

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年4月27日 (27.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/043532 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/20 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/019092

(22) 国際出願日: 2005年10月18日 (18.10.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-304934

2004年10月19日 (19.10.2004) JP

特願 2005-059904 2005年3月4日 (04.03.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 立石 成人 (TATEISHI, Narito) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 佐藤 壮一 (SATO, Souich) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 下田 泰治 (SHIMODA, Taiji) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 品川 理佳 (SHINAGAWA, Rika) [JP/JP];

〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 安部 慎一郎 (ABE, Shinichiro) [JP/JP]; 〒5418564 大阪府大阪市中央区久太郎町一丁目8番2号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 森本 正夫 (MORIMOTO, Masao) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 水嶋 健 (MIZUSHIMA, Ken) [JP/JP]; 〒8120023 福岡県福岡市博多区奈良屋町2番12号 小野薬品工業株式会社内 Fukuoka (JP). 藤井 章史 (FUJII, Akifumi) [JP/JP]; 〒8120023 福岡県福岡市博多区奈良屋町2番12号 小野薬品工業株式会社内 Fukuoka (JP). 鏡石 佳史 (KAGAMIISHI, Yoshifumi) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目14番6号 セルバ人形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

/ 続表有 /

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR PARKINSON'S DISEASE

(54) 発明の名称: パーキンソン病治療剤

(57) Abstract: A medicine for the prevention, treatment, and/or symptom progress inhibition of Parkinson's disease and/or Parkinson's syndrome. It comprises a combination of (2R)-2-propyloctanoic acid, a salt or solvate thereof, or a prodrug of either with an agent for the prevention, treatment, and/or symptom progress inhibition of Parkinson's disease and/or Parkinson's syndrome. The medicine is highly effective in the prevention, treatment, and/or symptom progress inhibition of Parkinson's disease and/or Parkinson's syndrome. In particular, when the medicinal composition which is for oral administration, which contains (2R)-2-propyloctanoic acid, a salt or solvate thereof, or a prodrug of either as an active ingredient, is administered in combination with a levodopa preparation, levodopa/benserazide preparation, levodopa/carbidopa preparation, and/or bromocriptine mesilate in the manner and dose shown in the description, then effects unobtainable with conventional treatments can be produced, such as a dose reduction, alleviation of side effects, and therapeutic-effect enhancement.

(57) 要約:

本発明の、「(2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬」はパーキンソン病およびパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に対して極めて有効であり、特に、(2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する経口投与用医薬組成物を、本発明で開示する用法・用量で、レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルbidopa配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンと組み合わせる投与することにより、従来の治療法では得られなかった、投与量低減、副作用改善、治療効果増強等といった効果を得ることができる。

WO 2006/043532 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

パーキンソン病治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に有用な方法と、そのために用いる医薬に関する。

より詳しくは、(2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせ用い、効果的にパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群を予防、治療および／または症状進展抑制する方法と、そのために用いる医薬等に関する。

背景技術

[0002] 近年、多くの疾患の薬物治療において、疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強、薬物動態・吸収の改善、あるいは薬物の投与量・副作用の軽減、もしくは薬物耐性の発現の防止等を目的として作用機序の異なる複数の薬物を組み合わせ用いる多剤併用療法が行われている。

パーキンソン病は、ドパミン神経の変性・脱落が原因でおこる、錐体外路系異常(例えば、振戦、無動、筋固縮、姿勢保持障害等)を臨床的主症状とする、高齢者の代表的な神経変性疾患の一つであり、厚生省から特定疾患に指定されている。

[0003] パーキンソン病の治療は、薬物療法を行いながらリハビリテーションを行うのが一般的であるが、ここで行われる薬物療法はドパミンの補充療法が中心で、レボドパ製剤が必須のものとなっている。しかし、レボドパ製剤の投与によって、不随意運動(ジスキネジア)、すくみ現象(フリージング)、精神症状(興奮、不眠、幻覚、妄想、躁うつ状態等)、消化器症状(悪心、嘔吐等)、薬効不安定等の副作用やディレイドオン(delayed on)現象、ノーオン(no on)現象等が現れることがあり、さらに長期間投与し続けると、ウェアリングオフ(wearing off)現象、オンーオフ(on-off)現象、アップアンドダウン(up and down)現象等が認められる。そこで、レボドパ製剤の投与量を減量し、副作用を減弱するために、ドパミン受容体作動薬、ドパミン遊離促進薬、中枢性抗コリン薬、

モノアミン酸化酵素阻害薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬、ノルエピネフリン補充薬等や鎮痙薬を組み合わせる多剤併用療法が行われている。また、不整脈、ふるえ、うつ状態といった副作用に対しては β 受容体遮断薬や抗うつ薬等が併用されることもある。しかしながら、現在でも、パーキンソン病をはじめ、他の神経変性疾患に対する根治療法は無く、単剤投与では、前記したような長期投与による薬効の減退、副作用、病気の進行を抑制できない等の問題が認められるし、また、多剤併用療法を行ったとしても劇的な治療効果を期待することは困難である。ドパミン産生能を有する細胞を移植するといった治療方法も試みられているがまだ確立されていない。

[0004] また、パーキンソン症候群(パーキンソニズム)は、パーキンソン病のみならず、パーキンソン病とは異なる病因を有しながらも、臨床的にパーキンソン病に特徴的な錐体外路系異常の症状を呈する全ての疾患をいう。基本的にはパーキンソン病と同様、ドパミンの補充療法を中心とした治療を試みるため、前記したパーキンソン病治療における問題点と同じ問題点を有している。

[0005] 一方、神経変性疾患(アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、オリブ橋小脳萎縮症)、脳卒中や脳脊髄外傷後の神経機能障害、脱髄疾患(多発性硬化症等)、脳腫瘍(星状膠細胞腫等)、感染症に伴う脳脊髄疾患(髄膜炎、クロイツフェルトーヤコブ病、エイズ痴呆等)、パーキンソン病、パーキンソン症候群等の治療薬として(2R)-2-プロピルオクタン酸が有用であることが知られている(例えば、特許文献1および2参照)。

[0006] (2R)-2-プロピルオクタン酸のこれらの効果は、細胞内S100 β 含量の減少作用に基づく異常活性化アストロサイトの機能改善作用によるものであると報告されている(例えば、非特許文献1参照)。

このS100 β は、種々の神経変性疾患に関与していると考えられているS100タンパクの一つであり、中枢神経系および末梢神経系のグリア細胞およびシュワン細胞に高濃度で存在する他、下垂体前葉細胞やランゲルハンス細胞にも存在することが知られており、脳脊髄液中あるいは血中のS100 β 含量は、脳梗塞、クモ膜下出血、頭部外傷、種々の神経変性疾患、心肺バイパス手術後の神経合併症等において上

昇するため、例えば、脳卒中において、血中S100タンパク含量を測定することは、脳病変および神経学的損傷の診断に有用であると報告されている(ストローク(Stroke), 第28巻, 1956~1960頁, 1997年)。

[0007] また、(2R)-2-プロピルオクタン酸またはその塩を、組織プラスミノゲンアクティベーター等の血栓溶解剤とともに、脳虚血疾患(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、白質異常症等)の治療剤として用いる方法が知られている(例えば、特許文献3参照)。

しかし、これらの特許文献および非特許文献には、(2R)-2-プロピルオクタン酸の投与方法および投与量について、成人1人あたり1回に1mg~1000mgの範囲で1日1回~数回経口投与されるか、1回に0.1mg~100mgの範囲で1日1回~数回非経口投与される等の一般的な記載がなされているに過ぎず、ヒトのパーキンソン病患者で有効性を示す投与方法および投与量等についての具体的な記載は一切ない。また、(2R)-2-プロピルオクタン酸と他のパーキンソン病治療薬とを併用することが、パーキンソン病の治療にあたって副作用の低減等に極めて有用であるとの記載もない。

[0008] 特許文献1:欧州特許公開第0632008号明細書

特許文献2:欧州特許公開第1174131号明細書

特許文献3:国際公開第03/007992号パンフレット

非特許文献1:Tateishi, N、他8名、ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム(Journal of cerebral blood flow & metabolism), 第22(6)巻, 723~734頁, 2002年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 一般に医薬品を高用量投与、あるいはたとえ低用量であっても長期間投与すると副作用等が発現し、目的とする患者の治療に制限が発生し、十分な治療効果が得られないことが多い。とりわけパーキンソン病およびパーキンソン症候群の単剤薬物治療においては、ウェアリングオフ現象、オン-オフ現象等の副作用がしばしば認められるといった問題があり、また多剤併用療法を行ったとしても劇的な治療効果を期待することは困難である。そこで、これらの問題を克服した臨床上十分に有効な薬剤の

開発が切望されていた。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記の問題を解決すべく鋭意検討を行った結果、パーキンソン病およびパーキンソン症候群の治療において、1回あたりの投与量が約50mg～約1200mg、好ましくは約100mg～約600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を他のパーキンソン病治療薬等と併用することにより、治療にあたって認められる種々の副作用を軽減することができ(例えば、(2R)－2－プロピルオクタン酸を併用することによって、レボドパ・ベンセラジド配合剤あるいはメシル酸ブロモクリプチンの反復投与で見られたウェアリングオフ現象の改善が認められた。)、臨床上十分な治療効果が得られるという効果を見出した。本発明者らはその知見に基づいてさらに検討を加えることにより本発明を完成した。

[0011] すなわち、本発明は、

[1] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせるなるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬；

[2] 経口投与用である前記[1]記載の医薬；

[3] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約50mg～約1200mgである前記[2]記載の医薬；

[4] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg～約600mgである前記[3]記載の医薬；

[5] 投薬期間が約1ヶ月間～約5年間である前記[2]記載の医薬；

[6] 約1ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～5回の投薬回数で、1回あたり約50mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩を経口投与することを特徴とする前記[5]記載の医薬；

[7] 約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800

mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約300mg～約1200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[6]記載の医薬；

[8]約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[7]記載の医薬；

[9] さらに、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン遊離促進薬、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬、ノルエピネフリン補充薬、GABA_A受容体調節薬、GABA_B受容体調節薬、アデノシンA2A受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、神経栄養因子、脳機能賦活薬、Rho-キナーゼ阻害薬および β 受容体遮断薬から選択される1種以上を組み合わせる前記[1]記載の医薬；

[10]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬が、レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[1]記載の医薬；

[11](2R)-2-プロピルオクタン酸とレボドパ製剤とを組み合わせる医薬であって、(2R)-2-プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ製剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60

mgである前記[10]記載の医薬；

[12] (2R)－2－プロピルオクタン酸とレボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤とを組み合わせる医薬であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約20mgである前記[10]記載の医薬；

[13] (2R)－2－プロピルオクタン酸とレボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤とを組み合わせる医薬であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約15mgである前記[10]記載の医薬；

[14] (2R)－2－プロピルオクタン酸とメシル酸ブロモクリプチンとを組み合わせる医薬であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、メシル酸ブロモクリプチンの投与量が、患者の体重1kgあたり約0.01mg～約1mgである前記[10]記載の医薬；

[15] レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤およびレボドパ・カルビドパ配合剤から選ばれる1種または2種以上と、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグとを組み合わせる経口投与用のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬であって、約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする医薬；

[16] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて、さらに(2R)－2－プロピルオクタン

酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを特徴とする、当該薬の投与量低減用医薬；

[17]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて、さらに(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを特徴とする、当該薬の副作用改善用医薬；

[18]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬が、レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[16]または[17]記載の医薬；

[19](2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有し、経口投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬組成物；

[20]1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約50mg～約1200mgである前記[19]記載の組成物；

[21]1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg～約600mgである前記[20]記載の組成物；

[22]1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg、約200mg、約300mg、約400mgまたは約600mgである前記[21]記載の組成物；

[23]1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約600mgである前記[22]記載の組成物；

[24]投薬期間が約1ヶ月間～約5年間である前記[19]記載の組成物；

[25]投薬期間が約3ヶ月間～約1年間である前記[24]記載の組成物；

[26]投薬期間が約3ヶ月間～約6ヶ月間である前記[25]記載の組成物；

[27]約1ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～5回の投薬回数で、1回あたり

約50mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩を経口投与することを特徴とする前記[19]記載の組成物；

[28]約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約300mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[27]記載の組成物；

[29]約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[28]記載の組成物；

[30](2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせる哺乳動物に投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制方法；

[31]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて、さらに(2R)－2－プロピルオクタン

酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを特徴とする、当該薬の投与量低減方法；

[32]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて、さらに(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを特徴とする、当該薬の副作用改善方法；

[33](2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを哺乳動物に経口投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制方法；

[34]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬との組み合わせの使用；

[35]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制の際に用いる、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬の投与量低減用医薬を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用；

[36]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制の際に用いる、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬の副作用改善用医薬を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用；

[37]経口投与用のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用；

[38]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／また

は症状進展抑制薬の投与量を単独投与時の投与量の2分の1～10分の1に低減する前記[16]記載の医薬;

[39]副作用がウェアリングオフ現象、オンアンドオフ現象および／またはアップダウン現象である前記[17]記載の医薬;

[40]副作用がウェアリングオフ現象である前記[39]記載の医薬;

[0012] [101] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有し、経口投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬組成物;

[102] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約50mg～約1200mgである前記[101]記載の組成物;

[103] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg～約600mgである前記[102]記載の組成物;

[104] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg、約200mg、約300mg、約400mgまたは約600mgである前記[103]記載の組成物;

[105] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約600mgである前記[104]記載の組成物;

[106] 投薬期間が約1ヶ月間～約5年間である前記[101]記載の組成物;

[107] 投薬期間が約3ヶ月間～約1年間である前記[106]記載の組成物;

[108] 投薬期間が約3ヶ月間～約6ヶ月間である前記[107]記載の組成物;

[109] 約1ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～5回の投薬回数で、1回あたり約50mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩を経口投与することを特徴とする前記[101]記載の組成物;

[110] 約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬

期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約300mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[109]記載の組成物；

[111]約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[110]記載の組成物；

[112](2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬からなる経口投与用パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬；

[113]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬がレボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン遊離促進薬、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L－アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、カテコール－O－メチルトランスフェラーゼ阻害薬およびノルエピネフリン補充薬から選択される1種以上である前記[112]記載の医薬；

[114]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬がレボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[112]記載の医薬；

[115](2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラ

ッグと、パーキンソン病、パーキンソン症候群、神経変性疾患、運動神経病、脱髄性疾患、脳血管障害、脳腫瘍、脳脊髄外傷に伴う神経機能障害、感染症に伴う脳脊髄疾患、精神疾患、てんかん、ジストニア、糖尿病、糖尿病合併症および高脂血症から選択される1種以上の疾患の予防、治療および／または症状進展抑制薬からなる経口投与用パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬；

[116] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、GABA_A受容体調節薬、GABA_B受容体調節薬、アデノシンA_{2A}受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化および／または再生促進薬、神経栄養因子、脳機能賦活薬、Rho－キナーゼ阻害薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、NMDA受容体拮抗薬、AMPA／カイニン酸受容体拮抗薬、利尿薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、ナトリウムチャネル遮断薬、カリウムチャネル開口薬、β受容体遮断薬、抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬、シクロオキシゲナーゼ－2阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗酸化薬およびビタミン類から選択される1種以上とからなる経口投与用パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬；

[117] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約50mg～約1200mgである前記[112]、[115]または[116]記載の医薬；

[118] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg～約600mgである前記[117]記載の医薬；

[119] 投薬期間が約1ヶ月間～約5年間である前記[112]、[115]または[116]記載の医薬；

[120] 約1ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～5回の投薬回数で、1回あたり約50mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩を経口投与することを特徴とする前記[112]、[115]または[116]記載の医薬；

[121] 約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～

約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約300mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[120]記載の医薬；

[122]約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[121]記載の医薬；

[123]併用薬の投与量低減剤である前記[112]、[115]または[116]記載の医薬；

[124]併用薬の投与量を併用薬単独投与時の投与量の2分の1～10分の1に低減することを特徴とする前記[123]記載の医薬；

[125]併用薬の副作用改善剤である前記[112]、[115]または[116]記載の医薬；

[126]副作用がウェアリングオフ現象、オン－オフ現象、ディレイドオン現象、ノーオン現象、ジスキネジアおよび／またはすくみ現象である前記[125]記載の医薬；

[127]併用薬のウェアリングオフ現象改善剤である前記[126]記載の医薬；

[128]併用薬がレボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[123]または[125]記載の医薬；

[129](2R)－2－プロピルオクタン酸とレボドパ製剤とからなる医薬であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであ

って、レボドパ製剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgである前記[128]記載の医薬；

[130] (2R)－2－プロピルオクタン酸とレボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤とからなる医薬であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約20mgである前記[128]記載の医薬；

[131] (2R)－2－プロピルオクタン酸とレボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤とからなる医薬であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約15mgである前記[128]記載の医薬；

