

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5978216号  
(P5978216)

(45) 発行日 平成28年8月24日 (2016. 8. 24)

(24) 登録日 平成28年7月29日 (2016. 7. 29)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/426</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/426 ZMD
<b>A 6 1 P</b>	<b>19/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 19/06
<b>A 6 1 P</b>	<b>11/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 11/00
<b>A 6 1 P</b>	<b>11/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 11/06
<b>A 6 1 P</b>	<b>11/16</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 11/16

請求項の数 20 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-528294 (P2013-528294)  
 (86) (22) 出願日 平成23年9月8日 (2011. 9. 8)  
 (65) 公表番号 特表2013-539747 (P2013-539747A)  
 (43) 公表日 平成25年10月28日 (2013. 10. 28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/050870  
 (87) 国際公開番号 W02012/033941  
 (87) 国際公開日 平成24年3月15日 (2012. 3. 15)  
 審査請求日 平成26年9月5日 (2014. 9. 5)  
 (31) 優先権主張番号 61/381, 482  
 (32) 優先日 平成22年9月10日 (2010. 9. 10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509022185  
 タケダ ファーマシューティカルズ ユー  
 . エス. エー. インコーポレイティド  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60015、  
 デイアーフィールド、ワン・タケダ・パー  
 クウェイ  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所  
 (72) 発明者 グナワルダナ, ラノー  
 アメリカ合衆国、ウイスコンシン・531  
 58、プレザント・プレイリー、フオーテ  
 イエイス・アベニュー・10143

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テオフィリンとフェブキソスタットの併用療法のための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者における高尿酸血症を治療するための医薬の製造における、治療有効量の少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の使用であって、前記患者はさらに少なくとも1つの第2の疾患状態に罹患しており、

患者が、前記少なくとも1つの第2の疾患状態を治療するためにテオフィリンの同時投与も受けており、並びに

さらに、(i) 少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の患者への投与が、患者へのテオフィリン毒性をもたらさず；および(ii) 少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の90%~110%の範囲の量で投与されており、

キサンチン酸化還元酵素阻害剤が、2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸またはこの医薬的に許容される塩である、前記使用。

【請求項 2】

第2の疾患状態が、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

患者が、少なくとも1つの第3の疾患状態にさらに罹患しており、第3の疾患が、痛風、高血圧症、慢性安定狭心症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患

、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリン投与量が、製造業者の推奨テオフィリン投与量の 95% ~ 105% の範囲である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリン投与量が、製造業者の推奨テオフィリン投与量の 99% ~ 101% の範囲である、請求項 1 に記載の使用。

10

【請求項 6】

高尿酸血症および少なくとも 1 つの第 2 の疾患状態に罹患している患者が、キサンチン酸化還元酵素阻害剤と同時に、またはキサンチン酸化還元酵素阻害剤による治療の開始後に、テオフィリンによる治療を開始する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

高尿酸血症および少なくとも 1 つの第 2 の疾患状態に罹患している患者が、キサンチン酸化還元酵素阻害剤による治療の開始前に、テオフィリンを予め投与されている、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 8】

少なくとも 1 つの第 1 の疾患状態に罹患している患者を治療するための医薬の製造における、治療有効量の少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の使用であって、前記患者はさらに少なくとも 1 つの第 2 の疾患状態に罹患しており、

20

患者が、前記少なくとも 1 つの第 2 の疾患状態を治療するためにテオフィリンの同時投与も受けており、並びに

さらに、( i ) 少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の患者への投与が、患者へのテオフィリン毒性をもたらさず；および ( i i ) 少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の 90% ~ 110% の範囲の量で投与されており、

キサンチン酸化還元酵素阻害剤が、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸またはこの医薬的に許容される塩である、前記使用。

30

【請求項 9】

第 1 の疾患状態が、痛風、前立腺炎、炎症性腸疾患、QT 間隔延長、心筋梗塞、心肥大、高血圧症、腎結石症、腎障害、慢性腎疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病、糖尿病性腎症、鬱血性心不全、またはこれらの組み合わせである、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

第 2 の疾患状態が、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせを含む、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 11】

患者が、少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態にさらに罹患しており、第 3 の疾患が、痛風、高血圧症、慢性安定狭心症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせを含む、請求項 8 に記載の使用。

40

【請求項 12】

少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリン投与量が、製造業者の推奨テオフィリン投与量の 95% ~ 105% の範囲である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 13】

少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリン投与量が、製造業者の推奨テオフィリン投与量の 99% ~ 101% の範囲である、請

50

求項 8 に記載の使用。

【請求項 14】

患者における高尿酸血症を治療する医薬の製造における、治療有効量の少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の使用であって、前記患者はさらに痛風および少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態に罹患しており、

患者が、前記少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態を治療するためにテオフィリンの同時投与も受けており、および

さらに、(i) 少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の患者への投与が、患者へのテオフィリン毒性をもたらさず；および (ii) 少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の 90% ~ 110% の範囲の量で投与されており、

キサンチン酸化還元酵素阻害剤が、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸またはこの医薬的に許容される塩である、前記使用。

【請求項 15】

第 3 の疾患状態が、慢性閉塞性肺疾患、喘息、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせを含む、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

患者が、少なくとも 1 つの第 4 の疾患状態にさらに罹患しており、第 4 の疾患状態が、高血圧症、慢性安定狭心症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 17】

少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリン投与量が、製造業者の推奨テオフィリン投与量の 95% ~ 105% の範囲である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 18】

少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリン投与量が、製造業者の推奨テオフィリン投与量の 99% ~ 101% の範囲である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 19】

痛風および高尿酸血症および少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態に罹患している患者が、キサンチン酸化還元酵素阻害剤と同時に、またはキサンチン酸化還元酵素阻害剤による治療の開始後に、テオフィリンによる治療を開始する、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 20】

痛風および高尿酸血症および少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態に罹患している患者が、キサンチン酸化還元酵素阻害剤による治療の開始前に、テオフィリンを予め投与されている、請求項 14 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願情報

本願は、2010年9月10日に出願された米国仮出願番号 61 / 381 , 482 の優先権を主張するものであり、この内容は、この全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、テオフィリンによる処置も必要とする患者における高尿酸血症を処置するための新規な方法に関する。具体的には、本発明は、1つ以上のキサンチン酸化還元酵素阻害剤と共にテオフィリンを投与する方法であって、キサンチン酸化還元酵素阻害剤がテオフィリンの血漿濃度の変化を引き起こさない方法を対象とする。

## 【背景技術】

## 【0003】

相当な数の患者が、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸および新生児徐脈などの呼吸器系の疾患を患っている。呼吸器疾患の主な処置の1つは、テオフィリンの使用である。

## 【0004】

テオフィリンは、気管支喘息の症状を処置するための薬剤としてよく使用される有用な医薬品である。有効な血中濃度は、約10から20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲であることが、当技術分野において公知である。しかしながら、テオフィリンの血中濃度が20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えると、心臓血管系および中枢神経系に関して、深刻な副作用が現れる場合がある。さらに、個体間で血中レベルに大きな差がある。様々な病状（例えば、心不全、肝疾患および腎疾患など）、年齢差、喫煙なども、大きな影響がある。加えて、テオフィリンは、成人では約6時間の短い生物学的半減期を有する。有効な血中レベルを維持するためには、1日4回の投与が必要と考えられている。しかしながら、このような頻繁な投与は、患者にとって煩わしく、患者のコンプライアンスを低下させ、疾患状態が悪化する原因となる。特に、気管支喘息の発作は、夜明けに起こることが多い。就寝する直前にテオフィリンを摂取することにより、このような発作を十分に防ぐことは不可能であり、従って、夜明け近くに再摂取する必要がある。従って、これまで、持続放出型テオフィリン製剤を開発する持続的な努力がなされている。幾つかの製剤が、市場で既に入手可能である。

## 【0005】

相当な数の患者を侵す別の疾患は、痛風である。痛風は、アメリカ合衆国（USA）で300万から500万人の人間を侵し、この発生率および有病率が増加している。痛風は、急性関節炎、慢性痛風性関節症、結節および尿酸尿石症の炎症を特徴とする深刻な健康状態であり、心臓血管疾患、慢性腎疾患およびメタボリックシンドロームなどの広範囲の併存疾患に関連している。関節レベルにおいて、痛風炎症は、骨増殖反応を伴う急性単関節炎関節症の過程（これは、あらゆる関節を侵すことができ、この後、慢性多発性関節炎へと発展し得る。）として最も特徴付けられている。痛風の発病は、ほとんどは下肢で起こる傾向があり、時間と共にさらなる関節が巻き込まれ得る。

## 【0006】

痛風の原因となる代謝異常は高尿酸血症であり、これは、血清尿酸（sUA）レベルが6.8  $\text{mg}/\text{dL}$ 以上に上昇することと定義される状態である。尿酸代謝の障害が原因で、過飽和体液から尿酸結晶が形成され、関節、結節および実質器官に堆積すると、高尿酸血症は、痛風へと発展する。尿酸は、プリン代謝の最終生成物であり、ヒポキサンチン キサンチン 尿酸のカスケードにおいて生成される。

## 【0007】

尿酸低下療法（ULT）は、痛風を有する被験者における高尿酸血症を処置するのに使用される。ULTの目標は、sUAを6.0  $\text{mg}/\text{dL}$ 以下（即ち、細胞外液が尿酸一ナトリウムで飽和される濃度未満）に減少させることである。ULTを使用してsUAレベルを6.0  $\text{mg}/\text{dL}$ 未満に減少させ、これを維持することは、最終的には、痛風炎症の頻度を軽減し、結節のサイズおよび数を減少させ、生活の質を向上させることによって、痛風の臨床症状を改善する。痛風の処置に使用され得る代替りの方法の1つは、アロプリノールなどのキサンチン酸化酵素阻害剤の投与である。一般的には、アロプリノールは、痛風の主な処置の1つと考えられており、痛風の処置として広く利用されるまでになっている。

