

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年1月12日(12.01.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/282269 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/385 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/026755
- (22) 国際出願日: 2022年7月5日(05.07.2022)
- (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 2021-113378 2021年7月8日(08.07.2021) JP
- (71) 出願人: 協和ファーマケミカル株式会社(KYOWA PHARMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒9338511 富山県高岡市長慶寺530番地 Toyama (JP).
- (72) 発明者: 大島悦男(OHSHIMA Etsuo); 〒9338511 富山県高岡市長慶寺530番地 協和ファーマケミカル株式会社内 Toyama (JP). 朝長昌一郎(TOMONAGA Shoichiro); 〒9338511 富山県高岡市長慶寺530番地 協和ファーマケミカル株式会社内 Toyama (JP). 磯部貴弘(ISOBE Takahiro); 〒9338511 富山県高岡市長慶寺530番地 協和ファーマケミカル株式会社内 Toyama (JP).
- (74) 代理人: 長谷川芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号丸の内 M Y P L A Z A (明治安田生命ビル) 9階 創英国際特許法律事務所 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC DRUG FOR PARKINSON'S DISEASE

(54) 発明の名称: パーキンソン病の予防又は治療薬

(57) Abstract: Disclosed is a prophylactic or therapeutic drug for Parkinson's disease, which comprises a trisulfide compound and is characterized by being administered in combination with a drug that is used for a dopamine supplementation therapy.

(57) 要約: ドパミン補充療法に用いられる薬物と組み合わせて投与されることを特徴とする、トリスルフィド化合物を含有するパーキンソン病の予防又は治療薬を開示する。



WO 2023/282269 A1

明 細 書

発明の名称：パーキンソン病の予防又は治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、パーキンソン病の予防又は治療薬に関する。

背景技術

[0002] パーキンソン病は黒質のドパミン神経細胞が選択的に障害されることで発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状が前提となる神経変性疾患である。パーキンソン病治療の基本はドパミン補充療法である。しかしながら、治療効果を得るために投与する薬物の量が次第に増える、ドパミン補充療法による副作用が発現する、といった治療上の課題があり、新規な治療薬の開発が期待されている。

[0003] 近年、細胞内の鉄イオン濃度のバランスの崩れが、細胞内のミトコンドリアの機能不全及び活性酸素分子種の産生亢進を招き、細胞機能に異常を来すことが報告されている（非特許文献1）。また、細胞内の酸化還元バランスが変調した際に、鉄イオンが関与する脂質酸化反応が亢進し、ついには細胞膜機能の破綻から細胞死を招くフェロトーシスという現象が注目されている。

[0004] 他方、感染症によって、他の疾患由来の健康上及び社会活動上の障害がより重篤化する可能性が注目されている。パーキンソン病においても、患者が新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に感染すると、酸化ストレスの影響が強まり、ドパミン発現神経の損傷が増悪化される可能性が報告されている（非特許文献2）。

[0005] パーキンソン病の病態形成及び進展にも、鉄イオンの存在下で加速される酸化反応が、深く関わっていると報告されている。神経伝達物質であるドパミンは、カテコール構造を有し、元来酸化されやすい化学的性質を有するが、鉄イオンの存在下で更に酸化が加速されることが指摘されている。ドパミンの酸化は、ドパミンの不足の原因でもあり、更に、生体内で生じたドパミ

ンの酸化体が重合し、不溶性のニューロメラミンを形成することで、病態に関与する可能性が指摘されている。また、ドパミンの酸化体が、 α -シヌクレインの変性やその凝集体の形成を招き、パーキンソン病の病態形成及び悪化に関与することが指摘されている（非特許文献3）。

[0006] グルタチオントリスルフィド（GSSSG）のようなポリスルフィド類は、生体内でグルタチオンパースルフィド（GSSH）のような活性イオウ分子種に転換される。活性イオウ分子種は、強力な抗酸化作用を有し、老化防止などの生理機能を有する可能性が報告されている（例えば非特許文献4, 5）。また、GSSSGの製造方法として、特許文献1に記載された方法などが知られている。

[0007] パーキンソン病に用いられる薬剤は、高効率に脳内の黒質線条体ドパミン神経に送達されることが望ましいところ、点鼻投与は、所謂 *first-pass metabolism* を避けることができ、かつ、脳に直接薬剤を到達させることができるため、相対的に脳内濃度を高める投与方法として注目されている（非特許文献6）。他方、点鼻投与において投与できる薬剤濃度は限られることから、患者の服薬上の負担軽減も考慮すると、点鼻投与に用いられる薬剤は、溶液として投与することができ、かつ、刺激性がないものであることが望ましい。例えば、水溶性が高く、かつ、イオン化可能な官能基を有しない、若しくは、イオンの中性な化合物は、好適な薬剤であると推察される。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：国際公開第2018/117186号
特許文献2：国際公開第2022/045212号
特許文献3：国際公開第2022/045052号
特許文献4：国際公開第2021/200487号

非特許文献

- [0009] 非特許文献1：Gille and Reichmann, "Iron-dependent functions of mitoch

ondria--relation to neurodegeneration", J Neural Transm (Vienna), 2011, 118(3):349-59.

非特許文献2: Smeyne et al., "COVID-19 infection enhances susceptibility to oxidative-stress induced parkinsonism" Mov Disord. 2022 May 17. doi: 10.1002/mds.29116. Online ahead of print.

非特許文献3: Burbulla et al., "Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease", Science, 2017, 22;357(6357):1255-1261.

非特許文献4: Ida et al, "Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling", PNAS, 2014, 111(21):7606-7611.

非特許文献5: Akaike et al, "CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics", Nat. Commun., 2017, 8(1):1177.

非特許文献6: Lao et al., "Intranasal and subcutaneous administration of dopamine D3 receptor agonists functionally restores nigrostriatal dopamine in MPTP-treated mice" , Neurotox Res. 2013 Nov;24(4):523-31.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

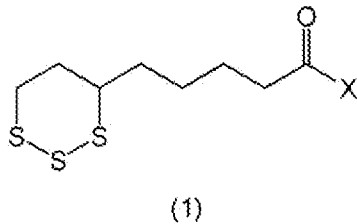
[0010] 鉄イオンの存在下で加速されるドパミンの酸化を抑制し、それによりドパミン不足を抑制する薬物は知られていない。そのような作用を有する化合物を、ドパミン補充療法と組み合わせると、ドパミン補充療法の治療効果を高める可能性、及びドパミン補充療法に用いられる薬物の投与量を減らせる可能性があり、副作用の軽減などにより患者のQOLを改善し得ると、本発明者らは考えた。すなわち、本発明の目的はそのような作用を有する化合物を探索し、パーキンソン病の予防又は治療薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、鉄イオン存在下で加速されるドパミンの酸化反応を、グルタチオントリスルフィド、リポ酸トリスルフィド、パンテチントリスルフィド及びN, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィドが抑制することを見出し、本発明を完成させた。本発明は、以下の [1] ~ [64] を提供する。

[1] ドパミン補充療法に用いられる薬物と組み合わせて投与されることを特徴とする、トリスルフィド化合物を含有するパーキンソン病の予防又は治療薬であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、式 (1)

[化1]



で表される化合物 [式中、Xは、 $-OR^1$ 又は $-NR^2R^3$ を示し、 R^1 は水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を示し、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を示し、前記アルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基からなる群より選択される1以上の置換基を有している。] (以下、化合物(1)とも記載する)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、予防又は治療薬。

[2] トリスルフィド化合物と組み合わせて投与されることを特徴とする、ドパミン補充療法に用いられる薬物を含有する予防又は治療薬であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはそ

の製剤学的に許容される塩又はN, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、予防又は治療薬。

[3] 上記トリスルフィド化合物と上記ドパミン補充療法に用いられる薬物とが、同時に又は別々に投与される、[1]又は[2]に記載の予防又は治療薬。

[4] トリスルフィド化合物と、ドパミン補充療法に用いられる薬物とを含有するパーキンソン病の予防又は治療薬であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、予防又は治療薬。

[5] 上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[1]～[4]のいずれかに記載の予防又は治療薬。

[6] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[5]に記載の予防又は治療薬。

[7] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[5]に記載の予防又は治療薬。

[8] 上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[1]～[4]のいずれかに記載の予防又は治療薬。

[8-2] 上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[1]～[4]のいずれかに記載の予防

又は治療薬。

[8-3] 上記トリスルフィド化合物が、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[1] ~ [4] のいずれかに記載の予防又は治療薬。

[9] 上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、[1] ~ [8-4] のいずれかに記載の予防又は治療薬。

[10] トリスルフィド化合物を含有する製剤と、ドパミン補充療法に用いられる薬物を含有する製剤とを含む、パーキンソン病の予防又は治療用キットであって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体又はパンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、キット。

[11] 上記トリスルフィド化合物を含有する製剤と、上記ドパミン補充療法に用いられる薬物を含有する製剤とが、同時に又は別々に投与される、[10] に記載のキット。

[12] 上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[10] 又は[11] に記載のキット。

[13] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[12] に記載のキット。

[14] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニ

ン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[12]に記載のキット。

[15] 上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[10]又は[11]に記載のキット。

[15-2] 上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[10]又は[11]に記載のキット。

[15-3] 上記トリスルフィド化合物が、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[10]又は[11]に記載のキット。

[16] 上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、[10]～[15-3]のいずれかに記載のキット。

[17] トリスルフィド化合物と、ドパミン補充療法に用いられる薬剤又はその製剤学的に許容される塩とを、それらを必要とする患者に投与する、パーキンソン病の予防又は治療方法であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である方法。

[18] 上記トリスルフィド化合物と、ドパミン補充療法に用いられる薬物とが、同時に又は別々に投与される、[17]に記載の方法。

[19] 上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[17]又は[18]に記載の方法。

[20] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩

が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[19]に記載の方法。

[21] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[19]に記載の方法。

[22] 上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[17]又は[18]に記載の方法。

[22-2] 上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[17]又は[18]に記載の方法。

[22-3] 上記トリスルフィド化合物が、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[17]又は[18]に記載の方法。

[23] 上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、[17]～[22-3]のいずれかに記載の方法。

[24] トリスルフィド化合物と組み合わせて投与されることを特徴とする、パーキンソン病の予防又は治療に使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である又はN, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、薬物。

[25] 上記トリスルフィド化合物と、上記ドパミン補充療法に用いられる

薬物とが、同時に又は別々に投与される、〔24〕に記載の使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物。

〔26〕上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、〔24〕又は〔25〕に記載の使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物。

〔27〕上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、〔26〕に記載の使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物。

〔28〕上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、〔26〕に記載の使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物。

〔29〕上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、〔24〕又は〔25〕に記載の使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物。

〔29-2〕上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、〔24〕又は〔25〕に記載の使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物。

〔29-3〕上記トリスルフィド化合物が、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、〔24〕又は〔25〕に記載の使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物。

〔30〕上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、〔24〕～〔29-3〕のいずれかに

記載の使用するためのドパミン補充療法に用いられる薬物。

[31] ドパミン補充療法に用いられる薬物と組み合わせて投与されることを特徴とする、パーキンソン病の予防又は治療に使用するためのトリスルフィド化合物であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、トリスルフィド化合物。

[32] 上記トリスルフィド化合物を含有する製剤と、上記ドパミン補充療法に用いられる薬物を含有する製剤とが、同時に又は別々に投与される、[31]に記載の使用するためのトリスルフィド化合物。

[33] 上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[31]又は[32]に記載の使用するためのトリスルフィド化合物。

[34] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[33]に記載の使用するためのトリスルフィド化合物。

[35] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[33]に記載の使用するためのトリスルフィド化合物。

[36] 上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[31]又は[32]に記載の使用するためのトリスルフィド化合物。

[36-2] 上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[31]又は[32]に記載の使用するためのトリスルフィド化合物。

[36-3] 上記トリスルフィド化合物が、N, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[31]又は[32]に記載の使用するためのトリスルフィド化合物。

[37] 上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、[31]～[36-3]のいずれかに記載の使用するためのトリスルフィド化合物。

[38] パーキンソン病の予防又は治療に使用するための、トリスルフィド化合物と、ドパミン補充療法に用いられる薬物との組み合わせであって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、組み合わせ。

[39] 上記トリスルフィド化合物を含有する製剤と、上記ドパミン補充療法に用いられる薬物を含有する製剤とが、同時に又は別々に投与される、[38]に記載の組み合わせ。

[40] 上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[38]又は[39]に記載の組み合わせ。

[41] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[40]に記載の組み合わせ。

[42] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[40]に記載の組み合わせ。

[43] 上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[38]又は[39]に記載の組み合わせ。

[43-2] 上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[38]又は[39]に記載の組み合わせ。

[43-3] 上記トリスルフィド化合物が、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[38]又は[39]に記載の組み合わせ。

[44] 上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、[38]～[43-3]のいずれかに記載の組み合わせ。

[45] トリスルフィド化合物と組み合わせで投与されることを特徴とする、パーキンソン病の予防又は治療薬の製造のためのドパミン補充療法に用いられる薬物の使用であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、使用。

[46] 上記トリスルフィド化合物を含有する製剤と、上記ドパミン補充療法に用いられる薬物を含有する製剤とが、同時に又は別々に投与される、[45]に記載の使用。

[47] 上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[45]又は[46]に記載の使用。

[48] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[47]に記載の使用。

[49] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[47]に記載の使用。

[50] 上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[45]又は[46]に記載の使用。

[50-2] 上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[45]又は[46]に記載の使用。

[50-3] 上記トリスルフィド化合物が、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[45]又は[46]に記載の使用。

[51] 上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、[45]～[50-3]のいずれかに記載の使用。

[52] ドパミン補充療法に用いられる薬物と組み合わせて投与されることを特徴とする、パーキンソン病の予防又は治療薬の製造のためのトリスルフィド化合物の使用であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N'-ジ

アセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、使用。

[53] 上記トリスルフィド化合物を含有する製剤と、上記ドパミン補充療法に用いられる薬物を含有する製剤とが、同時に又は別々に投与される、[52]に記載の使用。

[54] 上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[52]又は[53]に記載の使用。

[55] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[54]に記載の使用。

[56] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[54]に記載の使用。

[57] 上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[52]又は[53]に記載の使用。

[57-2] 上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[52]又は[53]に記載の使用。

[57-3] 上記トリスルフィド化合物が、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[52]又は[53]に記載の使用。

[58] 上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、[52]～[57-3]のいずれかに記載の使用。

[59] パーキンソン病の予防又は治療薬の製造のための、ドパミン補充療

法に用いられる薬物と、トリスルフィド化合物との組み合わせの使用であって、上記トリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又は化合物（１）、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN，N′-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である、使用。

[60] 上記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[59]に記載の使用。

[61] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[60]に記載の使用。

[62] 上記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、[60]に記載の使用。

[63] 上記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[59]に記載の使用。

[63-2] 上記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[59]に記載の使用。

[63-3] 上記トリスルフィド化合物が、N，N′-ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、[59]に記載の使用。

[64] 上記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、[59]～[63-3]のいずれかに記載の使用。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、ドパミン補充療法の治療効果を高める可能性、及びドパミン補充療法に用いられる薬物の投与量を減らせる可能性があり、副作用の軽減などにより患者のQOLを改善し得る。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、鉄イオン存在下で加速されるドパミンの酸化が、グルタチオントリスルフィドにより抑制されることを示すグラフである。

[図2]図2は、鉄イオン存在下で加速されるドパミンの酸化が、リポ酸トリスルフィドにより抑制されることを示すグラフである。

[図3]図3は、鉄イオン存在下で加速されるドパミンの酸化が、パンテチントリスルフィドにより抑制されることを示すグラフである。

[図4]図4は、鉄イオン存在下で加速されるドパミンの酸化が、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィドにより抑制されることを示すグラフである。

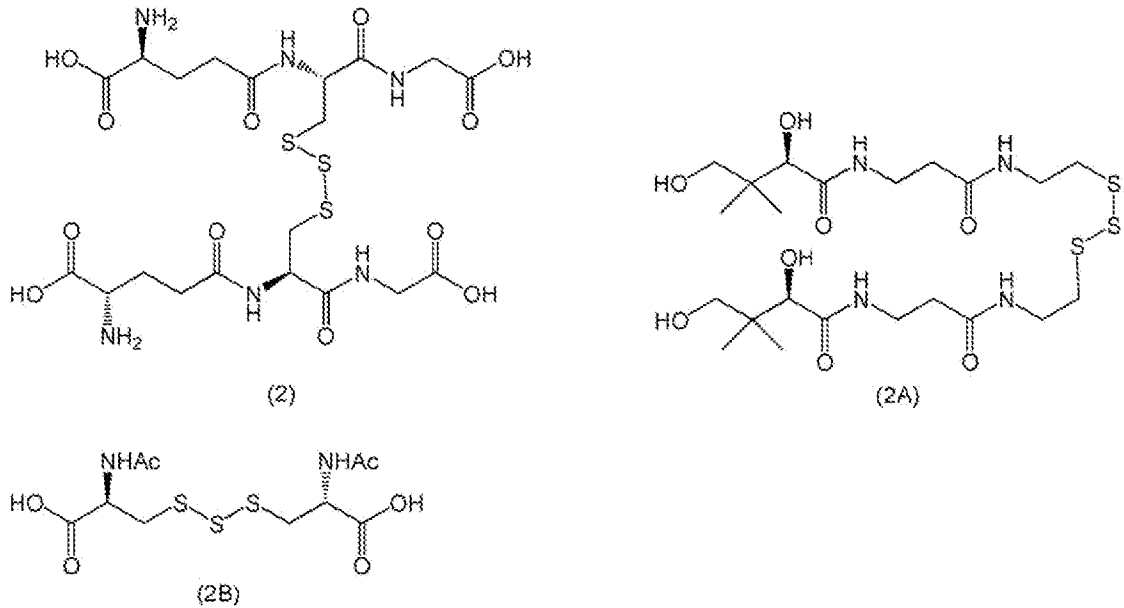
発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明の内容について詳細に説明するが、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0015] 本発明の予防又は治療薬、及び、予防又は治療方法は、ヒトに対して投与又は適用されるものであってよい。

[0016] 本発明の予防又は治療薬に用いられるトリスルフィド化合物は、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物(1)、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩である。グルタチオントリスルフィドは式(2)で表される。パンテチントリスルフィドは式(2A)で表される。N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィドは式(2B)で表される。

[化2]



[0017] 本発明において、製剤学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩；酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸などの有機酸との塩；ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；アルギニンなどのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

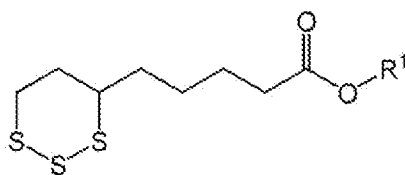
[0018] グルタチオントリスルフィド及びパンテチントリスルフィドの製剤学的に許容される塩としては、アミノ酸塩又はアルカリ金属塩であることが好ましく、アルギニン塩又はナトリウム塩であることがより好ましい。化合物（1）の製剤学的に許容される塩としては、アルカリ金属との塩であることが好ましく、ナトリウム塩であることがより好ましい。

[0019] グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物（1）若しくはその製剤学的に許容される塩、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩は、結晶多形が存在することもあるが、いずれの結晶形にも限定されず、いずれかの結晶形

の単一物であっても混合物であってもよい。また、グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物（１）若しくはその製剤学的に許容される塩、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN，N′-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩には、非晶質体も含まれる。グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物（１）若しくはその製剤学的に許容される塩、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN，N′-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩には、無水物と溶媒和物（特に水和物）とが含まれる。グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩、化合物（１）若しくはその製剤学的に許容される塩、パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩又はN，N′-ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩は、アミノ酸（例えば、アルギニン）との共結晶であってもよい。

[0020] 化合物（１）は、一実施形態において、式（３）

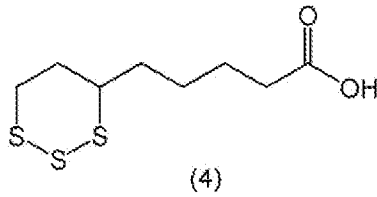
[化3]



(3)

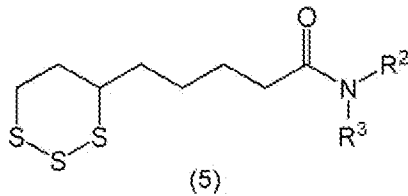
で表される化合物 [式中、R¹は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示す。] であり、R¹は、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基であってよい。好ましくは、R¹は水素原子であり、この場合、式（３）で表される化合物は式（４）で表されるリポ酸トリスルフィドである。

[化4]



[0021] 化合物(1)は、別の実施形態において、式(5)

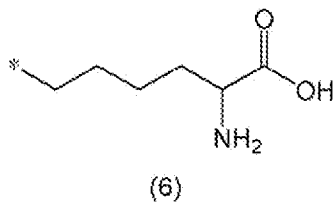
[化5]



で表される化合物 [式中、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、前記アルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい。] である。

R^1 及び R^2 は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基であってよい。これらのアルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基の一方又は両方の置換基を有してよい。 R^1 及び R^2 は、例えば、式(6)で表される基であってよい(式中、*は結合手を示す。)。式(5)で表される化合物の具体例として、例えば、 R^2 及び R^3 はともに水素原子である化合物、 R^2 が水素原子であり R^3 が式(6)で表される基である化合物が挙げられる。

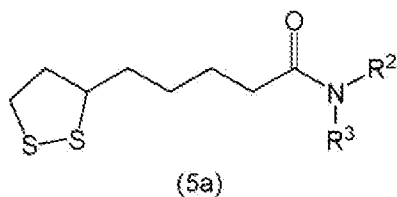
[化6]



[0022] 式(5)で表される化合物は、式(5a)で表される化合物を酸化剤により酸化させてスルホキシド化合物を得る工程(工程1)、及び、得られたスルホキシド化合物を硫黄源と反応させる工程(工程2)によって製造するこ

とができる。

[化7]



[式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基であり、前記アルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい。]

[0023] 上記製造方法は、スルホキンド化合物を単離することなく、工程1及び工程2をワンポットで反応を行ってもよい。

[0024] 工程1に用いられる溶媒は、式(5a)で表される化合物及び酸化剤を溶解し、酸化反応を阻害しないものであれば、特に限定されない。このような溶媒としては、例えば、水、硫酸水溶液、エタノール水溶液及びアセトニトリル水溶液が挙げられ、好ましくは、水である。工程1に用いられる溶媒の量は、式(5a)で表される化合物1gに対して1mL～500mLとすることができ、好ましくは、10mL～20mLである。

[0025] 工程1に用いられる酸化剤として、ペルオキシ―硫酸カリウム(Oxone(登録商標)などの商品名で販売される)、過酢酸、過酸化水素及び過ヨウ素酸ナトリウムが挙げられる。過酸化水素は触媒量のメチルトリオキソレニウムとともに使用してもよい。安全性及びコストの観点から、ペルオキシ―硫酸カリウムが好ましい酸化剤である。使用される酸化剤の量は、式(5a)で表される化合物1当量に対して、0.8当量～2.0当量とすることができ、好ましくは、1.0当量～1.3当量である。

[0026] 工程1の反応温度は、 -20°C ～ 30°C とすることができ、好ましくは、 -5°C ～ 5°C である。

[0027] 工程1の反応時間は、5分間～24時間とすることができ、好ましくは、0.5時間～2時間である。

[0028] 工程2に用いられる溶媒は、スルホキンド化合物及び硫黄源を溶解し、そ

の後の反応を阻害しないものであれば、特に限定されない。このような溶媒としては、例えば、水、硫酸水溶液、エタノール水溶液及びアセトニトリル水溶液が挙げられ、好ましくは、水である。工程2に用いられる溶媒の量は、スルホキシド化合物1gに対して1mL～500mLとすることができ、好ましくは、10mL～20mLである。

[0029] 工程2に用いられる硫黄源として、硫化ナトリウム、硫化カリウム、硫化水素ナトリウム、硫化水素カリウム及び硫化水素が挙げられる。使用される硫黄源の量は、スルホキシド化合物1当量に対して、0.5当量～4.0当量とすることができ、好ましくは、0.9当量～1.2当量である。

[0030] 工程2の反応温度は、 -20°C ～ 30°C とすることができ、好ましくは、 -5°C ～ 25°C である。

[0031] 工程2の反応時間は、10分間～2日間とすることができ、好ましくは、0.5時間～2時間である。

[0032] 工程1及び工程2をワンポットで行う場合、反応溶媒としては、例えば、水、硫酸水溶液、エタノール水溶液及びアセトニトリル水溶液が挙げられ、好ましくは、水であり、溶媒の量は、式(5a)で表される化合物1gに対して1mL～500mLとすることができ、好ましくは、10mL～20mLである。使用される酸化剤としては、ペルオキシ硫酸カリウム、過酢酸、過酸化水素(触媒量のメチルトリオキシソレニウムとともに使用してもよい)及び過ヨウ素酸ナトリウムが挙げられ、好ましくは、ペルオキシ硫酸カリウムであり、使用される酸化剤の量は、式(5a)で表される化合物1当量に対して、0.8当量～2.0当量とすることができ、好ましくは、1.0当量～1.3当量である。使用される硫黄源としては、硫化ナトリウム、硫化カリウム、硫化水素ナトリウム、硫化水素カリウム及び硫化水素が挙げられ、使用される硫黄源の量は、式(5a)で表される化合物1当量に対して、0.5当量～4.0当量とすることができ、好ましくは、0.9当量～1.2当量である。反応温度は、 -20°C ～ 30°C とすることができ、好ましくは、 -5°C ～ 25°C である。反応時間は、15分間～2日間とすること

ができ、好ましくは、1時間～4時間である。

[0033] 工程1及び工程2の他に、必要に応じて、ヒドロキシ基、カルボニル基、アミノ基、カルボキシ基などの官能基を保護する工程及び保護された官能基を脱保護する工程を含んでもよい。これらの官能基の保護基、保護／脱保護反応は当業者にとって周知であり、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”などを参照して、適切な保護基、保護／脱保護反応を選択することができる。

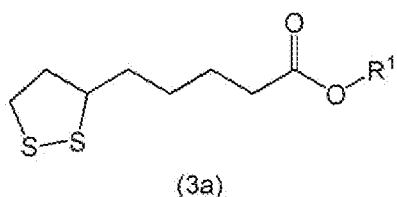
[0034] 式(5a)で表される化合物は、リポ酸と NHR^2R^3 を縮合することで製造することができる。縮合反応の溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランが挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランである。溶媒の量は、式(5a)で表される化合物1gに対して1mL～200mLとすることができ、好ましくは、3mL～35mLである。使用する縮合剤としては、例えば1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC)及びその塩、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)(N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)を添加剤として用いてもよい。)が挙げられる。使用される縮合剤の量は、式(5a)で表される化合物1当量に対して、0.8当量～2.0当量とすることができ、好ましくは、1.0当量～1.5当量である。反応の温度は、 -10°C ～ 40°C とすることができ、好ましくは、 15°C ～ 25°C である。反応の時間は、1時間～3日間とすることができ、好ましくは、1時間～24時間である。

[0035] 式(5)で表される化合物は、リポ酸トリスルフィドと NHR^2R^3 を縮合することによっても製造することができる。縮合の条件は上記と同様である。

[0036] R^1 が炭素数1～6のアルキル基である式(3)で表される化合物は、式(3a)で表される化合物を酸化剤により酸化させてスルホキシド化合物を得る工程(工程1)、及び、得られたスルホキシド化合物を硫黄源と反応させ

る工程（工程 2）によって製造することができる。反応条件は上記と同様である。

[化8]



[式中、R¹は、水素原子又は炭素数 1～6 のアルキル基を示す。]

[0037] 式（3 a）で表される化合物は、リポ酸と R¹OH を縮合することで製造することができる。上記と同様である。

[0038] R¹が炭素数 1～6 のアルキル基である式（3）で表される化合物は、リポ酸トリスルフィドと R¹OH を縮合することによっても製造することができる。縮合の条件は上記と同様である。

[0039] シクロデキストリンは、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン又はそれらの誘導体であってよい。ここで、「誘導体」は、各シクロデキストリンが有する少なくとも 1 つの水酸基の水素原子が、置換基を有してよいアルキル基又は糖によって置換されていることを意味する。シクロデキストリン誘導体は、例えば、メチル- α -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、メチル- γ -シクロデキストリン、ジメチル- α -シクロデキストリン、ジメチル- β -シクロデキストリン、ジメチル- γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- α -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- γ -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン、グルコシル- α -シクロデキストリン、グルコシル- β -シクロデキストリン、グルコシル- γ -シクロデキストリン、マルトシル- α -シクロデキストリン、マルトシル- β -シクロデキストリン、マルトシル- γ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン等を用いることができる。

- [0040] シクロデキストリン包接体は、シクロデキストリンを溶媒に溶解させる工程（工程 a）と、得られた溶解液に化合物（1）又はその製剤学的に許容される塩を添加して攪拌する工程（工程 b）と、攪拌後の液を濾過し、工程 a で用いた溶媒と同一の溶媒で洗浄し、濾液を凍結させ、凍結乾燥させる工程（工程 c）によって製造することができる。なお、工程 c の濾過及び洗浄操作は省略してもよい。
- [0041] 工程 a に用いられる溶媒としては、好ましくは水である。
- [0042] 工程 a に用いられる溶媒の量は、シクロデキストリン 1 g に対して 1 ~ 350 ml とすることができ、好ましくは 1 ~ 80 ml である。
- [0043] 工程 b において、化合物（1）又はその製剤学的に許容される塩に対するシクロデキストリンの質量比は 2 ~ 20 とすることができ、好ましくは 5 ~ 16.5 である。
- [0044] 工程 b の攪拌温度は 20 ~ 50 °C とすることができ、室温であってよい。
- [0045] 工程 b の攪拌時間は 0.25 ~ 40 時間とすることができ、好ましくは 2 ~ 35 時間である。
- [0046] 工程 b では、化合物（1）又はその製剤学的に許容される塩を添加した後、攪拌する前に、工程 a で用いた溶媒と同一の溶媒を加えもよい。このとき、溶媒の量は、シクロデキストリン 1 g に対して 0 ~ 30 ml とすることができ、好ましくは、0 ~ 20 ml である。
- [0047] 工程 c に用いられる溶媒の量は、シクロデキストリン 1 g に対して 0 ~ 150 ml とすることができ、好ましくは 0 ~ 20 ml である。
- [0048] 工程 c の凍結温度は、-30 ~ -20 °C とすることができ、好ましくは -20 °C である。
- [0049] 工程 c の凍結時間は、10 ~ 50 時間とすることができる。
- [0050] 工程 c の凍結乾燥は、絶対圧力で 20 ~ 100 Pa、外温を 10 ~ 40 °C、好ましくは外温 20 °C として行うことができる。
- [0051] 工程 c の凍結乾燥期間は、1 ~ 5 日とすることができる。
- [0052] パンテチントリルスフィド又はその製剤学的に許容される塩は、特許文献

3に記載の方法により製造することができる。

[0053] N, N' -ジアセチル-L-スチロトリルスルフィド又はその製剤学的に許容される塩は、特許文献4に記載の方法により製造することができる。

[0054] ドパミン補充療法に用いられる薬物に関して、例えば、日本神経学会監修「パーキンソン病診療ガイドライン2018」（医学書院）を参照することができる。ドパミン補充療法で用いられる薬物は、一実施形態において、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害剤、モノアミン酸化酵素（MAOB）阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む。ドパミンの前駆体として、例えば、レボドパ（L-ドパ）などが挙げられる。ドパ脱炭酸酵素阻害剤として、例えば、カルビドパ、ベンセラジドなどが挙げられる。COMT阻害剤として、例えば、エンタカポンなどが挙げられる。MAOB阻害剤として、例えば、サフィナミド、セレギリン、ラサギリンなどが挙げられる。ドパミン遊離促進薬として、例えば、アマンタジンなどが挙げられる。ドパミンアゴニストとして、例えば、カベルゴリン、ブロモクリプチン、ペルゴリド、タリペキソール、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルヒネが挙げられる。これらの薬物は、製剤学的に許容される塩の形態でもよく、これらの薬物又はその製剤学的に許容される塩は結晶でも非晶質体でもよく、無水物でも溶媒和物（特に水和物）でもよい。

[0055] ドパミン補充療法に用いられる2種以上の薬物の組み合わせの具体例として、ドパミン前駆体及びドパ脱炭酸酵素阻害剤の併用（例えば、レボドパ及びカルビドパの併用、レボドパ及びベンセラジドの併用）、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤及びCOMT阻害剤の併用（例えば、レボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの併用）、ドパミン前駆体及びドパミンアゴニストの併用（例えば、レボドパ及びタリペキソールの併用、レボドパ及びカベルゴリンの併用、レボドパ及びロピニロールの併用）、ドパミン前駆体及びMAOB阻害剤の併用（例えば、レボドパ及びセレギリンの併用）などが挙げられる。

げられる。

[0056] 本発明において、「組み合わせて投与」又は「併用」とは、有効成分を組み合わせて用いることであり、(1) ドパミン補充療法で用いられる薬物及びトリスルフィド化合物を含む単一の製剤として投与する態様及び(2) ドパミン補充療法で用いられる薬物とトリスルフィド化合物とがそれぞれ別個の製剤として同時に又は時間差をつけて別々に投与される態様を含む。(2) の場合、ドパミン補充療法で用いられる薬物を先に投与してもよいし、トリスルフィド化合物を先に投与してもよい。また、(2) の場合、(i) ドパミン補充療法で用いられる薬物及びトリスルフィド化合物を別々に製剤化して、同一投与経路で同時に投与する態様、(ii) ドパミン補充療法で用いられる薬物及びトリスルフィド化合物を別々に製剤化して、同一投与経路で時間差をつけて別々に投与する態様、(iii) ドパミン補充療法で用いられる薬物及びトリスルフィド化合物を別々に製剤化して、異なる投与経路(同一患者の異なる部位から投与する)で同時に投与する態様、(iv) ドパミン補充療法で用いられる薬物及びトリスルフィド化合物を別々に製剤化して、異なる投与経路で時間差をつけて別々に投与する態様のいずれかとしてよい。なお、(i) の場合、投与直前に両製剤を混合してもよい。