[132] (2R)－2－プロピルオクタン酸とメシル酸ブロモクリプチンとからなる医薬であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、メシル酸ブロモクリプチンの投与量が、患者の体重1kgあたり約0.01mg～約1mgである前記[128]記載の医薬；

[133] レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤およびレボドパ・カルビドパ配合剤から選ばれる1種または2種以上と、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグとからなる経口投与用パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬であって、約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする医薬；

[134] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物を経口投与することを特徴とする哺乳動

物におけるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制方法；

[135] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬からなる医薬を経口投与することを特徴とする哺乳動物におけるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制方法；

[136] 経口投与用のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制剤を製造するための (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物の使用；

[137] 経口投与用のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制剤を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬からなる医薬の使用；

[138] 約1週間～約3ヶ月間の投薬期間中、1日1回～3回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約1200mgの (2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3ヶ月間の投薬期間中、1日1回～3回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約1200mgの (2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬期間中、1日1回～3回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約1200mgの (2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3ヶ月間の投薬期間中、1日1回～3回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約1200mgの (2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3ヶ月間の投薬期間中、1日1回～3回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約1200mgの (2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[120]記載の医薬；

[0013] [201] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防および／または治

療薬とを組み合わせるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防および／または治療剤；

[202]併用薬の投与量低減剤である前記[201]記載の剤；

[203]併用薬の投与量を併用薬単独投与時の投与量の1/2～1/10に低減する剤である前記[202]記載の剤；

[204]併用薬がレボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン遊離促進薬、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬(DCI)、モノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)補充薬、GABA_A受容体調節薬、GABA_B受容体調節薬、アデノシンA_{2A}受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、神経栄養因子、脳機能賦活薬、Rho-キナーゼ阻害薬およびβ受容体遮断薬から選択される1種以上である前記[202]記載の剤；

[205]併用薬がレボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[202]記載の剤；

[206]併用薬の副作用改善剤である前記[201]記載の剤；

[207]副作用がウェアリングオフ現象、オンアンドオフ現象および／またはアップアンドダウン現象である前記[206]記載の剤；

[208]併用薬のウェアリングオフ現象改善剤である前記[207]記載の剤；

[209]併用薬がレボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン遊離促進薬、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬(DCI)、モノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)補充薬、GABA_A受容体調節薬、GABA_B受容体調節薬、アデノシンA_{2A}受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、神経栄養因子、脳機能賦活薬、Rho-キナーゼ阻害薬およびβ受容体遮断薬から選択される1種以上である前記[206]記載の剤；

[210]併用薬がレボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配

合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[206]記載の剤；

[211]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の治療薬がレボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[202]または[206]記載の剤；

[212] (2R)－2－プロピルオクタン酸とレボドパ製剤とを組み合わせる剤であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ製剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgである前記[211]記載の剤；

[213] (2R)－2－プロピルオクタン酸とレボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤とを組み合わせる剤であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約20mgである前記[211]記載の剤；

[214] (2R)－2－プロピルオクタン酸とレボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤とを組み合わせる剤であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約15mgである前記[211]記載の剤；

[215] (2R)－2－プロピルオクタン酸とメシル酸ブロモクリプチンとを組み合わせる剤であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、メシル酸ブロモクリプチンの投与量が、患者の体重1kgあたり約0.01mg～約1mgである前記[211]記載の剤；

[216]哺乳動物におけるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群を予防および／または治療する方法であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の治療薬とを組み合わせ、哺乳動物に投与することを含む併用薬の投与量低減方法；

[217]哺乳動物におけるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群を予防および／または治療する方法であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソ

ン症候群の治療薬とを組み合わせ、哺乳動物に投与することを含む併用薬の副作用改善方法；

[218]併用薬の投与量低減剤を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の治療薬とを組み合わせるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防および／または治療剤の使用；

[219]併用薬の副作用改善剤を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の治療薬とを組み合わせるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防および／または治療剤の使用；

[220]併用薬の治療効果増強剤である前記[201]記載の剤；

[0014] [301] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬と組み合わせる投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制剤；

[302]投与が経口投与である前記[301]記載の剤；

[303]1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約50mg～約1200mgである前記[302]記載の剤；

[304]1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg～約600mgである前記[303]記載の剤；

[305]投薬期間が約1ヶ月間～約5年間である前記[302]記載の剤；

[306]約1ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～5回の投薬回数で、1回あたり約50mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩を経口投与することを特徴とする前記[302]記載の剤；

[307]約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800

mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約300mg～約1200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[306]記載の剤；

[308]約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする前記[307]記載の剤；

[309]併用薬の投与量を低減する剤である前記[301]記載の剤；

[310]併用薬の投与量を併用薬単独投与時の投与量の2分の1～10分の1に低減する前記[309]記載の剤；

[311]併用薬の副作用を改善する剤である前記[301]記載の剤；

[312]副作用がウェアリングオフ現象、オンアンドオフ現象および／またはアップアンドダウン現象である前記[311]記載の剤；

[313]副作用がウェアリングオフ現象である前記[312]記載の剤；

[314]併用薬がレボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン遊離促進薬、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬、ノルエピネフリン補充薬、GABA_A受容体調節薬、GABA_B受容体調節薬、アデノシンA2A受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、神経栄養因子、脳機能賦活薬、Rho-キナーゼ阻害薬および β 受容体遮断薬から選択され

る1種以上である前記[309]または[311]記載の剤；

[315]併用薬がレボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[309]または[311]記載の剤；

[316]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬が、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン遊離促進薬、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬、ノルエピネフリン補充薬、GABA_A受容体調節薬、GABA_B受容体調節薬、アデノシンA_{2A}受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、神経栄養因子、脳機能賦活薬、Rho-キナーゼ阻害薬およびβ受容体遮断薬から選択される1種以上である前記[301]記載の剤；

[317]パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬が、レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである前記[301]記載の剤；

[318] (2R)-2-プロピルオクタン酸を有効成分として含有し、レボドパ製剤と組み合わせ投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制剤であって、(2R)-2-プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ製剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgである前記[317]記載の剤；

[319] (2R)-2-プロピルオクタン酸を有効成分として含有し、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤と組み合わせ投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制剤であって、(2R)-2-プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約20mgである前記[317]記載の剤；

[320] (2R)-2-プロピルオクタン酸を有効成分として含有し、レボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤と組み合わせ投与することを特徴とするパーキンソン病および／また

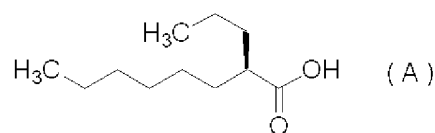
はパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制剤であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約15mgである前記[317]記載の剤；

[321] (2R)－2－プロピルオクタン酸を有効成分として含有し、メシル酸ブロモクリプチンと組み合わせて投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制剤であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、メシル酸ブロモクリプチンの投与量が、患者の体重1kgあたり約0.01mg～約1mgである前記[317]記載の剤；

[322] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有し、レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤およびレボドパ・カルビドパ配合剤から選ばれる1種または2種以上と組み合わせて投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制剤であって、(2R)－2－プロピルオクタン酸の経口投与量が、約1週間の投薬期間中は1日1回約200mg、続く約1週間の投薬期間中は1日1回約400mg、続く約12週間の投薬期間中は1日1回約600mg、続く約1週間の投薬期間中は1日1回約400mg、続く約1週間の投薬期間中は1日1回約200mgである剤等に関する。

[0015] 本発明において、(2R)－2－プロピルオクタン酸とは、式(A)

[化1]



(式中、

[化2]



はβ－配置を表す。)

で示される化合物である。

[0016] (2R)－2－プロピルオクタン酸の塩としては、毒性のない、水溶性のものが好ましく、例えば、アルカリ金属(例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(例えば、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N, N'－ジベンジリエチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N－メチル－D－グルカミン、ピリジン、ピコリン、ピペリジン等)との塩、塩基性アミノ酸(例えば、アルギニン、リジン、オルニチン、ヒスチジン等)との塩等が挙げられる。これらの塩のうちより好ましくは、例えば、アルカリ金属塩または塩基性アミノ酸との塩等であり、とりわけナトリウム塩が好ましい。

[0017] (2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の溶媒和物としては、毒性のない、水溶性のものが好ましく、例えば、水、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。

本発明において、(2R)－2－プロピルオクタン酸のプロドラッグとは、通常、当業者によって用いられるように、(2R)－2－プロピルオクタン酸の誘導体であって、体内で酵素的または化学的に変換されることで(2R)－2－プロピルオクタン酸となる化合物であればよく、その構造は特に限定されるものではない。(2R)－2－プロピルオクタン酸のプロドラッグとしては、例えば、カルボキシ基がエステル化された化合物(例えば、(2R)－2－プロピルオクタン酸のメチルエステル、エチルエステル、フェニルエステル、カルボキシメチルエステル、ジメチルアミノメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシエチルエステル、フタリジルエステル、(5－メチル－2－オキソ－1, 3－ジオキソレン－4－イル)メチルエステル、またはシクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル等)、カルボキシ基がアミド化された化合物(例えば、(2R)－2－プロピルオクタン酸のメチルアミド、エチルアミド、またはフェニルアミド等)、カルボキシ基が還元された化合物およびその保護体(例えば、(2R)－2－プロピルオクタノール、または酢酸の(2R)－2－プロピルオクタニルエステル

等)等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、(2R)－2－プロピルオクタン酸のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で(2R)－2－プロピルオクタン酸に変化するものであってもよい。さらに(2R)－2－プロピルオクタン酸のプロドラッグは前記した塩あるいは溶媒和物(例えば、水、アルコール系溶媒(例えば、エタノール等)等の溶媒和物等)等であつてもよく、同位元素(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等で標識されていてもよい。

[0018] 本発明において、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグとしては、(2R)－2－プロピルオクタン酸、(2R)－2－プロピルオクタン酸のナトリウム塩、(2R)－2－プロピルオクタン酸のフェネチルアミン塩、(2R)－2－プロピルオクタン酸メチルエステル等が好ましく、(2R)－2－プロピルオクタン酸がより好ましい。

[0019] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、それ自体公知の方法、例えば、欧州特許第0632008号明細書、国際公開第99/58513号パンフレット、国際公開第00/48982号パンフレット、特許第3032447号明細書、特許第3084345号明細書、国際公開第03/051852号パンフレット、国際公開第04/110972号パンフレット等に記載された方法、これらに準ずる方法、またはコンプリヘンシヴ・オーガニック・トランスフォーメーションズ：ア・ガイド・トゥー・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ、セカンド・エディション(リチャードC. ラロック、ジョンワイリーアンドサンズInc, 1999) [Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)]に記載された方法等に従って、またはそれらの方法を適宜組み合わせることで製造することができる。反応の生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。また所望によって、凍結乾燥等の処理に付してもよい。

[0020] 本発明において、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそ

これらのプロドラッグは、実質的に純粋で単一な物質であるものに限定されず、不純物（例えば、製造工程に由来する副生成物、溶媒、原料または分解物等）を、医薬品原薬として許容される範囲であれば含有していてもよい。医薬品原薬として許容される不純物の含有量は、(2R)－2－プロピルオクタン酸を用いるかその塩を用いるかその溶媒和物を用いるかまたはそのプロドラッグを用いるかでも異なるし、また、その含有される不純物によって異なるが、例えば、重金属は約20ppm以下、光学異性体であるS体は約5質量%（好ましくは約1.49質量%）以下、残留溶媒である2－プロパノールやヘプタンは合計約5000ppm以下、水分は約0.2質量%以下であることが好ましい。また本発明に用いる(2R)－2－プロピルオクタン酸の光学純度は99%ee以上であることが好ましく、99.3%ee以上がより好適である。

[0021] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物等は、すべて本発明に含まれる。

本発明は、前記「(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはこれらのプロドラッグ」と「パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬」とを組み合わせ投与し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群を予防、治療および／または症状進展抑制する方法(以下、本発明の方法と略記する場合がある。)を開示するものである。かかる方法においては、「(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはこれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬」が用いられる。

[0022] 本発明において、「(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはこれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせるパーキンソン病および／

またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬」(以下、本発明の医薬と略記する場合がある。)とは、(A)前記(2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ(以下、薬物Aと略記する場合がある。)と、(B)パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬(以下、薬物Bと略記する場合がある。)とを組み合わせ、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用の医薬であればよく、所望によって、(C)その他の薬物(以下、薬物Cと略記する場合がある。)をさらに組み合わせ投与することもできる。薬物Bや薬物Cは、それ自体複数の薬物の組み合わせであってもよい。本発明の医薬は、薬物Aと薬物Bを同一医薬組成物中に含むもの(いわゆる配合剤)であってもよいし、また薬物Aと薬物Bを別々の医薬組成物に含むものであってもよい。薬物Aと薬物Bを別々の医薬組成物に含む場合は、同時に投与してもよいし、また時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合は、薬物Aを先に投与して薬物Bを後に投与してもよいし、薬物Bを先に投与して薬物Aを後に投与しても構わない。投与方法や1日あたりの投与回数は同じでも異なってもよい。また、薬物Aと薬物Bの質量比も特に限定されない。薬物Cをさらに組み合わせる場合も同様であり、配合剤として用いてもよいし、別々の医薬組成物として用いてもよい。

[0023] 本発明において、薬物Bとして用いられる、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬としては、例えば、レボドパ(levodopa、L-ドパ)、レボドパ・ベンセラジド配合剤(levodopa + benserazide、例えば、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤)、レボドパ・カルビドパ配合剤(levodopa + carbidopa、例えば、レボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤、レボドパ・カルビドパ(4:1)配合剤)、エンタカポン・レボドパ・カルビドパ配合剤(entacapone + levodopa + carbidopa)、メレボドパ(melevodopa)、メレボドパ・カルビドパ配合剤(melevodopa + carbidopa)、メシル酸ブロモクリプチン(bromocryptine mesylate)、 α -ジヒドロエルゴクリプチン(Alpha-dihydroergocryptine)、アポモルフィン(apomorphine)、ブジピン(budipine)、カベルゴリン(cabergoline)、ドロキシドパ(droxidopa)、エンタカポン(entacapone)、リスリド(lisuride)、メシル酸ペルゴリド(pergolide mesylate)、ピリベジル(piribedil)、

プラミペキソール (pramipexole)、塩酸プラミペキソール水和物 (pramipexole hydrochloride hydrate)、塩酸ロピニロール (ropinirole hydrochloride)、ロピニロール (ropinirole)、セレギリン (selegiline)、デプレニル (deprenil)、テルグリド (terguride)、トルカポン (tolcapone)、メシル酸ラサギリン (rasagiline mesylate)、タリペキソール (talipexole)、塩酸アマンタジン (amantadine hydrochloride)、塩酸トリヘキシフェニジル (trihexyphenidyl hydrochloride)、ビペリデン (biperiden)、塩酸ピロヘプチン (piroheptine hydrochloride)、塩酸マザチコール (mazaticol hydrochloride)、塩酸メチキセン (metixene hydrochloride)、プロフェナミン (profenamine)、リルゾール (riluzole)、ゾニサミド (zonisamide)、CEP-1347、サフィナミド (safinamide)、ロチゴチン (rotigotine)、NS-2330、スマニロール (sumanirole)、エチレボドパ (etilevodopa)、モダフィニル (modafinil)、オランザピン (olanzapine)、ビフェプルノクス (bifeprunox)、TCH-346、塩酸サリゾタン (sarizotan hydrochloride)、GDNF、イストラデフィリン (istradefylline)、タランパネル (talampanel)、レテプリニウムカリウム (leteprinim potassium)、GPI-1485、アルチニクリン (altincine)、スフェラミン (Spheramine)、ACP-103、SLV-308、Sch-63390、E-2007、SR-57667、フィパメゾール (fipamezole)、BIA-3-202、AVE-1625、DAR-0100、VR-2006、PYM-50028、CERE-120、P63、MITO-4509、NLX-XI、サフラジン (safrazine)、レマセミド (remacemide)、ラザベミド (lazabemide)、モフェギリン (mofegiline)、その他の麦角アルカロイド誘導体、CGP-28014等が挙げられる。該パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬として好ましくは、例えば、レボドパ (levodopa、L-ドパ)、レボドパ・ベンセラジド配合剤 (levodopa + benserazide、例えば、レボドパ・ベンセラジド (4:1) 配合剤)、レボドパ・カルビドパ配合剤 (levodopa + carbidopa、例えば、レボドパ・カルビドパ (10:1) 配合剤、レボドパ・カルビドパ (4:1) 配合剤)、エンタカポン・レボドパ・カルビドパ配合剤 (entacapone + levodopa + carbidopa)、メレボドパ (melevodopa)、メレボドパ・カルビドパ配合剤 (melevodopa + carbidopa)、メシル酸ブロモクリプチン (bromocryptine mesylate)、 α -ジヒドロエルゴクリプチン (Alpha-dihydroergocryptine)、アポモルフィン (apomorphine)、ブジピン (budipine)、カベルゴリン (cabergoline)、ドロキシドパ (droxidopa)、エンタカポン (entacapone)、リスリド (lisuride)、メシル酸ペルゴリド (pergolide mesylate)、ピリベ