## 【0008】

しかしながら、臨床医には、慢性閉塞性肺疾患、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸および新生児徐脈などの呼吸器疾患にも罹患している高尿酸血症患者の処置選択肢が少ない。これらの呼吸器疾患の主な処置の1つは、気管支拡張薬であるテオフィリンの投与である。テオフィリンは、本明細書において記載される呼吸器疾患の処置を提供するが、治療域のテオフィリン血中濃度は非常に狭く、約10から約20  $\mu\text{g}/$

10

20

30

40

50

mlの範囲であると考えられる。このため、テオフィリン投与が10 µg/mlの最低血中濃度を提供しない場合、呼吸状態の顕著な軽減が患者に提供されず、20 µg/ml超の血中濃度では、患者は、腹痛、頭痛、筋痙攣、震え、頻脈および発作などの悪影響を受けやすくなる可能性がある。従って、臨床医は、テオフィリン処置を必要とする患者の処置選択肢を決定するのに注意しなければならない、テオフィリン血中濃度を増加または減少させ得る薬物相互作用の可能性を厳密に監視しなければならない。

【0009】

さらに、アロプリノールの投与は、テオフィリンの代謝と相互作用し、テオフィリンが徐々に代謝されるのを引き起こし、血中濃度の増加をもたらすことが、当技術分野において公知である。当技術分野において考察されているように、アロプリノールおよびテオフィリンを同時投与した患者におけるテオフィリンの濃度曲線下面積(AUC)は、最大27%増加し、半減期は約25%増加し、テオフィリンのクリアランスは21%減少し得ることが報告されている(Manfredi BA, et al., Clin. Pharmacol. Ther., 1981; 29(2), pp. 224-229)。従って、臨床医は、テオフィリン濃度の増加に起因し得る望ましくない悪影響を回避しつつ、両疾患状態の治療用量を確立することを期待して、テオフィリン用量および/またはアロプリノール用量を修正することを求められている。

10

【0010】

従って、これらの検討事項の観点から、当技術分野において、呼吸器障害にも罹患している高尿酸血症患者の処置選択肢であって、臨床医が、有害な薬物相互作用の調整をせずに、通常用量のテオフィリンを投与できる処置選択肢を開発する必要性が存在する。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Manfredi BA, et al., Clin. Pharmacol. Ther., 1981; 29(2), pp. 224-229

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本開示は、テオフィリンによる処置を必要とする患者における高尿酸血症を処置するための方法を対象とする。本発明の方法は、テオフィリンの投与およびキサンチン酸化酵素阻害剤との併用療法に通常伴う薬物相互作用を回避する。

30

【課題を解決するための手段】

【0013】

一実施形態において、本開示は、高尿酸血症の処置を必要とする患者における高尿酸血症を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤を、高尿酸血症および少なくとも1つの第2の疾患状態に罹患している患者に投与するステップを含み、前記被験者が、少なくとも1つの第2の疾患状態を処置するためのテオフィリンの同時投与も受けており、さらに、(i)少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の前記患者への投与が、前記患者へのテオフィリン毒性をもたらさず；および(ii)少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約90%から約110%の範囲の量で投与されている、方法を提供する。

40

【0014】

第2の疾患状態としては、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせが挙げられ得る。本実施形態の方法において記載されるように、キサンチン酸化還元酵素阻害剤としては、2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸、2-[3-シアノ-4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[3-シアノ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ

50

)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[4-(2-カルボキシプロポキシ)-3-シアノフェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、1-(3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-(1H)-オン、8-[3-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)フェニル]-ナトリウム塩(±)、3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-シアノ-4-イソプトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール、およびこれらの医薬的に許容される塩が挙げられ得る。

10

## 【0015】

また、本実施形態の方法は、少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約95%から約105%および約99%から約101%の範囲のテオフィリン用量を含み得る。本発明の方法は、痛風、高血圧症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせなどの第3の疾患状態に罹患している患者も含み得る。さらに、本実施形態の方法は、キサンチン酸化還元酵素阻害剤による処置の前にテオフィリン処置を予め受けた患者における高尿酸血症の処置を含む。

## 【0016】

20

別の実施形態において、本発明は、高尿酸血症の処置を必要とする患者における高尿酸血症を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤を、高尿酸血症および少なくとも1つの第2の疾患状態に罹患している患者に投与するステップを含み、前記被験者が、少なくとも1つの第2の疾患状態を処置するためのテオフィリンの同時投与も受けることになるものであり、さらに、(i)少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の前記患者への投与が、前記患者へのテオフィリン毒性をもたらすことにならないものであり；および(ii)少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約90%から約110%の範囲の量で投与されることになるものである、方法を提供する。

30

## 【0017】

第2の疾患状態としては、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせが挙げられ得る。本実施形態の方法において記載されるように、キサンチン酸化還元酵素阻害剤としては、2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸、2-[3-シアノ-4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[3-シアノ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[4-(2-カルボキシプロポキシ)-3-シアノフェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、1-(3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-(1H)-オン、8-[3-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)フェニル]-ナトリウム塩(±)、3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-シアノ-4-イソプトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール、およびこれらの医薬的に許容される塩が挙げられ得る。

40

## 【0018】

また、本実施形態の方法は、少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約95%から約105%および

50

約 99% から約 101% の範囲のテオフィリン用量を含み得る。本発明の方法は、痛風、高血圧症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせなどの第 3 の疾患状態に罹患している患者も含み得る。さらに、本実施形態の方法は、キサンチン酸化還元酵素阻害剤による処置の前にテオフィリン処置を予め受けておらず、両薬物による処置を同時に開始される患者における高尿酸血症の処置を含む。

【 0 0 1 9 】

さらに別の実施形態において、本開示は、痛風に罹患しており、この処置を必要とする患者における高尿酸血症を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤を、痛風および高尿酸血症および少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態に罹患している患者に投与するステップを含み、前記被験者が、少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態を処置するためのテオフィリンの同時投与も受けており、さらに、( i ) 少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の前記患者への投与が、前記患者へのテオフィリン毒性をもたらさず；および ( i i ) 少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約 90% から約 110% の範囲の量で投与されている、方法を提供する。

【 0 0 2 0 】

第 3 の疾患状態としては、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせが挙げられ得る。本実施形態の方法において記載されるように、キサンチン酸化還元酵素阻害剤としては、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - ( 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - [ 4 - ( 2 - カルボキシプロポキシ ) - 3 - シアノフェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、1 - ( 3 - シアノ - 4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロポキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、1 - 3 - シアノ - 4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロポキシ ) フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 4 - ( 1 H ) - オン、8 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( フェニルスルフィニル ) フェニル ] - ナトリウム塩 ( ± )、3 - ( 2 - メチル - 4 - ピリジル ) - 5 - シアノ - 4 - イソプトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、およびこれらの医薬的に許容される塩が挙げられ得る。

【 0 0 2 1 】

また、本実施形態の方法は、少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約 95% から約 105% および約 99% から約 101% の範囲のテオフィリン用量を含み得る。本発明の方法は、高血圧症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせなどの第 4 の疾患状態に罹患している患者も含み得る。さらに、本実施形態の方法は、痛風に罹患しており、キサンチン酸化還元酵素阻害剤による処置の前にテオフィリン処置を予め受けた患者における高尿酸血症の処置を含む。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態において、本発明は、痛風に罹患しており、この処置を必要とする患者における高尿酸血症を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤を、痛風および高尿酸血症および少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態に罹患している患者に投与するステップを含み、前記被験者が、少なくとも 1 つの第 3 の疾患状態を処置するためのテオフィリンの同時投与も受けることになるものであり、さらに、( i ) 少なくとも 1 つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の前記患者への投与が、前記患者へのテオフィリン毒性をもたらさずことにならないものであり；および ( i i ) 少なくとも

10

20

30

40

50

1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約90%から約110%の範囲の量で投与されることになるものである、方法を提供する。

【0023】

第3の疾患状態としては、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせが挙げられ得る。本実施形態の方法において記載されるように、キサンチン酸化還元酵素阻害剤としては、2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸、2-[3-シアノ-4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[3-シアノ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[4-(2-カルボキシプロポキシ)-3-シアノフェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、1-(3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-(1H)-オン、8-[3-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)フェニル]-ナトリウム塩(±)、3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-シアノ-4-イソプトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール、およびこれらの医薬的に許容される塩が挙げられ得る。

【0024】

また、本実施形態の方法は、少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約95%から約105%および約99%から約101%の範囲のテオフィリン用量を含み得る。本発明の方法は、高血圧症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせなどの第4の疾患状態に罹患している患者も含み得る。さらに、本実施形態の方法は、キサンチン酸化還元酵素阻害剤による処置の前にテオフィリン処置を予め受けておらず、両薬物による処置を同時に開始する患者における高尿酸血症の処置を含む。

【0025】

さらに別の実施形態において、本開示は、この処置を必要とする患者を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤を、少なくとも1つの第1の疾患状態および少なくとも1つの第2の疾患状態に罹患している患者に投与するステップを含み、前記被験者が、少なくとも1つの第2の疾患状態を処置するためのテオフィリンの同時投与も受けており、さらに、(i)少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の前記患者への投与が、前記患者へのテオフィリン毒性をもたさず；および(ii)少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約90%から約110%の範囲の量で投与されている、方法を提供する。

