyskinesia in MPTP-lesioned macaques", Phytopharm</p> <p>5 June 2011 (2011-06-05), XP002659558, Retrieved from the Internet: URL:<a href="http://www.phytopharm.com/Libraries/Reports_and_accounts/MDS_PYM4_2_2011_24_5_2011_FINAL.sflb.ashx">http://www.phytopharm.com/Libraries/Reports_and_accounts/MDS_PYM4_2_2011_24_5_2011_FINAL.sflb.ashx</a> [retrieved on 2011-09-21] the whole document</p> <p>-----</p>	1-30
A	<p>anonymous: "Scientific information", Phytopharm</p> <p>1 January 2010 (2010-01-01), XP002659559, Retrieved from the Internet: URL:<a href="http://www.phytopharm.com/media_centre/asset_pdfs.aspx">http://www.phytopharm.com/media_centre/asset_pdfs.aspx</a> [retrieved on 2011-09-21] the whole document</p> <p>-----</p>	1-30

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/051376

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082893	A2	09-10-2003	AT 424211 T 15-03-2009 CN 1642558 A 20-07-2005 KR 20080031062 A 07-04-2008 KR 20100093621 A 25-08-2010 NZ 547344 A 30-11-2007 NZ 547897 A 29-02-2008 PE 03062004 A1 29-05-2004 RU 2332999 C2 10-09-2008 US 2005130948 A1 16-06-2005 WO 03082893 A2 09-10-2003
US 2008207576	A1	28-08-2008	AT 420097 T 15-01-2009 AU 2386201 A 16-07-2001 BR 0107691 A 22-03-2005 CA 2395100 A1 12-07-2001 CN 1452630 A 29-10-2003 EP 1246835 A2 09-10-2002 ES 2323671 T3 23-07-2009 HK 1046912 A1 31-07-2009 JP 2003519624 A 24-06-2003 MX PA02006720 A 30-09-2002 PT 1246835 E 15-04-2009 US 2003158161 A1 21-08-2003 US 2008207576 A1 28-08-2008 US 2010087411 A1 08-04-2010 WO 0149703 A2 12-07-2001
WO 2010084356	A1	29-07-2010	CA 2750510 A1 29-07-2010 WO 2010084356 A1 29-07-2010

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/08 (2006.01)		A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)		A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)		A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/472 (2006.01)		A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/48 (2006.01)		A 6 1 K 31/48	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)		A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)		A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
C 0 7 K 5/083 (2006.01)		C 0 7 K 5/083	Z N A

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO , NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA01 BA08 BA15 BA23 MA02 MA52 MA55 MA56  
MA59 MA63 MA66 NA05 ZC202 ZC212 ZC412  
4C086 AA01 AA02 BC13 BC30 BC84 CB20 DA12 MA01 MA04 MA52  
MA55 MA56 MA59 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA05 ZA15 ZA18  
ZA36 ZA43 ZA59 ZA71 ZC41  
4C206 AA01 AA02 BA03 MA01 MA04 MA72 MA75 MA76 MA79 MA86  
NA14 ZA02 ZA05 ZA15 ZA18 ZA36 ZA43 ZA59 ZA71 ZC41  
4H045 AA10 AA30 BA12 EA21 EA27