ジル (piribedil)、プラミペキソール (pramipexole)、塩酸プラミペキソール水和物 (pramipexole hydrochloride hydrate)、塩酸ロピニロール (ropinirole hydrochloride)、ロピニロール (ropinirole)、セレギリン (selegiline)、テルグリド (terguride)、トルカポン (tolcapone)、メシル酸ラサギリン (rasagiline mesylate)、タリペキソール (talipexole)、塩酸アマンタジン (amantadine hydrochloride)、塩酸トリヘキシフェニジル (trihexyphenidyl hydrochloride)、ビペリデン (biperiden)、塩酸ピロヘプチン (piroheptine hydrochloride)、塩酸マザチコール (mazaticol hydrochloride)、塩酸メチキセン (metixene hydrochloride)、プロフェナミン (profenamine)、リルゾール (riluzole)、ゾニサミド (zonisamide)、CEP-1347、サフィナミド (safinamide)、ロチゴチン (rotigotine)、NS-2330、スマニロール (sumanirole)、エチレボドパ (etilevodopa)、モダフィニル (modafinil)、オランザピン (olanzapine)、ビフェプルノクス (bifeprunox)、TCH-346、塩酸サリゾタン (sarizotan hydrochloride)、GDNF、イストラデフィリン (istradefylline)、タランパネル (talampanel)、レテプリニウムカリウム (leteprinin potassium)、GPI-1485、アルチニクリン (altinicline)、スフェラミン (Spheramine)、ACP-103、SLV-308、Sch-63390、E-2007、SR-57667、フィパメゾール (fipamezole)、BIA-3-202、AVE-1625、DAR-0100等であり、より好ましくは、例えば、レボドパ (levodopa、L-ドパ)、レボドパ・ベンセラジド配合剤 (levodopa + benserazide、例えば、レボドパ・ベンセラジド (4:1) 配合剤)、レボドパ・カルビドパ配合剤 (levodopa + carbidopa、例えば、レボドパ・カルビドパ (10:1) 配合剤、レボドパ・カルビドパ (4:1) 配合剤)、エンタカポン・レボドパ・カルビドパ配合剤 (entacapone + levodopa + carbidopa)、メレボドパ (melevodopa)、メレボドパ・カルビドパ配合剤 (melevodopa + carbidopa)、メシル酸ブロモクリプトチン (bromocryptine mesylate)、 α -ジヒドロエルゴクリプトチン (Alpha-dihydroergocryptine)、アポモルフィン (apomorphine)、ブジピン (budipine)、カベルゴリン (cabergoline)、ドロキシドパ (droxidopa)、エンタカポン (entacapone)、リスリド (lisuride)、メシル酸ペルゴリド (pergolide mesylate)、ピリベジル (piribedil)、プラミペキソール (pramipexole)、塩酸プラミペキソール水和物 (pramipexole hydrochloride hydrate)、塩酸ロピニロール (ropinirole hydrochloride)、ロピニロール (ropinirole)、セレギリン (selegiline)、テルグリド (terguride)、トルカポン (tolcapone)、メシル酸ラサギリン (rasagiline mesylate)、タリペキソール (talipexole)、塩

酸アマンタジン (amantadine hydrochloride)、塩酸トリヘキシフェニジル (trihexyphenidyl hydrochloride)、ビペリデン (biperiden)、塩酸ピロヘプチン (piroheptine hydrochloride)、塩酸マザチコール (mazaticol hydrochloride)、塩酸メチキセン (metixene hydrochloride)、プロフェナミン (profenamine) 等である。とりわけ好ましくは、レボドパ (levodopa、L-ドパ)、レボドパ・ベンセラジド配合剤 (levodopa + benserazide、例えば、レボドパ・ベンセラジド (4:1) 配合剤)、レボドパ・カルビドパ配合剤 (levodopa + carbidopa、例えば、レボドパ・カルビドパ (10:1) 配合剤、レボドパ・カルビドパ (4:1) 配合剤)、メシル酸ブロモクリプチン (bromocryptine mesylate)、 α -ジヒドロエルゴクリプチン (Alpha-dihydroergocryptine)、カベルゴリン (cabergoline)、ドロキシドパ (droxidopa)、メシル酸ペルゴリド (pergolide mesylate)、プラミペキソール (pramipexole)、塩酸プラミペキソール水和物 (pramipexole hydrochloride hydrate)、セレギリン (selegiline)、タリペキソール (talipexole)、塩酸アマンタジン (amantadine hydrochloride)、塩酸トリヘキシフェニジル (trihexyphenidyl hydrochloride) 等であり、中でも、レボドパ (levodopa、L-ドパ)、レボドパ・ベンセラジド配合剤 (levodopa + benserazide、例えば、レボドパ・ベンセラジド (4:1) 配合剤)、レボドパ・カルビドパ配合剤 (levodopa + carbidopa、例えば、レボドパ・カルビドパ (10:1) 配合剤、レボドパ・カルビドパ (4:1) 配合剤) 等が好ましい。

- [0024] 本発明において、薬物Cとして用いてもよいその他の薬物としては、例えば、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬 (ドパミン受容体刺激薬)、ドパミン遊離促進薬 (ドパミン分泌促進薬あるいはドパミン放出促進薬)、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬 (DCI)、モノアミン酸化酵素 (MAO-B) 阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害薬、ノルエピネフリン (ノルアドレナリン) 補充薬、GABA_A 受容体調節薬 (例えば、GABA_A 受容体作動薬等)、GABA_B 受容体調節薬、アデノシンA2A受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、神経栄養因子 (例えば、ニューロトロフィン、TGF- β スーパーファミリー、ニューロカインファミリー、増殖因子等)、脳機能賦活薬 (例えば、脳代謝賦活薬、脳循環改善薬等)、Rho-キナーゼ阻害薬および β 受容体遮断薬等のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、

治療および／または症状進展抑制薬、神経変性疾患（例えば、線条体黒質変性症、ハンチントン病、舞踏病－無定位運動症、進行性核上麻痺、びまん性レビー小体病、大脳皮質基底核変性症、アルツハイマー病、老年性痴呆（認知症）、ピック病、前頭側頭葉型痴呆症（認知症）、家族性痴呆症（認知症）、脊髄小脳変性症（例えば、オリブ橋小脳萎縮症、晩発性小脳皮質萎縮症、家族性脊髄小脳失調症（例えば、マッカードジョセフ病等）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、家族性痙攣性対麻痺、フリードライヒ病等）等）治療薬、運動神経病（例えば、筋萎縮性側索硬化症、家族性筋萎縮性側索硬化症等）治療薬、脱髄性疾患（例えば、多発性硬化症、汎発硬化症、急性散在性脳脊髄炎、急性小脳炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）治療薬、脳血管障害（例えば、脳卒中、脳梗塞（例えば、脳血栓、脳塞栓等）、一過性脳虚血発作、再灌流障害、脳出血（例えば、高血圧性脳内出血、クモ膜下出血等）等）治療薬、脳腫瘍（例えば、星状膠細胞腫、脳膿瘍等）治療薬、血液量減少性ショック、外傷性ショック、頭部損傷および／または脳脊髄外傷（例えば、脳挫傷・貫入・せん断・圧迫・裂傷、分娩時外傷、乳児むち打ち揺さぶり症候群等）に伴う神経機能障害の治療薬、感染症に伴う脳脊髄疾患（例えば、髄膜炎、インフルエンザ脳症、クロイツフェルトーヤコブ病、エイズ脳症による痴呆等）の治療薬、毒物（ヒ素、カドミウム、有機水銀、サリン、ソマン、タブン、VXガス等）・放射線等による神経機能障害の治療薬、精神疾患（例えば、神経症、心身症、不安、統合失調症、躁うつ病等）治療薬、てんかん、メージ症候群、ジストニア、ダウン症および／または睡眠障害（例えば、過眠、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群等）の治療薬、糖尿病、糖尿病合併症および／または高脂血症の治療薬、降圧薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、NMDA（N－メチル－D－アスパラギン酸）受容体拮抗薬、AMPA（2－アミノ－3－（メチル－3－ヒドロキシイソオキサゾール－4－イル）プロパン酸）／カイニン酸受容体拮抗薬、ニコチン受容体調節薬、神経型一酸化窒素合成酵素（n－NOS）阻害薬、 β アミロイドタンパクの産生、分泌、蓄積、凝集および／または沈着抑制薬（例えば、 β セクレターゼ阻害剤、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイドタンパク凝集抑制薬、 β アミロイド分解酵素、 β アミロイドワクチン等）、利尿薬（例えば、チアジド系利尿薬、ループ利尿薬、カリウム保持性利尿薬等）、カルシウムチャネル遮断薬（カルシウム拮

抗薬)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、カリウムチャンネル開口薬、 β 受容体遮断薬、抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬、トロンボキサン₂合成酵素阻害薬、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)阻害剤、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗酸化薬、ビタミン類、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制薬、抗サイトカイン薬(例えば、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬等)、性ホルモンまたはその誘導体(例えば、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール等)、副甲状腺ホルモン(例えば、PTH等)、ファクターXa阻害薬、ファクターVIIa阻害薬およびグリセリン製剤等から選ばれる1種または2種以上の薬物またはそれらの配合剤等が挙げられる。

[0025] 本発明において、ドパミン受容体作動薬(ドパミン受容体刺激薬)としては、例えば、レボドパ(levodopa、L-ドパ)製剤、メシル酸ブロモクリプチン(bromocryptine mesylate)、 α -ジヒドロエルゴクリプチン(Alpha-dihydroergocryptine)、リスリド(lisuride)、メシル酸ペルゴリド(pergolide mesylate)、タリペキソール(talipexole)、カベルゴリン(cabergoline)、プラミペキソール(pramipexole)、塩酸プラミペキソール水和物(pramipexole hydrochloride hydrate)、ピリベジル(piribedil)、ロピニロール(ropinirole)、テルグリド(terguride)、ロチゴチン(rotigotine)、AF-14、A-68939、A-77636、SKF-38393、N-0434、PD-118440、NIH-10494、塩酸アマンタジン(amantadine hydrochloride)等が挙げられる。

本発明において、ドパミン遊離促進薬(ドパミン分泌促進薬あるいはドパミン放出促進薬)としては、例えば、塩酸アマンタジン(amantadine hydrochloride)等が挙げられる。

[0026] 本発明において、ドパミン取り込み阻害薬としては、例えば、GBR-12909、GBR-13069、GYKI-52895、NS-2141等が挙げられる。

本発明において、中枢性抗コリン薬としては、例えば、塩酸トリヘキシフェニジル(trihexyphenidyl hydrochloride)、ビペリデン(biperiden)、塩酸ピロヘプチン(piroheptine hydrochloride)、塩酸マザチコール(mazaticol hydrochloride)、塩酸メチキセン(metixene hydrochloride)、プロフェナミン(profenamine)等が挙げられる。

本発明において、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬(DCI)としては、例えば、カルビドパ(carbidopa)、ベンセラジド(benserazide)等が挙げられる。

本発明において、モノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害薬としては、例えば、セレギリン(selegiline)、デプレニル(deprenil)、リルズール(riluzole)、サフラジン(safrazine)、レマセミド(remacemide)、ラザベミド(lazabemide)、メシル酸ラサギリン(rasagiline mesylate)、ゾニサミド(zonisamide)、AGN-1133、LU-53439、MD-280040、モフェギリン(mofegiline)、その他の麦角アルカロイド誘導体等が挙げられる。

[0027] 本発明において、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬としては、例えば、エンタカポン(entacapone)、トルカポン(tolcapone)、CGP-28014等が挙げられる。

本発明において、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)補充薬としては、例えば、ドロキシドパ(droxidopa)等が挙げられる。

本発明において、GABA_A受容体調節薬(例えば、GABA_A受容体作動薬等)としては、例えば、ムシモール(muscimol)、イソグバシン(isoguvacine)、クロメチアゾール、ガボキサドール(4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-3-オール)、ガナキソロン(3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-5 α -プレグナン-20-オン)、フェンガビン(2-[(ブチルイミノ)-(2-クロロフェニル)メチル]-4-クロロフェノール)、3-アミノプロパンスルホン酸、3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサン酸等が挙げられる。

[0028] 本発明において、アデノシンA_{2A}受容体遮断薬としては、例えば、イストラデフィリン(istradefylline)等が挙げられる。

本発明において、アポトーシス阻害薬としては、例えば、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347等が挙げられる。

本発明において、神経分化・再生促進薬としては、例えば、レテプリニウムカリウム(leteprinin potassium)、塩酸キサリプロデン(xaliproden hydrochloride)、SB-216763等が挙げられる。

[0029] 本発明において、神経栄養因子としては、例えば、ニューロトロフィン(例えば、NGF(Nerve Growth Factor:神経成長因子)、BDNF(Brain Derived Neurotrophic Fact

or:脳由来神経栄養因子)、NT-3、NT-4/5、NT-6)、TGF- β スーパーファミリー(例えば、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-8A、BMP-8B、BMP-14(GDF-5)、GDNF、neurturin、artemin、persephin、GDF-1、GDF-8、GDF-15、inhibin α 、inhibin β 、DAF(dauer formation) 7)、ニューロカインファミリー(例えば、毛様体神経栄養因子(CNTF)、インターロイキン-6等)、増殖因子(例えば、IGF-1、b-FGF等)、ABS-205等が挙げられる。

- [0030] 本発明において、脳機能賦活薬(例えば、脳代謝賦活薬、脳循環改善薬等)としては、例えば、ニセルゴリン(nicergoline)、イブジラスト(ibudilast)、アニラセタム(aniracetam)、イフェンプロジル(ifenprodil)、ビンポセチン(vinpocetine)、イデベノン(idebenone)、塩酸メマンチン(memantine hydrochloride)、ホパンテン酸カルシウム、塩酸アマンタジン、塩酸メクロフェノキサート、メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン、塩酸ピリチオキシシン、 γ -アミノ酪酸、塩酸ビフェメラン、マレイン酸リスリド、塩酸インデロキサジン、プロペントフィリン等が挙げられる。

本発明において、Rho-キナーゼ阻害薬としては、例えば、ファスジル(fasudil)等が挙げられる。

- [0031] 本発明において、 β 受容体遮断薬としては、例えば、プロプラノロール(propranolol)、アルプレノロール(alprenolol)、ピンドロール(pindolol)、チモロール(timolol)、カルテオロール(carateolol)、ナドロール(nadolol)、ニプラジロール(nipradilol)、チリソロール(tilisolol)、アテノロール(atenolol)、アセブトロール(acebutolol)、メトプロロール(metprolol)、ビソプロロール(bisoprolol)、ベタキシロール(betaxolol)、ラベタロール(labetalol)、アロチノロール(arotinolol)、アモスラロール(amosulalol)等が挙げられる。

本発明において、ハンチントン病の治療薬としては、例えば、リルゾール(riluzole)、LAX-101、テトラベナジン(tetrabenazine)、オランザピン(olanzapine)、酢酸グラチラマー(glatiramer acetate)等が挙げられる。

- [0032] 本発明において、舞蹈病の治療薬としては、例えば、タルチレリン(taltirelin)、NS-2330、T-2000、タランパネル(talampanel)等が挙げられる。

本発明において、アルツハイマー病の治療薬としては、例えば、 α -ジヒドロエルゴ

クリプチン(Alpha-dihydroergocryptine)、塩酸ドネペジル(donepezil hydrochloride)、フラクシオンF(Fraction F)、ガランタミン(galantamine)、インデロキサジン(indeloxazine)、塩酸メマンチン(memantine hydrochloride)、ニセルゴリン(nicergoline)、ホスファチジルセリン(phosphatidylserine)、酒石酸リバスチグミン(rivastigmine tartrate)、ST-200、タクリン(tacrine)、セレブロライシン(Cerebrolysin)、ヒュペルジンA(huperzine A)、ネフィラセタム(nefiracetam)等が挙げられる。

本発明において、老年性痴呆(認知症)の治療薬としては、例えば、ST-200、酢酸ズクロペンチキソール(zuclopenthixol acetate)、デカン酸ズクロペンチキソール(zuclopenthixol decanoate)、セレブロライシン(Cerebrolysin)、ネフィラセタム(nefiracetam)等が挙げられる。

[0033] 本発明において、筋萎縮性側索硬化症の治療薬としては、例えば、リルゾール(riluzole)、エダラボン(edaravone)、塩酸キサリプロデン(xaliproden hydrochloride)、TCH-346、スーパーオキシドジスムターゼ(superoxide dismutase)、ペントキシフィリン(pentoxifylline)等が挙げられる。

本発明において、多発性硬化症の治療薬としては、例えば、酢酸グラチラマー(glatiramer acetate)、インターフェロン(interferon)、バクロフェン(baclofen)、コルチコトロピン(corticotropin)、ミトキサントロン(mitoxantrone)等が挙げられる。