【0026】

第1の疾患状態としては、痛風、前立腺炎、炎症性腸疾患、QT間隔延長、心筋梗塞、心肥大、高血圧症、腎結石症、腎障害、慢性腎疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病、糖尿病性腎症、鬱血性心不全、およびこれらの組み合わせが挙げられ得る。

【0027】

第2の疾患状態としては、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせが挙げられ得る。本実施形態の方法において記載されるように、キサンチン酸化還元酵素阻害剤としては、2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸、2-[3-シアノ-4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[3-シアノ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ

)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[4-(2-カルボキシプロポキシ)-3-シアノフェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、1-(3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-(1H)-オン、8-[3-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)フェニル]-ナトリウム塩(±)、3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-シアノ-4-イソプトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール、およびこれらの医薬的に許容される塩が挙げられ得る。

10

## 【0028】

また、本実施形態の方法は、少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約95%から約105%および約99%から約101%の範囲のテオフィリン用量を含み得る。本発明の方法は、痛風、高血圧症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせなどの第3の疾患状態に罹患している患者も含み得る。さらに、本実施形態の方法は、キサンチン酸化還元酵素阻害剤による処置の前にテオフィリン処置を予め受けた患者における第1の疾患状態の処置を含む。

## 【図面の簡単な説明】

20

## 【0029】

【図1】図1は、実施例1に記載されるように、経口用量のテオフィリン400mgを、80mgの2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸(「フェブキソスタット」としても公知である。)またはマツチングプラセボと同時に投与した後の平均テオフィリン血漿濃度-時間プロファイルを示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0030】

## I. 定義

本セクションにおいて使用されるセクションの見出しおよび本明細書における開示全体は、限定的なものであることを意図しない。

30

## 【0031】

本明細書において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、この文脈が明瞭に別様に指図していない限り、複数の指示対象を含む。本明細書における数値範囲の列挙については、同じ精度で、これらの間のそれぞれの介在数が明確に意図される。例えば、範囲6から9については、6および9に加えて数7および8が意図されおよび範囲6.0から7.0については、数6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9および7.0が明確に意図される。

## 【0032】

本明細書において使用される場合、「約」という用語は、「およそ」という用語と同義で使用される。説明すると、「約」という用語の使用は挙げられている値の若干外側の値、即ち±10%を示すものである。従ってこのような用量は、「約」および「およそ」という用語を使う特許請求の範囲によって包含される。

40

## 【0033】

本明細書において使用される場合、「AUC」という用語は、台形法則を用いて計算される、活性薬剤の血漿濃度時間曲線下の面積を指す。「 $AUC_t$ 」という用語は、台形法則を用いて計算される単位ng・時間/mLで投与後0から120時間の血漿濃度時間曲線下の面積を意味する。「AUC」<sub>∞</sub>という用語は、0から無限時間の血漿濃度時間曲線下の面積を意味する。AUC<sub>∞</sub>は $AUC_t + LMT / (k_{el})$ として計算され、「LMT」は、最終測定可能血漿濃度であり、 $k_{el}$ は最終相排出速度定数である。本明細書において

50

別段の断りがない限り、AUCについての報告値はAUCの中央値である。AUCの「中央値」は、平均AUC ± 標準偏差である。

【0034】

「投与する」、「投与している」、「投与された」または「投与」という用語は、被験者または患者に対して薬物（キサンチン酸化還元酵素阻害剤またはこの医薬的に許容される塩など）を提供する任意の方法を指す。投与経路は、当業者に公知の任意の手段によって達成することができる。このような手段としては、経口、口腔、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、吸入などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書において使用される場合、「活性薬剤」という用語は、(1)キサンチン酸化還元酵素阻害剤もしくはこの医薬的に許容される塩または(2)キサンチン酸化酵素阻害剤もしくはこの医薬的に許容される塩を指す。「活性薬剤」および「薬物」という用語は、本明細書において互換的に用いられる。本開示の製剤を製造するのに用いられる活性薬剤の固体形態は重要ではない。例えば、本開示の放出調節製剤を製造するのに用いられる活性薬剤は、非晶質または結晶性であることができる。最終製剤は、少なくとも検出できる量の結晶性活性薬剤を含む。活性薬剤の結晶性は、粉末X線回折分析、示差走査熱量測定または当技術分野において公知の任意の他の技術を用いて検出することができる。

10

【0036】

「 $C_{max}$ 」という用語は、本開示の製剤の摂取によって形成されるキサンチン酸化還元酵素阻害剤またはこの塩の最大血漿濃度を指す。本明細書において別段の断りがない限り、 $C_{max}$ についての報告値は $C_{max}$ の中央値である。 $C_{max}$ の「中央値」は、平均 $C_{max}$  ± 標準偏差である。

20

【0037】

「製剤」という用語は、特定の所定量（即ち、用量）のある活性薬剤を含むように設計された任意の固形物、半固体または液体組成物を指す。適切な製剤は、経口投与、口腔投与、直腸投与、局所もしくは粘膜送達用のものを含む医薬的な薬物送達システムまたは皮下移植もしくは他の移植薬物送達システムなどであり得る。一態様において、本開示の製剤は、固体であると考えられるが、これらは、液体または半固体成分を含み得る。別の態様において、製剤は、活性薬剤を被験者の消化管に送達するための経口投与システムである。本開示の製剤は、活性薬剤の放出調節を示す。

30

【0038】

「有効量」または「治療有効量」の活性薬剤は、無毒性であるが所望の効果を提供するのに十分な量の活性薬剤を意味する。「有効」な活性薬剤の量は、被験者ごとに変わるものであって、個人の年齢および全身の状態、特定の単一または複数の活性薬剤などによって決まる。従って、正確な「有効量」を具体的に記載することが常に可能であるとは限らない。しかしながら、個々の場合での適切な「有効量」は、通常の実験を用いて当業者が決定することが可能である。例えば、単回投与または分割投与で患者に投与されるキサンチン酸化還元酵素阻害化合物の1日の治療有効量または予防有効量は、約0.01から約750ミリグラム/体重キログラム/日(mg/kg/day)の範囲である。より具体的には、患者は、1日1回約5.0mgから約300mg、1日1回約20mgから約240mgおよび1日1回約40mgから約120mgのキサンチン酸化還元酵素阻害化合物を投与され得る。当然のことながら、当業者であれば、所望の結果を達成するためには、他の投与量レジメン（例えば、持続放出製剤、放出制御製剤または放出調節製剤などを利用して、1日2回以上投与する。）も利用され得ることを理解するであろう。

40

【0039】

「医薬的に許容される賦形剤」または「医薬的に許容される添加剤」と言う場合などでの「医薬的に許容される」は、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではない材料（即ち、材料は、いかなる望ましくない生物学的効果も引き起こさずに、患者に投与される医薬組成物に組み込まれ得る。）を意味する。

【0040】

50

「被験者」という用語は、動物を指す。一態様において、動物は、ヒトもしくは非ヒトなどの哺乳動物である。患者および被験者という用語は、本明細書において互換的に用いることができる。

【0041】

「処置する」および「処置」という用語は、症候の重篤度および/または頻度の低減、症候および/または根本原因の排除、症候および/またはこれらの根本原因の発症の防止ならびに損傷の改善または修復を指す。従って、例えば患者を「処置する」ことは、感受性のある個体において特定の障害または生理的有害事象を防止することならびに障害または疾患を阻害するまたはこの退行を引き起こすことによって、臨床的に症候を示す個体を処置することを含む。

10

【0042】

本明細書において使用される場合、「キサンチン酸化還元酵素」という用語は、少なくとも1つの形態のキサンチンオキシドレダクターゼ酵素（つまり、キサンチン酸化酵素および/またはキサンチン脱水素酵素）を指す。

【0043】

本明細書において使用される場合、「キサンチン酸化還元酵素阻害剤」という語句は、(1)次に限定されるものではないが、キサンチン酸化酵素などのキサンチン酸化還元酵素の阻害剤であり、(2)化学的にこの構造内にプリン環を含有しない（即ち、「非プリン」類似体である。）、任意の化合物を指す。本明細書で定義されるように、「キサンチン酸化還元酵素阻害剤」という語句は、以下の式Iおよび式IIに記載の例示的な化合物の代謝物、多形体、溶媒和物およびプロドラッグなどの、このような化合物の代謝物、多形体、溶媒和物およびプロドラッグも含む。キサンチン酸化還元酵素阻害剤の例としては、2-[4-(2-カルボキシプロポキシ)-3-シアノフェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸および以下の式Iまたは式IIを有する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

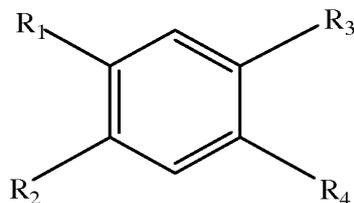
20

【0044】

式Iの化合物：

【0045】

【化1】



30

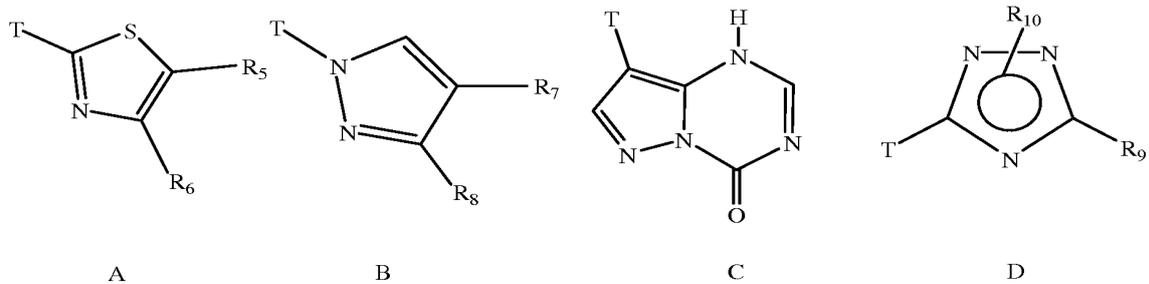
〔式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシル基、COOH基、非置換もしくは置換のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基、非置換もしくは置換のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、非置換もしくは置換のヒドロキシアルコキシ、フェニルスルフィニル基またはシアノ(-CN)基であり、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、それぞれ独立に、水素または以下に示すA、B、CもしくはDであり、