[0057] 別の言い方をすれば、本発明における「組み合わせて投与」又は「併用」とは、いずれか一方の薬剤の作用・効果が患者の体内に発現している状態で他方の薬剤を投与する使用態様ともいえる。すなわち、本発明においては、患者の体内、例えば血中においてドパミン補充療法で用いられる薬剤及びトリスルフィド化合物が同時に存在するように投与される態様が好ましく、患者に対して、一方の薬剤を投与してから24時間以内に他方の薬剤を投与する態様が好ましい。

[0058] ドパミン補充療法で用いられる薬物の投与量(2種以上の薬物を併用する場合は各薬物の投与量)は、体重1kg当たり、1日0.1~50mg(0.1~50mg/kg/day)が好ましく、0.5~20mg/kg/dayがより好ましく、1~10mg/kg/dayが更に好ましい。

- [0059] トリスルフィド化合物の投与量は、体重1kg当たり、1日0.5～800mg（0.5～800mg/kg/day）が好ましく、1～400mg/kg/dayがより好ましく、2～200mg/kg/dayが更に好ましい。
- [0060] ドパミン補充療法で用いられる薬物の投与量が0.1～50mg/kg/dayかつトリスルフィド化合物の投与量が0.5～800mg/kg/dayであるのが好ましく、ドパミン補充療法で用いられる薬物の投与量が0.5～20mg/kg/dayかつトリスルフィド化合物の投与量が1～400mg/kg/dayであるのがより好ましく、ドパミン補充療法で用いられる薬物の投与量が1～10mg/kg/dayかつトリスルフィド化合物の投与量が2～200mg/kg/dayであるのが更に好ましい。ドパミン補充療法で用いられる薬物及びトリスルフィド化合物の投与量がこの範囲にあると、パーキンソン病に対するより高い予防効果が奏されることが考えられ、また、より高い治療効果が示される。加えて、副作用をより低減する効果も期待される。
- [0061] ドパミン補充療法で用いられる薬剤及びトリスルフィド化合物の投与回数は、1日1～8回又は1日1～4回とすることができる。このような投与回数とすれば、患者の服薬の負担を軽減し、服薬コンプライアンスが向上すると考えられる。その結果、本発明の予防又は治療効果及び副作用軽減効果がより向上することが期待される。薬剤の投薬を中止する場合には、段階的に薬剤の用量を減量してもよい。例えば、一方の薬剤の休薬期間に他方の薬剤を投与する方法が挙げられる。
- [0062] 本発明のパーキンソン病の予防又は治療薬は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤若しくはシロップ剤として経口的に、又は、点鼻剤、注射剤、輸液、若しくは坐剤として非経口的に投与することが出来る。公知の製剤技術によってこれらの剤型に製剤化することができる。固形剤の場合には、製剤化に際して薬理的に認容し得る賦形剤、例えば澱粉、乳糖、精製白糖、グルコース、結晶セルロース、カルボキシセルロース、カルボキシメ

チルセルロース、カルボキシエチルセルロース、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴムなどを配合することができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤などを配合することができる。また、液剤の場合には、安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤などを配合することができる。

実施例

[0063] 以下に実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0064] 実施例 1：鉄イオン存在下で加速されるドパミンの酸化の抑制試験

試験には、ドパミン塩酸塩 ($DA \cdot HCl$)、 Fe^{3+} 源として硝酸鉄 (III) 9水和物 ($Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$)、酸化剤として過酸化水素水、トリスルフィド化合物として、グルタチオントリスルフィド 2水和物、リポ酸トリスルフィド、パンテチントリスルフィド又は N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィドを用いた。

[0065] 各物質の調製方法は次のとおりである。

- ・ 10 mM $DA \cdot HCl$ 水溶液： $DA \cdot HCl$ を精製水に溶解して調製した。
- ・ 20 mM Fe^{3+} 溶液： $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ を 5 mmol/L H_2SO_4 に溶解して調製した。
- ・ 40 mM グルタチオントリスルフィド溶液：グルタチオントリスルフィド 2水和物を 0.2 mol/L リン酸緩衝液 (pH=6.5) に溶解して調製した。
- ・ 40 mM リポ酸トリスルフィド溶液：リポ酸トリスルフィドを 0.2 mol/L リン酸緩衝液 (pH=6.5) に溶解して調製した。
- ・ 400 mM パンテチントリスルフィド溶液：パンテチントリスルフィドを 0.2 mol/L リン酸緩衝液 (pH=6.5) に溶解して調製した。
- ・ 40 mM N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド：N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィドを 0.2 mol/L リン酸緩衝液 (pH=6.5) に溶解して調製した。

ン酸緩衝液 (pH = 6.5) に溶解して調製した。

[0066] 各物質が反応液中で以下の濃度となるよう、事前に調製した各物質の調製液 (上記) と 0.2 M のリン酸緩衝液 (pH = 6.5) を 50 mL 又は 5 mL の試験管内で混合して 20 mL 又は 2 mL の反応液とした。

ドパミン : 2 mmol / L

Fe³⁺ : 2 mmol / L

過酸化水素 : 1 mol / L

グルタチオントリスルフィド : 3 濃度 (5、10 又は 20 mmol / L)

リポ酸トリスルフィド : 2 濃度 (10 又は 20 mmol / L)

パンテチントリスルフィド : 3 濃度 (100、150 又は 200 mmol / L)

N, N' - ジアセチル-L-システイントリスルフィド : 3 濃度 (5、10 又は 20 mmol / L)

[0067] 反応液を 25°C にて 500 rpm で 6~9 時間攪拌した。反応液中のドパミン濃度は、高速液体クロマトグラフ (HPLC) を用いて定量した。

[0068] HPLC の条件は以下のとおりである。

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 280 nm)

カラム : Inertsil ODS-2 (4.6 mm I. D. × 150 mm、5 μm)

カラム温度 : 35°C 付近の一定温度

移動相 : 0.2 mol / L リン酸水素二ナトリウム水溶液に 0.2 mol / L クエン酸水溶液を加えて pH 3.0 に調整した。

流量 : 0.7 mL / min

注入量 : 20 μL

面積測定範囲 : 試料溶液注入後 30 分間

試料溶液の調製 : 反応液 100 μL を水で 10 倍希釈し、試料溶液とした。

保持時間 : ドパミン (DA) 約 7 分

[0069] 図 1 に示すように、Fe³⁺ の存在下でドパミンの酸化は加速され、急激に

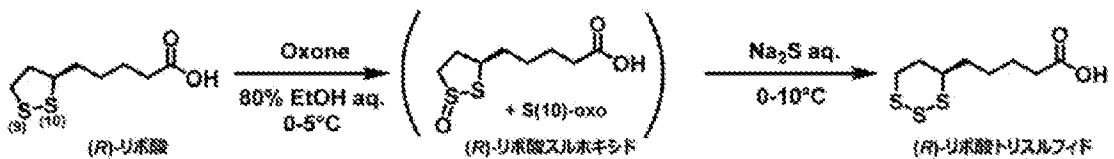
ドパミンの濃度が減少した。グルタチオントリスルフィドは Fe^{3+} の存在下でのドパミンの酸化を抑制した。同様に、図2に示すように、リポ酸トリスルフィドも Fe^{3+} の存在下でのドパミンの酸化を抑制した。同様に、図3に示すように、パンテチントリスルフィドも Fe^{3+} の存在下でのドパミンの酸化を抑制した。同様に、図4に示すように、N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィドも Fe^{3+} の存在下でのドパミンの酸化を抑制した。

[0070] グルタチオントリスルフィド、リポ酸トリスルフィド、パンテチントリスルフィド及びN, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィドは、 Fe^{3+} の存在下で加速されるドパミンの酸化反応を効果的に抑制できたことから、従来のドパミン補充療法と併用することで、従来のドパミン補充療法の課題である、症状が改善されない（ウェアリングオフ）、急に薬剤の効果が切れてしまう（オンオフ現象）、薬剤の副作用（ジスキネジアなど）などに効果的に対処し得ると期待される。

[0071] 参考例1

< (R) - リポ酸トリスルフィドの製造 >

[化9]

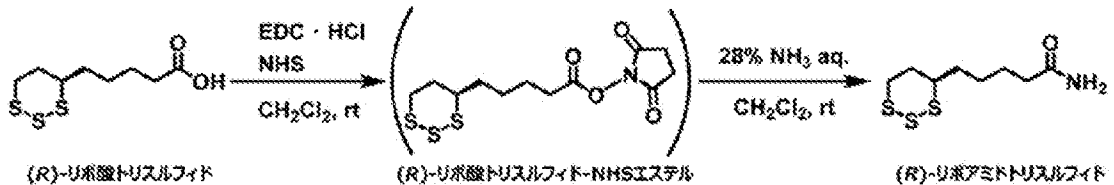


200 mL 四径フラスコに、(R) - α - リポ酸 24.38 g (118.17 mmol)、75%エタノール水溶液 488 mL (20.0 v/w) を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、内温 0°C まで冷却した。ここに、Oxone (登録商標) (41.40 g、124.20 mmol、1.05 当量) を 2 分割して添加した後、約 50 分間反応させた。反応液中の不溶物をろ去後、エタノール 65 mL (2.67 v/w) で洗浄した。ろ洗液に内温 2~6°C で、 Na_2S 水溶液 ($Na_2S \cdot 9H_2O$ 70.70 g を水 569 mL に溶解) 400 mL (206.93 mmol、1.75 当量) を約 2.5 時間かけて滴下した (滴下及び反応中は、3 mol/L 硫酸水

溶液を用い、pH 6-7に制御、総使用量14 mL)。内温3°C、pH 7にて、約50分間反応させた後、3 mol/L硫酸水溶液41 mL (1.7 v/w)を滴下し、pH 1.3とした。次に、水320 mL (13.1 v/w)及び酢酸エチル320 mL (13.1 v/w)を添加し、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチル160 mL (6.6 v/w)で4回抽出し、有機層を合わせ、外温30°Cで減圧濃縮した。濃縮物にエタノールを加え溶解させた後、ODSでカラム精製した。フラクションを外温30°Cで減圧濃縮後、オイルポンプで乾燥し、(R)-リポ酸トリスルフィド10.69 g (44.84 mmol、収率38%、HPLC純度99.7%、白色固体)を得た。

[0072] <(R)-リポアミドトリスルフィドの製造>

[化10]



200 mL四径フラスコに、(R)-リポ酸トリスルフィド2.00 g (8.39 mmol)、塩化メチレン65 mL (32.5 v/w)を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide Hydrochloride (EDC·HCl) 2.07 g (10.77 mmol、1.28当量)及びN-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) 1.42 g (12.33 mmol、1.47当量)を添加した。フラスコ内の空気を窒素で置換した後、室温で約8時間反応させた。次に、室温で28%アンモニア水2.28 mL (33.74 mmol、4.02当量)を5分かけて滴下し、終夜で反応させた。その後、室温で、水60 mL (30.0 v/w)を添加して分液した後、有機層を2.5%炭酸水素ナトリウム水溶液60 mL (30.0 v/w)で3回洗浄し、さらに、水60 mL (30.0 v/w)で4回洗浄した。その後、洗浄後の有機層を外温25°Cで減圧濃縮後

、オイルポンプで乾燥させ、(R)-リポアミドトリスルフィド 1.93 g (8.13 mmol、収率 97%、HPLC 純度 99.6%、白色固体) を得た。

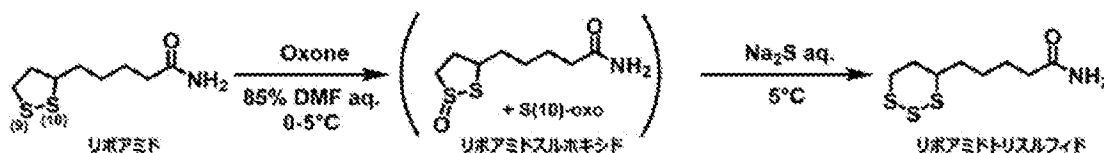
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 5.36 (bs, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.74–1.42 (m, 6H).