[0034] 本発明において、脳卒中の治療薬としては、例えば、アルテプラザー(alteplase)、アルガトロバン(argatroban)、シチコリン(citicoline)、硫酸水素クロピドグレル(clopidogrel hydrogen sulfate)、DMP-647、ジピリダモール(dipyridamole)、イデベノン(idebenone)、インドブフェン(indobufen)、モノシアログングリオシドGM1(monosialoganglioside GM1)、ニモジピン(nimodipine)、プロペントフィリン(propentofylline)、トリフルサール(triflusal)、モンテプラザー(montepalate)、アスピリン(aspirin)、ニコチン酸(nicotinic acid)、オザグレルナトリウム(sodium ozagrel)等が挙げられる。

本発明において、脳梗塞の治療薬としては、例えば、シチコリン(citicoline)、エダラボン(edaravone)、イブジラスト(ibudilast)、トリフルサール(triflusal)、シロスタゾール(cilostazol)、ニカラベン(nicaraven)、オザグレルナトリウム(sodium ozagrel)等が挙げられる。

[0035] 本発明において、脳血栓の治療薬としては、例えば、オザグレル(ozagrel)、オザグレルナトリウム(sodium ozagrel)、チクロピジン(ticlopidine)、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、ファスジル(fasudil)、組織プラスミノゲンアクティベーター(t-PA)、アルテプラゼ(alteplase)、合成抗トロンビン薬(例えば、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット等)等が挙げられる。

本発明において、クモ膜下出血の治療薬としては、例えば、モノシアログングリオシドGM1(monosialoganglioside GM1)、メシル酸チリラザド(tirilazad mesylate)、ニカラベン(nicaraven)、オザグレルナトリウム(sodium ozagrel)等が挙げられる。

[0036] 本発明において、髄膜炎の治療薬としては、例えば、ABLC、アムホテリシンB(amphotericin B)、セフォゾプラン(cefazopran)、セフピロム(cefpirome)、フルコナゾール(fluconazole)、ヘモフィラスワクチン(Haemophilus vaccine)、メロペネム(meropenem)、肺炎球菌ワクチン(pneumococcal vaccine)等が挙げられる。

本発明において、クロイツフェルトーヤコブ病の治療薬としては、例えば、ペントサンポリ硫酸ナトリウム(pentosan polysulfate sodium)等が挙げられる。

本発明において、エイズ脳症による痴呆(認知症)の治療薬としては、例えば、レキシパファント(lexipafant)、塩酸メマンチン(memantine hydrochloride)、CPI-1189等が挙げられる。

[0037] 本発明において、神経症の治療薬としては、例えば、TJ-15等が挙げられる。

本発明において、心身症の治療薬としては、例えば、ブロンペリドール(bromperidol)、フルトプラゼパム(flutoprazepam)、オランザピン(olanzapine)、スルトプリド(sultopride)、バルプロ酸ナトリウム(valproate semisodium)、ジプラシドン(ziprasidone)、ズクロペンチキソール(zuclopenthixol)、酢酸ズクロペンチキソール(zuclopenthixol acetate)、デカン酸ズクロペンチキソール(zuclopenthixol decanoate)、フマル酸ケチアピン(quetiapine fumarate)、リスペリドン(risperidone)、マレイン酸プロクロルペラジン(prochlorperazine maleate)、アリピプラゾール(aripiprazole)等が挙げられる。

[0038] 本発明において、不安の治療薬(抗不安薬)としては、例えば、フルトプラゼパム(flutoprazepam)、ジアゼパム(diazepam)、ロラゼパム lorazepam)、ブロマゼパム(bromazepam)、プラゼパム(prazepam)、クロチアゼパム(clotiazepam)、オキサゼパム(oxazepam)

epam)、フルジアゼパム(fludiazepam)、メダゼパム(medazepam)、クロルジアゼポキシド(chlordiazepoxide)、アルプラゾラム(alprazolam)、エチゾラム(etizolam)、フルタゾラム(fulutazolam)、メキサゾラム(mexazolam)、クロキサゾラム(cloxazolam)、オキサゾラム(oxazolam)、クロラゼパ酸二カリウム(dipotassium clorazepate)、ロフラゼパ酸エチル(ethyl loflazepate)、クエン酸タンドスピロン(tandospiron citrate)等が挙げられる。

[0039] 本発明において、統合失調症の治療薬としては、例えば、アミスルプリド(amisulpride)、アリピプラゾール(aripiprazole)、クロザピン(clozapine)、ネモナプリド(nemonapride)、オランザピン(olanzapine)、ペロスピロン(perospirone)、フマル酸ケチアピン(quetiapine fumarate)、リスペリドン(risperidone)、タリペキソール(talipexole)、ジプラシドン(ziprasidone)、ゾテピン(zotepine)、ズクロペンチキソール(zuclopenthixol)、酢酸ズクロペンチキソール(zuclopenthixol acetate)、デカン酸ズクロペンチキソール(zuclopenthixol decanoate)、セルチンドール(sertindole)等が挙げられる。

本発明において、躁病の治療薬としては、例えば、オランザピン(olanzapine)、バルプロ酸ナトリウム(valproate semisodium)、フマル酸ケチアピン(quetiapine fumarate)、リスペリドン(risperidone)、アリピプラゾール(aripiprazole)、ジプラシドン(ziprasidone)、リチウム(lithium)等が挙げられる。

[0040] 本発明において、うつ病の治療薬(抗うつ薬)としては、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、トリアゾロピリジン系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等が挙げられ、具体的には、例えば、シュウ酸エスシタロプラム(escitalopram oxalate)、アルプラゾラム(alprazolam)、アミスルプリド(amisulpride)、アモキサピン(amoxapine)、ブプロピオン(bupropion)、カルバマゼピン(carbamazepine)、臭素酸シタロプラム(citalopram hydrobromide)、ジヒドロエルゴクリプチン(dihydroergocryptine)、フルオキセチン(fluxetine)、フルボキサミン(flvoxamine)、リチウム(lithium)、ミアンセリン(mianserin)、ミルナシプラン(milnacipran)、ミナプリン(minaprine)、ミルタザピン(mirtazapine)、モクロベミド(moclobemide)、塩酸ネファゾドン(nefazodone hydrochloride)、パロキセチン(paroxetine)、ピルリンドール(pirlindole)、レボキセチン(reboxetine)、ST-200、セルトラリン(sertrali

ne)、チアネプチン(tianeptine)、トラゾドン(trazodone)、ベンラファキシン(venlafaxine)、フルオキセチン+オランザピン(fluoxetine + olanzapine)、オランザピン(olanzapine)、ラモトリジン(lamotrigine)、ビルコート(Virucort)、塩酸デュロキセチン(duloxetine hydrochloride)、セレギリン(selegiline)、ゲピロン-ER(gepirone-ER)、塩酸イミプラミン(imipramine hydrochloride)、アミトリプチリン(amitriptyline)、トリミプラミン(trimipramine)、クロミプラミン(clomipramine)、ノルトリプチリン(nortriptyline)、ロフェプラミン(lofepramine)、マプロチリン(maprotiline)、セチプチリン(setiptiline)、ドスレピン(dosulepin)、ノミフェンシン(nomifensine)、アゴメラチン(agomelatine)、ネタミフチド(netamifide)、マレイン酸アセナピン(asenapine maleate)、SR-58611、LAX-101、DVS-233、ミフェプリストン(mifepristone)、ODS-II、フマル酸ケチアピン(quetiapine fumarate)、レベチラセタム(levetiracetam)、プラミペキソール(pramipexole)、トピラメート(topiramate)、ヴィラゾドン(vilazodone)、エノール-3-IPA(Enol-3-IPA)、OPC-14523、カラベルサート(carabersat)、エプリバンセリン(eplivanserin)、サレデュータント(saredutant)、YKP10A、AR-A2、DOV-216303、トリアセチルウリジン(triacetyluridine)、(R)-シブトラミン((R)-sibutramine)、R-673、Org-34517、GW-597599、GW-353162、リカルバゼピン(licarbazepine)、SLV-308、SPD-421、イソバレラミド(isovaleramide)、Org-24448、ネボスチネル(nebostinel)、SA-4503、LX-105、SNEC-2、NBI-34041、SSR-149415、SSR-146977、DOV-21947、R-1204、PRX-00023、Lu-AA-21004、GSK-679769、GSK-823296等が挙げられ、好ましくは、例えば、シュウ酸エスシタロプラム(escitalopram oxalate)、アルプラゾラム(alprazolam)、アミスルプリド(amisulpride)、アモキサピン(amoxapine)、ブプロピオン(bupropion)、カルバマゼピン(carbamazepine)、臭素酸シタロプラム(citalopram hydrobromide)、ジヒドロエルゴクリプチン(dihydroergocryptine)、フルオキセチン(fluoxetine)、フルボキサミン(flvoxamine)、リチウム(lithium)、ミアンセリン(mianserin)、ミルナシプラン(milnacipran)、ミナプリン(minaprine)、ミルタザピン(mirtazapine)、モクロベミド(moclobemide)、塩酸ネファゾドン(nefazodone hydrochloride)、パロキセチン(paroxetine)、ピルリンドール(pirlindole)、レボキセチン(reboxetine)、ST-200、セルトラリン(sertraline)、チアネプチン(tianeptine)、トラゾドン(trazodone)、ベンラファキシン(venlafaxine)、フルオキセチン+オランザピン

(fluoxetine + olanzapine)、オランザピン(olanzapine)、ラモトリジン(lamotrigine)、ビルコート(Virucort)、塩酸デュロキシセチン(duloxetine hydrochloride)、セレギリン(selegiline)、ゲピロン-ER(gepirone-ER)、塩酸イミプラミン(imipramine hydrochloride)、アミトリプチリン(amitriptyline)、トリミプラミン(trimipramine)、クロミプラミン(clomipramine)、ノルトリプチリン(nortriptyline)、ロフェプラミン(lofepramine)、マプロチリン(maprotiline)、セチプチリン(setiptiline)、ドスレピン(dosulepin)、ノミフェンシン(nomifensine)等である。

- [0041] 本発明において、てんかんの治療薬(抗てんかん薬)としては、例えば、カルバマゼピン(carbamazepine)、抱水クロラル(chloral hydrate)、クロナゼパム(clonazepam)、ジアゼパム(diazepam)、フェルバメート(felbamate)、フォスフェニトイン(fosphenytoin)、ガバペンチン(gabapentin)、ラモトリジン(lamotrigine)、レベチラセタム(levetiracetam)、ロラゼパム(lorazepam)、オキシカルバゼピン(oxcarbazepine)、フェノバルビトンナトリウム(phenobarbitone Na)、チアガビン(tiagabine)、トピラメート(topiramate)、バルプロ酸ナトリウム(valproate semisodium)、バルプロ酸ナトリウム(valproate sodium)、ビガバトリン(vigabatrin)、ゾニサミド(zonisamide)、プレガバリン(pregabalin)、フェノバルビタール(phenobarbital)、プリミドン(primidone)、フェニトイン(phenytoin)、エトスクシミド(ethosuximide)、ルフィナミド(rufinamide)、ハーコセリド(harkoseride)、BIA-2-093、サフィナミド(safinamide)、SPD-421、タランパネル(talampanel)、NS-1209、レチガビン(retigabine)、カラベルサート(carabersat)、バルロセミド(valroceamide)、YKP-509、E-2007、AMP-397、UCB-34714、T-2000、イソバレラミド(isovaleramide)、Co-102862、GT-1061、ICA-69673、UCB-44212、メホバルビタール、メタルビタール、エトトイン、トリメタジオン、アセチルフェネチライド、アセタゾラミド等が挙げられ、好ましくは、例えば、カルバマゼピン(carbamazepine)、抱水クロラル(chloral hydrate)、クロナゼパム(clonazepam)、ジアゼパム(diazepam)、フェルバメート(felbamate)、フォスフェニトイン(fosphenytoin)、ガバペンチン(gabapentin)、ラモトリジン(lamotrigine)、レベチラセタム(levetiracetam)、ロラゼパム(lorazepam)、オキシカルバゼピン(oxcarbazepine)、フェノバルビトンナトリウム(phenobarbitone Na)、チアガビン(tiagabine)、トピラメート(topiramate)、バルプロ酸ナトリウム(valproate semisodium)、バルプロ

酸ナトリウム(valproate sodium)、ビガバトリン(vigabatrin)、ゾニサミド(zonisamide)、プレガバリン(pregabalin)、フェノバルビタール(phenobarbital)、プリミドン(primidone)、フェニトイン(phenytoin)、エトスクシミド(ethosuximide)、ルフィナミド(rufinamide)、ハーコセリド(harkoseride)、BIA-2-093、サフィナミド(safinamide)、SPD-421、タランパネル(talampanel)、NS-1209、レチガビン(retigabine)、カラベルサート(carabersat)、バルロセミド(valroceamide)、YKP-509、E-2007、AMP-397、UCB-34714等であり、より好ましくは、例えば、カルバマゼピン(carbamazepine)、抱水クロラール(chloral hydrate)、クロナゼパム(clonazepam)、ジアゼパム(diazepam)、フェルバメート(felbamate)、フォスフェニトイン(fosphenytoin)、ガバペンチン(gabapentin)、ラモトリジン(lamotrigine)、レベチラセタム(levetiracetam)、ロラゼパム(lorazepam)、オキシカルバゼピン(oxcarbazepine)、フェノバルビトンナトリウム(phenobarbitone Na)、チアガビン(tiagabine)、トピラメート(topiramate)、バルプロ酸ナトリウム(valproate semisodium)、バルプロ酸ナトリウム(valproate sodium)、ビガバトリン(vigabatrin)、ゾニサミド(zonisamide)、プレガバリン(pregabalin)、フェノバルビタール(phenobarbital)、プリミドン(primidone)、フェニトイン(phenytoin)、エトスクシミド(ethosuximide)等である。

本発明において、ジストニアの治療薬としては、例えば、AN-072、ボツリヌストキシン(botulinum toxin)等が挙げられる。

- [0042] 本発明において、糖尿病の治療薬としては、例えば、速攻型、混合型、中間型および／または持続型インスリン製剤(例えば、大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤等)、スルホニルウレア薬(例えば、トルブタミド(tolbutamide)、クロルプロパミド(chlorpropamide)、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリクラジド(gliclazide)、グリメピリド(glimepiride)、トラザミド(tolazamide)、アセトヘキサミド(acetohexamide)、グリクロピラミド(gliclopiramide)等)、ビグアナイド薬(例えば、フェンホルミン(phenformine)、塩酸ブホルミン(buformin hydrochloride)、塩酸メトホルミン(metformin hydrochloride)等)、 α -グルコシダーゼ阻害薬(例えば、アカルボース(acarbose)、ボグリボース(voglibose)等)、インスリン分泌促進薬(例えば、ナテグリニド(nateglinide)等)、インスリン抵抗性改善薬(例えば、トログリタゾン(troglitazone)、塩酸ピオグリタゾン(pioglitazone hydroch

loride)等)、GLP-1受容体アゴニスト、アミリンアゴニスト、ホスホチロシンホスファターゼ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、 β 3アドレナリン受容体アゴニスト、糖新生阻害薬、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害薬等が挙げられる。

[0043] 本発明において、糖尿病合併症の治療薬としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬(例えば、エパルレストアット(epalrestat)、SNK-860、CT-112等)、神経栄養因子(例えば、NGF(Nerve Growth Factor:神経成長因子)、NT-3、BDNF(Brain Derived Neurotrophic Factor:脳由来神経栄養因子)等)、神経再生促進薬、PKC阻害薬、AGE阻害薬、活性酸素消去薬、塩酸デュロキセチン等が挙げられる。

[0044] 本発明において、高脂血症の治療薬としては、例えば、スタチン系HMG-CoA還元酵素阻害薬(例えば、プラバスタチンナトリウム(pravastatin sodium)、アトロバスタチンカルシウム(atorvastatin calcium)、シンバスタチン(simvastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、ロスバスタチン(rosuvastatin)、セリバスタチン(cerivastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)等)、フィブラート系トリグリセリド低下作用薬(例えば、クロフィブラート(clofibrate)、ベザフィブラート(bezafibrate)、フェノフィブラート、シンフィブラート(simfibrate)、クリノフィブラート(clinofibrate)等)、スクワレン合成酵素阻害薬、コレステラミン(cholestyramin)、ニコチン酸(nicotinic acid)、プロブコール(probucol)等が挙げられる。

[0045] 本発明において、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬としては、例えば、塩酸ドネペジル(donepezil hydrochloride)、酒石酸リバスチグミン(rivastigmine tartrate)、ガラントアミン(galantamine)、ザナペジル(TAK-147)等が挙げられる。

本発明において、NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体拮抗薬としては、例えば、(+)-(1S, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-1-イル)-1-プロパノール、(1S, 2S)-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-1-プロパノール等が挙げられる。