40

【0046】

## 【化2】



Tは、A、B、CまたはDを先に示した芳香環に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ または $R_4$ において連結するかまたは結合させ、

$R_5$ および $R_6$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシル基、COOH基、非置換もしくは置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル基、非置換もしくは置換の $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、非置換もしくは置換のヒドロキシアルコキシ、COO-グルコロニドまたはCOO-サルフェートであり、

$R_7$ および $R_8$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシル基、COOH基、非置換もしくは置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル基、非置換もしくは置換の $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、非置換もしくは置換のヒドロキシアルコキシ、COO-グルコロニドまたはCOO-サルフェートであり、

$R_9$ は、非置換のピリジル基または置換ピリジル基であり、

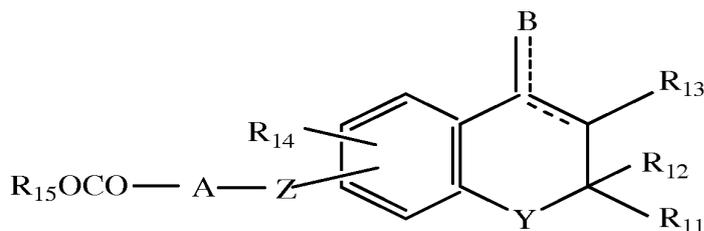
$R_{10}$ は、水素または低級アルキル基、ピパロイルオキシ基で置換されている低級アルキル基であり、各場合において、 $R_{10}$ は、先に示す式Iの1, 2, 4-トリアゾール環の窒素原子の1つに結合している。]

## 【0047】

式IIの化合物：

## 【0048】

## 【化3】



[式中、 $R_{11}$ および $R_{12}$ は、それぞれ独立に、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のフェニルであり(この式IIにおける置換フェニルは、ハロゲンまたは低級アルキルなどで置換されているフェニルを指す。例としては、p-トリルおよびp-クロロフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。)または $R_{11}$ および $R_{12}$ は、これらが結合している炭素原子と一緒に4-8員の炭素環を一緒になって形成することができ、

$R_{13}$ は、水素または置換もしくは非置換の低級アルキル基であり、

$R_{14}$ は、水素、ハロゲン、ニトロ基、置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換のフェニル(この式IIにおける置換フェニルは、ハロゲンまたは低級アルキルなどで置換されているフェニルを指す。例としては、p-トリルおよびp-クロロフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。)、 $-OR_{16}$ および $-SO_2NR_{17}R_{17'}$ からなる群から選択される1個または2個の基であり、 $R_{16}$ は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、フェニル置換低級アルキル、カルボキシメチルもしくはこのエステル、ヒドロキシエチルもしくはこのエーテルまたはアリルであり、 $R_{17}$ および $R_{17'}$ は、それぞれ独立に、水素または置換もしくは非置換の低級アルキルであり、

$R_{15}$ は、水素または医薬的に活性なエステル形成基であり、

10

20

30

40

50

Aは、1個から5個の炭素原子を有する直鎖または分岐の炭化水素基であり、  
Bは、ハロゲン、酸素またはエチレンジチオであり、  
Yは、酸素、硫黄、窒素または置換されている窒素であり、  
Zは、酸素、窒素または置換されている窒素であり、  
点線は、単結合、二重結合または2個の単結合のいずれかを指す（例えば、Bがエチレンジチオである場合、環構造内に示した点線は、2個の単結合であり得る。）】。

## 【0049】

本明細書において使用される場合、「低級アルキル」基という用語は、次に限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプタルなどを含むC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキル基を指す。

10

## 【0050】

本明細書において使用される場合、「低級アルコキシ」という用語は、次に限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシなどを含む、低級アルキル基と酸素原子との結合によって形成された基を指す。

## 【0051】

本明細書において使用される場合、「低級アルキルチオ基」という用語は、低級アルキルと硫黄原子との結合によって形成された基を指す。

## 【0052】

本明細書において使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

20

## 【0053】

本明細書において使用される場合、「置換ピリジル」という用語は、ハロゲン、シアノ基、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルチオ基で置換され得るピリジル基を指す。

## 【0054】

本明細書において使用される場合、「4-8員の炭素環」という用語は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどを指す。

## 【0055】

本明細書において使用される場合、「医薬的に活性なエステル形成基」という語句は、エステル結合を介してカルボキシ基と結合する基を指す。このようなエステル形成基は、医薬的に活性な物質、特にプロドラッグの調製に一般に使用されているカルボキシ保護基から選択することができる。本開示の目的では、前記基は、R<sub>15</sub>が水素である式IIを有する化合物と、エステル結合を介して結合することができるものから選択されるべきである。得られたエステルは、式IIを有する前記化合物の対応する非エステル化形態の消化管における安定性、可溶性および吸収性を増大し、この有効な血中レベルを長引かせるのにも有効である。加えて、エステル結合は、体液のpHにおいてまたはインビボでの酵素作用によって容易に開裂して、式IIを有する生物学的に活性な形態の化合物を提供することができる。好ましい医薬的に活性なエステル形成基としては、1-(酸素置換)-C<sub>2</sub>からC<sub>15</sub>のアルキル基、例えばアセトキシメチル、アセトキシエチル、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ピバロイルオキシエチル、シクロヘキサニルアセトキシエチル、シクロヘキサニルカルボニルオキシシクロヘキシルメチルなどの直鎖、分岐、環状または部分的に環状のアルカノイルオキシアルキル基、エトキシカルボニルオキシエチル、イソプロポキシカルボニルオキシエチル、イソプロポキシカルボニルオキシプロピル、t-ブトキシカルボニルオキシエチル、イソペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、シクロヘキシルメトキシカルボニルオキシエチル、ボルニルオキシカルボニルオキシイソプロピルなどのC<sub>3</sub>からC<sub>15</sub>のアルコキシカルボニルオキシアルキル基、メトキシメチル、メトキシエチルなどのC<sub>2</sub>からC<sub>8</sub>のアルコキシアルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルなどの

30

40

50

C<sub>4</sub> から C<sub>8</sub> の 2 - オキサシクロアルキル、C<sub>8</sub> から C<sub>12</sub> の置換アラルキル、例えばフェナシル、フタリジルなど、C<sub>6</sub> から C<sub>12</sub> のアリール、例えばフェニルキシリル、インダニルなど、C<sub>2</sub> から C<sub>12</sub> のアルケニル、例えばアリル、(2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソリル)メチルなどおよび [4, 5 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル]メチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0056】

式 I I の R<sub>16</sub> において、「カルボキシメチルのエステル」という語句に使用される「エステル」という用語は、メチルまたはエチルエステルなどの低級アルキルエステルを指し、「ヒドロキシエチルのエーテル」という語句に使用される「エーテル」という用語は、ベンジルなどの脂肪族または芳香族アルキル基による、ヒドロキシエチル基におけるヒドロキシル基の水素原子の置換によって形成されるエーテルを意味する。

10

## 【0057】

カルボキシ保護基は、様々な方法で置換することができる。置換基の例としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基およびカルボキシ基が挙げられる。

## 【0058】

本明細書において使用される場合、先の式 I I の A の定義における「直鎖または分岐の炭化水素基」という用語は、メチレン、エチレン、プロピレン、メチルメチレンまたはイソプロピレンを指す。

## 【0059】

本明細書において使用される場合、先の式 I I の Y および Z の定義における「置換窒素」の置換基は、水素、低級アルキルまたはアシルである。

20

## 【0060】

本明細書において使用される場合、「フェニル置換低級アルキル」という用語は、ベンジル、フェネチルまたはフェニルプロピルなどのフェニルで置換されている低級アルキル基を指す。

## 【0061】

本明細書において使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、化学的または代謝的に開裂可能な基を有し、加溶媒分解によってまたは生理的条件下で、インビボで医薬的に活性な化合物になる、先に記載の式 I および式 I I に示した化合物の誘導体を指す。カルボン酸のエステルは、本開示の製剤において使用することができるプロドラッグの一例である。メチルエステルプロドラッグは、先に記載の式を有する化合物と酸または塩基エステル化触媒（例えば、NaOH、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）との、メタノールなどの媒体中での反応によって調製することができる。エチルエステルプロドラッグは、メタノールの代わりにエタノールを使用して同様のやり方で調製される。

30

## 【0062】

先の式 I を有する化合物の例は、2 - [3 - シアノ - 4 - (2 - メチルプロポキシ)フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸（「フェブキソスタット」としても公知である。）、2 - [3 - シアノ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ)フェニル] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - [3 - シアノ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ)フェニル] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - (3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - [4 - (2 - カルボキシプロポキシ) - 3 - シアノフェニル] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、1 - (3 - シアノ - 4 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、1 - 3 - シアノ - 4 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、ピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - (1 H) - オン、8 - [3 - メトキシ - 4 - (フェニルスルフィニル)フェニル] - ナトリウム塩 (±) または 3 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 5 - シアノ - 4 - イソプトキシフェニル) - 1, 2, 4 - トリアゾールである。

