# 明　細　書

## 発明の名称 ： 脊髄小脳変性症予防または治療剤

## 技術分野

[0001] 本発明は、１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩を有効成分として含有する脊髄小脳変性症の予防または治療剤に関する。

## 背景技術

[0002] 脊髄小脳変性症は、小脳性または脊髄後索性の運動失調および痙性対麻痺を主症状とする神経変性疾患である。脊髄小脳変性症は、遺伝性のものと非遺伝性のものとの２つに大きく分類することができる。遺伝性のものとしては、たとえば、遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症、遺伝性皮質小脳萎縮症、脊髄小脳変性症１型、脊髄小脳変性症２型、脊髄小脳変性症３型（マチャド・ジョセフ病）、脊髄小脳変性症６型、脊髄小脳変性症３１型、遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、毛細血管拡張性運動失調症、フリードライヒ運動失調症、ビタミンＥ単独欠乏性失調症、アプラタキシン欠損症、セナタキシン欠損症、シャルルヴォア・サグエ型痙性失調症、遺伝性痙性対麻痺等が挙げられ、非遺伝性のものとしては、たとえば、オリーブ橋小脳萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、線条体黒質変性症、皮質性小脳萎縮症が挙げられる。初期の症状が小脳性運動失調であるものはオリーブ橋小脳萎縮症、パーキンソニズムであるものは線条体黒質変性症、起立性低血圧など自律神経障害の顕著であるものはシャイ・ドレーガー症候群と称されてきたが、いずれも進行すると症状が重複してくること、脳幹と小脳の萎縮および線条体の異常等の所見が認められること、組織病理学的所見も共通していることから多系統萎縮症と総称されることもある。

薬物療法としては、失調症状全般に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＴＲＨ）またはＴＲＨ誘導体が使われる。また、疾患ごとの症状に対して対症的に使われる薬剤として、有痛性筋痙攣に対する塩酸メキシレチン、反復発

作性の失調症状、めまい症状に対するアセタゾラミド等が挙げられる。

[0003] １－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オール（以下、「化合物Ａ」と称する。）またはその塩は、神経保護作用、神経再生促進作用および神経突起伸展作用を有し、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用な化合物であることが知られている（特許文献１）。また、その投与量は、経口投与の場合、通常成人に対して、１日当たり0.01～500mgを１回から数回に分割して投与すればよいと記載されている（特許文献２）。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第２００３／０３５６４７号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００３／１０５８３０号パンフレット

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、優れた脊髄小脳変性症の予防または治療剤を提供することを解決すべき課題とする。

## 課題を解決するための手段

[0006] このような状況下において、本発明者らは、化合物Ａまたはその塩が小脳の萎縮を抑制する効果を有することを見出し、本発明を完成した。

[0007] 本発明によれば、以下の発明が提供される。

（１）化合物Ａまたはその塩を有効成分として含有する脊髄小脳変性症予防または治療剤。

（２）脊髄小脳変性症が遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症、遺伝性皮質小脳萎縮症、脊髄小脳変性症３型（マチャド・ジョセフ病）、脊髄小脳変性症６型、脊髄小脳変性症３１型または皮質性小脳萎縮症である、（１）に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

（３）脊髄小脳変性症を伴う患者における小脳萎縮を抑制するための、（１

）または（２）に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

（４）脊髄小脳変性症を伴う患者における運動失調を改善するための、（１）または（２）に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

（５）脊髄小脳変性症を伴う患者における平衡障害を改善するための、（１）または（２）に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

（６）１回あたり化合物Ａとして100mg～400mgを１日１回経口投与される、（１）～（５）いずれか一に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

（７）１回あたり化合物Ａとして160mgまたは320mgを１日１回経口投与される、（１）～（５）いずれか一に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

[0008] また、本発明によれば、以下の発明も提供される。

（ａ）脊髄小脳変性症を予防または治療するための、化合物Ａまたはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