[0046] 本発明において、AMPA(2-アミノ-3-(メチル-3-ヒドロキシイソオキサゾール-4-イル)プロパン酸)/カイニン酸受容体拮抗薬としては、例えば、6-シアノ-7-ニトロキノキサリン-2, 3-ジオン(CNQX)、6-ニトロ-7-スルファモイルベ

ンゾ[f]キノキサリン-2, 3-ジオン(NBQX)、6, 7-ジニトロキノキサリン-2, 3-ジオン(DNQX)等が挙げられる。

本発明において、 β アミロイドタンパクの産生、分泌、蓄積、凝集および／または沈着抑制薬としては、例えば、 β セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ阻害作用薬、 β アミロイドタンパク凝集抑制薬、 β アミロイド分解酵素、 β アミロイドワクチン等が挙げられる。

[0047] 本発明において、利尿薬としては、例えば、チアジド系利尿薬(例えば、クロロチアジド(chlorothiazide)、ベンズチアジド(benzthiazide)、ヒドロクロロチアジド(hydrochlorothiazide)、ヒドロフルメチアジド(hydroflumethiazide)、トリクロルメチアジド(trichlormethiazide)、シクロチアジド(cyclothiazide)、メチクロチアジド(methyclothiazide)、ポリチアジド(polythiazide)、キネタゾン(quinethazone)、メトラゾン(metolazone)等)、ループ利尿薬(例えば、フロセミド(furosemide)、ブメタニド(bumetanide)、ピレタニド(piretanide)、エタクリン酸(ethacrynic acid)等)、カリウム保持性利尿薬(例えば、スピロノラクトン(spironolactone)、カンレノ酸カリウム(potassium canrenoate)、アミロライド(amiloride)、トリアムテレン(triamterene)等)、キサンチン誘導体(例えば、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、アセタゾラミド(acetazolamide)等が挙げられる。

[0048] 本発明において、カルシウムチャネル遮断薬(カルシウム拮抗薬)としては、例えば、ニフェジピン(nifedipine)、ニカルジピン(nicardipine)、ニトレンジピン(nitrendipine)、ニルバジピン(nilvadipine)、ニソルジピン(nisoldipine)、マニジピン(manidipine)、ベニジピン(benidipine)、バルニジピン(barnidipine)、エホニジピン(efonidipine)、アムロジピン(amlodipine)、ジルチアゼム(diltiazem)、ベラパミル(verapamil)、塩酸クロニジン(clonidine hydrochloride)等が挙げられる。

[0049] 本発明において、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬としては、例えば、カプトプリル(captopril)、アラセプリル(alacepril)、リシノプリル(lisinopril)、エナラプリル(enalapril)、デラプリル(delapril)、シラザプリル(cilazapril)、イミダプリル(imidapril)、ペリンドプリル(perindopril)、テモカプリル(temocapril)、トランドラプリル(trandolapril)等が挙げられる。

本発明において、アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、例えば、カンデサルタンシレキセチル(candesartan cilexetil)、ロサルタン(losartan)、バルサルタン(valsartan)等が挙げられる。

[0050] 本発明において、ナトリウムチャネル遮断薬としては、例えば、アジマリン(ajmaline)、塩酸プロカインアミド(procainamide hydrochloride)、リルゾール(riluzole)等が挙げられる。

本発明において、カリウムチャネル開口薬としては、例えば、ジアゾキシド、フルピルチン、ピナシジル、レブクロマカリム、リルマカリム、クロマカリム、PCO-400、SKP-450等が挙げられる。

本発明において、抗血小板薬としては、例えば、アスピリン(aspirin)、イコサペンタエン酸エチル(ethyl icosapentaenoate)、オザグレルナトリウム(sodium ozagrel)、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、アルプロスタジル(alprostadil)、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、ジピリダモール(dipyridamole)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)等が挙げられる。

[0051] 本発明において、抗凝固薬としては、例えば、ワルファリン(例えば、ワルファリンカリウム(warfarin potassium)等)、ヘパリン(例えば、ヘパリンナトリウム(heparin sodium)、ヘパリンカルシウム(heparin calcium)等)、抗トロンビン薬(例えば、アンチトロンビンIII(antithrombin III)、アルガトロバン(argatroban)、ヒルジン(hirudin)等)等が挙げられる。

本発明において、血栓溶解薬としては、例えば、ウロキナーゼ(urokinase)、ナサルプラーゼ(nasaruplase、プロウロキナーゼ(prourokinase)等)、組織プラスミノゲンアクティベーター(t-PA)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、ストレプトキナーゼ(streptokinase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)等が挙げられる。

[0052] 本発明において、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2阻害薬としては、例えば、セレコキシブ(celecoxib)、ロフェコキシブ(rofecoxib)等が挙げられる。

本発明において、非ステロイド性抗炎症薬としては、例えば、アスピリン(aspirin)、メフェナム酸(mefenamic acid)、ジクロフェナク(diclofenac)、フェンブフェン(fenbufen)

、インドメタシン(indometacin)、イブプロフェン(ibuprofen)、ケトプロフェン(ketoprofen)、ナプロキセン(naproxen)、フェニルブタゾン(phenylbutazone)、ピロキシカム(piroxicam)、テノキシカム(tenoxicam)、メロキシカム、セレコキシブ(celecoxib)、ロフェコキシブ(rofecoxib)等が挙げられる。

- [0053] 本発明において、ステロイド薬としては、例えば、プレドニゾロン(prednisolone)、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)、トリアムシノロン(triamcinolone)、パラメタゾン(paramethasone)、デキサメタゾン(dexamethasone)、ベタメタゾン(betamethasone)、コルチゾン(cortisone)、ヒドロコルチゾン(hydrocortisone)、ヘキセストール、酢酸コルチゾン等が挙げられる。

本発明において、抗酸化薬としては、例えば、リノレン酸(linolenic acid)、イコサペンタエン酸(icosapentaenoic acid)、ドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid)、アスコルビン酸(ascorbic acid)、酢酸トコフェロール(tocopherol acetate)、エダラボン等が挙げられる。

本発明において、ビタミン類としては、例えば、アスコルビン酸(ascorbic acid)、酢酸トコフェロール(tocopherol acetate)、メコバラミン(mecobalamin)等が挙げられる。

- [0054] 本発明において、免疫抑制薬としては、例えば、アザチオプリン(商品名:イムラン、アザニン)、ミゾリビン(商品名:プレディニン)、メトレキサート(商品名:メトレキセート、リウマトレックス)、ミコフェノール酸モフェチル(商品名:セルセプト)、シクロホスファミド(商品名:エンドキサンP)、シクロスポリンA(商品名:ネオーラル、サンディミュン)、FTY-720、タクロリムス水和物(FK506、商品名:プロGRAF、プロトピック)、シロリムス(ラパマイシン)、エベロリムス(商品名:サーティカン)、プレドニゾロン(商品名:プレドニン)、メチルプレドニゾロン(商品名:メドロール)、オルソクロンOKT3(商品名:モロナブCD3)、抗ヒトリンパ球グロブリン(ALG、商品名:アールブリン)、デオキシスパーガリン(DSG、塩酸グスペリムス、商品名:スパニジン)等が挙げられる。

- [0055] 本発明において、グリセリン製剤としては、例えば、グリセオール等が挙げられる。

本発明の医薬は、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群を予防、治療および／または症状進展抑制するために、前記「パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬」(薬物B)や、所望

によってさらに組み合わせるその他の薬物(薬物C)等に加え、前記「(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ」(薬物A)を組み合わせることに特徴を有する医薬である。薬物Aを組み合わせることによって、従来用いられていた医薬(すなわち、薬物Bを含む医薬や、さらに薬物Cを組み合わせた医薬)に比べ、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制効果を補完および／または増強したり、薬物(薬物Bや薬物C)の投与量・副作用を軽減したり、もしくは薬物(薬物Bや薬物C)に対する耐性の発現を防止したりするといった有用な効果(特に、投与量低減、副作用改善、治療効果増強等、好ましくは、投与量低減、副作用改善等)を得ることができる。なお、本発明においては、薬物A、すなわち(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと組み合わせる薬物は、その全てを総じて「併用薬」と称する場合がある。すなわち、該「併用薬」は、例えば、薬物Bとして具体的に列記した前記の薬物であってもよいし、また、薬物Cとして列記した前記の薬物であってもよい。併用薬として好ましくは、薬物Bとして具体的に列記した前記の薬物等が用いられる。

- [0056] このように、薬物Aを組み合わせせて投与することで、薬物Aを組み合わせない状態(すなわち、併用薬単独投与時)で得られる薬効を維持したまま(あるいは薬効をさらに高めつつ)、併用薬の投与量を低減させることができる。このような場合、薬物Aは、併用薬(好ましくは薬物B)の投与量低減用医薬(もしくは、併用薬の投与量を低減する剤)ということができる。同様に、薬物Aを組み合わせせて投与することで、薬物Aを組み合わせない状態(すなわち、併用薬単独投与時)に見られていた副作用を軽減、あるいは解消することができる。このような場合、薬物Aは、併用薬(好ましくは薬物B)の副作用改善用医薬(もしくは、併用薬の副作用を改善する剤)ということができる。また同様に、薬物Aを組み合わせせて投与することで、薬物Aを組み合わせない状態(すなわち、併用薬単独投与時)に見られていた治療効果を増強することができる。このような場合、薬物Aは、併用薬(好ましくは薬物B)の治療効果増強用医薬(もしくは、併用薬の治療効果を増強する剤)ということができる。薬物Aを組み合わせることによってこれらの効果(すなわち、投与量が低減される、副作用が改善される、もしくは

治療効果が増強される等の効果)を得るための併用薬は一種であってもよいし、また二種以上であってもよい。薬物Aを組み合わせることでこのような作用を有する本発明の医薬が得られた場合、薬物Aと併用薬の組み合わせはそれぞれ、「併用薬の投与量低減剤」、「併用薬の副作用改善剤」、「併用薬の治療効果増強剤」ということができる。

[0057] 本発明において、前記「併用薬の投与量低減用医薬」によって得られる効果として好ましくは、併用薬の投与量を併用薬単独投与時(薬物Aを組み合わせない場合)の投与量の2分の1($1/2$ と表記する場合もある。) $\sim$ 10分の1($1/10$ と表記する場合もある。)以下に、より好ましくは5分の1($1/5$ と表記する場合もある。) $\sim$ 10分の1以下に、最も好ましくは10分の1以下に低減するものである。「併用薬の投与量低減用医薬」によって、併用薬の投与量が下がるので、併用薬に由来する副作用の回避等の好ましい効果が期待できる。また、併用薬単独投与時にはその副作用のために併用薬の投与量を増量することができず、望ましい治療効果を得ることができなかったような症例に対しても、かかる効果を得た本発明の医薬は安全に投与することができ、その治療効果を補うことができる。

[0058] 本発明において、「併用薬の副作用改善用医薬」が改善しうる副作用として、代表的なものには以下のものが挙げられる。例えば、パーキンソン病の治療においては、レボドパ製剤を投与することによって、不随意運動(ジスキネジア)、すくみ現象(フリージング)、精神症状(例えば、興奮、不眠、幻覚、妄想、躁うつ状態等)、消化器症状(例えば、悪心、嘔吐等)、薬効不安定といった副作用の他、ウェアリングオフ現象、オンーオフ現象、ディレイドオン現象、ノーオン現象、アップアンドダウン(up and down)現象等の副作用が生じることが知られているが、該レボドパ製剤と組み合わせて、前記「(2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ」を投与することにより、レボドパ製剤の投与に起因するこれらの副作用を改善することが可能となる。

[0059] 本発明において、ウェアリングオフ(wearing off)現象とは、例えば、パーキンソン病の治療において、薬物(例えば、レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤等)を長期間投与し続けると、薬効の持続時間が短縮したり、あるいは初回投与時に比べ

て薬効が減弱し、薬物の投与間隔を次第に短くしなければ発作が起きようになる現象等をいう。ウェアリングオフ現象が起こると、結果として薬物の投与回数が増加する。

本発明において、「併用薬の副作用改善用医薬」は、ウェアリングオフ現象を改善することもできる。ここで「改善する」とは、一度ウェアリングオフ現象が認められた後に薬効の持続時間が再び復帰することや、初回投与時の薬効まで回復する等だけでなく、予想されたウェアリングオフ現象が一度も認められない場合をも包含する。

[0060] 本発明において、オンーオフ (on-off) 現象 (オンアンドオフ現象と称することもある。) とは、例えば、パーキンソン病の治療において、レボドパ製剤の服薬一定期間後、急激かつ不規則に症状が改善 (オン) したり、増悪 (オフ) したりする現象をいい、一日に何回も繰り返すこともある。若年発症者、レボドパ製剤長期服用者あるいはレボドパ製剤の投与量の多い患者によく見られ、オン時にジスキネジアを伴うことが多い。

本発明において、「併用薬の副作用改善用医薬」は、オンーオフ現象を改善することもできる。ここで「改善する」とは、一度オンーオフ現象が認められながらもその後該現象の起きる回数が減少したりあるいは起きなくなったりすることだけでなく、予想されたオンーオフ現象が一度も認められない場合も包含する。

本発明において、ディレイドオン (delayed on) 現象とは、例えば、パーキンソン病の治療において、レボドパ製剤を投与してから効果が発現するまでに時間を要する現象を指す。

[0061] 本発明において、「併用薬の副作用改善用医薬」は、ディレイドオン現象を改善することもできる。ここで「改善する」とは、一度ディレイドオン現象が認められながらもその後該現象の起きる回数が減少したりあるいは起きなくなったりすることだけでなく、予想されたディレイドオン現象が一度も認められない場合も包含する。

本発明において、ノーオン (no on) 現象とは、例えば、パーキンソン病の治療において、レボドパ製剤を投与しても、治療効果が全く認められない現象を指す。

本発明において、「併用薬の副作用改善用医薬」は、ノーオン現象を改善することもできる。ここで「改善する」とは、一度ノーオン現象が認められながらもその後該現象の起きる回数が減少したりあるいは起きなくなったりすることだけでなく、予想されたノ

一オン現象が一度も認められない場合も包含する。

- [0062] 本発明において、アップアンドダウン(up and down)現象とは、例えば、パーキンソン病において、症状の改善と増悪に日内変動が認められる状態をいう。

本発明において、「併用薬の副作用改善用医薬」は、アップアンドダウン現象を改善することもできる。ここで「改善する」とは、一度アップアンドダウン現象が認められながらもその後該現象の起きる回数が減少したりあるいは起きなくなったりすることだけでなく、予想されたアップアンドダウン現象が一度も認められない場合も包含する。

- [0063] 本発明において、「併用薬」として好ましくは、例えば、薬物Bとして具体的に列記した前記の薬物や、薬物Cとして列記した以下の薬物、すなわち、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬(ドパミン受容体刺激薬)、ドパミン遊離促進薬(ドパミン分泌促進薬あるいはドパミン放出促進薬)、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬(DCI)、モノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)補充薬、GABA_A受容体調節薬(例えば、GABA_A受容体作動薬等)、GABA_B受容体調節薬、アデノシンA_{2A}受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、神経栄養因子(例えば、ニューロトロフィン、TGF- β スーパーファミリー、ニューロカインファミリー、増殖因子等)、脳機能賦活薬(例えば、脳代謝賦活薬、脳循環改善薬等)、Rho-キナーゼ阻害薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬等のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬、神経変性疾患治療薬、運動神経病治療薬、脱髄性疾患治療薬、脳血管障害治療薬、脳腫瘍治療薬、脳脊髄外傷に伴う神経機能障害の治療薬、感染症に伴う脳脊髄疾患の治療薬、精神疾患治療薬、てんかん治療薬、ジストニア治療薬、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、NMDA受容体拮抗薬、AMPA／カニン酸受容体拮抗薬、利尿薬、カルシウムチャンネル遮断薬(カルシウム拮抗薬)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、カリウムチャンネル開口薬、 β 受容体遮断薬、抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗酸化薬およびビタミン類か

ら選ばれる1種または2種以上の薬物またはそれらの配合剤等が挙げられる。

- [0064] 本発明において、「併用薬」としてより好ましくは、例えば、薬物Bとして具体的に列記した前記の薬物や、薬物Cとして列記した、例えば、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬(ドパミン受容体刺激薬)、ドパミン遊離促進薬(ドパミン分泌促進薬あるいはドパミン放出促進薬)、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬(DCI)、モノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)補充薬等のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬から選ばれる1種または2種以上の薬物またはそれらの配合剤等が挙げられる。

本発明において、「併用薬」としてとりわけ好ましくは、例えば、レボドパ製剤および／または芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬(DCI)またはそれらの配合剤(すなわち、レボドパ・DCI配合剤)等が挙げられる。