40

## 【0063】

50

先の式 I を有する好ましい化合物は、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - ( 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - [ 4 - ( 2 - カルボキシプロポキシ ) - 3 - シアノフェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸である。これらの好ましい化合物は、プリンおよびピリミジン代謝に關与する以下の酵素、グアニン脱アミノ酵素、ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、プリンヌクレオチドホスホリラーゼ、オロチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼまたはオロチジン - 5 - ーリン酸塩脱カルボキシラーゼのいずれかの活性に対して、被験者において治療有効量では効果を持たないことも見出されている ( 即ち、プリンおよびピリミジン代謝に關与するこれらの酵素のいずれにも「選択的」ではないことを意味する。 )。先に記載の酵素のそれぞれについて活性を決定するためのアッセイは、Yasuhiko Takano, et al., Life Sciences, 76: 1835 - 1847 ( 2005 ) に記載されている。これらの好ましい化合物は、該文献においてキサンチン酸化酵素の非プリン性選択的阻害剤 ( NP / SIXO ) とも呼ばれている。

10

## 【 0 0 6 4 】

先の式 II を有する化合物の例は、米国特許第 5 , 2 6 8 , 3 8 6 号明細書および欧州特許出願公開第 0 4 1 5 5 6 6 号明細書に記載されており、この全体が本明細書に組み込まれる。

20

## 【 0 0 6 5 】

ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 4 - ( 1 H ) - オン、8 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( フェニルスルフィニル ) フェニル ] - ナトリウム塩 ( ± ) を除き、本開示の方法で使用するための式 I および II のキサンチン酸化還元酵素阻害化合物の製造方法は、当技術分野で公知であり、例えば、米国特許第 5 , 2 6 8 , 3 8 6 号明細書、同第 5 , 6 1 4 , 5 2 0 号、同第 6 , 2 2 5 , 4 7 4 号、同第 7 , 0 7 4 , 8 1 6 号および欧州特許出願公開第 0 4 1 5 5 6 6 号明細書ならびに刊行物である Ishibuchi, S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11: 879 - 882 ( 2001 ) に記載されており、これらは、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる。他のキサンチン酸化還元酵素阻害化合物は、キサンチン酸化還元酵素およびキサンチンを使用して、このような候補化合物がキサンチンの尿酸への変換を阻害するかどうかを決定するためのアッセイにおいて見出すことができる。このようなアッセイは、当技術分野で周知である。

30

## 【 0 0 6 6 】

ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 4 - ( 1 H ) - オン、8 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( フェニルスルフィニル ) フェニル ] - ナトリウム塩 ( ± ) は、大塚製薬株式会社 ( 日本、東京 ) から入手可能であり、以下の刊行物に記載されている。Uematsu T., et al., 「Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Xanthine Oxidase Inhibitor, BOF - 4272, in Healthy Volunteers, J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 270: 453 - 459 ( August 1994 ) , Sato, S., A Novel Xanthine Deydrogenase Inhibitor ( BOF - 4272 ). In Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, Vol. VII, Part A, ed. By P. A. Harkness, pp. 135 - 138, Plenum Press, New York. ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 4 - ( 1 H ) - オン、8 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( フェニルスルフィニル ) フェニル ] - ナトリウム塩 ( ± ) は、当技術分野で公知の通常技術を使用して製造することができる。

40

50

## 【 0 0 6 7 】

## I I . 処置方法

本開示は、高尿酸血症の処置に合わせてテオフィリン用量を調整する必要なしに、テオフィリンによる処置も必要とする患者における高尿酸血症を処置する方法に関する。具体的には、一態様において、本開示は、高尿酸血症の処置を必要とする患者における高尿酸血症を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤を、高尿酸血症および少なくとも1つの第2の疾患状態に罹患している患者に投与するステップを含み、前記被験者が、少なくとも1つの第2の疾患状態を処置するためのテオフィリンの同時投与も受けており、さらに、( i ) 少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の前記患者への投与が、前記患者へのテオフィリン毒性をもたらさず；および( i i ) 少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約90%から約110%の範囲の量で投与される、方法を提供する。より具体的には、少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンは、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約91%から約109%、約91%から約108%、約91%から約107%、約91%から約106%、約91%から約105%、約91%から約104%、約91%から約103%、約91%から約102%、約91%から約101%、約92%から約109%、約92%から約108%、約92%から約107%、約92%から約106%、約92%から約105%、約92%から約104%、約92%から約103%、約92%から約102%、約92%から約101%、約93%から約109%、約93%から約108%、約93%から約107%、約93%から約106%、約93%から約105%、約93%から約104%、約93%から約103%、約93%から約102%、約93%から約101%、約94%から約109%、約94%から約108%、約94%から約107%、約94%から約106%、約94%から約105%、約94%から約104%、約94%から約103%、約94%から約102%、約94%から約101%、約95%から約109%、約95%から約108%、約95%から約107%、約95%から約106%、約95%から約105%、約95%から約104%、約95%から約103%、約95%から約102%、約95%から約101%、約96%から約109%、約96%から約108%、約96%から約107%、約96%から約106%、約96%から約105%、約96%から約104%、約96%から約103%、約96%から約102%、約96%から約101%、約97%から約109%、約97%から約108%、約97%から約107%、約97%から約106%、約97%から約105%、約97%から約104%、約97%から約103%、約97%から約102%、約97%から約101%、約98%から約109%、約98%から約108%、約98%から約107%、約98%から約106%、約98%から約105%、約98%から約104%、約98%から約103%、約98%から約102%、約98%から約101%、約99%から約109%、約99%から約108%、約99%から約107%、約99%から約106%、約99%から約105%、約99%から約104%、約99%から約103%、約99%から約102%または約99%から約101%の範囲の量で投与され得る。

## 【 0 0 6 8 】

別の態様において、本開示は、高尿酸血症の処置を必要とする患者における高尿酸血症を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤を、高尿酸血症および少なくとも1つの第2の疾患状態に罹患している患者に投与するステップを含み、前記被験者が、少なくとも1つの第2の疾患状態を処置するためのテオフィリンの同時投与も受け、(「も受ける予定である」は、例えば、キサンチン酸化還元酵素阻害剤と同時にまたはキサンチン酸化還元酵素阻害剤による処置の開始後に、を意味する。) さらに、( i ) 少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の前記患者への投与が、前記患者へのテオフィリン毒性をもたらさず；および( i i ) 少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンが、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約90%から約110%の範囲の量で投与される、方法を提供す

10

20

30

40

50

る。より具体的には、少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンは、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約91%から約109%、約91%から約108%、約91%から約107%、約91%から約106%、約91%から約105%、約91%から約104%、約91%から約103%、約91%から約102%、約91%から約101%、約92%から約109%、約92%から約108%、約92%から約107%、約92%から約106%、約92%から約105%、約92%から約104%、約92%から約103%、約92%から約102%、約92%から約101%、約93%から約109%、約93%から約108%、約93%から約107%、約93%から約106%、約93%から約105%、約93%から約104%、約93%から約103%、約93%から約102%、約93%から約101%、約94%から約109%、約94%から約108%、約94%から約107%、約94%から約106%、約94%から約105%、約94%から約104%、約94%から約103%、約94%から約102%、約94%から約101%、約95%から約109%、約95%から約108%、約95%から約107%、約95%から約106%、約95%から約105%、約95%から約104%、約95%から約103%、約95%から約102%、約95%から約101%、約96%から約109%、約96%から約108%、約96%から約107%、約96%から約106%、約96%から約105%、約96%から約104%、約96%から約103%、約96%から約102%、約96%から約101%、約97%から約109%、約97%から約108%、約97%から約107%、約97%から約106%、約97%から約105%、約97%から約104%、約97%から約103%、約97%から約102%、約97%から約101%、約98%から約109%、約98%から約108%、約98%から約107%、約98%から約106%、約98%から約105%、約98%から約104%、約98%から約103%、約98%から約102%、約98%から約101%、約99%から約109%、約99%から約108%、約99%から約107%、約99%から約106%、約99%から約105%、約99%から約104%、約99%から約103%、約99%から約102%または約99%から約101%の範囲の量で投与され得る。

【0069】

本発明の方法は、キサンチン酸化還元酵素阻害剤およびテオフィリンの同時投与を含む。キサンチン酸化還元酵素という用語は、前記の複数の治療化合物（これらは、この全体が本明細書に組み込まれる。）を含む。一般的には、キサンチン酸化還元酵素阻害剤は、キサンチン酸化酵素（これは、プリン代謝に關与する酵素である。）の活性を阻害する化合物である。ヒトにおいて、キサンチン酸化酵素の阻害は、痛風および他の関連疾患などの第2の疾患状態につながる尿酸の産生を減少させる。キサンチン酸化還元酵素阻害剤は、典型的には、2種類：プリン類似体および非プリン類似体の1つに分類される。本発明のキサンチン酸化還元酵素阻害剤としては、非プリン類似体が挙げられ、前述のように、この化学構造中にプリン環を持たない。一実施形態において、キサンチン酸化還元酵素阻害剤としては、2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸（「フェブキソスタット」としても公知である。）、2-[3-シアノ-4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[3-シアノ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、2-[4-(2-カルボキシプロポキシ)-3-シアノフェニル]-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、1-(3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-3-シアノ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-(1H)-オン、8-[3-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)フェニル]-ナトリウム塩(±)または3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾールが挙げられるが、これらに限定されな