（ｂ）脊髄小脳変性症の予防または治療において使用するための、化合物Ａまたはその塩。

（ｃ）化合物Ａまたはその塩を患者に投与して脊髄小脳変性症を予防または治療する方法。

（ｄ）脊髄小脳変性症予防または治療剤の製造のための、化合物Ａまたはその塩の使用。

（ｅ）化合物Ａまたはその塩を有効成分として含有する小脳萎縮抑制剤。

（ｆ）小脳萎縮の抑制において使用するための、化合物Ａまたはその塩。

（ｇ）化合物Ａまたはその塩を患者に投与して小脳萎縮を抑制する方法。

（ｈ）小脳萎縮抑制剤の製造のための、化合物Ａまたはその塩の使用。

## 発明の効果

[0009] 化合物Ａまたはその塩を投与することにより、脳萎縮、特に小脳の萎縮を抑制することができ、脊髄小脳変性症を予防または治療することができる。

## 図面の簡単な説明

[0010] [図1]試験例１の５２週におけるスクリーニングからの脳体積（全脳）の変化を示したグラフである。「n.s.」は、 統計学的に有意差が無いことを意味す

る。

[図2]試験例１の５２週におけるスクリーニングからの脳体積（海馬）の変化を示したグラフである。「n.s.」は、 統計学的に有意差が無いことを意味する。

## 発明を実施するための形態

[0011] 以下に本発明について詳細に説明する。

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

[0012] 本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を意味する。

[0013] 化合物Ａは、１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールを意味する。

[0014] 化合物Ａの塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

[0015] 酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－ベンジル－β－フェネチルアミン、１－エフェナミンおよびＮ,Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

[0016] 上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられ、より好ましい塩としては、マレイン酸との塩が挙げられる。

[0017] 化合物Ａまたはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また、水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

[0018] 予防とは、特定の疾患またはその疾患から生じる１以上の症状の発症を防ぐことを意味する。

治療とは、対象が罹患している特定の疾患に対してその疾患から生じる１以上の症状を軽減または改善すること、ならびにその疾患の進行を遅延させることを意味する。

本発明の実施形態においては、予防とは、脊髄小脳変性症の発生または進行を阻止もしくは遅延させることを意味する。治療とは、脊髄小脳変性症の進行を阻止または遅延させることを意味する。

本発明の別の実施形態においては、予防とは、小脳萎縮の発生または進行を阻止もしくは遅延させることを意味する。治療とは、小脳萎縮の進行を阻止または遅延させることを意味する。

[0019] 軽度～中等度アルツハイマー型認知症（ＡＤ）は、国立神経疾患・脳卒中研究所／アルツハイマー病・関連障害協会（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｖｅ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ａｎｄ Ｓｔｒｏｋｅ/ｔｈｅ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ‘ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ Ｒｅｌａｔｅｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎｓ）（ＮＩＮＣＤＳ－ＡＤＲＤＡ）の診断基準に従って「ほぼ確実な（ｐｒｏｂａｂｌｅ）アルツハイマー病」と臨床診断できる。

「軽度～中等度」の診断は、標準的な基準を用いて通常の医師が十分になしうる。たとえば、標準化されたＭｉｎｉ－Ｍｅｎｔａｌ Ｓｔａｔｅ Ｅｘａｍｉｎａｔｉｏｎ（ＭＭＳＥ；０～３０点のスコア）の数値を参考に、軽度～中等度、中等度および中等度～重度ＡＤを臨床診断する。ＭＭＳＥ（Ｆ

ｏｌｓｔｅｉｎ，　Ｆｏｌｓｔｅｉｎ　ａｎｄ　ＭｃＨｕｇｈ，１９７５）は、患者への質問法による簡便な認知機能検査である。見当識、記憶、計算・注意力、言語機能などについて評価する。合計スコアは３０点であり、得点が低いほど、認知機能の障害の程度が高度である。

本発明における試験例においては、試験開始（スクリーニング）時点でのＭＭＳＥスコアが１２～２２の患者を軽度～中等度ＡＤと定義した。なお、ＭＭＳＥがＡＤの等級を臨床診断するための唯一の方法ではなく便宜的なものであることに留意すべきである。

[0020] アポリポ蛋白Ｅ（ＡｐｏＥ）は、リポ蛋白を構成し、リポ蛋白の認識および脂質代謝に関与するアポリポ蛋白の一種である。ＡｐｏＥには、ＡｐｏＥ２、ＡｐｏＥ３およびＡｐｏＥ４の３つのアイソフォームがあり、ＡｐｏＥ４をコードするＡｐｏＥ４遺伝子型と脳内のアミロイドβ蛋白質の沈着量に相関があること、およびＡｐｏＥ４遺伝子型がＡＤのリスク遺伝子であることが報告されている。