- [0065] 本発明において、レボドパ・DCI配合剤としては、例えば、レボドパ・ベンセラジド配合剤(levodopa + benserazide、例えば、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤)、レボドパ・カルビドパ配合剤(levodopa + carbidopa、例えば、レボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤、レボドパ・カルビドパ(4:1)配合剤)等が挙げられる。

もちろん、以上の「併用薬」は例示であって、これらに限定されるものではない。また、「併用薬」には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。さらにこれらの薬物は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

- [0066] [医薬品への適用]

本発明の医薬は、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制を目的として哺乳動物(ヒトおよびヒト以外の動物(例えば、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等))等に投与される。その投与方法は有効量の薬物を生体内に投与できる方法であればどのようなものであってもよいが、経口投与や静脈内投与のような全身投与が好ましく、とりわけ経口投与が好ましい。なお、本発明において、「予防」とは疾患の成立そのものを予防

することを、「治療」とは病態を治癒の方向へ導くことを、「症状進展抑制」とは症状の進展・悪化を抑制し病態の進行をとどめることを意味し、また、パーキンソン症候群とは、パーキンソン病のみならず、パーキンソン病とは異なる病因を有しながらも、臨床的にパーキンソン病に特徴的な錐体外路系異常の症状(例えば、振戦、無動、筋固縮、姿勢保持障害等)を呈する全ての疾患を包含する。パーキンソン症候群は、通常の特発性パーキンソン病、神経変性疾患(例えば、線条体黒質変性症、ハンチントン病、舞踏病—無定位運動症、進行性核上麻痺、びまん性レビー小体病、大脳皮質基底核変性症、アルツハイマー病、老年性痴呆(認知症)、ピック病、前頭側頭葉型痴呆症(認知症)、家族性痴呆症(認知症)、脊髄小脳変性症、グアム島パーキンソン痴呆複合等)に伴うパーキンソニズムおよび特定の原因によって生じる二次性パーキンソニズムに分けられ、二次性パーキンソニズムはその原因によってさらに(i)多発性脳梗塞・脳腫瘍等の脳血管障害による脳血管性パーキンソニズム、(ii)ウイルス性脳炎後パーキンソニズム、(iii)ドパミン拮抗薬等の抗精神病薬等による薬剤性パーキンソニズム、(iv)一酸化炭素、マンガ中毒等による中毒性パーキンソニズム、(v)無酸素脳症の後遺症や副甲状腺機能低下による代謝性パーキンソニズム、(vi)慢性硬膜下血腫やボクサー痴呆等の外傷性パーキンソニズム等に分類される。

[0067] 前記したように、本発明の医薬においては、前記「(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ」と、前記「パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬」(あるいは所望によってさらにその他の薬物)は、任意の順で逐次に、または同時に生体内に投与される。任意の順で逐次に投与される場合は、これらの薬物を別々に含む医薬組成物が用いられる。同時に生体内に投与される場合は、これらの薬物を別々に含む医薬組成物を用いるか、または同一医薬組成物中にこれらの薬物を含むものが用いられる。以下、本発明で用いられる、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有する経口投与用医薬組成物、すなわち、「(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有し、経口投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬組

成物」(以下、「本発明の医薬組成物」と略記する場合がある。))について詳述する。

[0068] 本発明の医薬組成物は、経口投与に適した剤形、例えば、経口投与のための内服用固形剤や内服用液剤等として投与される。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、薬物はそのままか、または賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、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フタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0069] 経口投与のためのソフトカプセル剤(以下、「本発明のカプセル剤」と略記することがある。)は、公知のソフトカプセル剤の製造方法に準じて製造することができる。具体的には、薬物と皮膜用溶液とを、例えば、打ち抜き法(例えば、ロータリーダイ法等)もしくは滴下法(例えば、シームレスカプセル法等)等の公知のカプセル充填法に付し、さらに得られたカプセルを乾燥することによって製造することができる。本発明のカプセル剤は、シームレスソフトカプセル剤であってもよく、また、継ぎ目のあるソフトカプセル剤であってもよい。シームレスカプセル剤の製造方法は、公知の文献、例えば、バイオサイエンスとインダストリー、58巻、7号、31～34頁(2000年刊)に詳細に記載されている。この基本的なシームレスカプセル剤の製造方法は既に工業的に使用されている方法であるため、大量生産は容易である。

[0070] 本発明のカプセル剤は、一般的なソフトカプセル剤と同様に、内容液とカプセル皮膜によって構成される。カプセル皮膜は、カプセル基剤と呼ばれるカプセル皮膜の主体となる物質(蛋白質(ゼラチン、コラーゲン等)、多糖類(デンプン、アミロース、ポリガラクトuron酸、寒天、カラギナン、アラビアガム、ジェランガム、キサンタンガム、ペク

チン、アルギン酸等)、生分解性プラスチック(ポリ乳酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリグルタミン酸等)、硬化油脂(バター、マーガリン、ショートニング、カカオバター等の中鎖脂肪酸のトリグリセリドやジグリセリド等)等と、可塑剤(グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール等の糖、糖アルコール、多価アルコール等)とを必須成分とし、所望によって、香料(ハッカ油、桂皮油、ストロベリーその他の果実エッセンスやフレーバー等)、防腐剤(パラヒドロキシ安息酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル等)、色素(黄色4号、黄色5号、赤色3号、青色1号、銅クロロフィン等)、不透明化剤(二酸化チタン、ベンガラ等)、溶解度調節剤(セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのアルカリ金属塩、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートのアルカリ金属塩、アルギン酸アルカリ塩、ポリアクリル酸アルカリ金属塩、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カゼイン、コラーゲン、寒天末、ポリビニールアルコール、ペクチン等)等を含んでもよい。

- [0071] 本発明のカプセル剤において、カプセル皮膜は、ゼラチンを基剤とするものが好ましい。特に、ゼラチンを基剤とし、可塑剤としてグリセリンを含むものが好ましい。また可塑剤として、さらにソルビトールを含んでもよい。

カプセル皮膜は、皮膜用溶液を用いて製造することができる。皮膜用溶液は、前記した皮膜用の成分を含有し、かつ熔融状態または溶液状態で薄い皮膜に形成することができ、さらに皮膜の形成後に冷却および／または乾燥することによって固化するものであれば特に制限なく用いることができる。

- [0072] 添加剤としては、一般的に経口投与用製剤に用いられる添加剤であれば特に限定されないが、例えば、ソフトカプセル製剤や経口服液剤に用いられる添加剤等が好ましく、例えば、防腐剤、保存剤、界面活性剤、可溶化剤、乳化剤、溶剤、pH調節剤、緩衝剤、懸濁剤、粘稠剤、安定化剤、溶解補助剤等が用いられる。これらの添加剤は、所望によって、2以上の成分を組み合わせ、添加することができる。防腐剤、保存剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸ナトリウム、パラベン類(パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル等)等が挙げられる。界面活性剤、可溶化剤、乳化剤、溶剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリ

オキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、水(例えば、注射用蒸留水等)等が挙げられる。pH調節剤、緩衝剤としては、例えば、無機の酸またはアルカリ等の塩基、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等、さらに有機酸、例えば、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸あるいはコハク酸またはその塩類等を挙げることができる。pHの調整は、一般に経口液剤の技術分野で汎用されているpHを調整する方法またはこれに準ずる方法に従って行えばよい。懸濁剤、粘稠剤としては、例えば、アラビアゴム、結晶セルロース、ビーガム、キサンタンガム、ゼラチン、メロースおよびその可食性塩、カルメロースおよびその可食性塩等が挙げられる。安定化剤としては、例えば、エデト酸の可食性塩、塩化ナトリウム、ピロ亜硫酸の可食性塩等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、シクロデキストリンやアルギニン等が挙げられる。これらの添加剤は、一般的に経口投与製剤に通常用いられる割合で配合される。また、上記以外にも、公知の文献、例えば、薬事日報社2000年刊「医薬品添加物辞典」(日本医薬品添加剤協会編集)等に記載されているような添加剤を用いてもよい。

[0073] 経口投与のための内服用液剤は、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、薬物を、一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化して調製する。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

[0074] 本発明の医薬組成物を投与するための剤形は、経口投与できる剤形であれば特に限定されないが、前記疾患に対する好ましい予防、治療および／または症状進展抑制効果を得るために、前記したカプセル剤を用いることが好ましい。

本発明の医薬組成物をパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制のために経口投与する際の(2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの投与量は、患者の年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、1回あたり約50mg以上を経口投与する方法であれば特に限定されない。前記疾患に対する好ましい予防、治療および／または症状進展抑制効果を得るための、具体的な投薬

期間、投薬回数、投与量、投与方法としては、以下に例示するものが挙げられる。

[0075] 本発明の医薬組成物の投薬期間は、前記の疾患に対する好ましい予防、治療および／または症状進展抑制効果を得るために、任意の日数、継続して投薬しても構わない。また所望によって適当な休薬期間をおいて、間歇的に投与しても構わない。具体的な投薬期間としては、例えば、約1ヶ月間～約15年間である。好ましい投薬期間は、例えば、約3ヶ月間～約5年間であり、より好ましい投薬期間は、例えば、約3ヶ月間～約1年間であり、とりわけ好ましい投薬期間は、例えば、約3ヶ月間～約6ヶ月間である。

本発明の医薬組成物の投薬回数は、前記の疾患に対する好ましい予防、治療および／または症状進展抑制効果を得るために、任意の回数、投薬しても構わない。また、患者の容態やその他の理由によって変更しても構わない。具体的な投薬回数としては、例えば、1日1回～5回である。好ましい投薬回数は、例えば、1日1回～3回であり、より好ましい投薬回数は、例えば、1日1回～2回であり、とりわけ好ましい投薬回数は、1日1回である。

[0076] 本発明の医薬組成物をパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制のために経口投与する際の(2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの投与量は、前述したように、1回あたり約50mg以上であれば特に限定されないが、前記の疾患に対する好ましい予防、治療および／または症状進展抑制効果を得るために、例えば、約50mg～約1200mg等を投与することが好ましい。より具体的な投与量としては、例えば、約100mg～約600mg等が挙げられる。より好ましい投与量としては、例えば、約100mg、約200mg、約300mg、約400mgまたは約600mg等が挙げられ、最も好ましい投与量としては、例えば、約600mg等が挙げられる。しかしながら前記の疾患に対する好ましい予防、治療および／または症状進展抑制効果を得る投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。また、(2R)-2-プロピルオクタン酸の塩を投与する場合は、(2R)-2-プロピルオクタン酸の量として上記に示した投与量が好適である。

[0077] 本発明の医薬組成物をパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制のために経口投与する際の好ましい方法としては、例えば、約1ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～5回の投薬回数で、1回あたり約50mg～約1200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸またはその塩を、経口投与する方法等が挙げられる。その際、目標とする投与量(維持投与量)を最初から最後まで増減させずに投与する方法だけでなく、それより少量の初回投与量より始めて維持投与量まで任意の投与期間をかけて投与量を漸増していく投与方法(この期間を投与量漸増期と表現する)や、あるいは投与を中止するにあたり維持投与量から任意の投与期間をかけて投与量を漸減していくといった投与方法(この期間を投与量漸減期と表現する)、およびそれらを組み合わせた投与方法も好ましい。より好ましい方法としては、例えば、約3ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～3回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約1200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与する方法や、約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約300mg～約1200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与する方法等が挙げられる。最も好ましい方法としては、例えば、約3ヶ月間～約1年間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約600mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与する方法や、約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸

を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与する方法等が挙げられる。

[0078] (2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと併用薬(例えば、薬物Bとして具体的に列記した前記の薬物や、薬物Cとして列記した前記の薬物)とを組み合わせる投与する場合、併用薬の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なり、それぞれの薬物の有効量を経口投与する方法であれば特に限定されないが、前記疾患に対する好ましい予防、治療および／または症状進展抑制効果を得るための、具体的な投薬期間、投薬回数、投与量、投与方法について、いくつかを以下に例示する。なお、併用薬は、公知の処方や本発明の医薬組成物の処方に準じて製剤化して投与することもできるし、また、配合剤として本発明の医薬組成物中に加え、投与することもできる。

[0079] 例えば、併用薬としてレボドパを用いる際のその投与方法および投与量は、例えば、初回量として1日あたり約100mg～約1000mgのレボドパを1日1回～3回経口投与し、次いで1日～3日毎に1日あたり約200mg～約400mgずつ漸増し、約2週間～約4週間後からは維持量として1日あたり約1000mg～約4000mgを経口投与する方法等が挙げられる。

[0080] 例えば、併用薬としてレボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤を用いる際のその投与方法および投与量は、例えば、初回量として1日あたり約100mg～約1000mgのレボドパ相当量を1日1回～3回経口投与し、次いで1日～3日毎に1日あたり約100mg～約400mgずつ漸増し、約2週間～約4週間後からは維持量として1日あたり約1000mg～約4000mgを経口投与する方法等が挙げられる。

例えば、併用薬としてレボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤を用いる際のその投与方法および投与量は、例えば、初回量として1日あたり約100mg～約1000mgのレボドパ相当量を1日1回～3回経口投与し、次いで1日～3日毎に1日あたり約100mg～約400mgずつ漸増し、約2週間～約4週間後からは維持量として1日あたり約500mg～約2000mgを経口投与する方法等が挙げられる。

[0081] [毒性]

(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの毒性は十分に低いものであり、特に本発明の投与方法および投与量で哺乳動物、特にヒトに医薬品として使用する限り、十分安全であると判断できる。

発明の効果

[0082] 本発明は、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせ用い、効果的にパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群を予防、治療および／または症状進展抑制する方法と、そのために用いる医薬を提供するものである。本発明で開示する医薬を用いた方法は、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際して、極めて有効であり、それらの疾患に伴う諸症状を顕著に改善することができる。

本発明で開示するように、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することで、それらの薬物を単独で用いた場合に比べて、予防、治療および／または症状進展抑制効果を補完および／または増強したり、薬物の投与量・副作用を軽減したり、あるいは薬物耐性の発現を防止したりすることができる。特に、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の治療においてしばしば認められるウェアリングオフ現象等の副作用を回避し、治療効果を補完・増強し、薬物投与量を軽減し、もしくは薬物耐性の発現を防止することができるので極めて有用な方法である。

発明を実施するための最良の形態

[0083] 以下に、本発明の新規な投与方法および投与量を用いた、(2R)－2－プロピルオクタン酸の、(1)パーキンソン病モデル動物に対する効果と(2)パーキンソン病患者に対する臨床効果とを、実施例および製剤例を挙げて詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、当然ではあるが、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0084] 実施例1

アカゲザルMPTP(1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン)誘発パーキンソン病モデルにおける既存薬と(2R)-2-プロピルオクタン酸の併用効果

実施例1-1: (2R)-2-プロピルオクタン酸とレボドパ・ベンセラジド配合剤との併用投与実験

実施例1-2: (2R)-2-プロピルオクタン酸とメシル酸ブロモクリプチンとの併用投与実験

[0085] [目的]

アカゲザルにMPTPを投与し、一定のパーキンソン病様症状を誘発した後に(2R)-2-プロピルオクタン酸とレボドパ・ベンセラジド配合剤、または(2R)-2-プロピルオクタン酸とメシル酸ブロモクリプチンを3ヶ月間連続併用経口投与してパーキンソン病様症状の治療効果を検討する。

[0086] [実験方法]

1. MPTPによるパーキンソン病様症状の惹起

MPTP (0.5~1.0mg/kg)をアカゲザルに静脈内投与し、その6日後に症状を目視で観察する。パーキンソン病様症状スコアが3以上だった場合、その後MPTP (0.5mg/kg)を週1回静脈内投与する。パーキンソン病様症状スコアが2以下の場合、パーキンソン病様症状スコアが3以上になるまで週1回MPTP (0.5~1.0mg/kg)を静脈内投与し、パーキンソン病様症状スコアが3以上になった場合、その後のMPTP投与を週1回0.5mg/kgとする。パーキンソン病様症状スコアが9以上になった時点でMPTPの投与を中止する。なお、MPTP初回投与から6ヶ月経過した個体でスコアが6以下の動物については、スコアが8以上になるまでMPTP (1.0mg/kg)を週1回静脈内投与する。また、スコアが7および8になった場合MPTP (0.5mg/kg)をスコアが9以上になるまで週1~2回静脈内投与を行う。

2. 試験エントリー基準

初回MPTP投与から2ヶ月間以上および最終のMPTP投与から2週間以上経過した動物で、パーキンソン病様症状スコアが9以上を安定して示す動物を順次試験に

供する。

3. 群分け

群分け前に自発運動量および摂餌動作時間の評価を行い、測定した数値が均等となるように各群に振り分ける。また、初回レボドパ・ベンセラジド配合剤またはメシル酸ブロモクリプチン投与後のパーキンソン病様症状スコア最大変化値も均等になるようにする。スコア最大変化値は、実施例1-1または1-2のパーキンソン病様症状観察ポイントから検索する。

[0087] [評価方法]

パーキンソン病様症状を表1に示すAkai Tらの評価スケール(Akai T, Ozawa M, Yamaguchi M, Mizuta E and Kuno S, J Pharmacol Exp Ther, 273, 309-314 (1995))に準じてスコア化する。観察は、1週間に3回行う。一日の観察スケジュールは、実施例1-1については被験物質経口投与後5、30、60、90、120、180分に行い、実施例1-2については被験物質経口投与前、被験物質経口投与後60、120、180、240、300、360、420、480分に行う。1週間毎に各評価ポイントのスコアを平均し、集計した数値をデータとする。

[表1]

行動	スコア
警戒動作	正常, 0 ; 低下, 1 ; 欠如, 2
頭の動き	正常, 0 ; 低下, 1 ; 欠如, 2
目の動き (視線・まばたき)	正常, 0 ; 低下, 1 ; 目を閉じている, 2
体位	正常, 0 ; 胴体部の異常, +1 ; 手足の異常, +1 ; かなり異常, 3
平衡性	正常, 0 ; 障害あり, 1 ; 無動作, 2
安静時動作	正常, 0 ; やや緩徐, 1 ; 中程度の運動緩徐, 2 ; 運動緩徐, 3 ; 無動, 4
外刺激に対する反応	正常, 0 ; 低下, 1 ; 緩徐, 2 ; 欠如, 3
発声	正常, 0 ; 欠如, 1
振戦	なし, 0 ; 中程度, 1 ; 重篤, 2

[0088] [結果]

実施例1-1において、被験物質投与後0週目から12週目までの期間中、表1に示す評価方法に従って得た、それぞれの観察スケジュールでのパーキンソン病様症状スコアの変化値(ここで変化値とは、初期値(9)からの減少分を指し、この値が大きいほど症状が改善されていることを示す。)を表2に示す。表中、「単独投与」は、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤(12.5mg/kg)のみ単独投与した時のスコアの変化値を示し、「併用投与」は、(2R)-2-プロピルオクタン酸(10mg/kg)とレボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤(12.5mg/kg)とを併用投与した時のスコアの変化値を示す。

[表2]

	投与後	5分	30分	60分	90分	120分	180分
投与後0週	単独投与	0.0	4.0	5.0	5.0	3.0	0.0
	併用投与	0.0	4.0	5.0	5.0	3.0	0.0
投与後1週	単独投与	0.0	2.7	3.3	3.0	1.3	-0.3
	併用投与	0.0	5.0	4.7	4.7	4.3	-0.7
投与後2週	単独投与	0.0	3.0	3.3	1.7	0.0	-0.7
	併用投与	-0.3	4.3	4.0	4.0	4.0	0.0
投与後3週	単独投与	0.0	2.7	2.3	0.0	-0.3	-0.7
	併用投与	1.7	4.3	4.7	4.0	3.7	1.0
投与後4週	単独投与	0.0	2.3	3.0	0.7	-0.7	-0.3
	併用投与	2.3	5.0	5.0	4.0	4.0	1.3
投与後5週	単独投与	0.0	3.0	3.3	0.0	-0.3	-0.3
	併用投与	3.0	6.0	6.0	5.7	5.3	2.3
投与後6週	単独投与	0.0	2.7	2.3	-0.3	-1.0	-0.7
	併用投与	3.0	6.0	6.0	6.0	5.3	3.0
投与後7週	単独投与	0.0	2.7	1.3	-0.7	-1.0	-0.7
	併用投与	3.7	6.0	6.0	6.0	5.0	3.7
投与後8週	単独投与	0.0	2.0	1.0	-1.0	-1.0	-0.7
	併用投与	4.0	6.0	6.0	6.0	5.7	4.0
投与後9週	単独投与	0.0	2.3	2.0	-0.7	-0.7	-1.0
	併用投与	4.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.0
投与後10週	単独投与	0.0	1.7	0.0	-0.7	-0.7	-0.7
	併用投与	4.0	6.0	6.0	6.0	5.3	4.0
投与後11週	単独投与	-0.3	-0.3	-0.7	-0.7	-0.7	-1.0
	併用投与	4.0	6.0	6.0	5.7	4.3	4.0
投与後12週	単独投与	-1.5	-1.5	-1.5	-2.0	-2.0	-1.5
	併用投与	4.0	6.0	6.0	5.0	4.3	4.0

表2に示すように、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤(12.5mg/kg)の単独投与実験では、投与期間が長くなるに従って(特に投与後7週目以降顕著に)ウェアリングオフ現象が認められたが、(2R)-2-プロピルオクタン酸(10mg/kg)を併用投与

した時にはウェアリングオフ現象は認められないばかりか、治療効果の増強さえ認められた。

[0089] 実施例1-2において、被験物質投与後0週目から12週目までの期間中、表1に示す評価方法に従って得た、それぞれの観察スケジュールでのパーキンソン病様症状スコアの変化値(ここで変化値とは、初期値(9)からの減少分を指し、この値が大きいほど症状が改善されていることを示す。)を表3に示す。表中、「単独投与」は、メシル酸ブロモクリプチン(3mg/kg)のみ単独投与した時のスコアの変化値を示し、「併用投与」は、(2R)-2-プロピルオクタン酸(10mg/kg)とメシル酸ブロモクリプチン(3mg/kg)とを併用投与した時のスコアの変化値を示す。

[表3]

	投与後	(投与前)	60分	120分	180分	240分	300分	360分	420分	480分
投与後0週	単独投与	0.0	0.0	3.0	4.0	4.0	5.0	2.0	2.0	1.0
	併用投与	0.0	0.0	3.0	4.0	4.0	5.0	2.0	2.0	1.0
投与後1週	単独投与	0.0	0.0	1.0	4.0	4.0	4.0	3.3	2.7	1.0
	併用投与	0.0	0.0	0.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.3	1.0
投与後2週	単独投与	0.0	0.0	0.3	4.7	4.7	4.7	4.7	2.3	0.3
	併用投与	0.0	0.0	0.0	3.3	3.3	3.3	3.3	2.3	0.7
投与後3週	単独投与	0.0	0.0	0.0	3.7	4.7	4.7	4.7	2.3	0.0
	併用投与	0.3	0.3	0.3	4.3	4.7	4.7	4.7	3.0	0.3
投与後4週	単独投与	0.0	0.0	0.0	3.3	4.0	4.0	3.7	2.0	0.0
	併用投与	2.3	2.3	2.3	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	3.0
投与後5週	単独投与	0.0	0.0	0.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	0.0
	併用投与	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	3.0
投与後6週	単独投与	0.0	0.0	0.0	4.3	4.3	4.3	3.0	2.0	0.0
	併用投与	3.0	3.0	3.0	4.3	4.7	4.7	4.7	4.0	3.0
投与後7週	単独投与	0.0	0.0	0.0	3.0	3.0	2.3	2.3	1.3	0.0
	併用投与	3.0	3.0	3.0	4.7	4.7	4.7	4.7	4.3	3.0
投与後8週	単独投与	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.0
	併用投与	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	3.0
投与後9週	単独投与	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0
	併用投与	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	3.0
投与後10週	単独投与	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	1.3	1.0	0.0	0.0
	併用投与	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	3.0
投与後11週	単独投与	0.0	0.0	0.0	1.0	1.7	1.7	1.0	0.0	0.0
	併用投与	3.0	3.0	3.0	4.3	5.0	5.0	5.0	4.0	3.0
投与後12週	単独投与	0.0	0.0	0.0	1.0	3.0	3.0	2.0	0.0	0.0
	併用投与	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	3.0

表3に示すように、メシル酸ブロモクリプチン(3mg/kg)の単独投与実験では、投与期間が長くなるに従って(特に投与後8週目以降顕著に)ウェアリングオフ現象が認められたが、(2R)-2-プロピルオクタン酸(10mg/kg)を併用投与した時には

ウェアリングオフ現象は認められなかった。

[0090] 実施例2

臨床試験として、レボドパ・DCI配合剤(用いる薬物は特に限定しない。)を使用しているパーキンソン病患者(若年性パーキンソニズムを含む。)を対象に、以下の条件で二重盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。

<対象>

レボドパ・DCI配合剤を使用しているパーキンソン病(若年性パーキンソニズムを含む。)患者150～165名。

<用法・用量>

(A) プラセボ投与;

(B) (2R)－2－プロピルオクタン酸100mg／1回／1日投与;および

(C) (2R)－2－プロピルオクタン酸600mg／1回／1日投与。

<投与期間>

試験期間全日程を、(1)観察期、(2)投与量漸増期、(3)維持量投与期、(4)投与量漸減期、および(5)後観察期にわけ、以下の投与スケジュールに従って投与を行った。

なお、本実施例においては、投与量漸増期、維持量投与期および投与量漸減期の全ての期間でプラセボ投与のみを行った群を「プラセボ群」もしくは「P群」と、投与量漸増期、維持量投与期および投与量漸減期の全ての期間で(2R)－2－プロピルオクタン酸100mg／1回／1日投与を行った群を「(2R)－2－プロピルオクタン酸100mg投与群」もしくは「L群」と、維持量投与期に(2R)－2－プロピルオクタン酸600mg／1回／1日投与を行った群を「(2R)－2－プロピルオクタン酸600mg投与群」もしくは「H群」と表記するものとする。

[0091] <投与スケジュール>

(1)観察期:投与量漸増期開始前4週間

投与:行わない。

(2)投与量漸増期:2週間

投与:以下の投与方法に従い、1日1回朝食後に経口投与した。

[プラセボ群]

1週目:1回あたりプラセボソフトカプセル((2R)-2-プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルと外観上識別不能なソフトカプセル)を2カプセル;

2週目:1回あたりプラセボソフトカプセルを4カプセル。

[(2R)-2-プロピルオクタン酸100mg投与群]

1週目:1回あたり(2R)-2-プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを1カプセルと、プラセボソフトカプセルを1カプセル;

2週目:1回あたり(2R)-2-プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを1カプセルと、プラセボソフトカプセルを3カプセル。

[(2R)-2-プロピルオクタン酸600mg投与群]

1週目:1回あたり(2R)-2-プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを2カプセル;

2週目:1回あたり(2R)-2-プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを4カプセル。

(3)維持量投与期:12週間

投与:以下の投与方法に従い、1日1回朝食後に経口投与した。

[プラセボ群]

1回あたりプラセボソフトカプセルを6カプセル。

[(2R)-2-プロピルオクタン酸100mg投与群]

1回あたり(2R)-2-プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを1カプセルと、プラセボソフトカプセルを5カプセル。

[(2R)-2-プロピルオクタン酸600mg投与群]

1回あたり(2R)-2-プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを6カプセル。

(4)投与量漸減期:2週間

投与:以下の投与方法に従い、1日1回朝食後に経口投与した。

[プラセボ群]

1週目:1回あたりプラセボソフトカプセルを4カプセル;

2週目:1回あたりプラセボソフトカプセルを2カプセル。

[(2R)-2-プロピルオクタン酸100mg投与群]

1週目：1回あたり(2R)－2－プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを1カプセルと、プラセボソフトカプセルを3カプセル；

2週目：1回あたり(2R)－2－プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを1カプセルと、プラセボソフトカプセルを1カプセル。

[(2R)－2－プロピルオクタン酸600mg投与群]

1週目：1回あたり(2R)－2－プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを4カプセル；

2週目：1回あたり(2R)－2－プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルを2カプセル

。

(5)後観察期：投与量漸減期終了後8週間

投与：行わない。

[0092] <投与スケジュールの概略>

前記投与スケジュールの概略を以下の表4に示す。

[表4]

投与群	観察期 (4 週間)	漸増期 (2 週間)	維持量投与期 (12 週間)	漸減期 (2 週間)	後観察期 (8 週間)	
H 群				600mg/日		
		400mg/日			400mg/日	
		200mg/日			200mg/日	
		(●●)	(●●●●)	(●●●●●●)	(●●●●)	
L 群		100mg/日	100mg/日	100mg/日		
		(●○)	(●○○○)	(●○○○○○)	(●○○○)	
P 群		プラセボ	プラセボ	プラセボ		
		(○○)	(○○○○)	(○○○○○○)	(○○○○)	
投与量：600mg/日（H群）、100mg/日（L群）、プラセボ（P群）						
投与方法：漸増期および漸減期は1回2カプセルまたは4カプセルを、維持量投与期は1回6カプセルを1日1回（朝食後）経口投与						
使用カプセル：●：100mg ソフトカプセル、○：プラセボソフトカプセル						

<症例数>

(A) プラセボ群: 約50～55名;

(B) (2R)－2－プロピルオクタン酸100mg投与群: 約50～55名;

(C) (2R)－2－プロピルオクタン酸600mg投与群: 約50～55名。

[0093] <併用薬および併用療法>

本試験は、レボドパ・DCI配合剤を使用しているパーキンソン病(若年性パーキンソニズムを含む)患者を対象に、(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の臨床効果を確認するものであるため、併用薬の使用および併用療法の実施に関しては、以下の規定に準じて行った。

[併用薬および併用療法に関する規定]

レボドパ・DCI配合剤は、観察期開始の4週間前から一定に保たれている用法・用量を、観察期間～投与量漸減期間を通じて変更しないこととする。また、新たにレボドパ・DCI配合剤を投与することは禁止する。後観察期間においては、症状が悪化し、その程度が本試験の継続に支障を来すような場合には、レボドパ・DCI配合剤を増量もしくは新たにレボドパ・DCI配合剤を投与することを可能とする。

投与量漸増期開始から後観察期終了まで、ジスキネジアや精神症状などドパミン過量のために発現したと思われる症状が発現し、かつ、その程度が本試験の継続に支障を来すような場合には、レボドパ・DCI配合剤を減量することは可能とする。なお、一度減量したレボドパ・DCI配合剤は観察期開始時点の用量まで増量可能とする。

下記(1)～(4)の薬物および治療法は、治験期間中(観察期開始から後観察期終了まで)を通じて併用を禁止する。(1)レボドパ単剤;(2)モノアミン酸化酵素(MAO－B)阻害薬(例:塩酸セレギリン等);(3)その他パーキンソン病の症候に影響を及ぼすと考えられる以下の(a)～(d)の薬物;(a)降圧薬(例:メチルドパ、レセルピン等の中枢性に作用するもの等);(b)精神神経用薬(例:フェノチアジン系薬物、ブチロフェノン系薬物、ベンズアミド系薬物、塩酸カルピプラミン、マレイン酸カルピプラミン、塩酸クロカプラミン、塩酸ペロスピロン水和物、塩酸モサプラミン、オキシペルチン、オランザピン、ゾテピン、ピモジド、フマル酸クエチアピン、リスペリドン等);(c)抗てんかん薬(例:ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム等);(d)消化器系用薬(例:スルピリド、リン

ゴ酸クレボプリド、メクロプラミド等) ; (4) 現在開発中で薬効の定まっていない他の全ての薬物 ; (5) 定位脳手術等のパーキンソン病の外科的治療。

治験期間中(観察期開始から後観察期終了まで)は、原則として前記の併用禁止薬以外の薬物は使用可能とする。

下記(1)～(5)の薬物は、観察期開始の4週間前から用法・用量を変えることなく使用している場合は併用を認め、治験期間中(観察期開始から後観察期終了まで)を通じて同一薬剤を使用し、用法・用量を変更しないこととする。また、新たに下記の薬物を投与することは禁止する。(1)ドパミン受容体作動薬(例:メシル酸ブロモクリプチン、メシル酸ペルゴリド、カベルゴリン、塩酸タリペキソール、塩酸プラミペキソール等) ; (2)中枢性抗コリン薬(例:塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸ピロヘプチン、塩酸マザチコール、塩酸メチキセン、ビペリデン、プロフェナミン等) ; (3)塩酸アマンタジン ; (4)ドロキシドパ、(5)抗うつ薬(例:三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、トリアゾロピリジン系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等)。

パーキンソン病のリハビリテーションは、観察期開始前からの継続に限り併用可能とする。

チトクロムP450 2C9アイソザイムの阻害薬と併用禁忌もしくは併用注意とされる薬物を併用する場合は、十分な観察を行うこととする。

[0094] <評価項目>

[有効性評価項目]

主要評価項目

(1) 日本語版UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III

評価方法:観察期開始時、観察期終了時、投与2(投与量漸増期終了時)、4、6、8、10、12、14(維持量投与期終了時)、16(投与量漸減期終了時)、18、20および24週後(後観察期終了時)において、日本語版UPDRS Part III(神経治療、17巻、577～591頁、2000年参照)に従って観察項目の重症度を評価した。

副次評価項目

(1) 日本語版UPDRS Part I、II、IVおよびトータルスコア

評価方法: 主要評価項目と同様に評価を行った。

(2) 改訂Hoehn & Yahr重症度のスコア

評価方法: 観察期開始時、観察期終了時、投与2(投与量漸増期終了時)、4、6、8、10、12、14(維持量投与期終了時)、16(投与量漸減期終了時)、18、20および24週後(後観察期終了時)において、以下の表5に従って観察項目の重症度を評価した。