10

20

30

40

50

い。別の実施形態において、キサンチン酸化還元酵素阻害剤としては、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、およびこれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。さらなる実施形態において、キサンチン酸化還元酵素阻害剤は、2 - [ 3 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸およびこの医薬的に許容される塩である。

#### 【 0 0 7 0 】

「医薬的に許容される塩」という語句は、本明細書において使用される場合、患者への投与に安全および有効であり、化合物の治療特性に悪影響を与えない本発明の化合物の塩を意味する。医薬的に許容される塩としては、本発明の化合物中に存在する酸性または塩基性基の塩が挙げられる。医薬的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（即ち、1, 1' - メチレン - ビス - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート )）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の特定の化合物は、様々なアミノ酸と医薬的に許容される塩を形成し得る。適切な塩基性塩としては、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩およびジエタノールアミン塩が挙げられるが、これらに限定されない。医薬的に許容される塩の総説に関しては、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1 - 19（これは、この全体が参照により本明細書に組み込まれる。）を参照のこと。

#### 【 0 0 7 1 】

当業者であれば、本発明の方法に組み込まれるキサンチン酸化還元酵素阻害剤が、医薬的に許容される賦形剤も組み込み得ることも理解するであろう。本開示の製剤は、典型的には、医薬的に許容される賦形剤を含む。当業者に周知であるように、医薬的な賦形剤は、通常、製剤の物理的および化学的性質を変化させるために、固形製剤に組み込まれる。これは、製造工程を容易にし、製剤の性能を向上させるために行われる。一般的な賦形剤としては、希釈剤、充填剤、潤滑剤、結合剤、防腐剤、抗酸化剤、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0 0 7 2 】

本明細書において使用される場合、「高尿酸血症」という用語は、女性および男性において、患者の血清尿酸（sUA）レベルが、6.0 mg / dL以上に上昇している疾患状態を意味する。遺伝的特徴、インスリン抵抗性、高血圧症、腎不全、肥満、ダイエット、利尿薬の使用およびアルコール飲料の消費などの多くの要因が高尿酸血症に寄与している。高尿酸血症の原因は、3つの機能的な種類に分類され得る：尿酸産生の増加、尿酸排出の減少および前記病因の両方を包含する混合型。産生増加の病因は、ダイエットにおける高レベルのプリンおよびプリン代謝の増加に起因する。排出減少の病因は、腎疾患、特定の薬物および尿酸と他の分子との間の排出の競合に起因する。混合型の原因としては、ダイエットおよび飢餓における高レベルのアルコールおよび/またはフルクトースが挙げられる。尿酸代謝の障害が原因で、過飽和体液から尿酸結晶が形成され、関節、結節および実質器官に堆積すると、高尿酸血症は、典型的には、痛風へと発展する。尿酸は、プリン代謝の最終生成物であり、ヒポキサンチン キサンチン 尿酸のカスケードにおいて生成される。

#### 【 0 0 7 3 】

高尿酸血症および少なくとも1つの第2の疾患状態に罹患していることに加えて、本開

10

20

30

40

50

示の方法に従って処置されている患者は、少なくとも1つの第3の（またはこれ以上の）さらなる疾患状態にも罹患していてもよい。第3のまたはこれ以上のさらなる疾患状態としては、痛風、高血圧症、慢性安定狭心症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。または、本発明の方法に従って処置されている患者は、痛風および高尿酸血症の両方に罹患していてもよい。このような場合、患者は、少なくとも1つの第3の疾患状態にも罹患し得る。少なくとも第3の疾患状態を処置するために、患者は、テオフィリンを同時投与されるかまたは同時投与される予定である。少なくとも1つの第3の疾患状態としては、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。加えて、患者は、少なくとも1つの第4の（またはこれ以上の）さらなる疾患状態にも罹患していてもよい。第4のまたはこれ以上のさらなる疾患状態としては、高血圧症、慢性安定狭心症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

**【0074】**

本開示の方法は、テオフィリン処置に適応されるかまたはテオフィリン処置を必要とする第2の疾患状態を有する患者を処置することを対象とする。テオフィリンは、気道狭窄に起因する呼吸器疾患の処置において使用されるメチルキサンチン化合物である。テオフィリンは、2つの主要なメカニズム（細胞内cAMPを上昇させ、PKAを活性化させ、TNF- $\alpha$ を阻害し、ロイコトリエン合成を阻害し、炎症および先天性免疫を低下させる競合非選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤；およびA<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>受容体にほぼ等しく拮抗する非選択的アデノシン受容体拮抗作用（これにより、この心臓効果の多くおよびこの抗喘息効果幾つかが説明される。）を含む。）によって、生理反応を引き出す。当業者であれば、本明細書において記載されるテオフィリン化合物が、この化学名1,3-ジメチル-7H-プリン-2,6-ジオン、このCAS番号58-55-9および少なくとも1つの有効医薬成分としてテオフィリンを包含する多数のブランド名のテオフィリン医薬製品によっても公知であることを理解するであろう。本方法のテオフィリン成分は、持続放出テオフィリン製剤、放出制御テオフィリン製剤および遅延放出テオフィリン製剤などの放出調節製剤に加えて、即放性製剤も包含する。テオフィリンの製剤としては、錠剤カプセル剤スプリングルカプセル剤液剤（例えば、溶液および懸濁液）および静脈内製剤、筋肉内製剤、動脈内製剤、大脳内製剤、皮内製剤、髄腔内製剤および大脳内製剤および皮下製剤などの非経口製剤が挙げられ得る。

20

30

**【0075】**

本開示の方法は、テオフィリンが、製造業者の推奨化合物用量に従って継続して投与されることを可能にする。本明細書において使用される場合、「製造業者の推奨用量」という語句は、テオフィリン製剤の添付文書において開示され、様々な医薬的処置参考文献において利用可能な用量を表す。本開示の方法は、すべての製剤に関する推奨用量を包含し、テオフィリン処置が有効であり得るすべての疾患状態に関して、すべての患者の処置を含む。例えば、経口テオフィリンの製造業者の推奨用量は、4から6mg/kgであり得る。従って、本明細書において前述のように、本開示において、少なくとも1つのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与の非存在下において、テオフィリンは、製造業者の推奨テオフィリン投与量の約90%から約110%の範囲の量で投与される。製造業者の推奨用量が4から6mg/kgである場合、約90%から約110%は、約3.6から約6.6mg/kgであり得る。

40

**【0076】**

本開示の方法は、テオフィリンによる処置に適応されるかまたはテオフィリンで処置されている第2の疾患状態を有する患者における高尿酸血症を処置することを対象とする。第2の疾患状態としては、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性閉塞性肺疾患（COLD）、慢性閉塞性気道疾患（COAD）、慢性気道狭窄（CAL）、慢性閉塞性呼吸器疾患

50

(CORD)、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気腫、新生児無呼吸、新生児徐脈、およびこれらの組み合わせが挙げられ得る。高尿酸血症の処置を必要とする患者は、少なくとも1つのさらなる疾患状態に罹患し得ることも意図される。一般的には、少なくとも1つのさらなる疾患状態は、患者の高尿酸血症に続発し得るかまたは高尿酸血症と無関係の病因に由来し得る。少なくとも1つのさらなる疾患状態の例としては、痛風、高血圧症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風関節炎、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0077】

本開示の方法は、血清レベルおよびテオフィリンに悪影響を与えずにおよびこの結果として、高尿酸血症の処置に起因する典型的な用量調整を回避して、特定のキサンチン酸化還元酵素阻害剤をテオフィリンと同時に投与し得るという驚くべき知見に基づいている。テオフィリンは、シトクロムP-450(以下、「CYP450」)によって、1-メチルキサンチン、3-メチルキサンチンおよび1,3-メチル尿酸に代謝される。さらに、1-メチルキサンチンの1-メチル尿酸への代謝は、キサンチン酸化酵素によって媒介される。本明細書において記載されるキサンチン酸化還元酵素阻害剤は、テオフィリンの代謝に関与するCYP450に対していかなる阻害効果も有しないと期待される；しかしながら、キサンチン酸化還元酵素阻害剤は、キサンチン酸化酵素の非プリン選択的阻害剤であるので、一般的には、この化合物は、テオフィリンのキサンチン酸化酵素媒介性代謝に影響を与え、テオフィリンのクリアランスを減少させ、テオフィリン血清レベルの増加をもたらすことが予想される。前述のように、テオフィリンは治療域が狭く、この化合物の血清レベルが少し増加しても、患者にとって深刻な悪影響をもたらし得る。しかしながら、本発明者らは、驚くべきことに、本明細書において記載されるキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与が、テオフィリン血清レベルに悪影響を与えないことおよびテオフィリン処置投与量の調整が必要とされないことを見出した。キサンチン酸化還元酵素阻害剤およびテオフィリンの同時投与の薬物動態パラメーターに関するさらなる詳細は、実施例に記載される。

#### 【0078】

本発明を見出す以前、キサンチン酸化還元酵素阻害剤フェブキソスタットを使用する過去の試験において、テオフィリンを含む特定の薬剤との併用療法を受けている被験者は、特定の禁止薬剤の服用を一定期間中止した場合のみ、試験に参加できた。例えば、以下の表1に示されるように、フェブキソスタット試験F-GT06-153では、具体的には、テオフィリンを服用している被験者は、1日目の無作為化来院の少なくとも30日前に、テオフィリンの服用を中止しない限り、試験に参加できないと定められていた。