HR-ESI-TOF-MS: m/z 236.0238 ($[\text{M-H}]^-$), calcd for $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOS}_3]$ – 236.0243.

[0073] 参考例 2

<リポアミドトリスルフィド (ラセミ体) の製造>

[化11]



500 mL 四径フラスコに、リポアミド (ラセミ体) 1.00 g (4.87 mmol)、85%ジメチルホルムアミド水溶液 182 mL (182.0 v/w) を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、内温 4°C まで冷却した。同フラスコに、Oxone (登録商標) 1.63 g (4.89 mmol、1.00 当量) を 3 分割して 10 分毎に添加し、約 1 時間反応させた。3 mol/L 硫酸水溶液を用い、反応液の pH を 5–11 に制御しながら、内温 5°C で硫化ナトリウム 9 水和物 1.24 g (5.16 mmol、1.06 当量) を分割して仕込み、約 1.5 時間反応させた。水 180 mL (180.0 v/w) 及び塩化メチレン 50 mL (50.0 v/w) を添加し、塩化メチレンで抽出した後、水層を塩化メチレン 50 mL (50.0 v/w) で 2 回抽出し、有機層を合わせ、外温 30°C 以下で減圧濃縮した。濃縮残渣に水 80 mL (80.0 v/w) を室温で 30 分間かけて滴下し、晶出させ、スラリー液をろ過後、水 50 mL (50.0 v/w) で洗浄した。湿晶を 25°C で減圧乾燥し、リポアミドトリスルフィド (ラセミ体) 5

10 mg (2.15 mmol、収率44%、HPLC純度92%、白色固体)を得た。

[0074] <リポアミドトリスルフィドの純度試験 (HPLC)>

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：220 nm)

カラム：LiChrosorb RP-18 (関東化学、4.0 mm I.D. × 250 mm、5 μm)

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相A：リン酸水溶液 (pH 3)

移動相B：メタノール

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御した。

[0075] [表1]

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~5	100	0
5~15	100→25	0→75
15~20	25	75
20~21	25→100	75→0
21~35	100	0

流量：1 mL/min

注入量：10 μL

面積測定範囲：試料溶液注入後35分間

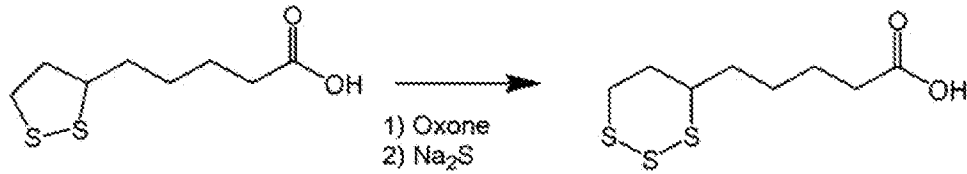
保持時間：リポアミドスルホキシド (12~13分)、リポアミド (約17分)、リポアミドトリスルフィド (約19分)

[0076] 参考例3~9

以下、「HP」は「ヒドロキシプロピル」、「Me」は「メチル」、「Mal」は「マルトシル」の略称である。

[0077] <リポ酸トリスルフィドの製造>

[化12]



[0078] リポ酸 2.0 g (9.02 mmol)、75%エタノール水溶液 40 mL を反応容器に仕込み、内温 0°C まで冷却した。ここに、Oxone (登録商標) 3.4 g (10.20 mmol) を添加し、約 2 時間反応させた。反応液中の無機塩をろ過後、エタノール 7 mL で洗浄した。ろ液に、硫化ナトリウム九水和物 5.8 g (24.1 mmol) を添加し、約 1 時間反応させた。この反応液に 3 mol/L 硫酸水溶液を 7 mL 滴下後、続けて、水 20 mL、酢酸エチル (AcOEt) 45 mL を添加し、AcOEt で抽出した。水層を AcOEt 20 mL で 2 回抽出し、有機層を合わせて減圧濃縮した。濃縮物にエタノール 3 mL を加えて溶解した後、溶解液を ODS カラム (YMC Dispo Pack AT、移動相：アセトニトリル水溶液) により精製し、リポ酸トリスルフィド 0.7 g (2.39 mmol、HPLC 純度：100%) を得た。

[0079] <リポ酸トリスルフィドの CD 包接体の製造>

参考例 3：リポ酸トリスルフィド (ラセミ体) の β -CD 包接体

100 mL ナスフラスコに、 β -CD 1020.0 mg (0.899 mmol)、水 80 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、リポ酸トリスルフィド 99.8 mg (0.419 mmol) を添加し、水 20 mL でフラスコ内を洗い込んだ。45°C で 15 分間攪拌後、ろ過し、水 10 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたろ液を -20°C の冷凍庫内で 23 時間凍結した。外温 20°C で約 4.5 日間凍結乾燥し、包接体 980.0 mg (白色固体) を得た。

[0080] 参考例 4：リポ酸トリスルフィド (ラセミ体) の HP- β -CD 包接体

50 mL ナスフラスコに、HP- β -CD 1291.0 mg、水 16 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、リポ酸トリスル

フィド100.0mg (0.419mmol)を添加した。室温で約28時間攪拌後、ろ過し、水10mLでフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたろ液を-20℃の冷凍庫内で約2日間凍結した。外温20℃で約2日間凍結乾燥し、包接体1330.0mg (白色固体)を得た。

[0081] 参考例5：(R)-リポ酸トリスルフィドのHP-β-CD包接体

50mLナスフラスコに、HP-β-CD969.9mg、水10mLを仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、(R)-リポ酸トリスルフィド100.3mg (0.421mmol)を添加し、水4mLでフラスコ内を洗い込んだ。室温で約25時間攪拌後、ろ過し、水12mLでフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたろ液を-20℃の冷凍庫内で15時間凍結した。外温20℃で約2日間凍結乾燥し、包接体1040.0mg (白色固体)を得た。

[0082] 参考例6：リポ酸トリスルフィド(ラセミ体)のMe-β-CD包接体

50mLナスフラスコに、Me-β-CD(数メチル化混合物)1616.0mg、水12mLを仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、リポ酸トリスルフィド101.0mg (0.424mmol)を添加し、水4mLでフラスコ内を洗い込んだ。21時間攪拌後、ろ過し、水12mLでフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたろ液を-20℃の冷凍庫内で20時間凍結させた。外温20℃で約4日間凍結乾燥し、包接体1665.2mg (白色固体)を得た。

[0083] 参考例7：(R)-リポ酸トリスルフィドのMe-β-CD包接体

50mLナスフラスコに、Me-β-CD(数メチル化混合物)1616.0mg、水16mLを仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、(R)-リポ酸トリスルフィド99.9mg (0.420mmol)を添加し、水4mLでフラスコ内を洗い込んだ。室温で6時間攪拌後、ろ過し、水13mLでフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたろ液を-20℃の冷凍庫内で28時間凍結した。外温20℃で約3日間凍結乾燥し、包接体1610.9mg (白色固体)を得た。

[0084] 参考例 8 : リポ酸トリスルフィド (ラセミ体) の Mal-β-CD 包接体

50 mL ナスフラスコに、Mal-β-CD 1224, 2 mg (0.839 mmol)、水 14 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、リポ酸トリスルフィド 100, 4 mg (0.421 mmol) を添加し、水 2 mL でフラスコ内を洗い込んだ。室温で 31 時間攪拌後、ろ過し、水 10 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたろ液を -20°C の冷凍庫内で 22 時間凍結した。外温 20°C で約 46 時間凍結乾燥し、包接体 1180, 0 mg (白色固体) を得た。

[0085] 参考例 9 : (R)-リポ酸トリスルフィドの Mal-β-CD 包接

50 mL ナスフラスコに、Mal-β-CD 1224, 2 mg (0.839 mmol)、水 10 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、(R)-リポ酸トリスルフィド 100, 1 mg (0.420 mmol) を添加し、水 5 mL でフラスコ内を洗い込んだ。室温で 4.5 時間攪拌後、ろ過し、水 11 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたろ液を -20°C の冷凍庫内で 24 時間凍結した。外温 20°C で約 41 時間凍結乾燥し、包接体 1319, 6 mg (白色固体) を得た。

[0086] 参考例 3~9 で得られた包接体の収率及び溶解度を表 2 に示す。

[0087] [表2]

表題例	リポ酸トリスルフィド		β-CD		包接体 (凍結乾燥品)			
	種類	溶解度 (g/L) ¹⁾	修飾	仕込量 (w/w)	収率 (%) ²⁾	含量 (%)		溶解度 (g/L) ³⁾
						実測	理論値	
3	ラセミ体	0.1	なし	10.2	84	8.6	8.9	0.77
4	ラセミ体	0.1	HP	12.0	94	7.1	7.2	≧49
5	R 体	0.3		9.7	99	9.6	9.4	≧85
6	ラセミ体	0.1	Me	16.0	96	5.8	5.9	≧56
7	R 体	0.3		16.2	99	6.1	5.8	≧41
8	ラセミ体	0.1	Mal	12.2	86	7.5	7.6	≧45
9	R 体	0.3			105	8.0	7.6	≧52

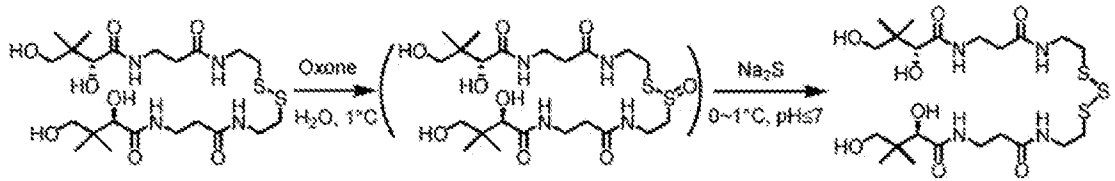
¹⁾ 20°C における水への溶解度を示す。

²⁾ 収率 (%) = (収量 × 含量) / 理論収量 × 100

³⁾ 20°C における包接体中のリポ酸トリスルフィドの水への溶解度を示す。「≧49 g/L」のように記載されている場合、49 g/L で溶解したことを示している。

[0088] 参考例 10 : パンテチントリスルフィドの製造

[化13]



1 L 四径フラスコに、80%パンテチン水溶液18.75 g (27.04 mmol)、パンテチンとして15.00 g)、水180 mL (12.0 v/w) を仕込み後、内温1°Cまで冷却した。ここに、Oxone (登録商標) 10.34 g (31.02 mmol、1.15当量、有効酸素=4.8%として計算) を4分割して10分毎に添加した後、水8 mLでフラスコ内を洗い込み、約3時間反応させた。内温0~1°Cで、0.67 mol/L 硫化ナトリウム水溶液45 mL (29.98 mmol、1.11当量) を45分かけて滴下し、滴下中は、3 mol/L 硫酸水溶液1.6 mLを用い、pH7以下に制御した。内温1°C、pH4にて、40分間反応させた後、エタノール500 mL (33.3 v/w) を内温1~5°Cで添加して、無機塩を析出させた後、内温1~5°Cで30分間攪拌した。無機塩をろ過後、エタノール50 mL (3.3 v/w) で洗浄し、ろ洗液を外温23°Cで減圧濃縮しパンテチントリスルフィドの粗体34 gを得た後、水6 mLを仕込み溶解させ、カラム原液40 g (2.7 w/w) を調製した。ODSカラムにより精製し、LC純度95%以上のフラクションを分取した。フラクションを外温30°Cで減圧濃縮後、オイルポンプで乾燥し、パンテチントリスルフィド9.5 g (16.31 mmol、収率60%、白色固体) を得た。

$^1\text{H NMR}$: (D_2O , 400 MHz) δ (ppm) = 3.97 (s, 2H), 3.44–3.58 (m, 10H), 3.37 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 2.50 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 0.91 (s, 6H), 0.87 (s, 6H).

HR-ESI-TOF-MS: m/z 585.2086 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_3]^-$ 585.2092.

[0089] <パンテチントリスルフィドの純度試験>

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

カラム：LiChrosorb RP-18（関東化学、4.0mm I.D. × 250mm、5μm）

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相A：リン酸水溶液（pH3）

移動相B：メタノール

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御した。

[0090] [表3]

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~5	100	0
5~15	100→50	0→50
15~40	50	50
40~41	50→100	50→0
41~50	100	0

流量：0.6mL/min

注入量：5μL

面積測定範囲：試料溶液注入後40分間

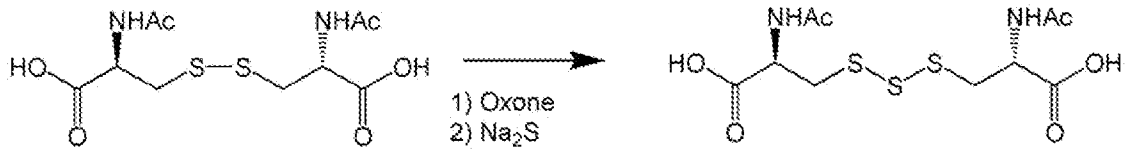
保持時間：パンテチンスルホキシド（約20分）、パンテチン（約22分）、パンテチントリスルフィド（約23分）

[0091] 参考例11：パンテチントリスルフィドの点鼻製剤（10%）

パンテチントリスルフィド（10質量%）、ベンザルコニウム（0.01質量%）、カルボキシビニルポリマー（0.5質量%）、L-アルギニン（1質量%）、生理的食塩水（88.49質量%）を遮光下、真空攪拌装置内で混合攪拌し、無菌環境下、ろ過滅菌処理し、滅菌済みの容器に無菌充填することにより、パンテチントリスルフィドを含有する点鼻製剤を製造した。

[0092] 参考例12：N, N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィドの製造

[化14]



[0093] N, N' -ジアセチル-L-シスチン 1.0 g (3.08 mmol)、水 10 mL を反応容器に仕込み、内温 1℃ まで冷却した。ここに、Oxone (登録商標) 1.25 g (3.72 mmol) を添加し、約 3 時間反応させた。続いて、0.44 mol/L 硫化ナトリウム水溶液 8.5 mL (3.71 mmol) を滴下し、約 3 時間反応させた。反応液に、アセトニトリルを 33 mL 添加後、無機塩をろ過し、アセトニトリル 5 mL で洗浄した。このろ液をエバポレーターで減圧濃縮し、濃縮物は ODS カラム (移動相: アセトニトリル水溶液) により精製し、N, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド 0.2 g (0.56 mmol) を得た。

[0094] HPLC 条件は以下のとおりである。

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 220 nm)

カラム: LiChrosorb RP-18 (関東化学、4.0 × 250 mm、5 μm)

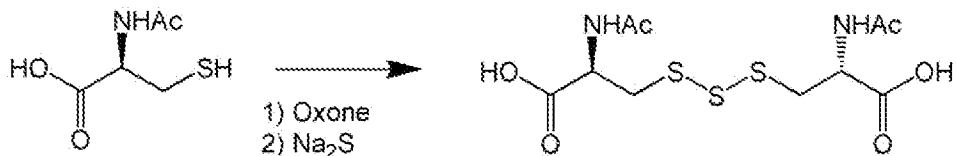
カラム温度: 40℃ 付近の一定温度

移動相: 40% (v/v) アセトニトリル水溶液

流量: 0.5 mL/min

[0095] 参考例 13: N, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィドの製造

[化15]



[0096] N-アセチル-L-システイン 1.0 g (6.13 mmol)、20% アセトニトリル水溶液 40 mL を反応容器に仕込み、内温 5℃ まで冷却した。ここに、Oxone (登録商標) 3.4 g (10.14 mmol) を添加し

、約2.5時間反応させた。続いて、硫化ナトリウム九水和物1.5g(6.12mmol)を添加し、約1時間反応させた。アセトニトリル33mL加えた後、無機塩をろ過し、アセトニトリル3mLで洗浄した。このろ液をエバポレーターで減圧濃縮し、濃縮物はODSカラム(移動相:アセトニトリル水溶液)により精製し、N,N'-ジアセチル-L-システイントリスルフィド0.1g(0.28mmol)を得た。

[0097] HPLC条件は参考例12に記載した条件と同一である。

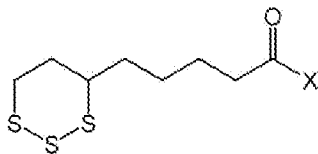
請求の範囲

[請求項1]

ドパミン補充療法に用いられる薬物と組み合わせて投与されることを特徴とする、トリスルフィド化合物を含有するパーキンソン病の予防又は治療薬であって、

前記トリスルフィド化合物は、
グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩；
式（1）

[化1]



(1)

で表される化合物 [式中、Xは、 $-OR^1$ 又は $-NR^2R^3$ を示し、 R^1 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、前記アルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい。]、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体；
パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩；又は
N, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩
である、予防又は治療薬。

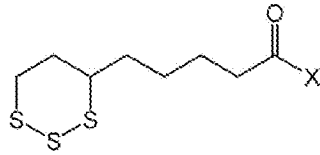
[請求項2]

トリスルフィド化合物と組み合わせて投与されることを特徴とする、ドパミン補充療法に用いられる薬物を含有する予防又は治療薬であって、

前記トリスルフィド化合物は、
グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩；

式 (1)

[化2]



(1)

で表される化合物 [式中、Xは、 $-OR^1$ 又は $-NR^2R^3$ を示し、 R^1 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、前記アルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい。]、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体；

パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩；又は

N, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩

である、予防又は治療薬。

[請求項3] 前記トリスルフィド化合物と前記ドパミン補充療法に用いられる薬物とが、同時に又は別々に投与される、請求項1又は2に記載の予防又は治療薬。

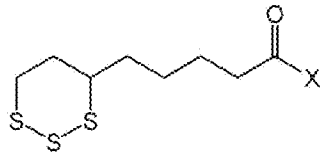
[請求項4] トリスルフィド化合物と、ドパミン補充療法に用いられる薬物とを含有するパーキンソン病の予防又は治療薬であって、

前記トリスルフィド化合物は、

グルタチオントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩；

式 (1)

[化3]



(1)

で表される化合物 [式中、Xは、 $-OR^1$ 又は $-NR^2R^3$ を示し、 R^1 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、前記アルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい。]、その製剤学的に許容される塩若しくはそれらのシクロデキストリン包接体；
 パンテチントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩；又は
 N, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド若しくはその製剤学的に許容される塩
 である、予防又は治療薬。

[請求項5] 前記トリスルフィド化合物が、グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、請求項1～4のいずれか一項に記載の予防又は治療薬。

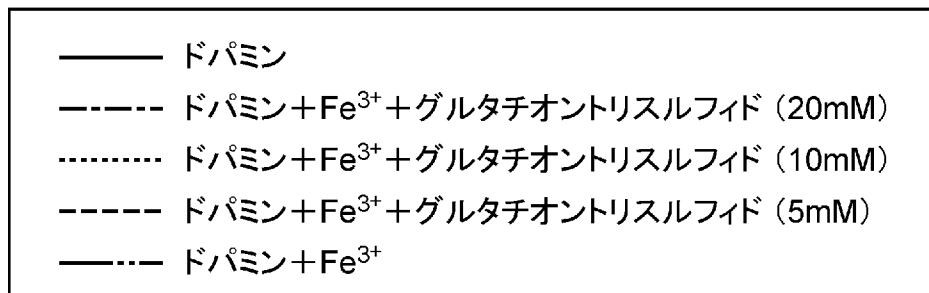
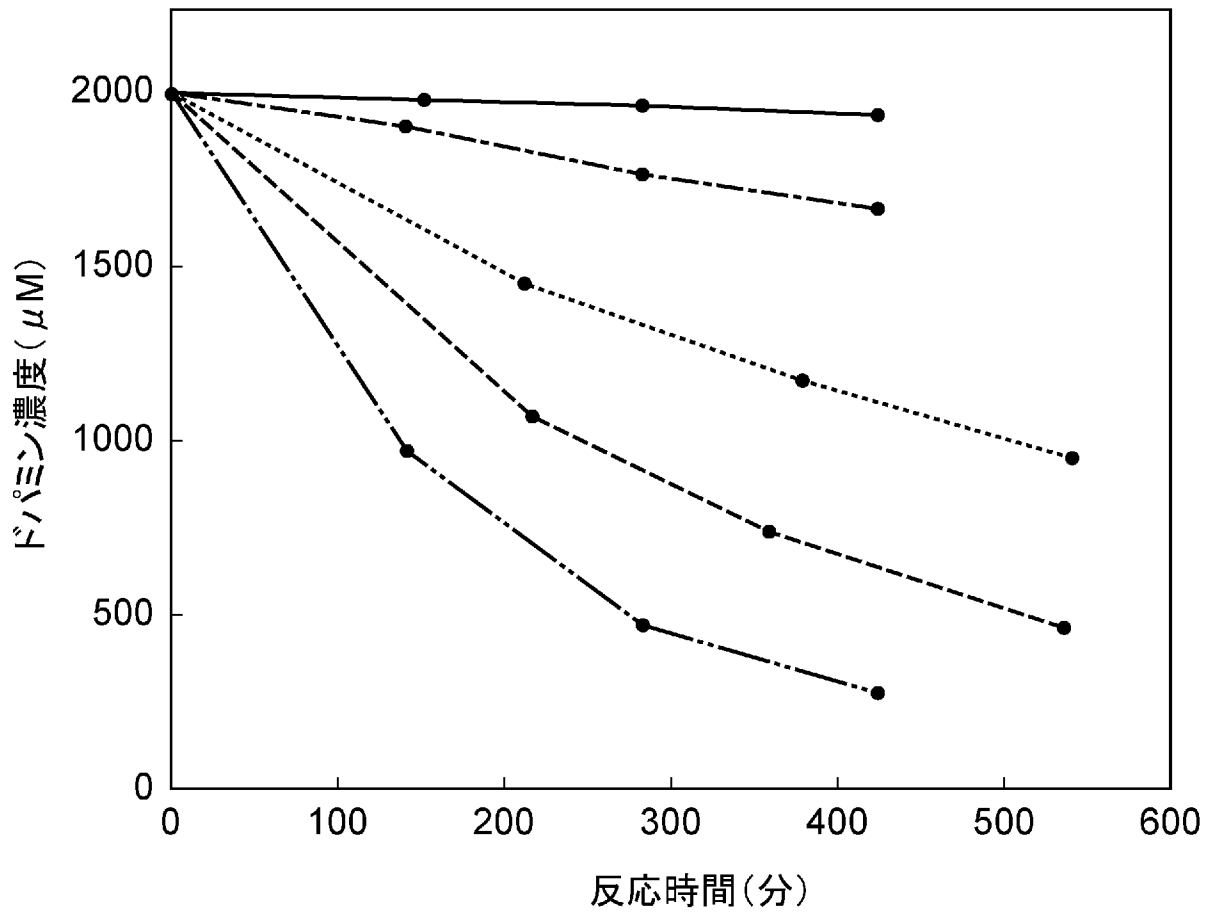
[請求項6] 前記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアミノ酸塩及びグルタチオントリスルフィドのアルカリ金属塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、請求項5に記載の予防又は治療薬。

[請求項7] 前記グルタチオントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩が、グルタチオントリスルフィド、グルタチオントリスルフィドのアルギニン塩及びグルタチオントリスルフィドのナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種を含む、請求項5に記載の予防又は

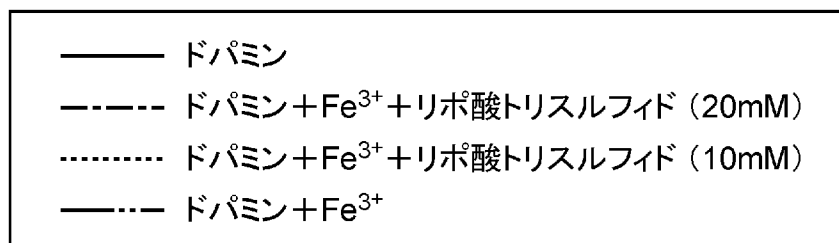
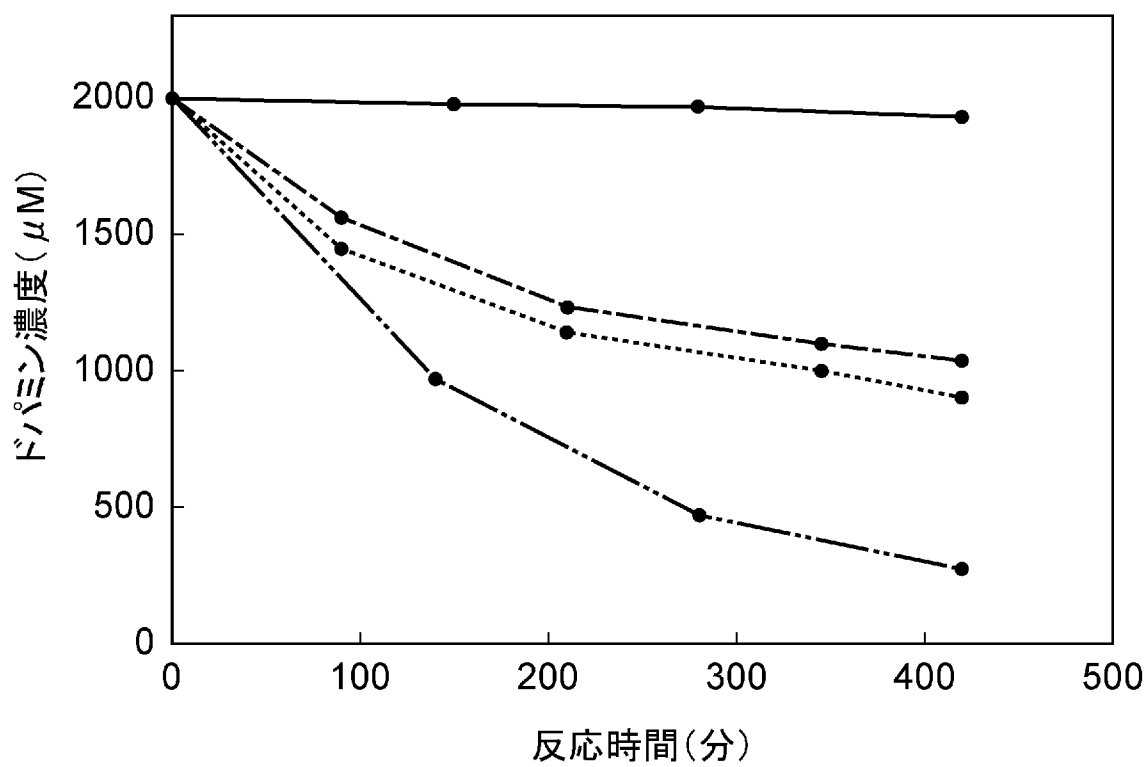
治療薬。

- [請求項8] 前記トリスルフィド化合物が、リポ酸トリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、請求項1～4のいずれか一項に記載の予防又は治療薬。
- [請求項9] 前記トリスルフィド化合物が、パンテチントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、請求項1～4のいずれか一項に記載の予防又は治療薬。
- [請求項10] 前記トリスルフィド化合物が、N, N' -ジアセチル-L-システイントリスルフィド又はその製剤学的に許容される塩である、請求項1～4のいずれか一項に記載の予防又は治療薬。
- [請求項11] 前記ドパミン補充療法に用いられる薬物が、ドパミン前駆体、ドパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、ドパミン遊離促進薬及びドパミンアゴニストからなる群から選択される少なくとも1種を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の予防又は治療薬。

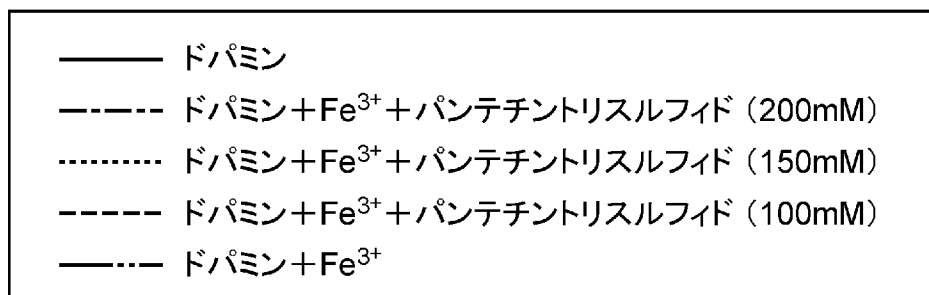
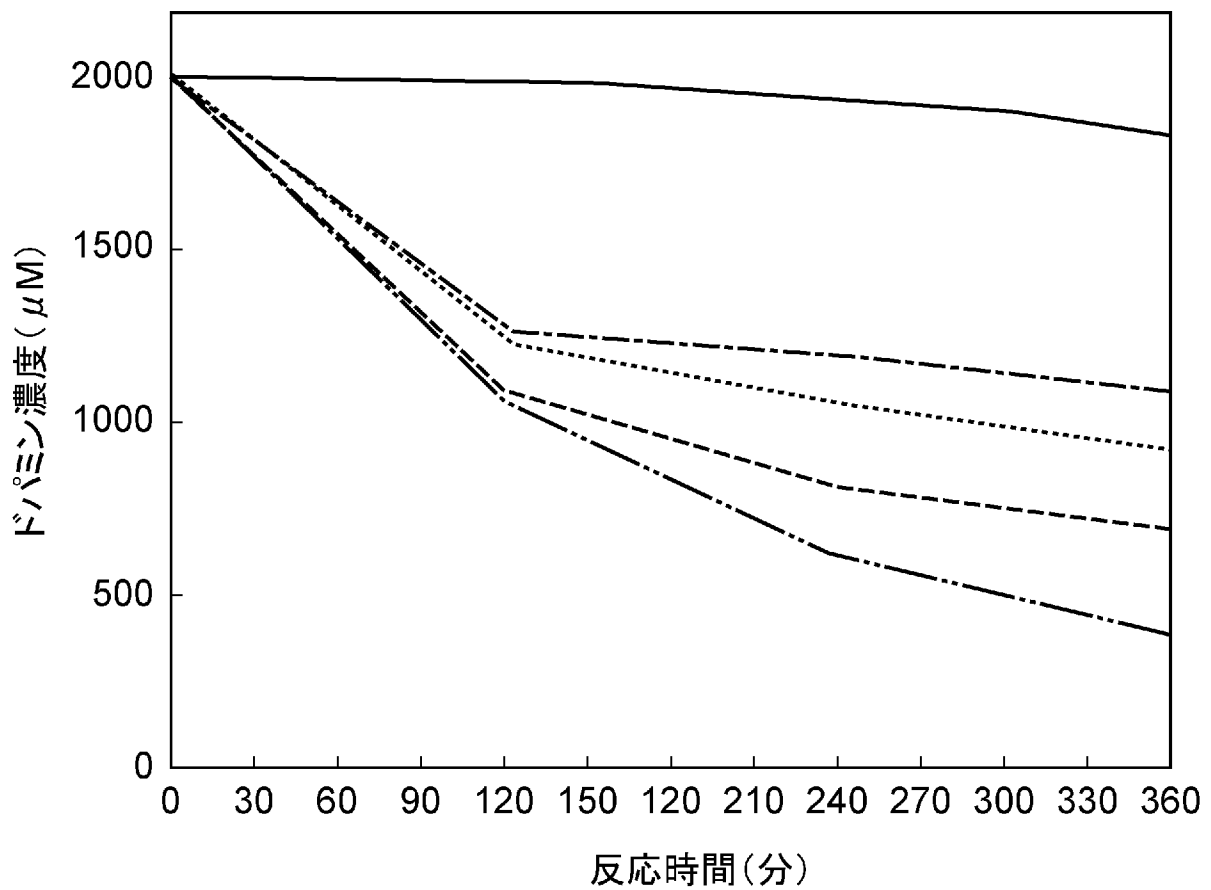
[図1]



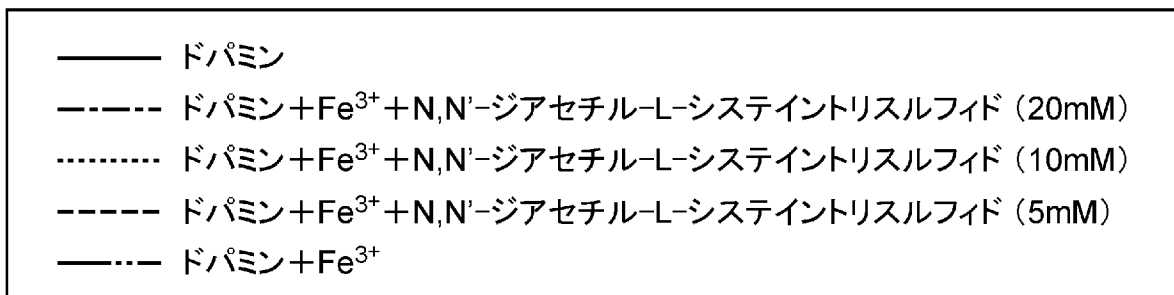
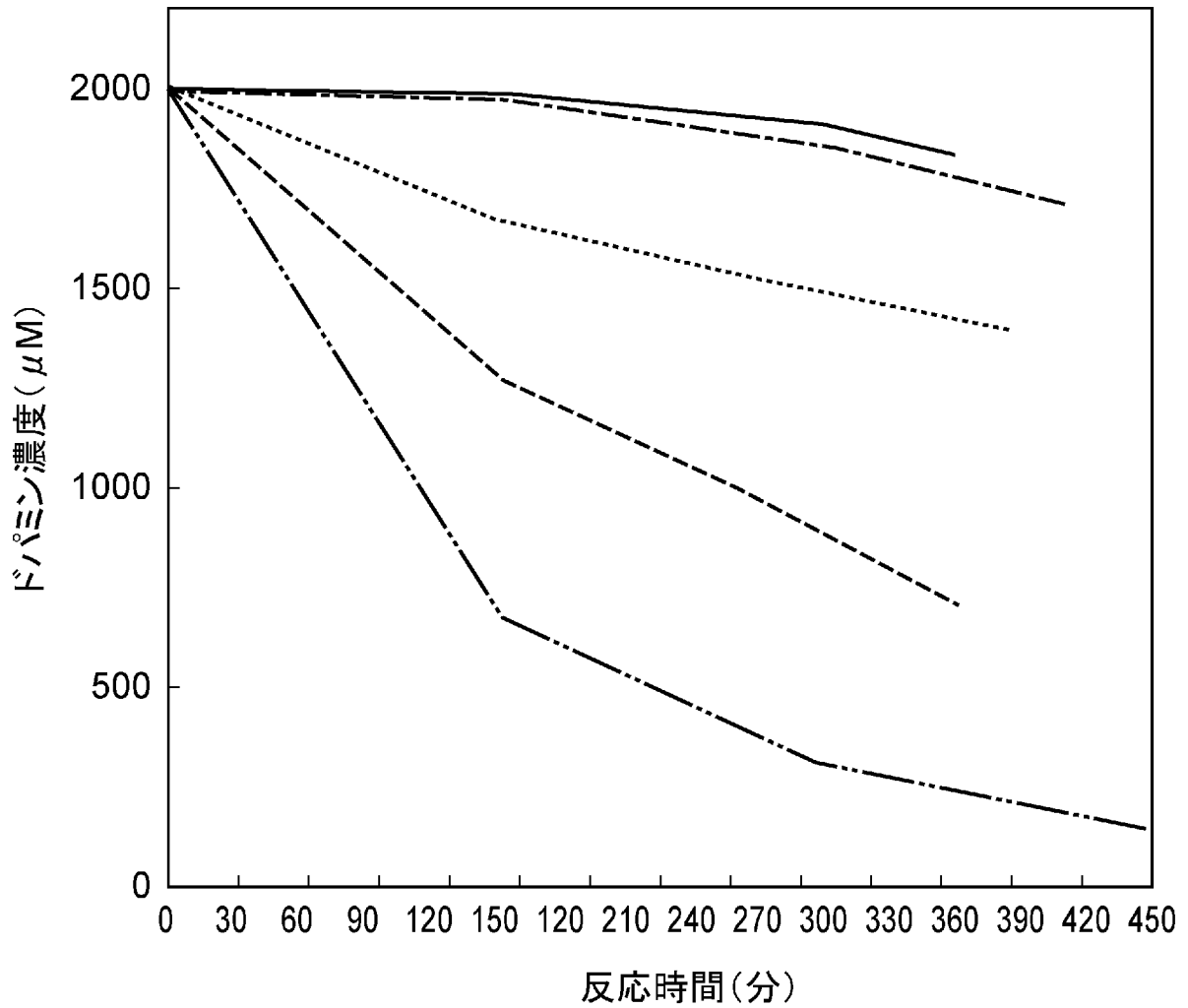
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/026755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 31/385(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61K 47/40(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/385; A61K45/00; A61P25/16; A61P43/00 121; A61K47/40</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/00-33/44; A61K45/00-45/08; A61K47/00-47/69; A61P1/00-43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2019-511537 A (UNIVERSITY OF CANBERRA) 25 April 2019 (2019-04-25) claims	1-11
A	WO 2021/054149 A1 (UNIV KUMAMOTO NAT UNIV CORP) 25 March 2021 (2021-03-25) claims, paragraphs [0012], [0060], examples	1-11
A	WO 2020/158894 A1 (KYOWA HAKKO BIO CO LTD) 06 August 2020 (2020-08-06) claims, paragraphs [0005], [0013]-[0017]	1-11
A	ZHANG, T. et al. Enhanced Cellular Polysulfides Negatively Regulate TLR4 Signaling and Mitigate Lethal Endotoxin Shock. Cell Chemical Biology. 2019, vol. 26, pp. 686-698 abstract, fig. 1	1-11
A	CN 111320603 A (JIANGSU TOHOPE PHARMACEUTICAL CO LTD) 23 June 2020 (2020-06-23) claims	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 26 July 2022		Date of mailing of the international search report 30 August 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/026755

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2021/231476 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 18 November 2021 (2021-11-18) claims	1-11
P, A	WO 2021/200487 A1 (KYOWA PHARMA CHEMICAL CO LTD) 07 October 2021 (2021-10-07) claims, examples	1-11
P, A	WO 2022/045052 A1 (KYOWA PHARMA CHEMICAL CO LTD) 03 March 2022 (2022-03-03) claims	1-11
P, A	WO 2022/045212 A1 (KYOWA PHARMA CHEMICAL CO LTD) 03 March 2022 (2022-03-03) claims, paragraph [0002]	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2022/026755

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2019-511537 A	25 April 2019	US 2019/0151270 A1 claims	
		EP 3442516 A1	
		CN 109310658 A	
		KR 10-2018-0128473 A	
WO 2021/054149 A1	25 March 2021	(Family: none)	
WO 2020/158894 A1	06 August 2020	(Family: none)	
CN 111320603 A	23 June 2020	(Family: none)	
WO 2021/231476 A1	18 November 2021	(Family: none)	
WO 2021/200487 A1	07 October 2021	(Family: none)	
WO 2022/045052 A1	03 March 2022	(Family: none)	
WO 2022/045212 A1	03 March 2022	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/385(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61K 47/40(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/385; A61K45/00; A61P25/16; A61P43/00 121; A61K47/40</p>																				
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K31/00-33/44; A61K45/00-45/08; A61K47/00-47/69; A61P1/00-43/00</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2022年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2022年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2022年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2022年										
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																			
日本国公開実用新案公報	1971 - 2022年																			
日本国実用新案登録公報	1996 - 2022年																			
日本国登録実用新案公報	1994 - 2022年																			
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 2019-511537 A (ユニバーシティ・オブ・キャンベラ) 25.04.2019 (2019 - 04 - 25) 特許請求の範囲</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021/054149 A1 (国立大学法人熊本大学) 25.03.2021 (2021 - 03 - 25) 特許請求の範囲、「0012」、「0060」、実施例</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020/158894 A1 (協和発酵バイオ株式会社) 06.08.2020 (2020 - 08 - 06) 特許請求の範囲、「0005」、「0013」-「0017」</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ZHANG, T. et al, Enhanced Cellular Polysulfides Negatively Regulate TLR4 Signaling and Mitigate Lethal Endotoxin Shock, Cell Chemical Biology, 2019, Vol.26, pp.686-698 Abstract, Figure1</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111320603 A (江蘇同禾薬業有限公司) 23.06.2020 (2020 - 06 - 23) 権利要求書</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求項の番号	A	JP 2019-511537 A (ユニバーシティ・オブ・キャンベラ) 25.04.2019 (2019 - 04 - 25) 特許請求の範囲	1-11	A	WO 2021/054149 A1 (国立大学法人熊本大学) 25.03.2021 (2021 - 03 - 25) 特許請求の範囲、「0012」、「0060」、実施例	1-11	A	WO 2020/158894 A1 (協和発酵バイオ株式会社) 06.08.2020 (2020 - 08 - 06) 特許請求の範囲、「0005」、「0013」-「0017」	1-11	A	ZHANG, T. et al, Enhanced Cellular Polysulfides Negatively Regulate TLR4 Signaling and Mitigate Lethal Endotoxin Shock, Cell Chemical Biology, 2019, Vol.26, pp.686-698 Abstract, Figure1	1-11	A	CN 111320603 A (江蘇同禾薬業有限公司) 23.06.2020 (2020 - 06 - 23) 権利要求書	1-11
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 請求項の番号																		
A	JP 2019-511537 A (ユニバーシティ・オブ・キャンベラ) 25.04.2019 (2019 - 04 - 25) 特許請求の範囲	1-11																		
A	WO 2021/054149 A1 (国立大学法人熊本大学) 25.03.2021 (2021 - 03 - 25) 特許請求の範囲、「0012」、「0060」、実施例	1-11																		
A	WO 2020/158894 A1 (協和発酵バイオ株式会社) 06.08.2020 (2020 - 08 - 06) 特許請求の範囲、「0005」、「0013」-「0017」	1-11																		
A	ZHANG, T. et al, Enhanced Cellular Polysulfides Negatively Regulate TLR4 Signaling and Mitigate Lethal Endotoxin Shock, Cell Chemical Biology, 2019, Vol.26, pp.686-698 Abstract, Figure1	1-11																		
A	CN 111320603 A (江蘇同禾薬業有限公司) 23.06.2020 (2020 - 06 - 23) 権利要求書	1-11																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																				
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“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</p> <p>“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）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同一パテントファミリー文献</p>																				
<p>国際調査を完了した日</p> <p>26.07.2022</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>30.08.2022</p>																			
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>松本 淳 4C 4675</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																			

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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 請求項の番号
P, A	WO 2021/231476 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 18.11.2021 (2021 - 11 - 18) Claims	1-11
P, A	WO 2021/200487 A1 (協和ファーマケミカル株式会社) 07.10.2021 (2021 - 10 - 07) 特許請求の範囲、実施例	1-11
P, A	WO 2022/045052 A1 (協和ファーマケミカル株式会社) 03.03.2022 (2022 - 03 - 03) 特許請求の範囲	1-11
P, A	WO 2022/045212 A1 (協和ファーマケミカル株式会社) 03.03.2022 (2022 - 03 - 03) 特許請求の範囲、「0002」	1-11

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/026755

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2019-511537	A	25.04.2019	US	2019/0151270	A1	
				Claims			
				EP	3442516	A1	
				CN	109310658	A	
				KR	10-2018-0128473	A	
WO	2021/054149	A1	25.03.2021	(ファミリーなし)			
WO	2020/158894	A1	06.08.2020	(ファミリーなし)			
CN	111320603	A	23.06.2020	(ファミリーなし)			
WO	2021/231476	A1	18.11.2021	(ファミリーなし)			
WO	2021/200487	A1	07.10.2021	(ファミリーなし)			
WO	2022/045052	A1	03.03.2022	(ファミリーなし)			
WO	2022/045212	A1	03.03.2022	(ファミリーなし)			