[表5]

改訂Hoehn & Yahrの重症度分類

0	: パーキンソニズムなし
1	: 一側性パーキンソニズム
1.5	: 一側性パーキンソニズム + 体幹障害 (neck rigidityなど)
2	: 両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし
2.5	: 軽度両側性パーキンソニズム + 後方突進があるが自分で立ち直れる
3	: 軽～中等度パーキンソニズム + 平衡障害、肉体的には介助不要
3.5	: 中等度のパーキンソニズム + 平衡障害、家庭内では独立生活可能
4	: 高度のパーキンソニズム、歩行は介助なしでどうにか可能
4.5	: 高度のパーキンソニズム、介助すれば歩行可能
5	: 介助なしでは、車椅子またはベッドに寝たきり(介助でも歩行は困難)

(3) オフ時間(症状日記を使用)

評価方法: 観察期終了時、投与2(投与量漸増期終了時)、4、6、8、10、12、14(維持量投与期終了時)、16(投与量漸減期終了時)、18、20および24週後(後観察期終了時)の各々起きている時間に対するオフ時間ならびにオン時間の割合を患者の症状日記から求め、その変化を投与量漸増期投与開始前と比較した。

(4) 後観察期における日本語版UPDRS Part I、II、III、IVおよびトータルスコア

評価方法: 後観察期における観察項目の重症度を前記と同様に評価した。

(5) 後観察期における改訂Hoehn & Yahr重症度のスコア

評価方法: 後観察期における観察項目の重症度を前記と同様に評価した。

(6) 後観察期におけるオフ時間(症状日記を使用)

評価方法: 後観察期におけるオフ時間ならびにオン時間の割合を前記と同様に評価した。

(7) 後観察期においてレボドパ・DCI配合剤の増量もしくは新たにレボドパ・DCI配

合剤を投与するまでの期間

評価方法:レボドパ・DCI配合剤の増量もしくは新たなレボドパ・DCI配合剤の投与をイベントとし、後観察開始日から最初のイベントが発生するまでの日数を用いて、投与群ごとのレボドパ・DCI配合剤の使用に対する累積変更率を算出した。

[安全性評価項目]

有害事象の発現率とその内容(症状、因果関係等)、臨床検査値の推移等

解析:

上記の主要評価項目および副次的評価項目で(2R)-2-プロピルオクタン酸投与による治療効果を評価した。

成績:

成績を以下に示す。

[有効性評価項目]

(2R)-2-プロピルオクタン酸はパーキンソン病患者の治療において有効である。

[安全性評価項目]

(2R)-2-プロピルオクタン酸はパーキンソン病患者の治療において安全である。

[0095] 製剤例

(1) (2R)-2-プロピルオクタン酸含有ソフトカプセルの製造

製剤例1: (2R)-2-プロピルオクタン酸100mgソフトカプセルの製造

ゼラチン(15kg)および濃グリセリン(4.5kg)を、精製水(15kg)の存在下、70℃で混和し、均一な溶液を得た。この溶液および(2R)-2-プロピルオクタン酸(0.6kg)を、ソフトカプセル充填機(ロータリー式軟カプセル成型機H-1型;カマタ)に投入し、(2R)-2-プロピルオクタン酸を充填したソフトカプセルの生球を得た。得られた生球を、タンブラ乾燥および棚乾燥に順次付すことにより、1カプセル中に100mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を含有する表題のソフトカプセル剤(3000カプセル)を得た。

製剤例2: (2R)-2-プロピルオクタン酸150mgソフトカプセルの製造

前記と同様にして、1カプセル中に150mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を含有する表題のソフトカプセル剤(2000カプセル)を得た。

製剤例3: (2R)－2－プロピルオクタン酸200mgソフトカプセルの製造

前記と同様にして、1カプセル中に200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を含有する表題のソフトカプセル剤(2000カプセル)を得た。

製剤例4: (2R)－2－プロピルオクタン酸300mgソフトカプセルの製造

前記と同様にして、1カプセル中に300mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を含有する表題のソフトカプセル剤(2000カプセル)を得た。

製剤例5: (2R)－2－プロピルオクタン酸600mgソフトカプセルの製造

前記と同様にして、1カプセル中に600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を含有する表題のソフトカプセル剤(2000カプセル)を得た。

製剤例6: (2R)－2－プロピルオクタン酸50mgソフトカプセルの製造

前記と同様にして、1カプセル中に50mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を含有する表題のソフトカプセル剤(2000カプセル)を得た。

[0096] (2) (2R)－2－プロピルオクタン酸含有錠剤の製造

製剤例1: (2R)－2－プロピルオクタン酸、レボドパ、ベンセラジド含有錠剤の製造

(2R)－2－プロピルオクタン酸(100g)、レボドパ(100g)、ベンセラジド(25g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(20.0g)、ステアリン酸マグネシウム(10.0g)および微結晶セルロース(870g)を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸、10mgのレボドパおよび2.5mgのベンセラジドを含有する錠剤1万錠を得た。

製剤例2: (2R)－2－プロピルオクタン酸、メシル酸ブロモクリプチン含有錠剤の製造

(2R)－2－プロピルオクタン酸(100g)、メシル酸ブロモクリプチン(30g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(20.0g)、ステアリン酸マグネシウム(10.0g)および微結晶セルロース(870g)を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸および3mgのメシル酸ブロモクリプチンを含有する錠剤1万錠を得た。

[0097] (3) (2R)－2－プロピルオクタン酸含有注射剤の製造

製剤例1: (2R)－2－プロピルオクタン酸、レボドパ、ベンセラジド含有注射剤の製造

(2R)－2－プロピルオクタン酸(200g)、レボドパ(200g)、ベンセラジド(50g)、マ

ンニトール(2kg)および蒸留水(50L)を常法により混合した後、均一な溶液とし、無菌フィルター(デュラポア0.22 μ mメンブレン)で濾過後、5mLずつアンプルに充填し、高圧蒸気滅菌(123°C、15分間)して、1アンプル中20mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸、20mgのレボドパおよび5mgのベンセラジドを含有するアンプル1万本を得た。

製剤例2: (2R)－2－プロピルオクタン酸、メシル酸ブロモクリプチン含有注射剤の製造

(2R)－2－プロピルオクタン酸(200g)、メシル酸ブロモクリプチン(60g)、マンニトール(2kg)および蒸留水(50L)を常法により混合した後、均一な溶液とし、無菌フィルター(デュラポア0.22 μ mメンブレン)で濾過後、5mLずつアンプルに充填し、高圧蒸気滅菌(123°C、15分間)して、1アンプル中20mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸および6mgのメシル酸ブロモクリプチンを含有するアンプル1万本を得た。

産業上の利用可能性

[0098] 本発明で開示する方法、ならびにその方法で用いる医薬は、従来のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群治療で用いられていた治療方法における問題点を改善したものであり、該投与方法および投与量で得られる効果は著しく優れたものである。本発明で開示するように、パーキンソン病および／またはパーキンソン病症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することで、それらの併用薬を単独で用いた場合に比べて、予防、治療および／または症状進展抑制効果の補完および／または増強、薬物の投与量・副作用の軽減、もしくは薬物耐性の発現の防止等に対して有効である。特に、パーキンソン病およびパーキンソン症候群の治療において、しばしば認められるウェアリングオフ現象等の副作用を回避し、治療効果を補完・増強し、薬物投与量を軽減し、もしくは薬物耐性の発現を防止することができるので極めて有用である。

請求の範囲

- [1] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせるパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬。
- [2] 経口投与用である請求項1記載の医薬。
- [3] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約50mg～約1200mgである請求項2記載の医薬。
- [4] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg～約600mgである請求項3記載の医薬。
- [5] 投薬期間が約1ヶ月間～約5年間である請求項2記載の医薬。
- [6] 約1ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～5回の投薬回数で、1回あたり約50mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩を経口投与することを特徴とする請求項5記載の医薬。
- [7] 約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約300mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする請求項6記載の医薬。
- [8] 約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)－2－プロピ

ルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)-2-プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする請求項7記載の医薬。

- [9] さらに、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン遊離促進薬、ドパミン取り込み阻害薬、ドパミン作用薬、中枢性抗コリン薬、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬、ノルエピネフリン補充薬、GABA_A受容体調節薬、GABA_B受容体調節薬、アデノシンA_{2A}受容体遮断薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、神経栄養因子、脳機能賦活薬、Rho-キナーゼ阻害薬およびβ受容体遮断薬から選択される1種以上を組み合わせる請求項1記載の医薬。
- [10] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬が、レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである請求項1記載の医薬。
- [11] (2R)-2-プロピルオクタン酸とレボドパ製剤とを組み合わせる請求項1記載の医薬であって、(2R)-2-プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ製剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgである請求項10記載の医薬。
- [12] (2R)-2-プロピルオクタン酸とレボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤とを組み合わせる請求項1記載の医薬であって、(2R)-2-プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・ベンセラジド(4:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約20mgである請求項10記載の医薬。
- [13] (2R)-2-プロピルオクタン酸とレボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤とを組み合わせる請求項1記載の医薬であって、(2R)-2-プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3mg～約60mgであって、レボドパ・カルビドパ(10:1)配合剤の投与量が、患者の体重1kgあたり約2mg～約15mgである請求項10記載の医薬。
- [14] (2R)-2-プロピルオクタン酸とメシル酸ブロモクリプチンとを組み合わせる請求項1記載の医薬であって、(2R)-2-プロピルオクタン酸の投与量が、患者の体重1kgあたり約3

mg～約60mgであって、メシル酸ブロモクリプチンの投与量が、患者の体重1kgあたり約0.01mg～約1mgである請求項10記載の医薬。

- [15] レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤およびレボドパ・カルビドパ配合剤から選ばれる1種または2種以上と、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグとを組み合わせる経口投与用のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬であって、約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする医薬。
- [16] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて、さらに(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを特徴とする、当該薬の投与量低減用医薬。
- [17] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて、さらに(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを特徴とする、当該薬の副作用改善用医薬。
- [18] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬が、レボドパ製剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ配合剤および／またはメシル酸ブロモクリプチンである請求項16または17記載の医薬。

- [19] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有し、経口投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬組成物。
- [20] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約50mg～約1200mgである請求項19記載の組成物。
- [21] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg～約600mgである請求項20記載の組成物。
- [22] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約100mg、約200mg、約300mg、約400mgまたは約600mgである請求項21記載の組成物。
- [23] 1回あたりの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩の経口投与量が約600mgである請求項22記載の組成物。
- [24] 投薬期間が約1ヶ月間～約5年間である請求項19記載の組成物。
- [25] 投薬期間が約3ヶ月間～約1年間である請求項24記載の組成物。
- [26] 投薬期間が約3ヶ月間～約6ヶ月間である請求項25記載の組成物。
- [27] 約1ヶ月間～約5年間の投薬期間中、1日1回～5回の投薬回数で、1回あたり約50mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸またはその塩を経口投与することを特徴とする請求項19記載の組成物。
- [28] 約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約3年間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約300mg～約1200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約200mg～約800mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間～約2週間の投薬期間中、1日1回～2回の投薬回数で、1回あたり約100mg～約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与す

ることを特徴とする請求項27記載の組成物。

- [29] 約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約12週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約600mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約400mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与し、続く約1週間の投薬期間中、1日1回の投薬回数で、1回あたり約200mgの(2R)－2－プロピルオクタン酸を経口投与することを特徴とする請求項28記載の組成物。
- [30] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬とを組み合わせることを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制方法。
- [31] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて、さらに(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを特徴とする、当該薬の投与量低減方法。
- [32] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制に際し、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬に加えて、さらに(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを特徴とする、当該薬の副作用改善方法。
- [33] (2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを哺乳動物に経口投与することを特徴とするパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制方法。
- [34] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症

状進展抑制用医薬を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬との組み合わせの使用。

- [35] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制の際に用いる、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬の投与量低減用医薬を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。
- [36] パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制の際に用いる、パーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制薬の副作用改善用医薬を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。
- [37] 経口投与用のパーキンソン病および／またはパーキンソン症候群の予防、治療および／または症状進展抑制用医薬を製造するための、(2R)－2－プロピルオクタン酸、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/20 (2006.01), **A61K31/198** (2006.01), **A61K31/4985** (2006.01), **A61K45/00** (2006.01), **A61P25/16** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

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)

A61K31/20 (2006.01), **A61K31/198** (2006.01), **A61K31/4985** (2006.01), **A61K45/00** (2006.01), **A61P25/16** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-97158 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 April, 2002 (02.04.02), Full text & EP 1174131 A1 & US 2002/032185 A1	19-29, 37 1-18, 34-36
Y	JP 10-7570 A (Pola Chemical Industries Inc.), 13 January, 1998 (13.01.98), Full text (Family: none)	1-18, 34-36
Y	JP 2002-517448 A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 18 June, 2002 (18.06.02), Full text & WO 99/64010 A1 & EP 1085875 A1	1-18, 34-36

☒ 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 December, 2005 (05.12.05)

Date of mailing of the international search report
13 December, 2005 (13.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019092

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-519414 A (WIKSTROEM, Håkan, Vilhelm), 02 July, 2002 (02.07.02), Full text & WO 00/01680 A1 & EP 1091946 A1 & US 6291494 B1	1-18,34-36
Y	WO 02/017954 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 07 March, 2002 (07.03.02), Full text & US 2003/191120 A1	1-18,34-36
Y	Kazuhiko KUBOTA et al., "Yakurigaku Text <4th edition>", pages 174 to 179, Heisei 11 Nen 3 Gatsu 25 Nichi Hakko, Publisher Kabushiki Kaisha Hirokawa Shoten	1-18,34-36
Y	JP 7-316092 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 1995 (05.12.95), Full text & EP 632008 A1 & JP 10-204023 A & JP 10-324626 A	1-29,34-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019092

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 30-33

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 30-33 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A matter common among claims 1-14, claim 15, claim 16 and part of claim 18, claim 17 and part of claim 18, claims 19-29, claim 34, claim 35, claim 36, and claim 37 resides in that (2R)-2-propyloctanoic acid is used in the treatment of Parkinson's disease. However, such matter was known before the filing of this application as apparent from the fact that it is shown in JP 2002-97158 A. The subject matters of these claims have no relationship involving a common special technical feature exceeding the prior art techniques. The claims are hence not considered to be so linked as to form (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019092

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

a single general inventive concept.

The term "prodrug" used in claims 1, 16, 17, 19, and 34-37 cannot be used to specify the scope of the compounds. Even when the description is taken into account, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed, i.e., to those shown in paragraph [0017]. These claims are hence not considered to be sufficiently supported in the meaning of Article 6 of the PCT.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K31/20 (2006.01), A61K31/198 (2006.01), A61K31/4985 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P25/16 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K31/20 (2006.01), A61K31/198 (2006.01), A61K31/4985 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P25/16 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	JP 2002-97158 A (小野薬品工業株式会社) 2002.04.02, 全文	19-29, 37	
Y	& EP 1174131 A1 & US 2002/032185 A1	1-18, 34-36	
Y	JP 10-7570 A (ポーラ化成工業株式会社) 1998.01.13, 全文 (ファミリーなし)	1-18, 34-36	
Y	JP 2002-517448 A (メルク シャープ エンド ドーム リミテッド) 2002.06.18, 全文 & WO 99/64010 A1 & EP 1085875 A1	1-18, 34-36	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」 同一パテントファミリー文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 05.12.2005		国際調査報告の発送日 13.12.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司	4C 9450
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-519414 A (ヴィクストレム、ホーカン ヴィルヘルム) 2002. 07. 02, 全文 & WO 00/01680 A1 & EP 1091946 A1 & US 6291494 B1	1-18, 34-36
Y	WO 02/017954 A1 (塩野義製薬株式会社) 2002. 03. 07, 全文 & US 2003/191120 A1	1-18, 34-36
Y	久保田 和彦 等、薬理学テキスト<第4版>、第174-179頁、 平成11年3月25日発行、発行所 株式会社 廣川書店	1-18, 34-36
A	JP 7-316092 A (小野薬品株式会社) 1995. 12. 05, 全文 & EP 632008 A1 & JP 10-204023 A & JP 10-324626 A	1-29, 34-37

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲30-33 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲30-33は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-14、15、16及び18の一部、17及び18の一部、19-29、34、35、36、及び37は、(2R)-2-プロピルオクタン酸をパーキンソン病の治療に用いる点で共通するものの、斯様な点はJP 2002-97158 Aに記載されているように、この出願前に公知であるから、前記請求の範囲に記載された発明は、先行技術を越える特別な技術的特徴を共有する関係ではなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

請求の範囲 1、16、17、19、及び 34-37 の「プロドラッグ」なる記載では、化合物の範囲を特定することが出来ず、また、本願明細書を参酌しても、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、第[0017]段落にあるごく一部に過ぎず、PCT 第 6 条の意味で十分に裏付けられてとは認められない。