#### 【0079】

10

20

30

## 【表 1】

表 1 : フェブキスタット試験 F-GT06-153 の試験対象患者基準

<p>「5.2.4 禁止併用治療 被験者は、sUAレベルを低下させる目的のために、あらゆる薬剤(治験薬以外)を服用してはならない。試験前に下記リストの禁止薬剤のいずれかを服用した被験者は、少なくとも1日目/無作為化来院の30日前に、禁止薬剤の服用を中止した場合、試験に参加できる。</p>	
<p>以下の薬剤は、試験前少なくとも30日または試験中に投与しない：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験薬以外のあらゆる他の尿酸低下薬物；</li> <li>・プロトコルで必要な予防治療以外のNSAIDおよびCOX-2阻害剤の使用(痛風炎症の処置のために、NSAIDおよびCOX-2阻害剤を短期間使用することは許可する。)</li> </ul>	10
<ul style="list-style-type: none"> <li>・サリチル酸塩(325mg/日以下のアスピリンの慢性使用は許可する。)</li> <li>・チアジド系利尿薬；</li> <li>・ロサルタン；</li> <li>・アザチオプリン；</li> <li>・メルカプトプリン；</li> <li>・テオフィリン；</li> <li>・IVコルヒチン；</li> <li>サイクロスポリン；</li> <li>・シクロホスファミド；</li> <li>・ピラジナミド；</li> <li>・スルファメトキサゾール/トリメトプリム；</li> <li>・コルチステロイドの使用(10mg/日以下の慢性プレドニゾンまたはこの等価物および痛風炎症の処置のためにより高用量のプレドニゾンを短期間使用することは許可する。)</li> </ul>	20
<ul style="list-style-type: none"> <li>・1日目/無作為化来院の3ヶ月以内または試験の過程において、ホルモン補充療法または経口避妊薬療法を変更すること。」</li> </ul>	30

上記表 1 から明らかなように、テオフィリンおよび尿酸低下療法の同時投与は、重大な臨床的関心事であり、尿酸低下療法の開始前に検討しなければならない事項である。

## 【0080】

高尿酸血症は、本明細書において考察されるキサンチン酸化還元酵素阻害剤によって処置される主な疾患状態の1つであるが、当業者であれば、本開示の方法が、1つ以上のキサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与によって通常処置される他の疾患状態に等しく適用可能であることを理解するであろう。これらの他の疾患状態としては、痛風、前立腺炎、炎症性腸疾患、QT間隔延長、心筋梗塞、心肥大、高血圧症、腎結石症、腎障害、慢性腎疾患、メタボリックシンドローム(「シンドロームX」とも称され、腹部肥満、動脈硬化脂質異常症、インスリン抵抗性、耐糖能異常、血栓形成促進性状態または炎症促進性状態の少なくとも1つが挙げられる。)、糖尿病、糖尿病性腎症、鬱血性心不全、およびこれらの組み合わせ(これらの病状は、本明細書において「少なくとも1つの第1の疾患状態」とまとめて称される場合もある。)が挙げられるが、これらに限定されない。従って、本方法は、製造業者の推奨用量を大幅に調整せずにおよびテオフィリン毒性を誘導せずに、キサンチン酸化還元酵素阻害剤の投与によって、前記少なくとも1つの第1の疾患状態の1つを有し、テオフィリン処置を必要とする第2の疾患状態も有する患者を処置することを包含する。また、本方法は、前記少なくとも1つの第1の疾患状態の1つ、テオフィリン処置を必要とする少なくとも1つの第2の疾患状態および少なくとも1つの第3の疾患

状態を有する患者を処置することをさらに包含する。高尿酸血症および少なくとも1つの第2の疾患状態に罹患していることに加えて、本開示の方法に従って処置されている患者は、少なくとも1つの第3の（またはこれ以上の）さらなる疾患状態にも罹患していてもよい。第3のまたはこれ以上のさらなる疾患状態としては、痛風、高血圧症、慢性安定狭心症、腎不全、腎結石症、急性痛風関節炎、慢性痛風性関節疾患、結節性痛風、尿酸尿石症、尿酸性腎症、進行性腎疾患、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0081】

例として、限定するものではないが、本開示の実施例をここに示す。

【実施例】

【0082】

[実施例1]

テオフィリン投与の薬物動態に対する、複数回フェブキソスタット投与の効果

実験を実施して、「フェブキソスタット」としても公知のキサンチン酸化還元酵素阻害剤2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸の複数回投与の、テオフィリン投与に対する効果を決定した。実験は、第I相二重盲検無作為化2期間クロスオーバー試験であり、24人の患者（男性12人および女性12人）がこの試験に参加した。具体的には、全試験期間は、スクリーニング期間（-28から-2日目）、期間1のためのチェックイン（-1日目）、7日間の処置、ウォッシュアウト期間（最低7日間）、期間2のためのチェックイン、7日間の処置、試験の終了または早期終了、治験薬の最終投与後10±2日の経過観察の電話からなる約8週間（60日間）であった。被験者は、無作為に割り当てられた順番で、レジメンAおよびBの両方を受けた。これらのレジメンは、二重盲検フェブキソスタット80mg（A：2つのカプセル化フェブキソスタット40mg錠剤またはB：マッチングプラセボ）の7日間毎日投与および非盲検テオフィリン400mg錠剤の1回投与（各期間の5日目）から構成されていた。

【0083】

各期間の1から7日目において、被験者は、最低10時間絶食した後、およそ午前9時に、フェブキソスタット80mgまたはマッチングプラセボの投与を受け、この1時間後に、標準化された朝食をとった。各期間の5日目において、被験者は、フェブキソスタットまたはマッチングプラセボの毎日投与と共に、ユニフィル（登録商標）（テオフィリン、無水）400mg錠剤の単回経口投与を受けた；食事は、投与後4時間に初めて許可した。水は、治験薬投与の1時間前から1時間後を除いて、要望通りに利用可能とした。投与の間は、240mLの水だけを許可した。各期間（1および2）の8日目の朝、血漿および尿の薬物動態サンプルを採取した後に、被験者を退院させ、すべての試験手順を終了した。期間2の-1日目に関して、最低7日間のウォッシュアウト期間後に、被験者は病院に戻った。期間1および2の両方を終了した（または、早期終了訪問の際に試験を途中で中止した（即ち、試験から離脱した））被験者全員に関して、治験薬の最終投与後または早期終了（ET）後10±2日に、経過観察の電話をした。指定された時点におけるテオフィリンの血漿および尿中濃度レベルを測定することによって、テオフィリンの単回経口投与の薬物動態に対するフェブキソスタットの複数回経口投与の効果を評価した。試験全体を通じて、悪影響、臨床検査、バイタルサイン、ECGおよび理学的検査所見をモニタリングすることによって、安全性、忍容性およびテオフィリン毒性を評価した。

【0084】

以下の表1のスケジュールに従って得られた7mLの血液サンプルから、テオフィリン血漿濃度を決定した。表2のスケジュールに従って得られた6mLの血液サンプルから、フェブキソスタットの血漿濃度を決定した。

【0085】

10

20

30

40

## 【表 2】

表 2 :  
期間 1 および 2 : テオフィリンおよびフェブキソスタットの血漿濃度の決定に関する血液採取スケジュール

	薬物動態に関する血液サンプル採取	
	テオフィリン	フェブキソスタット
期間 1 および 2 の 5 日目	投与前 (投与 ([0 時間]) 前最大 30 分) ならびに投与後 1、2、3、4、6、8、10、12 および 14 時間の時点	投与前 (投与 ([0 時間]) 前最大 30 分)
期間 1 および 2 の 6 日目	5 日目の投与後 16、24 および 32 時間	投与前 (投与 ([0 時間]) 前最大 30 分)
期間 1 および 2 の 7 日目	5 日目の投与後 40、48 および 56 時間	なし
期間 1 および 2 の 8 日目	5 日目の投与後 64 および 72 時間	なし

10

## 【 0 0 8 6 】

加えて、第 2 の病状および薬剤によって薬物の血漿レベルが変化しなかったことを保証するために、試験期間前および試験期間中は特定の薬剤および他の医薬品の使用を控えることを、この実験で被験者に要求した。すべての試験活動の終了まで適用される時点の詳細を含め、禁止薬剤および医薬品を表 3 (処方薬および非処方薬) にまとめる。

## 【 0 0 8 7 】

## 【表 3】

表 3 :  
禁止薬剤および医薬品

チェックイン (-1 日目) 前 6 週間	チェックイン (-1 日目) 前 28 日	チェックイン (-1 日目) 前 14 日	チェックイン (-1 日目) 前 48 時間
ニコチン含有製品	処方薬	グレープフルーツまたはタマリンドを含む食物または飲物	アルコール含有製品
ルモン避妊法 (経口、パッチ、インプラント、膈リングまたは注射物質)	市販薬、ビタミン、ハーブ系またはダイエット用サプリメント	カフェインまたはキサンチン関連物質を含む食物または飲物	
ルモン補充療法	肝臓または腎臓クリアランス調整剤 (エリスロマイシン、シメチジン、バルビツール酸塩、フェチアジンなど)	炭火焼きの食物	
フェブキソスタットまたはプロピピノール			

20

30

注記: 禁止薬剤は、各時点からすべての試験活動の終了までである。

いかなる医薬品、非処方薬物、ビタミンハーブ系サプリメントまたはダイエット用サプリメントも服用しないように、被験者に指示した。

## 【 0 0 8 8 】

適切な投与量レジメンを本実験の被験者に施し、薬物動態データを評価した。2 つの処置レジメンに関する平均血漿テオフィリン濃度対時間プロファイル (線形および対数線形型) を、図 1 に図示する。加えて、フェブキソスタットまたはプラセボとの同時投与後のテオフィリンに関する無隔壁薬物動態パラメーター推定値の個々の統計値および集計した統計値を、以下の表 4 に示す。