[0021] 脳の構造変化は正常な老化でも見られるが、小脳の萎縮は、脊髄小脳変性症に特徴的な器質的異常であり、運動失調などを引き起こす。

本発明の実施形態において、脊髄小脳変性症としては、たとえば、遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症、遺伝性皮質小脳萎縮症、脊髄小脳変性症１型、脊髄小脳変性症２型、脊髄小脳変性症３型（マチャド・ジョセフ病）、脊髄小脳変性症６型、脊髄小脳変性症３１型、遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、毛細血管拡張性運動失調症、フリードライヒ運動失調症、ビタミンＥ単独欠乏性失調症、アプラタキシン欠損症、セナタキシン欠損症、シャルルヴォア・サグエ型痙性失調症、遺伝性痙性対麻痺、多系統萎縮症（オリーブ橋小脳萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、線条体黒質変性症）および皮質性小脳萎縮症などが挙げられ、好ましくは、遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症、遺伝性皮質小脳萎縮症、脊髄小脳変性症３型（マチャド・ジョセフ病）、脊髄小脳変性症６型、脊髄小脳変性症３１型および皮質性小脳萎縮症が挙げられる。

Ｖｏｌｕｍｅｔｒｉｃ ＭＲＩ（ｖＭＲＩ）は、脳構造体積のｉｎ ｖｉｖｏ評価を可能にし、萎縮速度の尺度を提供する。

[0022] 本発明に使用される化合物Ａまたはその塩は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることにより、また、特許文献１に記載の方法により製造することができる。

[0023] 本発明に使用される化合物Ａまたはその塩は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤（錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など）、注射剤、点眼剤、経鼻剤または経皮剤などの医薬品製剤とすることができる。なお、ＡＤを伴う患者における経口投与製剤としては、錠剤が好ましい。

上記薬剤は、通常の方法により製剤化される。

[0024] 化合物Ａの投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

化合物Ａの投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択される。

通常、成人に対して、化合物Ａとして１日40～500mgを１回から数回に分割して投与すればよく、より好ましくは、化合物Ａとして１日100～400mgを１回から数回に分割して投与すればよく、さらに好ましくは、化合物Ａとして１日160mgまたは320mgを１回投与すればよい。

[0025] 本発明において、化合物Ａまたはその塩の投与は、さらにアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（ＡＣｈＥＩ）の投与による予防または治療を含むことができる。ＡＣｈＥＩとしては、塩酸ドネペジル、塩酸ガランタミン、酒石酸リバスチグミンまたは塩酸タクリン等が挙げられる。

本発明において、対象は化合物Ａまたはその塩の投与前に少なくとも６ヵ月間、ＡＣｈＥＩの投与による予備または治療を受けていてもよい。

[0026] 次に、本発明を試験例および製剤例で説明するが、本発明はこれらに限定されない。

試験化合物として、化合物Ａのマレイン酸塩を用いた。

[0027] 試験例１　軽度から中等度ＡＤ患者における化合物Ａの有効性および安全性を評価する第２相多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

対象（選択基準）：治験薬割付の４２日前から割付までに、下記の選択基準に基づいて患者のスクリーニングを行った。

・スクリーニングの同意取得時に５５歳以上８５歳以下で、ほぼ確実な（ｐｒｏｂａｂｌｅ）ＡＤの患者

・スクリーニング時のＭＭＳＥスコアが１２～２２の患者

・Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｈａｃｈｉｎｓｋｉ Ｉｓｃｈｅｍｉａ Ｓｃａｌｅスコアが４以下の患者

・ベースライン前に少なくとも４ヵ月間およびベースライン前に３ヶ月間安定した投与量でドネペジル塩酸塩またはリバスチグミン経皮システムで治療を受けた患者

・ドネペジル塩酸塩またはリバスチグミン経皮システムに加えてメマンチンも投与されている患者に関しては、ベースライン前に少なくとも４ヵ月間およびベースライン前に３ヶ月間安定した投与量でメマンチンの治療を受けた患者

・スクリーニング時の脳ＭＲＩまたはＣＴがＡＤに合致する患者

群の構成：上記適合した患者（４８４名）を下記の３群に無作為に分け、試験を開始した。

（１）高用量投与群：224mgの試験化合物（化合物Ａとして160mg）を１日１回４週間経口投与後、448mgの試験化合物（化合物Ａとして320mg）を１日１回４８週間経口投与（１５８名）

（２）低用量投与群：224mgの試験化合物（化合物Ａとして160mg）を１日１

回５２週間経口投与（１６６名）

（３）プラセボ投与群：プラセボを１日１回５２週間経口投与（１５８名）

評価方法：

Ｖｏｌｕｍｅｔｒｉｃ ＭＲＩ

スクリーニングおよび５２週後にｖＭＲＩスキャンによって対象の脳体積を測定し、対象ごとの全脳（脳全体）および海馬の体積変化を定量化し、スクリーニングからの変化から脳の萎縮を評価した。

また、対象ごとの全脳および１０１区域（ブロードマンの脳地図（１～５２）のうち、左脳および右脳に各々存在する区域を分けて１０１の区域に分割）の体積変化を定量化し、スクリーニングからの変化から脳の萎縮を評価した。

統計解析：

５２週後の全脳および海馬体積のベースラインからの変化をＭｉｘｅｄ－ｅｆｆｅｃｔ Ｍｏｄｅｌにより、高用量投与群とプラセボ群、および低用量投与群とプラセボ投与で群間比較した。モデルには、投与群を固定効果、年齢、各脳体積（脳全体または海馬）のベースライン、ＭＭＳＥのベースラインおよびＡｐｏＥ４遺伝子型（陽性／陰性）を共変量として、治験実施施設を変量効果として含めた。　また、５２週後の全脳および１０１区域の各体積のベースラインからの変化を、高用量投与群とプラセボ群、および低用量投与群とプラセボ投与で群間比較した。

結果：以下に示す。

[0028] ５２週におけるスクリーニングからのｖＭＲＩスキャンによる脳体積の変化を表１、図１および図２に示す。

[0029]

[表1]

| 群 | 例数・統計量 | 脳体積 | |
|---|---|---|---|
| | | 脳全体（mL） | 海馬（mL） |
| 高用量投与群 | 例数 | 76 | 76 |
| | 最小二乗平均（標準誤差） | −20.05（3.821） | −0.31（0.057） |
| | プラセボ投与群との差（95%信頼区間） | 3.94（−2.91, 10.79） | 0.08（−0.02, 0.18） |
| | P値 | 0.2581 | 0.0996 |
| 低用量投与群 | 例数 | 79 | 79 |
| | 最小二乗平均（標準誤差） | −21.37（3.582） | −0.27（0.053） |
| | プラセボ投与群との差（95%信頼区間） | 2.63（−4.15, 9.40） | 0.12（0.03, 0.22） |
| | P値 | 0.4456 | 0.0106 |
| プラセボ投与群 | 例数 | 89 | 89 |
| | 最小二乗平均（標準誤差） | −23.99（3.599） | −0.39（0.054） |

[0030] ５２週におけるスクリーニングからの脳全体および海馬体積の変化について、化合物Ａ投与群では、プラセボ投与群に比べ、体積の減少が少ない傾向が認められた。化合物Ａ低用量投与群とプラセボ投与群の海馬体積変化に対する効果の差は、統計的に有意だった。

[0031] ５２週におけるスクリーニングからのｖＭＲＩスキャンによる各脳体積の変化について、試験化合物の低用量投与群とプラセボ投与群との群間比較で統計的に有意差がある区域（Ｐ値＜０．０５）の結果を表２に示す。

[0032]

[表2]

| 番号 | プラセボ投与群 | | 低用量投与群 | | P値 | 脳区域 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均値 | 分散値 | 平均値 | 分散値 | | |
| 1 | -2.0490 | 1.0716 | -0.9201 | 1.5655 | 0.0001 | 左-小脳-白質 (Left-Cerebellum-White-Matter) |
| 2 | -0.6899 | 0.7012 | -0.2695 | 0.6474 | 0.0005 | 左-小脳-皮質 (Left-Cerebellum-Cortex) |
| 3 | -2.9861 | 1.4550 | -2.1332 | 1.4933 | 0.0013 | 皮質-右-上側頭 (ctx-rh-superior temporal) |
| 4 | -1.6919 | 1.3679 | -0.89 | 1.4082 | 0.0014 | 右-小脳-白質 (Right-Cerebellum-White-Matter) |
| 5 | -2.6470 | 1.4373 | -1.9609 | 1.1486 | 0.0030 | 皮質-左-島 (ctx-lh-insula) |
| 6 | -1.5952 | 0.5635 | -1.3142 | 0.5647 | 0.0054 | 全脳 (Whole_brain) |
| 7 | -2.6510 | 1.4746 | -1.9976 | 1.1656 | 0.0056 | 皮質-右-島 (ctx-rh-insula) |
| 8 | -0.7248 | 0.8780 | -0.3209 | 0.8541 | 0.0090 | 右-小脳-皮質 (Right-Cerebellum-Cortex) |
| 9 | -3.2601 | 1.4409 | -2.6157 | 1.4466 | 0.0124 | 皮質-右-下側頭 (ctx-rh-inferior temporal) |
| 10 | -1.5322 | 1.4680 | -0.8995 | 1.4382 | 0.0146 | 皮質-右-外側前頭眼窩 (ctx-rh-lateral orbitofrontal) |
| 11 | -1.4416 | 0.8598 | -1.0753 | 0.8417 | 0.0157 | 右-大脳-白質 (Right-Cerebral-White-Matter) |
| 12 | -3.8173 | 2.1618 | -2.97 | 1.9228 | 0.0195 | 皮質-左-嗅内 (ctx-lh-entorhinal) |
| 13 | -1.5679 | 0.8570 | -1.2418 | 0.7405 | 0.0215 | 左-大脳-白質 (Left-Cerebral-White-Matter) |
| 14 | -3.0880 | 1.7450 | -2.3402 | 1.9331 | 0.0232 | 左-海馬 (Left-Hippocampus) |
| 15 | -0.5499 | 1.5192 | 0.1244 | 1.9565 | 0.0323 | 皮質-左-下前頭 (ctx-lh-parsorbitalis) |

[0033] 化合物Ａの低用量投与群では、プラセボ投与群に比べ、全脳および１０１区域のうち、特に小脳の体積減少が抑制されている傾向が認められた（表２の番号１、２、４および８）。

また、化合物Ａの高用量投与群でも、低用量投与群と同様の傾向が認められた。

[0034] 製剤例１

化合物Ａのマレイン酸塩174.03gにステアリン酸マグネシウム（ステアリン酸マグネシウム，メルク）0.9726gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機（ＴＦ－ＬＡＢＯ（ロール加圧３ＭＰａ），フロイント産業）にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末60.0gに乳糖（フローラック90，メグレ・ジャパン）49.51g、結晶セルロース（セオラスＰＨ３０２，旭化成ケミカルズ）16.50gおよびクロスカルメロースナトリウム（プリメロース，ＤＭＶジャパン）6.67gをそれぞれ目開き850μmの篩で篩過し

て加え、10分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.6667gを加え、30分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約12kNで打錠機（ＨＴ－Ｐ１８Ａ，畑鐵工所）にて打錠し、1錠250mgの円形の素錠を得た。フィルムコーティング機：ＤＲＣ－２００（パウレック）にて素錠にコーティング剤を1錠あたり8mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウ（ポリシングワックス－１０５，日本ワックス）を添加し、フィルムコーティング錠を得た。

[0035] 製剤例２

化合物Ａのマレイン酸塩53.70 gにマンニトール（パーテックＭ２００，メルク）60.90 gおよびクロスカルメロースナトリウム3.60 gを加え、10分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム1.80 gを加え、30分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10 kNで打錠し、1錠250mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤（オパドライ０３Ｆ４４０５７、００Ｆ４４００００（ヒプロメロース２９１０：71.5％，マクロゴール６０００：14.166％，タルク：7.167％，酸化チタン：7.067％，三二酸化鉄：0.1％），日本カラコン）を1錠あたり8mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加し、フィルムコーティング錠を得た。

[0036] 製剤例３

化合物Ａのマレイン酸塩1988.89gにステアリン酸マグネシウム11.11gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.13gに、マンニトール26.21g、エチルセルロース（エトセル１００ＦＰプレミアム，ダウケミカル）7.50g、結晶セルロース（セオラスKG-1000，旭化成ケミカルズ）3.75g、クロスポビドン（コリドンＣＬ－ＳＦ，ＢＡＳＦ）3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.75gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約7kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティ

ング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、フィルムコーティング錠を得た。

# 請求の範囲

[請求項1] １－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩を有効成分として含有する脊髄小脳変性症予防または治療剤。

[請求項2] 脊髄小脳変性症が遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症、遺伝性皮質小脳萎縮症、脊髄小脳変性症３型（マチャド・ジョセフ病）、脊髄小脳変性症６型、脊髄小脳変性症３１型または皮質性小脳萎縮症である、請求項１に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

[請求項3] 脊髄小脳変性症を伴う患者における小脳萎縮を抑制するための、請求項１または請求項２に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

[請求項4] 脊髄小脳変性症を伴う患者における運動失調を改善するための、請求項１または請求項２に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

[請求項5] 脊髄小脳変性症を伴う患者における平衡障害を改善するための、請求項１または請求項２に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

[請求項6] １回あたり１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールとして100mg～400mgを１日１回経口投与される、請求項１～５いずれか一項に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。

[請求項7] １回あたり１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールとして160mgまたは320mgを１日１回経口投与される、請求項１～５いずれか一項に記載の脊髄小脳変性症予防または治療剤。