40

## 【 0 0 8 9 】

【表 4】

表 4 :  
フェブキソスタット80mgまたはマッチング<sup>®</sup> フラセボ<sup>®</sup> と同時投与したテオフィリン400mgの経口投与後のテオフィリン薬物動態パラメータ推定値の概要

	T <sub>max</sub> (時間)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC(0-t <sub>1q</sub> c) (μg・時間/mL)	AUC(0-inf) (a) (μg・時間/mL)	T <sub>1/2</sub> (a) (時間)	CL/F (a) (mL/時間)	V <sub>z</sub> /F (a) (mL)
テオフィリン+フェブキソスタット (レジメンA)							
N	23	23	23	18	18	18	18
平均	8.43(b)	4.39	122	114	9.69(c)	4430	56900
SD	4.62	1.74	55.7	53.4	2.32	2370	20400
CV%	55	40	45	47	24	53	36
テオフィリン+フラセボ <sup>®</sup> (レジメンB)							
N	23	23	23	18	18	18	18
平均	7.05(b)	4.14	115	107	9.69(c)	4430	58200
SD	2.88	1.19	50.3	49.9	2.07	1930	17200
CV%	41	29	44	46	21	44	30

レジメンA: フェブキソスタット80mg (2つの40mgカプセル化錠剤) を1日1回、7日間連続投与し、5日目に、テオフィリン無水400mg錠剤を単回経口投与する。

レジメンB: フェブキソスタット80mgのマッチング<sup>®</sup> フラセボ<sup>®</sup> (2つの40mgカプセル化錠剤) を1日1回、7日間連続投与し、5日目に、テオフィリン無水400mg錠剤を単回経口投与する。

(a) 残りの被験者において、テオフィリンの薬物動態プロファイルの終末相を適切に特性決定できなかった。

(b) レジメンAおよびBの中央T<sub>max</sub>値は、それぞれ6.02および6.00時間であった。

(c) レジメンAおよびBの調和平均T<sub>1/2</sub>値は、それぞれ9.13および9.28時間であった。

## 【0090】

上記表4に示されるように、プラセボまたはフェブキソスタットと共に400mgのテオフィリンを経口投与した後、テオフィリンは、7から9時間(中央値=6時間)の平均T<sub>max</sub>値で吸収され、9.69時間の平均終末相半減期で排出された。プラセボおよびフェブキソスタットを同時投与した被験者に関して、平均テオフィリンC<sub>max</sub>値は、それぞれ4.14および4.39μg/mLであった。プラセボおよびフェブキソスタットを同時投与した被験者に関して、平均テオフィリンAUC(0-t<sub>1q</sub>c)値は、それぞれ115μg・時間/mLおよび122μg・時間/mLであった。同様に、平均AUC(0-inf)値も、レジメン間で同程度であった。テオフィリンのC<sub>max</sub>およびAUC(0-t<sub>1q</sub>c)値の被験者間変動(%CV)は、それぞれ29%から40%および44%から45%の範囲であった。テオフィリンの推定平均T<sub>1/2</sub>、CL/FおよびV<sub>z</sub>/F値は、一般的には、2つの処置レジメン間で類似していた。

## 【0091】

10

20

30

【表 5】

表 5 :

フェブキソスタット80mgまたはマッチング プラセボ と同時投与したテオフィリン400mgの経口投与後72時間の間の総テオフィリン量および尿中に排出されたこの代謝産物の概要

	テオフィリン (mg)	1,3-ジメチル尿酸 (mg)	1-メチル尿酸 (mg)	1-メチルキサンチン (mg)	3-メチルキサンチン (mg)
レジメンA: フェブキソスタット(レジメンA)					
N	23	23	23	23	23
平均	35.0	105.2	3.1	40.1	26.9
SD	18.1	23.3	4.0	7.6	9.5
CV%	52	22	127	19	35
レジメンB: フェブキソスタット(レジメンB)					
N	23	23	23	23	23
平均	35.0	114.8	56.2	0.1	30.9
SD	16.8	32.2	17.4	0.4	11.6
CV%	48	28	31	337	38

レジメンA: フェブキソスタット80mg (2つの40mgカプセル化錠剤) を1日1回、7日間連続投与し、5日目に、テオフィリン無水400mg錠剤を単回経口投与する。

レジメンB: フェブキソスタット80mgのマッチング プラセボ (2つの40mgカプセル化錠剤) を1日1回、7日間連続投与し、5日目に、テオフィリン無水400mg錠剤を単回経口投与する。

上記表 5 に示されるように、72時間間隔の間に尿中に排出された親薬物 (即ち、テオフィリン) の平均量は、レジメン治療群間で同程度であり、文献と一致していた。Mel 20  
ethil Set al., Res Commun Chem Pathol Pharmacol., 1982; 35(2): 341-4を参照のこと。1,3-ジメチル尿酸および3-メチルキサンチンの平均量も、2つのレジメン間で類似していた。対照的に、プラセボと共にテオフィリンを投与した被験者と比較して、フェブキソスタットと共にテオフィリンを投与した被験者において、1-メチル尿酸は減少し、1-メチルキサンチンは増加していた。

## 【0092】

データの統計的分析も実施した。フェブキソスタットまたはプラセボを同時投与した後の、テオフィリン  $T_{max}$ 、 $In(C_{max})$ 、 $In(AUC[0-tlqc])$  および  $In(AUC[0-inf])$  に対する順番、期間およびレジメンの影響を評価した。前記影響はいずれも、実験において観察された薬物動態パラメーター ( $P > 0.05$ ) に対して統計的に有意ではなかった。さらに、テオフィリンとプラセボ (レジメンB) のバイオアベイラビリティと比較した、フェブキソスタットと同時投与したテオフィリン (レジメンA) のバイオアベイラビリティを、 $C_{max}$ 、 $AUC(0-tlqc)$  および  $AUC(0-inf)$  の中央値の比に関する点推定値および90%信頼区間により評価し、表6にまとめる。

## 【0093】

【表 6】

表 6 :

単回経口用量のフェブキソスタット80mgを投与した後のフェブキソスタットの相対バイオアベイラビリティ

パラメーター	点推定値	90%信頼区間
レジメンA対レジメンB		
$C_{max}$	1.03	(0.917, 1.149)
$AUC(0-tlqc)$	1.04	(0.927, 1.156)
$AUC(0-inf)$	1.05	(0.924, 1.189)

レジメンA: フェブキソスタット80mg (2つの40mgカプセル化錠剤) を1日1回、7日間連続投与し、5日目に、テオフィリン無水400mg錠剤を単回経口投与する。

レジメンB: フェブキソスタット80mgのマッチング プラセボ (2つの40mgカプセル化錠剤) を1日1回、7日間連続投与し、5日目に、テオフィリン無水400mg錠剤を単回経口投与する。

注記: 点推定値および信頼区間は、自然対数変換データの分析の累乗結果から得た。

10

20

30

40

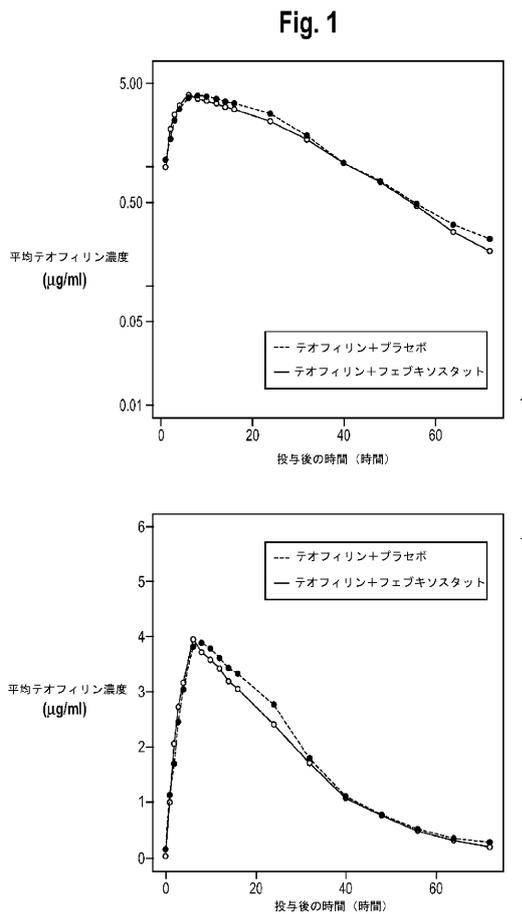
50

薬物動態データの統計的分析によれば、テオフィリン  $C_{max}$ 、 $AUC(0 - t_{1qc})$  および  $AUC(0 - inf)$  の点推定値は 100% に近く、比の 90% 信頼区間は、0.80 から 1.25 の生物学的同等性限界の範囲内であった。

【0094】

この実験結果により、観察された最大テオフィリン濃度 ( $C_{max}$ ) およびテオフィリンへの曝露量 ( $AUC$ ) は、フェブキソスタットによる処置とプラセボによる処置の間で同程度であることが示された。従って、フェブキソスタットと同時投与する場合、テオフィリン用量を調整する必要はなかった。

【図1】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 K	31/522 (2006.01)	A 6 1 K	31/522

(72)発明者 ナイク, ヒマンシユ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60201、エバンストン、チャーチ・ストリート・1675

(72)発明者 ツアイ, マックス  
アメリカ合衆国、イリノイ・60035、ハイランド・パーク、サンセット・ロード・1780

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 Scott Mercer, Febuxostat, Clinical Pharmacist, 2010年 7月, Vol. 2, No. 7-8, pp. 261-263  
Br J Clin Pharmacol. 1981 Sep; 12(3): 443 - 444

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )