

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-512314

(P2010-512314A)

(43) 公表日 平成22年4月22日(2010.4.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/195 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/195	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 25/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/06	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 25/22 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/22	
<b>A 6 1 P 25/26 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/26	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-540287 (P2009-540287)	(71) 出願人	506400373 ゼノポート, インコーポレーテッド アメリカ合衆国 95051 カリフォル ニア州, サンタ クララ, セントラル エ クスプレスウェイ 3410
(86) (22) 出願日	平成19年12月6日 (2007.12.6)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月23日 (2009.7.23)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/024944	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 国際公開番号	W02008/073257	(74) 代理人	100122389 弁理士 新井 栄一
(87) 国際公開日	平成20年6月19日 (2008.6.19)		
(31) 優先権主張番号	60/873,561		
(32) 優先日	平成18年12月8日 (2006.12.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患を治療するためのGABAアナログのプロドラッグの使用

## (57) 【要約】

片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するためのGABAアナログのプロドラッグおよびその医薬組成物の使用方法、ならびに、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに有用なGABAアナログのプロドラッグを含む医薬組成物を開示する。

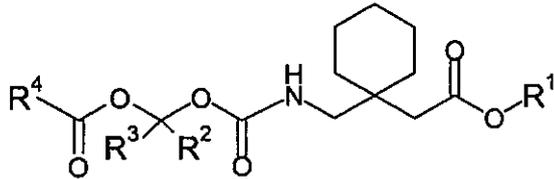
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

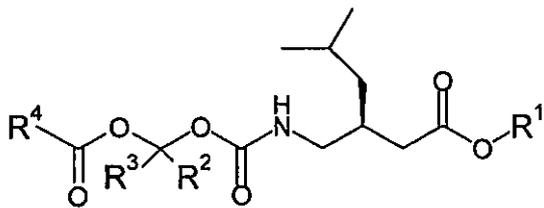
患者の片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患から選択される疾患を治療する方法であって、そのような治療が必要な患者に、治療上有効な量の式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物

## 【化 1】



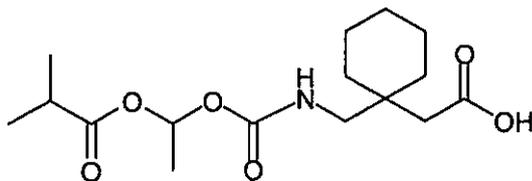
(I)

10



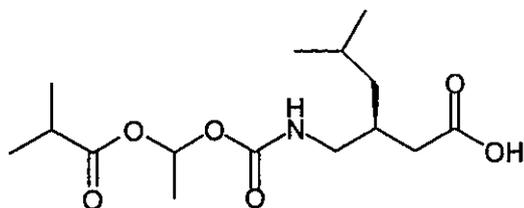
(II)

20



(III)

30



(IV)

40

[ 式中、

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロア

50

ルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択されるか、または $R^2$ および $R^3$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、および置換シクロヘテロアルキル環から選択される環を形成し；そして

$R^4$ は、アシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択される]

前記化合物のいずれかの製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、ならびに前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドから選択される少なくとも1種の化合物を投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項2】

$R^1$ が水素である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

$R^2$ および $R^3$ が独立して水素および $C_{1-6}$ アルキルから選択される、請求項1に記載の方法

【請求項4】

$R^2$ および $R^3$ の少なくとも一方が水素以外のものである、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

$R^3$ がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびsec-ブチルから選択され、 $R^2$ が水素である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

$R^4$ が $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ 置換アルキルから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

$R^4$ がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、および1,1-ジエトキシエチルから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

$R^1$ および $R^2$ がそれぞれ水素であり、 $R^3$ が $C_{1-6}$ アルキルであり、そして $R^4$ が $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ 置換アルキルから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

$R^1$ および $R^2$ がそれぞれ水素であり、 $R^3$ がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびsec-ブチルから選択され、そして $R^4$ がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、および1,1-ジエトキシエチルから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記化合物が式(III)の化合物である1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、その製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、または前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドである、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記化合物が式(IV)の化合物である3-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-5-メチルヘキサン酸、その製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、または前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドである、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記化合物を式(I)および式(III)から選択し、1日あたり約10mg当量～約3600mg当量のガバペンチンの量で投与する、請求項1に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 1 3】  
前記化合物を式(II)および式(IV)から選択し、1日あたり約10mg当量～約1200mg当量のプレガパリンの量で投与する、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 1 4】  
前記化合物を経口投与する、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 1 5】  
前記化合物を徐放性経口剤形で投与することを含む、請求項14に記載の方法。
- 【請求項 1 6】  
ガパベンチンまたはプレガパリンの治療有効量が患者の血漿中で前記化合物の投与後少なくとも約4時間維持される、請求項15に記載の方法。 10
- 【請求項 1 7】  
前記疾患が片頭痛である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 1 8】  
前記治療方法が予防的に治療することを含む、請求項17に記載の方法。
- 【請求項 1 9】  
前記疾患が線維筋痛症である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 2 0】  
前記疾患が筋萎縮性側索硬化症である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 2 1】  
前記疾患が社会恐怖症である、請求項1に記載の方法。 20
- 【請求項 2 2】  
前記疾患がパーキンソン病である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 2 3】  
前記疾患が咳である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 2 4】  
前記疾患が喘息である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 2 5】  
前記疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 2 6】  
前記化合物が式(III)の化合物である、請求項17～25のいずれか1項に記載の方法。 30
- 【発明の詳細な説明】
- 【技術分野】
- 【0001】  
本出願は、本明細書にその全体を参考として組み込まれる2006年12月8日付け米国仮出願番号60/873,561の優先権を35 U.S.C. 第119条(e)の下で主張する。
- 【0002】  
本明細書に開示される方法および組成物は、患者の片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するためのGABAアナログのプロドラッグおよびその医薬組成物の使用方法、ならびに、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに有用なGABAアナログのプロドラッグを含む医薬組成物に関する。 40
- 【背景技術】
- 【0003】  
片頭痛、線維筋痛症、過敏性腸症候群、咳、喘息、および社会恐怖症は人口の5～20%に影響を及ぼしていると推定される。あまり一般的ではないものの、筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン病は重大な神経変性疾患である。慢性閉塞性肺疾患は世界的に増加しつつある主要な健康問題であって、2020年までに世界では3番目に多い死亡原因となり、5番目に多い能力障害原因となると予想される。
- 【0004】 50

-アミノ酪酸（本明細書では -アミノ酪酸をGABAと略記する）のアナログであるガバペンチン(1)は、てんかん発作、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、および不穏下肢症候群の治療のために米国で承認されている (Backonja et al., JAMA 1998, 280, 1831-36; Rose et al., Anaesthesia 2002, 57, 451-62)。もう一つのGABAアナログであるプレガバリン(2)は、帯状疱疹後神経痛の治療のために米国で承認されている。ガバペンチンおよび/またはプレガバリンは他の多くの医学的障害の治療にも有効であることが示されているか、または提唱されており (Magnus, Epilepsia 1999, 40, S66-72)、こうした障害としては次のものが含まれる：片頭痛（例えば次の文献を参照のこと：Chronicle and Mulleners, Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis, The Cochrane Database of Systemic Reviews 2004, Issue 3; Mathew et al., Headache 2001, 41(2), 119-128; Mathew et al., Cephalalgia 1996, 16, 367; Wessely et al., Cephalalgia, 1987, 7, 477-78; Mathew, Headache 2001, Nov-Dec (Suppl), S18-S24; Di Trapani et al., Clin Ter 2000, 151, 145-148; および Capuano et al., Clin Ter 2004, 155(2-3), 79-87); 線維筋痛症（例えば次の文献を参照のこと：Nampiaparampil and Schmerling, Am J Manage Care 2004, 10, 794-800; Crofford, Curr Rheumatol Rep, 2004, 6, 274-80; Zareba, Drugs Today, 2005, 41(8), 509-516; および Dooleyら、米国出願公開番号2004/0180959); 筋萎縮性側索硬化症（例えば次の文献を参照のこと：Taylor, Rev Neurol, 1997 153(Suppl 1), S39-45; および Cory, Ann Pharmacother 1995, 29(11), 1160-61); 過敏性腸症候群（例えば次の文献を参照のこと：Taylor, Rev Neurol, 1997 153(Suppl 1), S39-45; および Cory, Ann Pharmacother 1995, 29(11), 1160-61); 社会恐怖症（例えば次の文献を参照のこと：Pande et al., J Clin Psychopharmacol 1999, 19, 341-348; および Pande et al., J Clin Psychopharmacol 2000, 20(5), 544-546; Pande et al., J Clin Psychopharmacol 2004, 24(2), 141-149; Selak, Curr Opin Investig Drugs 2001, 2(6), 828-834; Lauria-Horner and Pohl, Expert Opin Investig Drugs 2003, 12(4), 663-672; Kasper et al., Eur Neuropsychopharmacol 2002, 12 (Suppl), S341-S342; Rickels et al., 2002, Int J Neuropsychopharmacol 2002, 5, 14-15; および Smith et al., Eur Neuropsychopharmacol 2002, 12, S350); パーキンソン病（例えば次の文献を参照のこと：Olson et al., Am J. Med 1997, 102(1), 60-6; Faulkner et al., Ann Pharmacother 2003, 37(2), 282-286; Marjama-Lyons and Koller, Drugs Aging 2000, 16(4), 273-278; および Van Blercom et al., Clin Neuropharmacol 2004, 27(3), 124-128); 咳 (Lee and Woo, Ann Oto Rhinol Laryngol 2005, 114(4), 253-7; Magistro, 国際公開番号WO 00/67742; および Mintz and Lee, Am J Med 2006, 119, e13-e15); ならびに喘息、気管支疾患、および慢性閉塞性肺疾患のような肺疾患 (Lomia, 国際出願番号WO 00/6096; Shrier and Taylor, EP 1192944; Magistro, WO 00/67742; および Bertrandら、US 2004/0143014)。

10

20

30

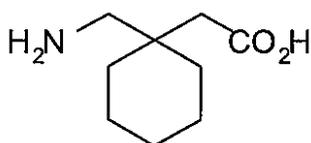
40

50

【 0 0 0 5 】

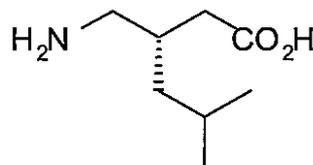
ガバペンチン(1)およびプレガバリン(2)：

【化1】



ガバペンチン

(1)



プレガバリン

(2)

【 0 0 0 6 】

のようなGABAアナログは広範な医薬活性をもつため、GABAと比べてすぐれた医薬上の性質（例えば、血液脳関門を通過する能力）を有する関連化合物の製造が大いに関心を引いた（例えば次の文献を参照のこと：Satzingerら、米国特許第4,024,175号；Silvermanら、

米国特許第5,563,175号; Horwellら、米国特許第6,020,370号; Silvermanら、米国特許第6,028,214号; Horwellら、米国特許第6,103,932号; Silvermanら、米国特許第6,117,906号; Silverman、国際公開番号WO 92/09560; Silvermanら、国際公開番号WO 93/23383; Horwellら、国際公開番号WO 97/29101, Horwellら、国際公開番号WO 97/33858; Horwellら、国際公開番号WO 97/33859; Bryansら、国際公開番号WO 98/17627; Gugliettaら、国際公開番号WO 99/08671; Bryansら、国際公開番号WO 99/21824; Bryansら、国際公開番号WO 99/31057; Belliottiら、国際公開番号WO 99/31074; Bryansら、国際公開番号WO 99/31075; Bryansら、国際公開番号WO 99/61424; Bryansら、国際公開番号WO 2000/15611; Belliotら、国際公開番号WO 00/31020; Bryansら、国際公開番号WO 00/50027; およびBryansら、国際公開番号WO 02/00209)。

10

## 【0007】

ガバペンチンとプレガバリンを含めた多くのGABAアナログの臨床使用に伴う1つの重要な問題は急速な全身クリアランスである。その結果、これらの薬物は全身循環中の治療濃度または予防濃度を維持するために頻繁な投薬を必要とする (Bryans et al., Med. Res. Rev. 1999, 19, 149-177)。例えば、抗痙攣療法では300~600mgのガバペンチンを1日3回投与する投薬レジメンが典型的に用いられる。これより高い用量(3回または4回の分割用量で1800~3600mg/日)は一般的に神経障害の疼痛症状の治療に用いられる。最大2400mg/日(300mgを1日8回投与)までのガバペンチン用量は片頭痛の治療に有効であることが示された(例えば次の文献を参照のこと: Mathew et al., Headache 2001, 41, 119-128; Mathew, Cephalalgia 1996, 16, 367; Magnus-Miller et al., American Pain Society Program, 17th Annual Meeting, Abstract No. 645, San Diego, CA, November 5-8, 1998; Wessely et al., Cephalalgia 1987, 7(Suppl 6), 477-478; Di Trapani et al., Clin Ther 2000, 151, 145-148; および Capuano et al., Clin Ter 2004, 155(2-3), 79-87)。急速な全身クリアランスを示す薬物の投与回数を減らすために徐放性経口製剤が都合よく用いられるが、ガバペンチンとプレガバリンの徐放性経口製剤は、これらの薬物が大腸から吸収されないために、これまで開発されていない。むしろ、これらの化合物は典型的には1種以上のアミノ酸輸送体(例えば、「大型中性アミノ酸輸送体」、Jezyk et al., Pharm. Res. 1999, 16, 519-526参照)によって小腸で吸収される。通常の経口剤形と徐放性経口剤形の両方の、胃腸管の近位吸収領域での滞留時間が限られるため、これらの薬物の通常の経口剤形を1日に何回も投与することが必要となり、このことが多くのGABAアナログに徐放技術を成功裏に適用することを妨げてきた。

20

30

## 【0008】

GABAアナログの急速な全身クリアランスを解決するための一方法は、結腸で吸収されるGABAアナログのプロドラッグを含む徐放性製剤を投与することである (Gallopら、米国特許第6,818,787号、第6,972,341号、第7,026,351号、および第7,060,727号; ならびに米国出願公開番号2006/0122125 および 2005/0154057; ならびに国際公開番号WO 02/100347 および WO 02/100349、各文献は本明細書にその全体を参考として組み込まれる)。徐放性製剤は結腸で吸収されるGABAアナログプロドラッグが親薬物よりも広い胃腸管領域(徐放性経口剤形が典型的には胃腸通過時間の大部分を費やす結腸壁の通過を含む)にわたって吸収されることを可能にする。これらのプロドラッグは典型的にはin vivoで吸収された後に親GABAアナログへと変換される。

40

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0009】

【特許文献1】米国出願公開第2004/0180959号

【特許文献2】国際公開第00/67742号

【特許文献3】国際公開第00/66096号

【特許文献4】欧州特許第1192944号

【特許文献5】米国出願公開第2004/0143014号

【特許文献6】米国特許第4,024,175号

50

- 【特許文献 7】米国特許第5,563,175号
- 【特許文献 8】米国特許第6,020,370号
- 【特許文献 9】米国特許第6,028,214号
- 【特許文献 10】米国特許第6,103,932号
- 【特許文献 11】米国特許第6,117,906号
- 【特許文献 12】国際公開第92/09560号
- 【特許文献 13】国際公開第93/23383号
- 【特許文献 14】国際公開第97/29101号
- 【特許文献 15】国際公開第97/33858号
- 【特許文献 16】国際公開第97/33859号 10
- 【特許文献 17】国際公開第98/17627号
- 【特許文献 18】国際公開第99/08671号
- 【特許文献 19】国際公開第99/21824号
- 【特許文献 20】国際公開第99/31057号
- 【特許文献 21】国際公開第99/31074号
- 【特許文献 22】国際公開第99/31075号
- 【特許文献 23】国際公開第99/61424号
- 【特許文献 24】国際公開第2000/15611号
- 【特許文献 25】国際公開第00/31020号
- 【特許文献 26】国際公開第00/50027号 20
- 【特許文献 27】国際公開第02/00209号
- 【特許文献 28】米国特許第6,818,787号
- 【特許文献 29】米国特許第6,972,341号
- 【特許文献 30】米国特許第7,026,351号
- 【特許文献 31】米国特許第7,060,727号
- 【特許文献 32】米国出願公開第2006/0122125号
- 【特許文献 33】米国出願公開第2005/0154057号
- 【特許文献 34】国際公開第02/100347号
- 【特許文献 35】国際公開第02/100349号
- 【非特許文献】 30
- 【0010】
- 【非特許文献 1】JAMA 1998, 280, 1831-36
- 【非特許文献 2】Anaesthesia 2002, 57, 451-62
- 【非特許文献 3】Epilepsia 1999, 40, S66-72
- 【非特許文献 4】Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis, The Cochrane Data base of Systemic Reviews 2004, Issue 3
- 【非特許文献 5】Headache 2001, 41(2), 119-128
- 【非特許文献 6】Cephalalgia 1996, 16, 367
- 【非特許文献 7】Cephalalgia, 1987, 7, 477-78
- 【非特許文献 8】Headache 2001, Nov-Dec (Suppl), S18-S24 40
- 【非特許文献 9】Clin Ter 2000, 151, 145-148
- 【非特許文献 10】Clin Ter 2004, 155(2-3), 79-87
- 【非特許文献 11】Am J Manage Care 2004, 10, 794-800
- 【非特許文献 12】Curr Rheumatol Rep, 2004, 6, 274-80
- 【非特許文献 13】Drugs Today, 2005, 41(8), 509-516
- 【非特許文献 14】Rev Neurol, 1997 153(Suppl 1), S39-45
- 【非特許文献 15】Ann Pharmacother 1995, 29(11), 1160-61
- 【非特許文献 16】J Clin Psychopharmacol 1999, 19, 341-348
- 【非特許文献 17】J Clin Psychopharmacol 2000, 20(5), 544-546
- 【非特許文献 18】J Clin Psychopharmacol 2004, 24(2), 141-149 50

- 【非特許文献 19】Curr Opin Investig Drugs 2001, 2(6), 828-834  
 【非特許文献 20】Expert Opin Investig Drugs 2003, 12(4), 663-672  
 【非特許文献 21】Eur Neuropsychopharmacol 2002, 12 (Suppl), S341-S342  
 【非特許文献 22】Int J Neuropsychopharmacol 2002, 5, 14-15  
 【非特許文献 23】Eur Neuropsychopharmacol 2002, 12, S350  
 【非特許文献 24】Am J. Med 1997, 102(1), 60-6  
 【非特許文献 25】Ann Pharmacother 2003, 37(2), 282-286  
 【非特許文献 26】Drugs Aging 2000, 16(4), 273-278  
 【非特許文献 27】Clin Neuropharmacol 2004, 27(3), 124-128  
 【非特許文献 28】Ann Oto Rhinol Laryngol 2005, 114(4), 253-7  
 【非特許文献 29】Am J Med 2006, 119, e13-e15  
 【非特許文献 30】Med. Res. Rev. 1999, 19, 149-177  
 【非特許文献 31】American Pain Society Program, 17th Annual Meeting, Abstract N o. 645, San Diego, CA, November 5-8,1998  
 【非特許文献 32】Pharm. Res. 1999, 16, 519-526

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、GABAアナログのプロドラッグのような薬剤を、例えば徐放性製剤の形で、全身クリアランス速度を遅くして、重大な副作用なしに送達することにより、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療する方法が必要とされている。

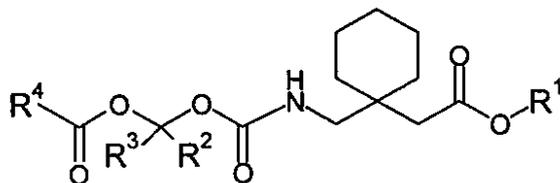
20

【課題を解決するための手段】

【0012】

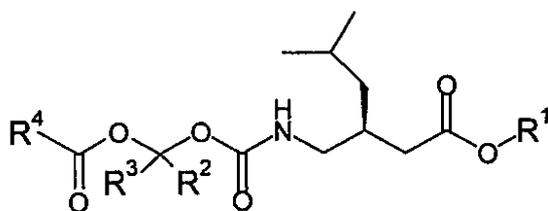
第1の態様においては、患者の片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患から選択される疾患を治療する方法を提供し、この方法は、そのような治療が必要な患者に、治療上有効な量の、式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物：

【化2】



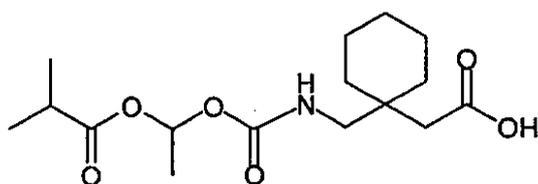
(I)

30

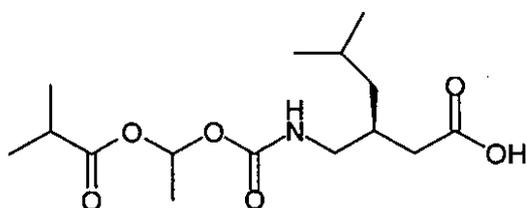


(II)

40



(III)



(IV)

10

## 【0013】

前記化合物のいずれかの製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、ならびに前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドから選択される少なくとも1種の化合物を投与することを含んでなり、上記式中、

20

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択されるか、またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、および置換シクロヘテロアルキル環から選択される環を形成し；そして

30

R<sup>4</sup>は、アシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択される。

## 【0014】

第2の態様においては、患者の片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患から選択される疾患を治療する方法を提供し、この方法は、そのような治療が必要な患者に、治療上有効な量の、式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物、前記化合物のいずれかの製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、ならびに前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドから選択される少なくとも1種の化合物を、製薬上許容されるピヒクルと一緒に含有する医薬組成物を投与することを含んでなる。

40

## 【0015】

ここで、本開示により提供される実施形態について詳細に説明する。開示される実施形態は特許請求の範囲の制限を意図したものではない。

## 【発明を実施するための形態】

50

## 【0016】

## 定義

2つの文字または記号の間に存在するものではないダッシュ(「-」)は、部分(moiety)または置換基の結合点を示すために用いられる。例えば、-CONH<sub>2</sub>は炭素原子を介して結合される。

## 【0017】

「アルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親アルカン、アルケン、またはアルキンの単一の炭素原子から1個の水素原子を取り除くことによって誘導される、飽和または不飽和の、分枝鎖もしくは直鎖の1価炭化水素基をさす。アルキル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：メチル；エチル、例えばエタニル、エテニル、およびエチニル；プロピル、例えばプロパン-1-イル、プロパン-2-イル、プロパ-1-エン-1-イル、プロパ-1-エン-2-イル、プロパ-2-エン-1-イル(アリル)、プロパ-1-イン-1-イル、プロパ-2-イン-1-イルなど；ブチル、例えばブタン-1-イル、ブタン-2-イル、2-メチル-プロパン-1-イル、2-メチル-プロパン-2-イル、ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3-ジエン-2-イル、ブタ-1-イン-1-イル、ブタ-1-イン-3-イル、ブタ-3-イン-1-イルなど；および同様の基。

10

## 【0018】

用語「アルキル」は、特に、任意の飽和度または飽和レベルを有する基、すなわち、もっぱら一重炭素-炭素結合を有する基、1個以上の二重炭素-炭素結合を有する基、1個以上の三重炭素-炭素結合を有する基、ならびに一重、二重および三重炭素-炭素結合が混じった基を含むものとする。特定の飽和レベルを対象とする場合には、用語「アルカニル」、「アルケニル」、および「アルキニル」を用いる。特定の実施形態において、アルキル基は1~20個の炭素原子、特定の実施形態では1~10個の炭素原子、特定の実施形態では1~6個の炭素原子、特定の実施形態では1~3個の炭素原子をもつことができる。

20

## 【0019】

「アルカニル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親アルカンの単一の炭素原子から1個の水素原子を取り除くことによって誘導される、飽和の分枝鎖もしくは直鎖アルキル基をさす。アルカニル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：メタニル；エタニル；プロパニル、例えばプロパン-1-イル、プロパン-2-イル(イソプロピル)など；ブタニル、例えばブタン-1-イル、ブタン-2-イル(sec-ブチル)、2-メチル-プロパン-1-イル(イソブチル)、2-メチル-プロパン-2-イル(t-ブチル)など；および同様の基。

30

## 【0020】

「アルケニル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親アルケンの単一の炭素原子から1個の水素原子を取り除くことによって誘導される、不飽和の分枝鎖もしくは直鎖アルキル基をさす。この基は二重結合に対してシス配置またはトランス配置のいずれで存在してもよい。アルケニル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：エテニル；プロペニル、例えばプロパ-1-エン-1-イル、プロパ-1-エン-2-イル、プロパ-2-エン-1-イル(アリル)、およびプロパ-2-エン-2-イル；ブテニル、例えばブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3-ジエン-2-イルなど；および同様の基。

40

## 【0021】

「アルキニル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親アルキンの単一の炭素原子から1個の水素原子を取り除くことによって誘導される、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する不飽和の分枝鎖もしくは直鎖アルキル基をさす。アルキニル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：エチニル；プロピニル、例えばプロパ-1-イン-1-イル、プロパ-2-イン-1-イルなど；ブチニル、例えばブタ-1-イン-1-イル、ブタ-1-イン-3-イル、ブタ-3-イン-1-イルなど；および同様の基。

50

## 【0022】

「アシル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、基-C(O)R<sup>30</sup>をさし、ここで、R<sup>30</sup>は水素、本明細書中で定義するとおりのアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。アシル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、および同様の基。

## 【0023】

「アルコキシ」は、単独でまたは別の置換基の一部として、基-OR<sup>31</sup>をさし、ここで、R<sup>31</sup>は本明細書中で定義するとおりのアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択される。アルコキシ基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロヘキシルオキシ、および同様の基。

10

## 【0024】

「アルコキシカルボニル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、基-C(O)OR<sup>32</sup>をさし、ここで、R<sup>32</sup>は本明細書中で定義するとおりのアルキルを表す。アルコキシカルボニル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、および同様の基。

20

## 【0025】

「アリール」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親芳香環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を取り除くことによって誘導される、1価の芳香族炭化水素基をさす。アリールは5員および6員の炭素環式芳香環、例えばベンゼン；二環式環系（少なくとも1個の環が炭素環式で、芳香族である）、例えばナフタレン、インダン、およびテトラリン；ならびに三環式環系（少なくとも1個の環が炭素環式で、芳香族である）、例えばフルオレンを包含する。アリールは多環系を包含し、この多環系は少なくとも1個の炭素環式芳香環、シクロアルキル環、またはヘテロシクロアルキル環に縮合された少なくとも1個の炭素環式芳香環を有する。例えば、アリールには、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~7員ヘテロシクロアルキル環に縮合された、5および6員炭素環式芳香環が含まれる。そのような縮合二環式環系（1個の環のみが炭素環式芳香環である）では、結合点が炭素環式芳香環であってもヘテロシクロアルキル環であってもよい。アリール基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オパレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレリアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレン、および同様の環から誘導される基。特定の実施形態において、アリール基は5~20個の炭素原子をもつことができ、また、特定の実施形態では5~12個の炭素原子をもつことができる。しかし、アリールは本明細書中で別に定義されるヘテロアリールを含まず、どんな形であれヘテロアリールと重複することはない。

30

40

## 【0026】

「アリールアルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、炭素原子（典型的には末端またはsp<sup>3</sup>炭素原子）に結合された水素原子1個がアリール基で置換されている非環式アルキル基をさす。アリールアルキル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル、および同様の基。特定のアルキル部分を対象とする場合には、用語アリールアルカニル、アリールアルケニル、またはアリールアルキニルを用

50

いる。特定の実施形態において、アリアルアルキル基は $C_{7-30}$ アリアルアルキルであり、例えば、アリアルアルキル基のアルカニル、アルケニル、またはアルキニル部分が $C_{1-10}$ で、アリアル部分が $C_{6-20}$ である。また、特定の実施形態において、アリアルアルキル基は $C_{7-20}$ アリアルアルキルであり、例えば、アリアルアルキル基のアルカニル、アルケニル、またはアルキニル部分が $C_{1-8}$ で、アリアル部分が $C_{6-12}$ である。

【0027】

「AUC」は、患者に化合物を投与した後の、患者の体液中の化合物またはその代謝産物の濃度を時間の関数として表した曲線下面積である。特定の実施形態においては、その化合物がプロドラッグで、代謝産物が薬物（ドラッグ）でありうる。体液の例として血漿および血液が挙げられる。AUCは、血漿や血液のような体液中の化合物またはその代謝産物の濃度を、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC/MS/MS）のような方法を用いてさまざまな時間間隔で測定し、血漿濃度-時間曲線下面積を算出することにより求めることができる。薬物濃度-時間曲線からAUCを算出するのに好適な方法は当技術分野でよく知られている。本開示に係るものとして、GABAアナログまたはその代謝産物のAUCは、患者に式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与した後で、患者の血漿または血液中のGABAアナログまたはその代謝産物の濃度を測定することにより求めることができる。

10

【0028】

「カルバモイル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、基- $C(O)NR^{50}R^{51}$ をさし、ここで、 $R^{50}$ および $R^{51}$ は独立して水素、本明細書中で定義するとおりのアルキル、シクロアルキル、およびアリアルから選択される。

20

【0029】

「バイオアベイラビリティ」は、患者に薬物またはプロドラッグを投与した後で患者の全身循環に到達する薬物の割合および量をさし、例えば、薬物の血中濃度-時間プロファイルを評価することにより測定することができる。血中濃度-時間曲線を特性解析するのに有用なパラメーターとして、曲線下面積（area under the curve: AUC）、最高濃度到達時間（ $T_{max}$ ）、および最高薬物濃度（ $C_{max}$ ）が挙げられ、ここで、 $C_{max}$ は患者に1回分の薬物または薬物の形態を投与した後の患者の血漿または血液中の薬物の最高濃度であり、 $T_{max}$ は患者に1回分の薬物または薬物形態を投与した後の患者の血漿または血液中の薬物の最高濃度（ $C_{max}$ ）に到達するまでの時間である。

30

【0030】

「 $C_{max}$ 」は、患者に1回分の薬物またはプロドラッグを投与した後の患者の血漿または血液中の薬物の最高濃度のことである。

【0031】

「 $T_{max}$ 」は、患者に1回分の薬物またはプロドラッグを投与した後の患者の血漿または血液中の薬物の最高濃度（ $C_{max}$ ）に到達するまでの時間のことである。

【0032】

本明細書中で開示される式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の「化合物」（「本開示により提供される化合物」ともいう）は、これらの式の範囲内のあらゆる特定化合物を含む。化合物はそれらの化学構造および/または化学名によって識別することができる。化学構造と化学名が一致しない場合には、化学構造がその化合物の正体を決定するものとする。本明細書に記載する化合物は1以上の不斉中心および/または二重結合を含んでいてもよく、したがって、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマー、またはジアステレオマーといった立体異性体として存在しうる。こうして、相対配置で全体的または部分的に描かれた本明細書の範囲内の化学構造はいずれも、示された化合物のあらゆる可能なエナンチオマーおよび立体異性体を包含し、立体異性体として純粋な形態（例えば、幾何異性体として純粋、エナンチオマーとして純粋、またはジアステレオマーとして純粋）ならびにエナンチオマーおよび立体異性体の混合物を含む。エナンチオマーおよび立体異性体の混合物は、当業者には周知の分離法またはキラル合成法を用いて、それらの成分エナンチオマーまたは立体異性体に分割することができる。

40

50

## 【0033】

式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物には、限定するものではないが、式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物の光学異性体、それらのラセミ体、およびそれらの他の混合物が含まれる。こうした実施形態では、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマー（すなわち、光学活性形態）を不斉合成またはラセミ体分割により取得することができる。ラセミ体の分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、またはキラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを用いるクロマトグラフィーのような慣用方法により達成することができる。さらに、式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物には、二重結合をもつ平衡形態のZ体およびE体（つまりシス体およびトランス体）が含まれる。

10

## 【0034】

式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物はまた、エノール体、ケト体、およびそれらの組合せを含めて、いくつかの互変異性体として存在することもできる（ただし、そのような異性体が存在可能なとき）。式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物はまた、アザ-エノール体、アザ-ケト体、およびそれらの組合せとしても存在することができる。その場合のZ-E互変異性はカルバメート結合に対してである。こうして、本明細書中に描写した化学構造は示された化合物のあらゆる可能な互変異性体を包含する。式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物には同位体標識化合物（1個以上の原子が自然界で通常見出される原子質量と異なる原子質量を有する）も含まれる。本明細書に開示する化合物に取り込むことができる同位体の例には、限定するものではないが、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ などが挙げられる。これらの化合物は非溶媒和形態のみならず溶媒和形態（水和形態を含む）で、またN-オキシドとして存在することができる。一般的に、化合物は水和されていても、溶媒和されていても、またはN-オキシドであってもよい。特定の化合物は多数の結晶形態または非結晶形態で存在することができる。式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物には、前記化合物のいずれかの製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、ならびに前記化合物のいずれかの製薬上許容される結晶形態が含まれる。

20

## 【0035】

さらに、本化合物の部分構造が示されている場合、星印（\*）はその部分構造が分子の残部に結合する箇所を示している。

30

## 【0036】

「シクロアルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、飽和または部分的に不飽和の環状アルキル基をさす。特定の飽和レベルを対象とする場合は、用語「シクロアルカニル」または「シクロアルケニル」を用いる。シクロアルキル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、および同様の環から誘導される基。特定の実施形態において、シクロアルキル基は $\text{C}_{3-15}$ シクロアルキルであり、また、特定の実施形態では $\text{C}_{5-12}$ シクロアルキルである。

## 【0037】

「シクロヘテロアルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、1個以上の炭素原子（およびそれに結合している水素原子）が同一のまたは異なるヘテロ原子により独立して置換された、飽和または部分的に不飽和の環状アルキル基をさす。炭素原子と置き換わる典型的なヘテロ原子にはN、P、O、S、Siなどが含まれるが、これらに限らない。特定の飽和レベルを対象とする場合は、用語「シクロヘテロアルカニル」または「シクロヘテロアルケニル」を用いる。シクロヘテロアルキル基の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：エポキシド、アジリン、チイラン、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジン、および同様の環から誘導される基。

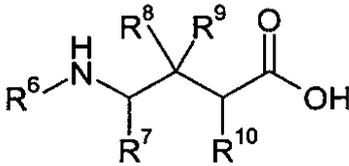
40

## 【0038】

「GABAアナログ」は、次の構造：

50

## 【化3】



## 【0039】

を有する化合物をさし、ここで、

R<sup>6</sup>は水素であるか、またはR<sup>6</sup>とR<sup>10</sup>は、それらが結合している原子と一緒にあって、アゼチジン、置換アゼチジン、ピロリジン、および置換ピロリジン環から選択される環を形成し;

10

R<sup>7</sup>およびR<sup>10</sup>は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択され; そして

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択されるか、またはR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、および架橋シクロアルキル環から選択される環を形成する。

20

## 【0040】

GABAアナログの特定の実施形態において、各置換基は独立してハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-COOH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5</sup>、および-NR<sup>5</sup><sub>3</sub><sup>+</sup>から選択され、ここで、各R<sup>5</sup>は独立してC<sub>1-3</sub>アルキルである。

## 【0041】

GABAアナログの特定の実施形態において、R<sup>6</sup>は水素である。

30

## 【0042】

GABAアナログの特定の実施形態において、R<sup>6</sup>は水素、R<sup>7</sup>は水素、R<sup>10</sup>は水素、そしてR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロヘキシル環を形成する。

## 【0043】

GABAアナログの特定の実施形態において、R<sup>6</sup>は水素、R<sup>7</sup>は水素、R<sup>10</sup>は水素、R<sup>8</sup>は水素、そしてR<sup>9</sup>はイソブチルである。

## 【0044】

特定の実施形態において、GABAアナログはガバペンチンおよびプレガバリンから選択される。

## 【0045】

「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード基をさす。

40

## 【0046】

「ヘテロアルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、1個以上の炭素原子(およびそれに結合している水素原子)が同一のまたは異なるヘテロ原子基により独立して置換されたアルキル基をさす。ヘテロ原子基の例としては、限定するものではないが、次の基が挙げられる: -O-、-S-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、-NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-、=N-N=、-N=N-、-N=N-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-、-PR<sup>41</sup>-、-P(O)<sub>2</sub>-、-POR<sup>42</sup>-、-O-P(O)<sub>2</sub>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-SnR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>-、および同様の基。ここで、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>、およびR<sup>44</sup>は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロ

50

アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、または置換ヘテロアリアルアルキルから選択される。特定の飽和レベルを対象とする場合は、用語「ヘテロアルカニル」、「ヘテロアルケニル」、または「ヘテロアルキニル」を用いる。

【0047】

「ヘテロアリアル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親ヘテロ芳香環系の単一の原子から1個の水素原子を取り除くことにより誘導される1価のヘテロ芳香族基をさす。ヘテロアリアルは、少なくとも1個のヘテロ芳香環が少なくとも1個の他の環（芳香族であってもなくてもよい）に縮合されている多環系を包含する。ヘテロアリアルは、1個以上、例えば1~4個、または特定の実施形態では1~3個、のヘテロ原子（N、O、およびSから選択される）を含み、残りの環原子が炭素である、5~7員の芳香族単環を含み、また、1個以上、例えば1~4個、または特定の実施形態では1~3個、のヘテロ原子（N、O、およびSから選択される）を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する、二環式ヘテロシクロアルキルを含む。例えば、ヘテロアリアルには、5~7員のシクロアルキル環に縮合された5~7員のヘテロ芳香環が含まれる。そのような縮合二環式ヘテロアリアル環系（1個の環だけが1個以上のヘテロ原子を含む）の場合、結合点はヘテロ芳香環にあっても、シクロアルキル環にあってもよい。特定の実施形態において、ヘテロアリアル基中のN、S、およびO原子の総数が1を超える場合に、それらのヘテロ原子が互いに隣接することはない。特定の実施形態では、ヘテロアリアル基中のN、S、およびO原子の総数は2より多くない。特定の実施形態では、芳香族ヘテロ環中のN、S、およびO原子の総数は1より多くない。ヘテロアリアルは本明細書中で定義したアリアルを含まず、アリアルと重複することはない。

10

20

【0048】

ヘテロアリアル基の例としては、限定するものではないが、次の基が挙げられる：アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、キサントエン、および同様の環から誘導される基。特定の実施形態において、ヘテロアリアル基は5~20員のヘテロアリアルであり、また特定の実施形態では5~10員のヘテロアリアルである。特定の実施形態において、ヘテロアリアル基はチオフエン、ピロール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾール、またはピラジンから誘導されるものである。

30

【0049】

「ヘテロアリアルアルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、アルキル基の炭素原子に結合された1個の水素原子がヘテロアリアル基で置換されている、非環式アルキル基をさす。典型的には、末端の炭素原子または $sp^3$ 炭素原子がヘテロアリアル基で置換される原子である。特定のアルキル部分を対象とする場合は、用語「ヘテロアリアルアルカニル」、「ヘテロアリアルアルケニル」、および「ヘテロアリアルアルキニル」を用いる。特定の実施形態において、ヘテロアリアルアルキル基は6~30員のヘテロアリアルアルキルであり（例えば、ヘテロアリアルアルキルのアルカニル、アルケニル、またはアルキニル部分が1~10員で、ヘテロアリアル部分が5~20員のヘテロアリアルである）、また特定の実施形態では、6~20員のヘテロアリアルアルキルである（例えば、ヘテロアリアルアルキルのアルカニル、アルケニル、またはアルキニル部分が1~8員で、ヘテロアリアル部分が5~12員のヘテロアリアルである）。

40

【0050】

50

「片頭痛」は、周期的に起こる、次の症状の1以上により特徴づけられる症候群を意味する：運動や身体活動によって悪化する頭部の痛み、悪心および/または嘔吐、下痢、光恐怖、視力障害（光の閃輝出現を含む）、意識の変化（発作、失神、混乱状態を含む）、めまい、もうろう、頭皮圧痛、または感覚異常。片頭痛を多数のサブクラスに分類するために、特定の症状の組合せおよびそれらの頻度と重症度が用いられる（例えば、国際頭痛学会の頭痛分類委員会（Headache Classification Committee of the International Headache Society）：Yje, 国際頭痛分類第2版（International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edition）, Cephalalagia 2004, 24 (suppl. 1), Blackwell Publishingを参照のこと）。あらゆる片頭痛がすべての片頭痛基準を満たして片頭痛として分類される必要があるわけではない。例えば、ある人が身体活動によって悪化する中位の強さの左側頭鼓動性頭痛を抱えているとする。こうした頭痛の特徴は片頭痛基準に合致するが、この頭痛は悪心または光や音への過敏を伴っておらず、したがって片頭痛の基準をすべて満たすわけではない。さらに、この人の他の頭痛の一部が片頭痛基準をすべて満たす場合には、その頭痛を片頭痛と分類することもできる。

10

#### 【0051】

「線維筋痛症」は、身体のいたるところの（特に脊椎に沿った）筋肉、腱、および関節のうずきおよび痛みにより特徴づけられる、周期的に起こる症候群を意味する。その身体は圧痛点（tender）または引き金点（trigger point）と呼ばれる特定の領域に触れるとびりびり痛む。線維筋痛症の痛みに伴う他の症状としては、睡眠障害、うつ、日中の疲労感、頭痛、交互に起こる下痢と便秘、手足の麻痺および刺痛、脱力感、記憶困難、およびめまいが挙げられる。線維筋痛症の病因は不明である。米国リウマチ学会線維筋痛症分類基準は、3ヶ月以上持続する広範囲の軟組織痛および18箇所の圧痛点のうち11箇所以上の触診による痛みを含む（例えば、次の文献を参照のこと：Nampiaparampil, et al., Am J Manag Care 2004, 10, 794-800; Kranzlerら、米国出願公開番号2003/0130353; Taylorら、米国出願公開番号2004/0138305; Dooleyら、米国出願公開番号2004/0180959; および Zeldisら、米国出願公開番号2005/0119194）。線維筋痛症は症状の組合せおよびそれらの症状の重症度と頻度により分類することができる（例えば、Nampiaparampil, et al., Am J Manag Care 2004, 10, 794-800を参照のこと）。例えば、ある人が8~10箇所の圧痛点に痛みがあるが、これだけでは線維筋痛症の基準を満たさない。しかし、朝のこわばり、疲労、睡眠障害といった他の症状を伴うならば、これらの特徴が線維筋痛症の基準を満たす。

20

30

#### 【0052】

「筋萎縮性側索硬化症」（ALS）は、慢性、進行性、ほぼ常に致死性の神経系疾患である。ALSは随意筋運動をコントロールする中枢神経系の神経細胞が徐々に退化していくことにより特徴づけられる。ALSの徴候は典型的には四肢で始まって、患者は歩行中またはランニング中にぎこちなさを感じたり、手の器用さを必要とする単純作業に困難を感じるか、あるいは、はっきりと話すことに困難を覚える。ALSが最初に冒す身体の部分に関係なく、この疾患の進行につれて筋力低下と筋萎縮が身体の他の部分にも広がっていく。ALS患者は動くこと、飲み込むこと（嚥下障害）、話すこと、もしくは言語を形成すること（構語障害）に伴う問題、堅くこわばった筋肉（痙直）、過反応性の咽頭反射を含む過剰反射（反射亢進）、パピンスキー徴候（足底がある方法で刺激されるとき、母趾が上方に伸展する）、筋力低下と筋萎縮、筋痙攣、筋痙縮（線維束性攣縮）、および/または仮性球性情動（患者の制御不能な笑いまたは泣き）という問題を抱えるようになる。ALSは運動ニューロンのみを冒すので、この病気が人の心、パーソナリティ、知性、記憶、または見る、臭いをかぐ、味わう、聞く、接触を感じる、眼筋および膀胱と腸の機能を制御する能力を損なうことはない。横隔膜筋および肋間筋の低下は一般に呼吸不全または肺炎をもたらす。

40

#### 【0053】

ALSの診断には、他の原因に帰することのできない上位と下位の双方の運動ニューロン損傷の徴候および症状を呈することが必要である。ALSの診断に用いる検査としては、筋

50

電図検査、神経伝導速度、および核磁気共鳴画像が挙げられる。ALSのバイオマーカーも確認されている（例えば、Denger et al., *Neurodegener Dis* 2005, 2(3-4), 177-84; および Bowser et al., *Expert Rev Mol Diagn* 2006 May, 6(3), 387-98を参照のこと）。ALSには当該分野で知られたALSの全ての分類が含まれ、例えば、典型的には上位と下位の双方の運動ニューロンを冒す古典的ALS; 典型的には上位運動ニューロンのみを冒す原発性側索硬化症; 典型的には嚥下障害、咀嚼障害、または言語障害で始まる進行性球麻痺; 典型的には下位運動ニューロンのみを冒す進行性筋萎縮; および遺伝性のALSである家族性ALSが含まれる。

#### 【0054】

「過敏性腸症候群」(IBS)は、ルーチンの臨床検査で見られるどのような異常とも無関係な腹痛および排便習慣の変化により特徴づけられる機能性腸障害である。典型的な症状には、下腹痛、排便習慣の変化に伴う鼓脹、および排便により緩和される腹部不快感が含まれる。この腸疾患はストレス、慢性骨盤痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、頭痛、性的機能不全、睡眠障害、および特定の精神障害と関連していることがある。

#### 【0055】

IBSはRome II診断基準 (Thompson et al., *Gut*. 1999, 45(suppl 2), 1143-47; および Rome II: 機能性胃腸障害、診断、病理病態および治療: 多国籍コンセンサス (Functional Gastrointestinal Disorders, Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. A Multinational Consensus), Drossman et al., Eds, Allen Press, Lawrence KS, 2000) を用いて診断することができ、この基準は、一般的に、前年に12週以上にわたる腹部の不快感があつて、以下のうち2以上を伴うものとして概ね定義される: 排便による腹部不快感の軽減、排便の頻度の変化と関係がある発症、および便の状態の変化と関係がある発症。IBSは下痢優位IBS、便秘優位IBS、交互の便パターンを有するIBS、および感染後IBSとして分類することができる。IBS患者は疲労、筋肉痛、睡眠障害、性的機能不全、腰痛、頭痛といった胃腸以外の症状を訴えることもある。

#### 【0056】

「社会恐怖症」または「社会不安障害」は、しばしば逃避したくなるような特定の社会状況または行動状況にさらされることによって誘発される、強い不安により特徴づけられる精神医学的不安障害である。社会恐怖症には、DSM-IV 300.23 (Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4<sup>th</sup> Ed., Am. Psychiatric Assoc., pages 450-456, 2000) のもとで分類される疾患および症状が含まれる。社会恐怖症と一般的に関係がある特徴としては、批判、マイナス評価、または拒否に対する過敏; 困難が断定的であること; および低い自尊心または劣等感が挙げられる。社会恐怖症は他の不安障害、気分障害、物質関連障害、および神経性大食症 (bulimia nervosa) と関連している可能性がある。社会恐怖症は以下の恐怖症のような他の回避性人格障害を含むことがある: グローバル社会恐怖症、特定の社会恐怖症、単一恐怖症、広場恐怖症、八咫恐怖症 (apiphobia)、変化恐怖症、電光恐怖症、13恐怖症、雷鳴恐怖症、海洋恐怖症、閉所恐怖症、八咫恐怖症 (spheksophobia)、イヌ恐怖症、影恐怖症、決断恐怖症、電気恐怖症、学校恐怖症、孤独恐怖症、火恐怖症、結婚恐怖症、窒息恐怖症、ヘビ恐怖症、苦痛恐怖症、暗所恐怖症、群集恐怖症、不潔恐怖症、雷恐怖症、嘲笑恐怖症、失敗恐怖症、恐水病、女性恐怖症、ネコ恐怖症、渡橋恐怖症、高所恐怖症、および塵埃恐怖症。

#### 【0057】

「パーキンソン病」は運動緩徐 (動作緩慢)、筋固縮、安静時振戦 (通常は随意運動中に弱まる)、および歩行障害と転倒につながる体位バランスの欠陥を含む臨床症候群である。その他の症状としては以下が挙げられる: 引きずり歩きのような歩行姿勢障害、腕振り低下、「en bloc」ターニング、前かがみの前方反射姿勢、加速歩行、すくみ足およびジストニア; 発声不全のような言語および嚥下障害、加速スピーチ、よだれ、表出性言語と受容性言語の両方における非運動原因のスピーチ/言語障害、および嚥下困難; ならびに疲労、仮面様顔貌、小字症、微細運動の器用さおよび協調障害、粗大運動協調障害、および運動消失。パーキンソン病に伴う非運動気分障害としては以下が挙げられる: 気分障

10

20

30

40

50

害、例えばうつ；認知障害、例えば遅い反応時間、行動管理能力障害、痴呆、記憶喪失、および投薬効果；睡眠障害、例えば日中の過剰傾眠、不眠、およびレム睡眠障害；知覚障害、例えば視知覚障害、めまいおよび失神、体性知覚障害、臭覚の低下または消失、および疼痛；ならびに自律神経障害、例えば脂性肌および脂漏皮膚、尿失禁、便秘および胃運動不全、性的機能障害、および体重減少。

【0058】

総合パーキンソン病評価尺度 (the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) はパーキンソン病の診断に用いられる主要な臨床ツールである (例えば、Gelb et al., Arch Neurol 1999, 56(1), 33-9; および Goetz, Mov Disord 2003 July, 18(7), 738-50を参照のこと)。

10

【0059】

咳はあらゆるタイプ、病因、または病原の急性および慢性の咳を含み、特に喉頭感覚性神経障害と関連した咳を含む。

【0060】

喘息は、さまざまな程度の平滑筋痙攣、粘膜浮腫、および気道内腔の過剰な粘液のため、気管支と細気管支の内径が広範囲にわたって可逆的に狭まったことにより特徴づけられる急性または慢性疾患である。喘息としては以下のものが挙げられる：アトピー性喘息、非アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支IgE依存性喘息、気管支喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的障害が原因で起こる内因性喘息、環境因子が原因で起こる外因性喘息、原因不明の本態性喘息、非アトピー性喘息、気管支炎性喘息、肺気腫性喘息、運動誘発性喘息、アレルギー誘発性喘息、冷気誘発性喘息、職業性喘息、細菌、菌類、原生動物もしくはウイルス感染が原因で起こる感染性喘息、非アレルギー性喘息、初期型小児期喘息、および小児の喘息性症候群。

20

【0061】

慢性閉塞性肺疾患には以下のものが含まれる：慢性または急性気管支収縮、大気道閉塞、慢性気管支炎、小気道閉塞、および肺気腫；あらゆるタイプ、病因、または病原の塵肺症、例えばアルミニウム肺症、炭粉症、石綿症、石粉症、プチロシス(ptilosis)、鉄肺症、珪肺症、綿肺症、および滑石肺症；あらゆるタイプ、病因、または病原の気管支炎、例えば急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキニン酸(arachidic)気管支炎、カタル性気管支炎、cropus気管支炎、乾性気管支炎、感染性喘息性気管支炎、増殖性気管支炎、連鎖球菌性気管支炎、および水疱性気管支炎；ならびにあらゆるタイプ、病因、または病原の気管支拡張症、例えば円柱状気管支拡張症、嚢胞状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細管状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、乾性気管支拡張症、および濾胞性気管支拡張症。

30

【0062】

「N-オキシド」は三級アミン塩基の双性イオン性窒素酸化物をさす。

【0063】

「親芳香環系」は共役電子系をもつ不飽和の環式もしくは多環式環系をさす。「親芳香環系」の定義に含まれるものは、1個以上の環が芳香族で、1個以上の環が飽和または不飽和である縮合環系であり、例えば、フルオレン、インダン、インデン、フェナレンなどである。親芳香環系の例としては、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペントレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレン、および同様の環系。

40

【0064】

「親ヘテロ芳香環系」は、芳香環の1個以上の炭素原子（およびそれに結合した水素原

50

子)が独立して同一のまたは異なるヘテロ原子で置換された芳香環系をさす。炭素原子と置き換わるヘテロ原子の例にはN、P、O、S、Siなどが含まれるが、これらに限らない。「親ヘテロ芳香環系」の定義に特に含まれるものは、1個以上の環が芳香族で、1個以上の環が飽和または不飽和である縮合環系であり、例えば、アルシンドール、ベンゾジオキサン、ベンゾフラン、クロマン、クロメン、インドール、インドリン、キサンテンなどである。親ヘテロ芳香環系の例としては、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：アルシンドール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ピリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、キサンテン、および同様の環系。

10

20

30

40

50

**【0065】**

「患者」は哺乳類、例えばヒトをさす。

**【0066】**

「製薬上許容される」は、動物(さらに特定するとヒト)での使用について、連邦政府または州政府の監督機関によって認可された、もしくは認可され得ること、あるいは米国薬局方または一般的に認められた薬局方に掲載されたことを意味する。

**【0067】**

「製薬上許容される塩」は、親化合物の所望の薬理活性を保持しかつ製薬上許容される、化合物の塩をさす。そのような塩には以下のものが含まれる：(1)無機酸または有機酸により形成される酸付加塩、ここで、無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などがあり、有機酸としては、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、t-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などがある；および(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン(例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオン)で置換されるとき、または有機塩基(例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなど)に配位するとき形成される塩。

**【0068】**

「製薬上許容されるビヒクル」は、本開示により提供される化合物と一緒に患者に投与することができ、該化合物の薬理活性を低下させず、かつ治療上有効な量の該化合物を提供するのに十分な用量で投与したとき無毒性である、製薬上許容される希釈剤、製薬上許容される補助剤(アジュバント)、製薬上許容される賦形剤、製薬上許容される担体、またはそれらのいずれかの組合せをさす。

**【0069】**

「医薬組成物」は、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物と少なくとも1種の製薬上許容されるビヒクル(該ビヒクルと一緒に、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物が患者に投与される)をさす。

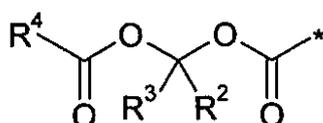
**【0070】**

「プロドラッグ」は、活性薬物を放出するために体内での変換を必要とする、薬物分子の誘導体をさす。プロドラッグは、必ずではないが、多くの場合、親薬物に変換されるま

で薬理的に不活性である。式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物は、患者の体内で代謝されて対応するGABAアナログ親薬物を生成することができる、GABAアナログのプロドラッグである。「プロ成分」(promoiety)は、特定の使用条件下で切断可能な結合を介して薬物(典型的には、薬物の官能基)に結合された基をさす。薬物とプロ成分の間の結合は酵素または非酵素手段によって切断され得る。使用条件下で、例えば患者への投与後に、薬物とプロ成分間の結合が切断されると、親薬物が放出される。プロ成分の切断は自然発生的に、例えば加水分解反応を経て、進行してもよいし、あるいは別の作用剤により、例えば酵素により、光により、酸により、または物理的もしくは環境パラメーターの変化(例えば温度、pHなどの変化)またはそれへの曝露により、触媒されても誘発されてもよい。作用剤は使用条件に対して内因性のもの、例えばプロドラッグを投与する患者の全身循環中に存在する酵素または胃の酸性条件でありうるが、作用剤を外部から供給してもよい。例えば、式(I)および式(II)のプロドラッグについては、薬物がそれぞれガバペンチンまたはプレガパリンであり、プロ成分が次の構造：

10

【化4】

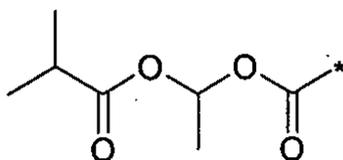


【0071】

を有し、そして式(III)および式(IV)のプロドラッグについては、薬物がそれぞれガバペンチンまたはプレガパリンであり、プロ成分が次の構造：

20

【化5】



【0072】

を有する。

【0073】

「保護基」は、分子の反応性基に結合させたとき、その反応性をマスクしたり、低下させたり、妨害したりする原子群をさす。保護基の例は以下の文献に見い出すことができる：Wuts and Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 4th ed. 2006; Harrison et al., "Compendium of Organic Synthetic Methods," Vols. 1-11, John Wiley & Sons 1971-2003; Larock "Comprehensive Organic Transformations," John Wiley & Sons, 2nd ed. 2000; および Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 11th ed. 2003。アミノ保護基の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、トリメチルシリル(TMS)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(SES)、トリチルおよび置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル(NVOC)など。ヒドロキシ保護基の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：ヒドロキシ基をアシル化またはアルキル化するもの(例えばベンジル)、ならびにトリチルエーテル、アルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、およびアリルエーテル。

30

40

【0074】

「溶媒和物」は、化学量論量または非化学量論量での化合物と1種以上の溶媒分子との分子複合体をさす。そのような溶媒分子は、患者に無害であることが知られている製薬分野での慣用の溶媒であり、例えば、水、エタノールなどがある。化合物または化合物の部分と溶媒との分子複合体は、非共有結合の分子内力、例えば静電力、ファンデルワールス

50

力、または水素結合などによって安定化する。用語「水和物」は1種以上の溶媒分子が水である溶媒和物をさす。

【0075】

「置換」は、1個以上の水素原子が独立して同一のまたは異なる置換基で置換された基をさす。置換基の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：-M、-R<sup>60</sup>、-O<sup>-</sup>、=O、-OR<sup>60</sup>、-SR<sup>60</sup>、-S<sup>-</sup>、=S、-NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>、=NR<sup>60</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>、-OS(O<sub>2</sub>)O<sup>-</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>、-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>60</sup>)(O<sup>-</sup>)、-OP(O)(OR<sup>60</sup>)(OR<sup>61</sup>)、-C(O)R<sup>60</sup>、-C(S)R<sup>60</sup>、-C(O)OR<sup>60</sup>、-C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>、-C(O)O<sup>-</sup>、-C(S)OR<sup>60</sup>、-NR<sup>62</sup>C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>、-NR<sup>62</sup>C(S)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>、-NR<sup>62</sup>C(NR<sup>63</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>、および-C(NR<sup>62</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>（ここで、Mは独立してハロゲンであり；R<sup>60</sup>、R<sup>61</sup>、R<sup>62</sup>、およびR<sup>63</sup>は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択されるか、またはR<sup>60</sup>とR<sup>61</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、シクロヘテロアルキルおよび置換シクロヘテロアルキル環から選択される環を形成する）。

【0076】

特定の実施形態において、各置換基は独立してハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>64</sup>、および-NR<sup>64</sup>から選択され、ここで、各R<sup>64</sup>は独立してC<sub>1-3</sub>アルキルである。

【0077】

「徐放性」とは、同一化合物の即時放出製剤の同一投与経路での投与により達成されるよりも長期間にわたって、患者の全身循環中に該化合物またはその活性代謝産物の治療濃度または予防濃度を達成するのに有効な速度で、医薬組成物剤形から該化合物が放出されることを意味する。いくつかの実施形態では、化合物の放出が少なくとも約4時間、例えば少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、少なくとも約20時間、そしてある実施形態では少なくとも約24時間、にわたって持続する。

【0078】

いずれかの疾患または障害の「治療」または「治療する」とは、疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも1つが消失または軽減すること、疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも1つを獲得するリスクが少なくなること、疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも1つの発症・発達が抑制されること、あるいは疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも1つを発症するリスクが少なくなること、あるいは疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも1つを抑制すること、および少なくとも1つの物理的パラメーター（患者に識別できても、できなくてもよい）を抑制することをも意味する。特定の実施形態において、「治療」または「治療する」は、疾患または障害にさらされる患者、または、たとえその患者が疾患または障害の症状をまだ経験したり呈示したりしていなくとも、その素因がある患者において、疾患または障害またはその少なくとも1つの症状の開始を遅らせることを意味する。

【0079】

特定の実施形態において、用語「治療」および「治療する」は、患者における片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、もしくは慢性閉塞性肺疾患、および/または片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、もしくは慢性閉塞性肺疾患に付随する症状を予防し、軽減し、または消失させることを意味する。治療は、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、もしくは慢性閉塞性肺疾患の予防、軽減、消去または改善のあらゆる成功の証拠（症状の軽減、寛解、消失のような客観的または主観的パラメーターを含む）をさし、または片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキ

ンソン病、喘息、咳、もしくは慢性閉塞性肺疾患の症状を予防または軽減すること、患者がその症状にもっと耐えられるようにすること、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、もしくは慢性閉塞性肺疾患によって患者があまり衰弱しないようにすること、患者の身体面もしくは精神面での健康を改善することをさす。例えば、本開示により提供される片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の治療方法による治療の成功は、本開示により提供されるGABAアナログのプロドラッグによる治療を開始する前の年に生じた前記疾患または障害の頻度および重症度を、治療を開始した後の年に生じた前記疾患または障害の頻度および/または重症度と比較することにより測定することができる。片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の症状の予防、治療、または改善は、理学的検査の結果もしくは症状の重さやクオリティ・オブ・ライフに関する個人面接、または当技術分野で知られた他のいずれかの適切な手段を含めて、客観的または主観的パラメーターに基づくものでありうる。

10

20

30

#### 【0080】

「治療上有効な量」または「治療有効量」とは、疾患もしくは障害、または疾患もしくは障害の少なくとも1つの臨床症状を治療するために被験者に投与したとき、その疾患、障害、または症状のそのような治療に影響を及ぼすのに十分な、化合物の量をさす。「治療上有効な量」は、例えば、化合物、疾患、障害および/または疾患もしくは障害の症状、疾患、障害および/または疾患もしくは障害の症状の重症度、治療しようとする患者の年齢、体重および/または健康状態、ならびに処方する医師の判断に応じて、変化しうる。どのような場合にも適量は当業者により確定されるか、またはルーチンな実験により決定することができる。

#### 【0081】

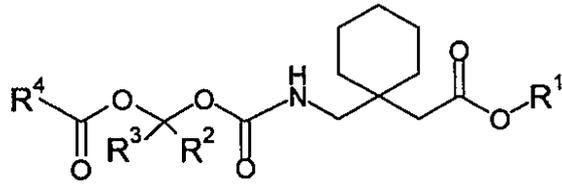
「治療上有効な用量」とは、患者における疾患または障害の有効治療をもたらす用量をさす。治療上有効な用量は化合物ごとに、また患者ごとに変化し、そして患者の症状や送達経路のような諸要因に左右される。治療上有効な用量は当業者に公知のルーチンな薬理学的手法に従って決定することができる。

#### 【0082】

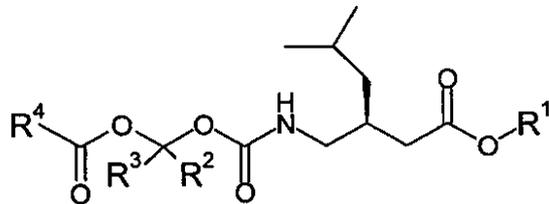
##### GABAアナログのプロドラッグ

特定の実施形態において、GABAアナログのプロドラッグは式(I)、式(II)、式(III)、お式(IV)の化合物：

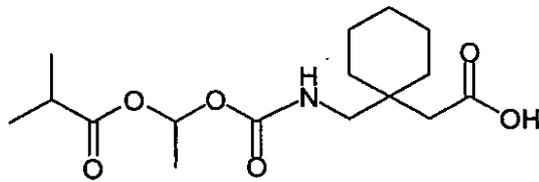
## 【化6】



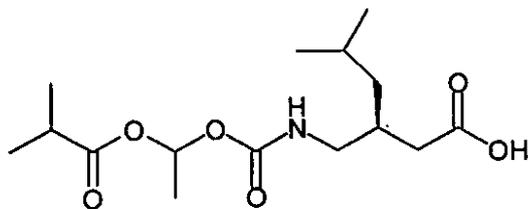
(I)



(II)



(III)



(IV)

## 【0083】

前記化合物のいずれかの製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、ならびに前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドのうちの少なくとも1種から選択される。ここで、

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択され、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択されるか、またはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、および置換シ

10

20

30

40

50

クロヘテロアルキル環から選択される環を形成し；そして

R<sup>4</sup>は、アシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択される。

【0084】

特定の実施形態、例えば、R<sup>4</sup>が置換アルキルである場合には、各置換基が独立してハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5</sup>、および-NR<sup>5</sup><sub>2</sub>から選択され、ここで各R<sup>5</sup>は独立してC<sub>1-3</sub>アルキルである。

10

【0085】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>1</sup>が水素である。

【0086】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が独立して水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される。

【0087】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の少なくとも一方が水素以外のものである。

【0088】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>3</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびsec-ブチルから選択され、そしてR<sup>2</sup>が水素である。

20

【0089】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>3</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルから選択される。式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルから選択される。

【0090】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>4</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>置換アルキルから選択される。R<sup>4</sup>がC<sub>1-6</sub>置換アルキルから選択される式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、その置換基がハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5</sup>、および-NR<sup>5</sup><sub>2</sub>から選択され、ここで各R<sup>5</sup>は独立してC<sub>1-3</sub>アルキルである。

30

【0091】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>4</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、および1,1-ジエトキシエチルから選択される。

【0092】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>4</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、およびイソブチルから選択される。

【0093】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>3</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>4</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>置換アルキルから選択される。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>3</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>4</sup>がC<sub>1-6</sub>置換アルキルから選択される式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、各置換基が独立してハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5</sup>、および-NR<sup>5</sup><sub>2</sub>から選択され、ここで各R<sup>5</sup>は独立してC<sub>1-3</sub>アルキルである。

40

【0094】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>3</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびsec-ブチルから選択され、そしてR<sup>4</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、お

50

よび1,1-ジエトキシエチルから選択される。

【0095】

式(I)および(II)の化合物の特定の実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>3</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルから選択され、そしてR<sup>4</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、およびイソブチルから選択される。

【0096】

特定の実施形態において、R<sup>4</sup>がイソプロピル、R<sup>2</sup>が水素、そしてR<sup>3</sup>がメチルである式(I)の化合物は、1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸 (式(III)の化合物)、その製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、または前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドである。

10

【0097】

特定の実施形態において、R<sup>4</sup>がイソプロピル、R<sup>2</sup>が水素、そしてR<sup>3</sup>がメチルである式(I)の化合物は、Estradaらによる米国出願公開番号2005/015405 (その全体を参考として本明細書に組み入れる)に開示される1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸 (式(III)の化合物)の結晶形態である。特定の実施形態において、結晶質の1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸は、粉末X線回折図形において7.0° ± 0.3°、8.2° ± 0.3°、10.5° ± 0.3°、12.8° ± 0.3°、14.9° ± 0.3°、16.4° ± 0.3°、17.9° ± 0.3°、18.1° ± 0.3°、18.9° ± 0.3°、20.9° ± 0.3°、23.3° ± 0.3°、25.3° ± 0.3°、および26.6° ± 0.3°に特徴的な吸収ピークを有する。特定の実施形態において、結晶質の1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸は、融点が約63 ~ 約64 の範囲にあり、ある実施形態では約64 ~ 約66、また、ある実施形態では約63 ~ 約66 の範囲にある。

20

【0098】

式(I)の化合物の例としては、以下が挙げられる：1-{{( -アセトキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -プロパノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -ブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸 (式(III)の化合物)、1-{{( -ピバロキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -アセトキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -プロパノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -ブタノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -イソブタノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -ピバロキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -アセトキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -プロパノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -ブタノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -イソブタノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -ピバロキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -アセトキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -プロパノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -ブタノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -イソブタノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -ピバロキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -アセトキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -プロパノイルオキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -ブタノイルオキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、1-{{( -イソブタノイルオキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸

30

40

50

、1-[[(-ピバロキシプトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸、前記化合物のいずれかの製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、または前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシド。

【0099】

式(II)の化合物の例としては、以下が挙げられる：3-[[(-アセトキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-プロパノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸 (式(IV)の化合物)、3-[[(-ピバロキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-アセトキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-プロパノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ブタノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-イソブタノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ピバロキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-アセトキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-プロパノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ブタノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-イソブタノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ピバロキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-アセトキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-プロパノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ブタノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-イソブタノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ピバロキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-アセトキシプトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-プロパノイルオキシプトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ブタノイルオキシプトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-イソブタノイルオキシプトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、3-[[(-ピバロキシプトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、前記化合物のいずれかの製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、または前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシド。

10

20

30

【0100】

特定の実施形態において、式(II)の化合物は、3-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸 (式(IV)の化合物)、その製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、または前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドである。

【0101】

特定の実施形態において、式(III)の化合物は、1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸、その製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、または前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドである。

40

【0102】

特定の実施形態において、式(IV)の化合物は、3-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-5-メチルヘキサン酸、その製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、または前記化合物のいずれかの製薬上許容されるN-オキシドである。

【0103】

GABAアナログのプロドラッグの合成方法

GABAアナログのプロドラッグの合成方法は、構造式(I)、(II)、(III)、および(IV)の化

50

合物の合成方法を含めて、Gallopら、PCT国際公開番号WO 02/100347、Gallopら、米国出願公開番号2004/0077553、およびBhatら、米国出願公開番号2005/0070715（それぞれが本明細書にその全体を参考として組み込まれる）に開示されている。また、GABAアナログのプロドラッグの他の合成方法も開示されている（Bryansら、PCT国際公開番号WO 01/90052；英国出願GB 2,362,646；ヨーロッパ出願EP 1,201,240 および 1,178,034；Yatvinら、米国特許第6,024,977号；Gallopら、PCT国際公開番号WO 02/28881；Gallopら、PCT国際公開番号WO 02/28883；Gallopら、国際公開番号WO 02/28411；Gallopら、PCT国際公開番号WO 02/32376；ならびにGallopら、PCT国際公開番号WO 02/42414を参照のこと）。

#### 【0104】

##### 使用方法

特定の実施形態において、GABAアナログのプロドラッグまたはその医薬組成物は、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の患者に投与することができる。GABAアナログのプロドラッグまたはその医薬組成物が片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに適しているかは、当業者に公知の方法で確認することができる。

#### 【0105】

GABAアナログのプロドラッグの新しい治療用途に向けられた他の方法は、構造式(I)、(II)、(III)、および(IV)の化合物の使用法を含めて、Barrettの米国出願公開番号2005/0090550、2004/0254246、および2005/0192353；ならびにTranの米国出願公開番号2007/0049626 および 2007/0049627（それぞれが本明細書にその全体を参考として組み込まれる）に開示されている。

#### 【0106】

本治療方法で使用する場合、GABAアナログのプロドラッグをin vivoで放出する際に、GABAアナログまたはその医薬組成物を含む剤形は患者の全身循環中にGABAアナログ（例えば、ガバペンチンまたはプレガバリン）を供給することができる。プロドラッグの1つまたは複数のプロ成分は化学的および/または酵素的に切断され得る。腸内腔、腸組織、血液、肝臓、脳、または他の適当な哺乳類の組織に存在する1種以上の酵素がプロドラッグの1つまたは複数のプロ成分を切断する。切断の作用機序は本方法にとって重要でない。特定の実施形態では、対応するGABAアナログプロドラッグからの1つまたは複数のプロ成分の切断により形成されるGABAアナログは、Augartらの米国特許第6,054,482号に記載される理由のため、実質的な量のラクタム汚染物質を含まない（約0.5重量%より少ない、例えば約0.2重量%より少ない、また、ある実施形態では約0.1重量%より少ない）。GABAアナログプロドラッグからのラクタム汚染物質の放出の程度は、標準in vitro分析法を用いて評価することができる。

#### 【0107】

治療に有効ないくつかのGABAアナログ、例えばガバペンチンおよびプレガバリンは、おそらく生理的pHでのそれらの双性イオンの性質のため、胃腸粘膜を通過する受動透過性が十分ではない。ガバペンチン、プレガバリン、および他のGABAアナログは、1種以上のアミノ酸輸送体（「大型中性アミノ酸輸送体」）により胃腸管を横切って能動的に輸送される。しかしながら、大型中性アミノ酸輸送体は主に小腸の限定的領域の内腔を覆っている細胞内で発現され、このことは薬物吸収の窓を狭めてしまい、結果的に、用量依存性の全体的な薬物バイオアベイラビリティが用量の増加とともに低下することになる。

#### 【0108】

本明細書中で開示した化合物、例えばガバペンチンのプロドラッグである1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸（式(III)の化合物）は、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに親薬物分子（例えば、ガバペンチンまたは他のGABAアナログ）よりも効果的でありうる。というのは、開示した化合物が全身循環中で治療濃度に達するのにそれほど時間を要しない、すなわち、開

10

20

30

40

50

示した化合物は、経口的に摂取したとき、対応する親薬物よりも短い $T_{max}$ を有するからである。本明細書中で開示した化合物、例えばガバペンチンのプロドラッグである1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸(式(II)の化合物)は、ガバペンチンや他の既知GABAアナログが吸収されるメカニズムとは異なるメカニズムで胃腸内腔から吸収されて血中に入ると考えられる。例えば、ガバペンチンはヒト小腸に局在するキャリアー輸送体により腸壁を通して能動的に輸送されると考えられる。ガバペンチンの輸送体はすぐに飽和されるが、これは血中に吸収されるガバペンチンの量が経口投与されるガバペンチンの量に比例しないことを意味する。なぜなら、輸送体がいったん飽和されると、ガバペンチンのさらなる吸収は、どの程度であれ、起こらないからである。ガバペンチンと比較して、本明細書中で開示した化合物、例えばガバペンチンのプロドラッグである1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸(式(III)の化合物)は、結腸を含めて、胃腸管のより広範な部分に沿って腸壁から吸収されると考えられる。

10

20

30

40

50

#### 【0109】

本明細書中で開示した化合物は、GABAアナログのプロドラッグを胃腸管へ、例えば結腸内に、数時間にわたって持続放出させる徐放性製剤へと効果的に製剤化することができるため、ガバペンチンのプロドラッグである1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸(式(III)の化合物)のような化合物は、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに、それらの各々の親薬物(例えば、ガバペンチンや他のGABAアナログ)よりも有効でありうる。本開示により提供される化合物を徐放性経口剤形において使用できることにより、全身循環中の治療上の有効薬物濃度を維持するために必要とされる投与回数を減らすことができる。

#### 【0110】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグを含む剤形は、単独でまたは各々もしくは他の薬剤と組み合わせて、投与または適用することができる。かかる製剤はまた、GABAアナログのプロドラッグを、別の活性薬剤(別のGABAアナログのプロドラッグおよび/または片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療可能であることが知られている、あるいは治療可能であると考えられる別の活性薬剤を含む)と組み合わせて、患者に送達することもできる。

#### 【0111】

特定の実施形態において、GABAアナログプロドラッグは経口投与に適している。特定の実施形態では、GABAアナログプロドラッグの経口投与に続いて、GABAアナログプロドラッグが胃腸管により(例えば、腸組織、血液、肝臓または他の適当な患者組織で)吸収された後に1つ以上のプロ成分が切断される。1つ以上のプロ成分は、プロドラッグを、大腸(つまり結腸)で発現される1種以上の輸送体のための、および/または胃腸粘膜を通して十分には吸収されないGABAアナログ(例えば、ガバペンチンおよびプレガバリン)のための、基質にすることができ、かつ/また、胃腸粘膜を通して受動吸収されるプロドラッグの能力を高めることができる。

#### 【0112】

片頭痛は反復する頭痛の発作を特徴とする神経障害であり、ほとんどの場合に痛みは頭の片側で起こって、悪心、嘔吐、光、音、臭いに対する過敏など、さまざまな組合せの症状を伴う。片頭痛には12才より年齢の高いアメリカ人2800万人(米国の人口の約10%)が影響を受けていると推定され、女性では17.6%と多く、男性では5.7%である。片頭痛は家族性で、しばしば遺伝性であり、女性、特に若い成人女性に最も多く見られる。片頭痛は、単に頭痛としてではなく、慢性疾患として認識される。

#### 【0113】

片頭痛の開始と進行の正確な作用機序は不明である。片頭痛は昼夜を問わずいつでも起こりうるが、たいていは朝起きたときに始まる。さまざまな要因によって片頭痛が引き起

こされ、そうした要因として、ホルモンの変化、ストレス、食物、睡眠不足、睡眠過多、または視覚、聴覚、臭覚もしくは体性感覚刺激などがある。一般的に、片頭痛は4期に分けられる：前駆症状期 (prodrome)、前兆期 (aura)、発作期 (attack phase)、および回復期 (postdrome)。前駆症状期は、片頭痛発作に先行しうる漠然とした症状群が数時間、または片頭痛エピソード前の2,3日間でさえも、続く期間である。前駆症状としては、光と音への過敏、食欲の変化、疲労およびあくび、倦怠、気分変動、ならびに大食症が挙げられる。前兆期は、5人の患者のうち1人において片頭痛発作前に感覚障害が起こる期間である。陽性の前兆には、きらきら輝くもしくはチカチカした光、または視野の辺縁での異形が含まれる。その他の陽性前兆の経験としては、ジグザグな線または星形がある。陰性の前兆には、暗点、盲点、またはトンネル状視野がある。患者によっては陽性前兆と陰性前兆が混在することもある。前兆として同時に起こりうる他の神経症状には、言語障害、ヒリヒリ痛、しびれ、または手足の脱力、空間やサイズの歪みといった知覚障害、および錯乱が含まれる。片頭痛の発作は通常4~72時間続き、典型的には、頭の片側の拍動痛、身体活動で悪化する痛み、吐き気、視覚症状、顔面の刺痛もしくは麻痺、光と音への極端な過敏、蒼白および寒気、それほど多くはないが流涙と一方の眼の赤み、まぶたの腫れ、ならびに鼻づまりを生じる。発作中、痛みは頭のある部位から別の部位へと移行し、また、首から肩へと放散されうる。発作中または発作後には多くの患者に頭皮圧痛が生じる。片頭痛の発作後、通常は回復期があり、この時期には患者は消耗して、イライラを感じ、かつ/または集中することができない。他のタイプの片頭痛としては、月経片頭痛、眼性片頭痛、網膜片頭痛、脳底型片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、および片頭痛発作重積が挙げられる。

10

20

#### 【0114】

片頭痛になりやすい人は、おそらく抑制性神経伝達物質 - アミノ酪酸 (GABA) の活性低下のため、ニューロン興奮性の閾値が下がっていると理論づけられる。GABAは通常、神経伝達物質セロトニン (5-HT) およびグルタメート (両方とも片頭痛発作に関与していると思われる) の活性を抑制する。興奮性神経伝達物質グルタメートは、片頭痛発作を開始させることができる皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression) と呼ばれる電気的現象に関係しており、一方セロトニンは片頭痛が進行するにつれて起こる血管の変化に関係している。

#### 【0115】

片頭痛の予防的処置のために現在入手できる薬物は数多く存在し、例えば、プロパノール、アミトリプチリン、バルプロ酸塩、ベラパミル、フェネルジン、およびメチセルジド、ならびにアスピリン様薬物、例えばアスピリン、ナプロキセン、イブプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、およびトルフェナム酸である。典型的には、これらの薬物は毎日服用しなければならず、また、一部の薬物には重大な有害作用があったり、有効性に必要な高用量がそれらを望ましくないものにする。これらの予防的抗片頭痛薬のいずれか1つによる推定上の成功の可能性は約60~75%である (例えば、Harrison's Principles of Internal Medicine, eds. Isselbacher et al., McGraw-Hill, Inc., New York, p. 69 (1994)を参照のこと)。

30

#### 【0116】

痙攣発作障害の治療に用いられる多くの抗痙攣性化合物、例えばトピラメート、バルプロ酸、ガバペンチン、レベチラセタム (levetiracetam)、カルバマゼピン、イソバレルアミド、および -メチルイソバレルアミドもまた、有効な予防的片頭痛薬である。これらの抗痙攣性化合物が片頭痛を緩和する作用機序は不明であるが、抗痙攣性化合物はさまざまな生化学的または物理的起源からのエピソード現象を安定化して、一般的に中枢神経系 (CNS) の興奮性を低下させると考えられる。特に、GABA合成を増加させるかまたはGABA分解を抑制することによって、GABAの脳内レベルを上昇させる抗てんかん薬は、特定の個体において片頭痛を予防する上で効果があると思われる。ガバペンチンが片頭痛の予防に有用であることを多くの研究が明らかにしている (例えば、次の文献を参照のこと：Mathew et al., Headache 2001, 41, 119-128; Mathew, Cephalalgia 1996, 16, 367; Magn

40

50

us-Miller et al., American Pain Society Program, 17th Annual Meeting, Abstract No. 645, San Diego, CA, November 5-8, 1998; および Wessely et al., Cephalalgia 1987, 7(Suppl 6), 477-478)。

【0117】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグまたはその医薬組成物は、片頭痛が始まった後で患者に投与することができる。例えば、プロドラッグまたは組成物を投与する前に、患者は片頭痛の頭痛期にあっても回復期にあってもよい。あるいはまた、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグまたはその医薬組成物は、片頭痛が始まる前、例えば片頭痛が起こりつつあると患者が気づいたら、または片頭痛の初期症状が始まったとき、患者に投与することもできる。本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、片頭痛エピソードの再発または頻発に対処するために継続的または長期的に患者に投与してもよい。これは予防的処置として知られる。

10

【0118】

片頭痛は、各人の再発性頭痛のいくつかは、例えば国際頭痛分類第2版、国際頭痛学会頭痛分類委員会、Cephalalgia 2004, 24 (suppl 1)に開示されるような、片頭痛基準を満たすか否かを判定することによって診断づけることができる。

【0119】

線維筋痛症は、身体のいたるところの(特に脊椎に沿った)筋肉、腱、および関節のうずきと痛みにより特徴づけられる症状である。その身体は圧痛点または引き金点と呼ばれる特定の領域に触れるとぴりぴり痛む。線維筋痛症の他の症状としては、睡眠障害、うつ、日中の疲労感、頭痛、交互に起こる下痢と便秘、手足の麻痺および刺痛、脱力感、記憶困難、およびめまいが挙げられる。線維筋痛症の病因は不明であるが、ストレス、不規則な睡眠パターン、神経系における疼痛関連化学物質の異常生産、および/または低レベルの成長ホルモンが線維筋痛症の発症に関係していると考えられる。

20

【0120】

線維筋痛症は通常20~60才の人に見られ、女性の3.4%、男性の0.5%がその影響を受けていると推定される。学齢期の少女での若年性原発性線維筋痛症の発生率は約1.2%であると推定される。

【0121】

現在の線維筋痛症の治療は、疼痛の緩和、睡眠の回復、および全般的なクオリティ・オブ・ライフの改善を目的として、それぞれの症状に基づいている。いくつかの非薬理学的治療として、運動、教育、ならびに行動および理学療法がある。薬理学的治療としては、三環式化合物、セロトニン再取り込み阻害薬、鎮痛薬、筋弛緩薬、およびACE阻害薬が挙げられる。いくつかの研究から、ガバペンチンやプレガバリンのような抗てんかん薬は線維筋痛症の治療に有効であることが提唱された(例えば、Nampiaparampil and Schmerling, Am J Manage Care 2004, 10, 794-800; Crofford, Curr Rheumatol Rep, 2004, 6, 274-80; Zareba, Drugs Today, 2005, 41(8), 509-516; および Dooleyら、米国出願公開番号2004/0180959を参照のこと)。プレガバリンは動物モデルにおいて鎮痛薬活性、抗不安薬様活性、および抗痙攣薬活性をもつことが示された  $\alpha_2$ -リガンドである(Crofford et al., Arthritis & Rheumatism, 2005, 52(4), 1264-1273)。300または450mg/日のプレガバリンの用量は、痛みと疲労を軽減することによってクオリティ・オブ・ライフを改善することが示された(Crofford et al., Arthritis & Rheumatism, 2005, 52(4), 1264-1273)。

30

40

【0122】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、線維筋痛症と線維筋痛症に関連した疾患、障害および症状を治療するために患者に投与することができる。線維筋痛症の治療には疼痛と疲労の軽減およびクオリティ・オブ・ライフの向上が含まれる。

【0123】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、ルー・ゲーリック病(Lou Gehrig's disease)としても知られているが、急速に進行する、通常は致死性の神経系疾患であって、随意筋のコント

50

ロールに關与している神経細胞を攻撃する疾患である。この疾患は運動ニューロン疾患として知られる障害のグループに属し、運動ニューロンが徐々に退化して死んでしまうことを特徴とする。ALSでは、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの双方が退化または死滅し、筋肉にメッセージを送るのを止めてしまう。機能できず、筋肉が次第に衰弱し、萎縮し、痙縮する。最終的には、随意運動を開始させてコントロールする脳の能力が失われる。横隔膜と胸壁の筋肉が衰えると、患者は人工呼吸のサポートなしでは呼吸することができない。大部分のALS患者は、通常は症状が出てから3~5年以内に、呼吸不全のため死亡する。

【0124】

米国では約20,000人がALSを患っており、毎年およそ5,000人がこの疾患であると診断されている。ALSの病因はわかっていない。

10

【0125】

ALSの治療のためにFDAが最初に認可した薬物であるリルゾールは、グルタメートの放出を低下させることによって運動ニューロンへの損傷を少なくすると考えられる(例えば、Hurko and Walsh, *J Neurol Sci* 2000, 180(1-2), 21-21; およびGordon, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005, 5(1), 48-54を参照のこと)。いくつかの研究は、ガバペンチンがニューロンの細胞死を防止するにも有効であり、したがってALSの治療に有用でありうることを示唆した(例えば、Taylor, *Rev Neurol*, 1997, 153(Suppl 1), S39-45; およびCory, *Ann Pharmacother* 1995, 29(11), 1160-61)が、他の研究はマイナスの結果を示した(例えば、Miller et al., *Neurology*, 2001, 56, 843-848を参照のこと)。

20

【0126】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、ALSとALSに関連した疾患、障害、および症状を治療するために患者に投与することができる。

【0127】

過敏性腸症候群( IBS )は腸機能の障害である(例えば、Mertz, *N Engl J Med* 2003, 349, 2136-46を参照のこと)。IBSの患者は、便秘や下痢といった腸習慣の変化および腹痛を、他の胃腸症状(胸焼け、早く満腹になる、吐き気、腹部膨満、消化不良、および/または尿意促進)とともに抱えている。胃腸以外の症状には、疲労、筋肉のうずきと痛み、線維筋痛症、頭痛、背痛、睡眠障害、性的機能不全、ならびに尿症状(尿意促進、排尿躊躇、または膀胱痙攣の感じを含む)が含まれる。IBSには米国人口の15~20%が影響を受けていると推定される。IBSの症状は、腸を刺激させるかまたは刺激に対して非常に過敏にさせる腸の神経と筋肉の異常な機能によりもたらされると考えられる。IBSの原因となると仮定される他の要因としては、感染、免疫調節、および炎症、ならびに遺伝的要因が挙げられる(例えば、Gilkin, *Clin Ther* 2005, 27(11), 1696-709; Quigley, *World J Gastroenterol* 2006, 12(1), 1-5; Mayer and Collins, *Gastroenterology* 2002, 122(7), 2032-48; およびMayer et al., *Dig Dis* 2001, 19(3), 212-218を参照のこと)。

30

【0128】

臨床試験からの陽性の結果に基づいて(例えば、Lee et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22(10), 981-988を参照のこと)、IBSを治療するためのガバペンチンと他のGABAアナログの使用が提案された(例えば、Bryansら、WO 00/50027; Buenoら、米国特許第6,127,418号; Gaetaら、米国出願公開番号2003/0119756; およびGaeta and Cintron、米国出願公開番号2003/0119756を参照のこと)。600mg/日までのガバペンチン用量がIBSを治療するのに有効であるとわかった(Lee et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22, 291-988)。

40

【0129】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、IBSとIBSに関連した疾患、障害、および症状を治療するために患者に投与することができる。

【0130】

社会恐怖症(社会不安障害とも呼ばれる)は、この障害を抱えた人に持続的な機能障害および能力障害を負わせる一般的な精神医学的疾患である。社会恐怖症は、屈辱、当惑、

50

または他の人々による詮索の恐れを含む社会状況または行動状況における極端な不安により特徴づけられる（アメリカ精神医学会、精神疾患の診断・統計マニュアル（American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders），DSM-IV-TR, American Psychiatry Association, Washington DC, 2000）。グローバルな社会恐怖症では、あらゆる社会状況に耐えがたいが、特定の社会恐怖症には行動不安または明確な恐怖が含まれる。持続的な恐れのため、社会的な相互作用または行動状況を回避するか、または極度の不快感を伴って我慢するかのいずれかであり、日常的な機能や生活の機能が著しく妨げられる。

#### 【0131】

社会恐怖症には人口の13～16%が影響を受けていると推定され、平均発症年齢は11才と15才の間の臨界期である（例えば、Connor et al., *Epilepsia*, 1999, 40 (Suppl. 6), S60-S65; Li et al., *J Psychiatry Neurosci* 2001, 26(3), 190-202を参照のこと）。社会恐怖症は慢性化しやすく、人生のあらゆる面に影響を及ぼし、しかも併存症（co-morbidity）が非常に多い。例えば、社会恐怖症の患者は、単一恐怖、広場恐怖、アルコール濫用、大うつ病、全般的不安障害、およびパニック障害にもかかりやすく、自殺傾向が比較的高い。治療せずに放置すると、社会恐怖症は高い死亡率と能力障害を伴うようになり、社会的発達および職業機能に生涯にわたる弊害をもたらすだろう。

#### 【0132】

脳における神経伝達物質系（ノルアドレナリン、セロトニン、 $\gamma$ -アミノ酪酸、およびドパミン神経伝達物質系を含む）の脱調節は、社会恐怖症においてある役割を果たすと考えられる（例えば、Millan, *Progress in Neurobiology*, 2003, 70, 83-244; および Li et al., *J Psychiatry Neurosci* 2001, 26(3), 190-202を参照のこと）。臨床研究により、ガバペンチンはいくつかの社会恐怖評価尺度で測定して社会恐怖症の治療に有効であることが示された（Pande et al., *J Clin Psychiatry* 1994, 54 (Suppl), 31-35; Pande et al., *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19, 341-348; および Pande et al., *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20(5), 544-546）。他の研究は社会恐怖症を治療するためのプレガバリンの治療有効性を明らかにした（例えば、次の文献を参照のこと：Pande et al., *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24(2), 141-149; Selak, *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2(6), 828-834; Lauria-Horner and Pohl, *Expert Opin Investig Drugs* 2003, 12(4), 663-672; Kasper et al., *Eur Neuropsychopharmacol* 2002, 12 (Suppl), S341-S342; Rickels et al., 2002, *Int J Neuropsychopharmacol* 2002, 5, 14-15; および Smith et al., *Eur Neuropsychopharmacol* 2002, 12, S350）。ガバペンチンとプレガバリンは、おそらくグルタメート放出の低下を介したノルアドレナリン放出を抑制することにより、電位依存性カルシウムチャネルの  $I_{Ca1}$  および  $I_{Ca2}$  サブユニットと相互作用することで、それらの抗不安作用を仲介すると仮定される（Millan, *Progress in Neurobiology*, 2003, 70, pp. 107-108 and 165 およびそこに引用された参考文献を参照のこと）。

#### 【0133】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、社会恐怖症と社会恐怖症に関連した疾患、障害、および症状を治療するために患者に投与することができる。1日あたり600～3600mgのガバペンチン用量が社会恐怖症の症状を軽減するのに有効であるとわかった（Pande et al., *J Clin Psychiatry* 1994, 54 (Suppl), S31-S35; Pande et al., *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19, 341-348; および Pande et al., *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20(5), 544-546）。

#### 【0134】

社会恐怖症は、例えば次の検査のいずれかを用いて、診断することができる：リーボヴィッツ社会不安評価尺度（Liebowitz Social Anxiety Scale: LSAS）、CGI-重症度、ハミルトン不安評価尺度（Hamilton Rating Scale for Anxiety: HAM-A）、ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D）、DSM-IVのアクシスV社会・職業機能評価尺度（axis V Social and Occupational Functioning Assessment Scale of DSM-IV）、アクシスII（ICD10）世界保健機構の障害評価スケジュール2（DAS-2）、シーハン障

害尺度(Sheehan Disability Scales)、シュナイアー障害プロファイル(Schneier Disability Profile)、または世界保健機構のクオリティ・オブ・ライフ-100 (World Health Organization Quality of Life-100: WHOQOL-100)。

【 0 1 3 5 】

パーキンソン病(PD)は55才以上の人口の約1%が影響を受ける進行性の神経変性疾患である。PDの病理学的徴候は、黒質緻密部におけるドパミン作動性ニューロンの欠損、およびレビー小体と呼ばれる細胞質内封入体(主に、 $\alpha$ -シヌクレインとユビキチンにより形成される)の存在である。PDの主な症状は振戦(震え)、運動緩徐、およびバランス失調障害である。ドパミン置換療法はPDの症状を軽減しうるが、この病気が進行するにつれて、治療に不応性の身体障害症状のみならず薬物に関係した副作用が出現してくる。PDの原因は不明であるが、ドパミン作動性細胞の減少がいくつかの細胞損傷のメカニズム(興奮毒性、カルシウム恒常性の混乱、炎症、アポトーシス、窮迫エネルギー代謝、およびタンパク質凝集を含む)と関連している。PD患者は通常のライフスパン(生存期間)を有するため、何年間も身体障害症状に耐えなければならず、このことは彼らのクオリティ・オブ・ライフに大な影響を及ぼす。したがって、継続的なドパミン作動性ニューロンの減少を停止または抑制することができる神経保護療法が必要とされている。

10

【 0 1 3 6 】

臨床研究からは、ガバペンチンがPDに関連した筋固縮、運動緩徐、および振戦を改善するのに有用であることが示唆された(例えば、Olson et al., Am J. Med 1997, 102(1), 60-6; Faulkner et al., Ann Pharmacother 2003, 37(2), 282-286; Marjama-Lyons and Koller, Drugs Aging 2000, 16(4), 273-278; および Van Blercom et al., Clin Neuropharmacol 2004, 27(3), 124-128を参照のこと)。

20

【 0 1 3 7 】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、パーキンソン病とパーキンソン病に関連した疾患、障害、および症状を治療するために患者に投与することができる。1800mg/日までのガバペンチン用量は、PDと関連した振戦を治療するのに有効であることがわかっている(Faulkner et al., Ann Pharmacother 2003, 37(2), 282-286)。

【 0 1 3 8 】

呼吸器官にある咳レセプターの活性化により引き起こされる咳反射は、吸い込んだ刺激物や異物を気道から追い出し、また、粘液繊毛系と一緒にあって、異常な状態で産生された過剰の気道分泌物を呼吸器官から排出することができる。温和な急性上部気道感染、アレルギー、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺癌、胃食道逆流症、後鼻漏、および心臓または耳の疾患が原因で咳がでることがある。しかし、原因がわからない慢性の乾性咳(痰を伴わない)は、咳をしている患者のかなりのパーセントを占めている。慢性の咳は喘息症状の悪化、肋骨骨折、息切れ、破断した腹筋、気胸、失神、第2度および第3度の心ブロック、および意識消失と関連する。持続的で制御不能な咳は病的な状態をもたらすことがあり、これらの患者のクオリティ・オブ・ライフをひどく損なう。

30

【 0 1 3 9 】

100mg/日~900mg/日の用量のガバペンチンは、慢性の咳を治療したり、上喉頭神経もしくは反回喉頭神経を巻き込んだ感覚神経障害の徴候としての咳払いを治療するのに有効であることがわかっており(Lee and Woo, Ann Oto Rhinol Laryngol 2005, 114(4), 253-7)、また、200mg/日~16000mg/日の特発性慢性咳の患者に投与する1年間の研究で効果のあることがわかっている(Mintz and Lee, Am J Med 2006, 119, e13-e15)。慢性の咳では、感覚レセプターと咳を調節する経路が異常に調節されることが提案された(Mazzone, Cough 2005, 1(2); および Bastian et al., Otol - Head Neck Surgery 2006, 135, 17-21)。さらに、GABAアナログはサブスタンスP調節剤として咳や慢性閉塞性肺疾患のような肺疾患を治療するために使用できると提唱された(Magistro, 国際公開番号 WO 00/67742)。こうして、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、咳および咳に関連した疾患、障害、および症状を治療するために患者に投与することができ、また、喉頭神経と気管支神経に異痛症(allodynia)様病理が存在する咳を治療するのに特に有用であ

40

50

る。

【0140】

喘息は可逆性の気道閉塞障害であって、気道が時々収縮し、炎症を起こすようになり、その内面が過剰量の粘液で覆われる。喘息の症状としては、呼吸困難、喘鳴、胸部絞扼感、および咳が挙げられる。喘息は空気伝搬アレルゲン、食物アレルギー、薬物投与、吸い込んだ刺激物、身体運動、呼吸器感染、心理的ストレス、ホルモンの変化、冷氣、その他の要因により誘発される。喘息の特徴的な性質の1つに、健常者には特に害のない刺激に反応する気道の性質があり、臨床疼痛症候群における痛覚過敏および異痛症をもたらす作用機序と、喘息における気管支の反応性亢進をもたらす作用機序との類似性が認められている (Spina, *Pulm Pharmacol Ther* 2003, 16(1), 31-44)。ガバペンチンやプレガバリンのようなGABAアナログは神経因性疼痛を治療するのに有効であることが知られており、そのため、痛覚過敏や異痛症を伴う喘息の治療にも有効であると予想される。したがって、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、喘息と喘息に関連した疾患、障害、および症状を治療するために患者に投与することができる。

10

【0141】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、慢性閉塞性気道疾患としても知られるものであるが、完全に可逆性とはいかない気道の病的な気流制限により特徴づけられる一群の疾患であり、慢性気管支炎、気腫、ならびに石綿症、塵肺症、肺新生物といった他の肺疾患を含む(例えば、Barnes, *Pharmacological Reviews*, 2004, 56(4), 515-548を参照のこと)。通常、気流制限は進行性であり、有害な粒子や気体に対する肺の異常な炎症反応と関連している。COPDは、おそらく喘鳴を伴った、何ヶ月も何年も続く息切れと、痰の生産を伴ったしつこい咳により特徴づけられる。たいていの場合COPDは喫煙が原因であるが、炭塵、石綿、都市公害、溶剤といった他の空気伝搬性の刺激物が原因のこともある。COPDには、線維症と小気道閉塞を伴う慢性閉塞性細気管支炎、およびエアスペースの拡大と肺実質組織の破壊、肺の弾力性低下、小気道の閉鎖とを伴う肺気腫が含まれる。

20

【0142】

ガバペンチンやプレガバリンのようなGABAアナログは慢性閉塞性肺疾患の治療に有用でありうることが提案された (Bertrand, 米国出願公開番号2004/0143014; および Magistro, WO 00/67742)。したがって、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグは、慢性閉塞性肺疾患と慢性閉塞性肺疾患に関連した疾患、障害、および症状を治療するために患者に投与することができる。本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグが治療する際に有用でありうる他の肺疾患、障害、または症状としては、以下が挙げられる: 慢性または急性気管支収縮、大気道閉塞、慢性気管支炎、小気道閉塞、および肺気腫; 塵肺症、例えばアルミニウム肺症、炭粉症、石綿症、石粉症、プチロシス(ptilosis)、鉄肺症、珪肺症、綿肺症、および滑石肺症; 気管支炎、例えば急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキシン酸(arachidic)気管支炎、カタル性気管支炎、cropus気管支炎、乾性気管支炎、感染性喘息性気管支炎、増殖性気管支炎、連鎖球菌性気管支炎、および水疱性気管支炎; ならびに気管支拡張症、例えば円柱状気管支拡張症、嚢胞状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細管状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、乾性気管支拡張症、および濾胞性気管支拡張症。

30

40

【0143】

医薬組成物

本開示により提供される医薬組成物は、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、および/または式(IV)の化合物と、少なくとも1種の製薬上許容されるビヒクルを含有する。医薬組成物は治療上有効な量の式(I)、式(II)、式(III)、および/または式(IV)の化合物と、少なくとも1種の製薬上許容されるビヒクルを含むことができる。特定の実施形態では、医薬組成物は2種以上の式(I)、式(II)、式(III)、および/または式(IV)の化合物を含んでいてもよい。製薬上許容されるビヒクルには希釈剤、補助剤(アジュバント)、賦形剤、および担体が含まれる。

【0144】

50

医薬組成物は当技術分野で公知の手法および方法を用いて調製することができる。例えば、通常の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥の各方法を用いて医薬組成物を調製しうる。医薬組成物は、本明細書中で開示した化合物の製剤（医薬として使用可能な製剤）への加工を容易にする、生理的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、または助剤を1種以上用いて製剤化することができる。適切な製剤化は一部には投与経路により左右される。

【0145】

本開示により提供される医薬組成物は、患者に投与すると、治療レベルまたは予防レベルのGABAアナログをもたらすことができる。GABAアナログプロドラッグの1つ以上のプロ成分が *in vivo* で化学的および/または酵素的に切断されて、対応するGABAアナログを放出する。腸内腔、腸組織、血液、肝臓、脳、または他の適当な哺乳類組織に存在する1種以上の酵素が、投与されたプロドラッグのプロ成分を酵素的に切断する。例えば、1つ以上のプロ成分は胃腸管から吸収された後に（例えば、腸組織、血液、肝臓、または他の適当な哺乳類組織で）切断される。特定の実施形態では、GABAアナログは、前全身的代謝（*presystemic metabolism*）からの保護を与えるために、腸粘膜バリアーを通過している間、1つ以上のプロ成分にコンジュゲートされたままで存在する。特定の実施形態では、GABAアナログプロドラッグが腸細胞内で対応するGABAアナログを放出するように実質的に代謝されないが、全身循環中では親薬物に代謝される。胃腸管による吸収後にGABAアナログプロドラッグのプロ成分が切断されると、そのプロドラッグは能動輸送、受動拡散、または能動輸送と受動拡散の組合せにより吸収されて全身循環に入る。

10

20

【0146】

GABAアナログプロドラッグは、血液脳関門のような生物学的バリアーをプロドラッグが通過してしまうまで、完全なままで存在してもよい。特定の実施形態では、本開示により提供されるプロドラッグが部分的に切断されてもよく、例えば、プロ成分の全部ではないが1つ以上が生物学的バリアーを通過する前に、または細胞、組織もしくは器官によって取り込まれる前に、切断される。

【0147】

GABAアナログプロドラッグは全身循環中に完全なままの状態が存在することができ、器官の細胞により受動的にまたは能動輸送機構により吸収される。特定の実施形態では、GABAアナログプロドラッグが親油性であって、細胞膜を通過して受動的に移動できる。細胞による取り込み後、GABAアナログプロドラッグは化学的および/または酵素的に切断されて、対応するGABAアナログを細胞質に放出し、その結果としてGABAアナログの細胞内濃度の上昇をもたらす。

30

【0148】

特定の実施形態において、医薬組成物は、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を、患者の片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、および慢性閉塞性肺疾患の治療に有効な量で含有する。

【0149】

特定の実施形態において、医薬組成物は、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の、胃腸上皮からの吸収を促進する補助剤を含むことができる。そのような促進剤は、例えば、胃腸管の密着結合を開放するものであってもよいし、p-糖タンパク質のような細胞成分の効果を改変するものであってもよい。適当な促進剤としては、サリチル酸のアルカリ金属塩（例：サリチル酸ナトリウム）、カプリル酸またはカプリン酸のアルカリ金属塩（例：カプリル酸ナトリウムまたはカプリン酸ナトリウム）などを挙げることができる。促進剤には、例えばデオキシコール酸ナトリウムのような胆汁酸塩が含まれる。さまざまなp-糖タンパク質改変剤がFukazawaら、米国特許第5,112,817号およびPfisterら、米国特許第5,643,909号に記載される。各種の吸収促進化合物および物質がBurnsideら、米国特許第5,824,638号およびMeezamら、米国出願公開番号2006/0046962に記載される。細胞膜の透過性を高める他の補助剤には、レゾルシノール、界面活性剤、

40

50

ポリエチレングリコール、および胆汁酸が含まれる。

【0150】

特定の実施形態において、医薬組成物は、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の酵素的分解を減少させる補助剤を含むことができる。プロテノイドマイクロスフェア (protenoid microspheres)、リボソーム、または多糖類を用いたマイクロカプセル化もまた、投与される化合物の酵素的分解を減らすのに有効でありうる。

【0151】

医薬組成物はまた、1種以上の製薬上許容されるビヒクル、例えば賦形剤、補助剤、担体、希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、安定剤、界面活性剤、充填剤、緩衝剤、増粘剤、乳化剤、湿潤剤などを含むことができる。医薬組成物の多孔性および透過性を変える、水和および崩壊の性質を変える、水和を制御する、製造性を高めるなどのために、ビヒクルを選択することができる。

【0152】

特定の実施形態においては、医薬組成物を経口投与向けに製剤化することができる。経口投与向けに製剤化された医薬組成物は、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の胃腸管全体からの取り込み、または胃腸管の特定の領域での取り込みを可能にするものでありうる。特定の実施形態では、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の下部胃腸管からの、ある実施形態では大腸(結腸を含む)からの、取り込みを高めるように医薬組成物を製剤化することができる。かかる組成物は製薬分野で公知の方法により調製することができ、また、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物に加えて、1種以上の製薬上許容されるビヒクル、透過性促進剤、および/または第2の治療薬をさらに含んでもよい。

【0153】

特定の実施形態において、医薬組成物は放出、バイオアベイラビリティ、治療有効性、治療効力、安定性などを増強、改変および/または制御する物質をさらに含むことができる。例えば、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の治療有効性を高めるために、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の胃腸管からの吸収または拡散を増大させる活性物質、または全身循環中での薬物の分解を抑制する活性物質と一緒に同時投与しうる。特定の実施形態では、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を、該化合物の治療効力を高める薬理効果を有する活性物質と同時投与してもよい。

【0154】

医薬組成物は次の形態をとることができる：溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル、液体を保持するカプセル、粉末、徐放性製剤、座薬、乳濁液、エーロゾル、スプレー、ミスト、浮遊液、または使用に適した他のいずれかの形態。

【0155】

少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を含有する医薬組成物は経口投与向けに製剤化することができる。経口送達用の医薬組成物は、例えば錠剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁液剤、顆粒剤、粉剤、乳剤、カプセル剤、シロップ剤、またはエリキシル剤の形であってよい。経口投与型組成物は製薬上口に合う製剤とするために1種以上の任意の剤、例えば甘味剤(例：フルクトース、アスパルテームおよび/またはサッカリン)、香味剤(例：ペパーミント、冬緑油、チェリー油、または他の香料)、着色剤および保存剤を含みうる。さらに、錠剤または丸剤の場合には、胃腸管での崩壊および吸収を遅らせて、それによって長時間にわたる持続作用を与えるために組成物をコーティングしてもよい。経口組成物はマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準ビヒクルを含みうる。そのようなビヒクルは医薬品グレードのものであってよい。

【0156】

経口液体製剤、例えば懸濁液剤、エリキシル剤、および溶液剤については、適当な担体、賦形剤または希釈剤として水、生理食塩水、アルキレングリコール(例：プロピレング

10

20

30

40

50

リコール)、ポリアルキレングリコール(例:ポリエチレングリコール)、オイル、アルコール、pH4~pH6の弱酸性バッファー(例:約5mM~50mMの酢酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩)などが挙げられる。さらに、香味剤、保存剤、着色剤、胆汁酸塩、アシルカルニチンなどを添加してもよい。

【0157】

式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物が酸性である場合、本開示により提供される製剤のいずれかに、それを遊離酸、製薬上許容される塩、溶媒和物、または水和物として含めることができる。製薬上許容される塩は、遊離酸の活性を実質的に保持し、塩基との反応によって調製することができ、対応する遊離酸の形態よりも水性溶媒や他のプロトン性溶媒中に溶けやすいものである。いくつかの実施形態では、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物のナトリウム塩が製剤中で用いられる。

10

【0158】

本開示により提供される医薬組成物は、非経口投与向けに製剤化することができ、例えば、静脈の中(静脈内)、動脈の中(動脈内)、筋肉の中(筋内)、皮膚の下(皮下またはデポー製剤として)、心膜に、冠状動脈に、注入することによって投与されるか、または組織や器官に送達するため(例えば、心肺バイパス装置で使用するため、または移植用組織もしくは器官を浸すため)の溶液として用いられる。注射可能な組成物はどのような注射投与経路のための医薬組成物であってもよく、そうした投与経路としては、限定するものではないが、以下が含まれる:静脈内、動脈内、冠状動脈内、心臓周囲、血管周囲、筋内、皮下、皮内、腹腔内、および関節内。特定の実施形態では、注射可能な医薬組成物は心臓、心膜、または冠状動脈に直接投与するのに適した医薬組成物でありうる。

20

【0159】

非経口投与に適した、本開示により提供される医薬組成物は、1種以上の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を、1種以上の製薬上許容される、無菌で等張性の、水性、水混和性、もしくは非水性ビヒクルと共に含むことができる。非経口使用に適する医薬組成物は以下の物質を含んでいてよい:薬物の溶解性を高めて維持する物質(例えば、錯化剤および表面作用剤)、溶液を等張性または生理的pH付近にする化合物(例えば、塩化ナトリウム、デキストロース、およびグリセリン)、溶液の化学的安定性を高める物質(例えば、酸化防止剤、不活性ガス、キレート剤、およびバッファー)、化学的・物理的安定性を高める物質、自己凝集もしくは界面誘導凝集を最小限にする物質、界面とのタンパク質相互作用を最小限にする物質、防腐剤(抗菌剤を含む)、懸濁化剤、乳化剤、ならびに前記物質のいずれかの組合せ。非経口投与用の医薬組成物は溶液剤、懸濁液剤、乳剤、リポソーム、マイクロスフェア、ナノシステム、および液剤として用時調製される粉剤として製剤化することができる。

30

【0160】

持続送達の場合は、医薬組成物を、埋め込みによる投与用(例えば、皮下、皮内、または筋内注入用)のデポー製剤として提供することができる。したがって、特定の実施形態では、適当なポリマーまたは疎水性の材料を用いて、例えば製薬上許容されるオイル中のエマルジョンとして、イオン交換樹脂を用いて、または難溶性の誘導體として、例えば式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の難溶性塩の形態として、医薬組成物を製剤化することができる。

40

【0161】

本開示により提供される医薬組成物は、当技術分野で公知の手法を用いることにより、患者に投与した後に式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の即時放出、持続放出、または遅延放出をもたらすように製剤化することができる(例えば、Allen et al., "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 8th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, August 2004を参照のこと)。特定の実施形態では、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を含む医薬組成物を徐放性製剤として製剤化する。

【0162】

50

さらに、本開示により提供される医薬組成物は、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物のいずれかの組合せを含むように製剤化してもよい。

#### 【0163】

##### 剤形

本開示により提供される医薬組成物は単位剤形に製剤化することができる。単位剤形は、治療を受ける患者のための単位用量として適する、物理的に離散した単位をさし、各単位は意図した治療効果を生むように計算された所定量の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物少なくとも1種を含有する。単位剤形は1日1回投与、1日1~2回投与、または1日複数回投与、例えば1日2~4回投与用でありうる。1日複数回投与を用いる場合、単位用量は各回ごとに同じでも異なってもよい。1つ以上の剤形が1回分の用量を含んでもよく、それを単一の時点でまたはある期間の間に患者に投与することができる。

10

#### 【0164】

本開示により提供される医薬組成物は、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の即時放出および/または制御放出をもたらす剤形で用いられる。剤形の適切な種類は、治療すべき片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患のタイプまたは重症度、および投与方法により変わりうる。特定の実施形態では剤形を患者に1日2回以下投与するように構成することができ、また、特定の実施形態では1日1回だけ投与するように構成することができる。投薬は単独で行っても他の薬物と組み合わせてもよく、前記疾患、障害または症状の効果的な治療に必要なだけ継続することができる。

20

#### 【0165】

少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を含む医薬組成物は、非経口投与、経口投与、または他のいずれかの適切な投与経路による即時放出のために製剤化することができる。

#### 【0166】

制御ドラッグデリバリーシステムは、薬物レベルが治療に有効な血中濃度の範囲内に維持され、かつそのシステムが特定の速度で薬物を送達し続けている間有効かつ安全な血中濃度が維持されるような方法で、薬物を送達するように設計することができる。制御ドラッグデリバリーは、同じ投与経路で投与された即時放出剤形の場合に観察される変動(fluctuations)と比較して、実質的に一定の血中薬物濃度をもたらすことができる。いくつかの薬物については、全治療期間を通して一定の血中濃度および組織濃度を維持することが最も望ましい治療様式である。これらの薬物の即時放出は、血中濃度を、所望の応答を引き出すのに必要とされる濃度以上に上昇させ、このことは薬物の浪費につながり、また、有害な副作用を引き起こしたり、増幅したりする。制御ドラッグデリバリーは最適な治療をもたらし、投与頻度を減らせるばかりでなく、副作用の重さを軽減することもできる。制御放出剤形の例としては、溶解制御システム、拡散制御システム、イオン交換樹脂、浸透圧制御システム、浸食性マトリクスシステム、pH非依存性製剤、胃内滞留システムなどが挙げられる。

30

#### 【0167】

特定の実施形態において、本開示により提供される経口剤形は制御放出剤形である。制御デリバリー技術は胃腸管の特定の領域での薬物の吸収を改善しうる。本開示により提供される特定の医薬組成物の適切な経口剤形は、少なくとも一部には、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の胃腸吸収性、胃腸管での式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の安定性、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の薬物動態、および対応するGABAアナログの意図した治療プロファイルに依存する。適切な制御放出経口剤形を特定の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物のために選択することができる。例えば、胃内滞留経口剤形は主に上部胃腸管から吸収される化合物に適しており、徐放性経口剤形は主に下部胃腸管から吸収される化合物に適している。

40

#### 【0168】

本開示により提供される医薬組成物は、経口投与したとき少なくとも1種の式(I)、式(II)

50

1)、式(III)、または式(IV)の化合物の持続放出をもたらすのに適する多くの異なる剤形で実施することができる。徐放性経口剤形には、血漿、血液、脳脊髄液のような生物学的液体中の、または組織もしくは器官中の薬物の治療濃度を長時間にわたり維持する、あらゆる経口剤形が含まれる。徐放性経口剤形は、薬物を長時間にわたって放出させるために使用することができ、薬物または薬物形態を下部胃腸管に送達することが望まれる場合に有用である。徐放性経口剤形としては、レザバーデバイスやマトリクスデバイスのような拡散制御システム、溶解制御システム、浸透圧システム、およびエロージョン制御システムが挙げられる。徐放性経口剤形およびその製造方法は当技術分野で周知である。

#### 【0169】

拡散制御システムでは、水不溶性ポリマーが体液の流れと、その後の剤形からの溶解薬物の流出を制御する。拡散法と溶解法のどちらも剤形からの薬物の放出にかかわっている。レザバーデバイスでは、薬物を含むコアがポリマーでコーティングされており、マトリクスシステムでは、薬物がマトリクス全体に分散されている。レザバーデバイスにはエチルセルロースや酢酸セルロースのようなセルロースポリマーが用いられる。マトリクスシステムに有用な材料の例としては、メタクリレート、アクリレート、ポリエチレン、アクリル酸コポリマー、ポリ塩化ビニル、高分子量ポリビニルアルコール、セルロース誘導体、ならびに脂肪酸、グリセリド、カルナウバ蠟などの脂肪化合物がある。

#### 【0170】

溶解制御システムでは、薬物の溶解速度が、徐々に溶解するポリマーにより、またはマイクロカプセル化により、制御される。コーティングがひとたび溶解すると、薬物は溶解のために利用可能となる。1層以上のコーティングの厚さおよび/または組成を変えることによって、薬物の放出速度を制御することができる。ある溶解制御システムでは、全用量の一部が即時放出成分で構成される。溶解制御システムにはカプセル化/レザバー溶解システムおよびマトリクス溶解システムが含まれる。カプセル化溶解システムは、薬物の粒子または顆粒を、徐々に溶解するポリマーでさまざまな厚さにコーティングすることにより、あるいはマイクロカプセル化することにより、製造することができる。溶解制御システムに有用なコーティング材料の例としては、ゼラチン、カルナウバ蠟、シェラック、酢酸フタル酸セルロース、および酢酸酪酸セルロースが挙げられる。マトリクス溶解デバイスは、例えば、徐々に溶解するポリマー担体と一緒に薬物を圧縮して錠剤とすることにより製造できる。

#### 【0171】

浸透圧ポンプシステムからの薬物の放出速度は、体液が半透膜を通過してレザバー（浸透圧剤を含む）に流入する量によって決まる。薬物は浸透圧剤と混合されるか、あるいはレザバー内に置かれる。この剤形には1つまたは複数の小さなオリフィス（穴）が設けられ、そのオリフィスから、浸透圧に起因する水の流入速度により決定される速度で溶解薬物が流出する。剤形内部の浸透圧が増加するので、薬物がオリフィスを通して放出される。放出速度は一定しており、比較的一定の血中薬物濃度をもたらす厳格な制限範囲内で制御することができる。浸透圧ポンプシステムは、胃腸管の環境とは無関係に、一定の薬物放出を提供することができる。薬物放出の速度は浸透圧剤および/または1以上のオリフィスの大きさを変えることによって調節可能である。

#### 【0172】

エロージョン制御システムからの薬物の放出は、担体マトリクスのエロージョン（浸食）速度により決まる。薬物はポリマー全体に分散されており、薬物放出速度はポリマーのエロージョン速度に左右される。薬物含有ポリマーはバルクから、および/または剤形の表面から削り取られる。

#### 【0173】

徐放性経口剤形は経口投与に適したどのような剤形であってもよく、例えば、錠剤、丸剤、または顆粒剤の形である。顆粒剤はカプセルに充填しても、錠剤に圧縮しても、懸濁液中に含めてもよい。さらに、例えば、酸からの保護、飲み込みやすさ、香味、識別などを与えるために、外部コーティングを徐放性経口剤形に施すことができる。

10

20

30

40

50

## 【0174】

特定の実施形態において、徐放性経口剤形は治療に有効な量の少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物および製薬上許容されるビヒクルを含むことができる。特定の実施形態では、徐放性経口剤形は治療に有効な量未満の少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物および製薬上有効なビヒクルを含みうる。複数の徐放性経口剤形(各剤形が治療に有効な量未満の少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を含む)を1回でまたはある期間にわたり投与して、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに有効な用量またはレジメンを得ることができる。

10

## 【0175】

本開示により提供される徐放性経口剤形は、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物が胃腸管の適切な領域(例えば結腸)から吸収されやすいように、その剤形から少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を放出することができる。特定の実施形態では、徐放性経口剤形がその剤形から少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、少なくとも約20時間、ある実施形態では少なくとも約24時間、にわたって放出する。特定の実施形態では、徐放性経口剤形がその剤形から少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を次の送達パターンで放出する: 約0~約4時間で約0wt%~約20wt%、約0~約8時間で約20wt%~約50wt%、約0~約14時間で約55wt%~約85wt%、および約0~約24時間で約80wt%~約100wt%。特定の実施形態では、徐放性経口剤形がその剤形から少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を次の送達パターンで放出する: 約0~約4時間で約0wt%~約20wt%、約0~約8時間で約20wt%~約50wt%、約0~約14時間で約55wt%~約85wt%、および約0~約20時間で約80wt%~約100wt%。特定の実施形態では、徐放性経口剤形がその剤形から少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を次の送達パターンで放出する: 約0~約2時間で約0wt%~約20wt%、約0~約4時間で約20wt%~約50wt%、約0~約7時間で約55wt%~約85wt%、および約0~約8時間で約80wt%~約100wt%。

20

## 【0176】

少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を含む徐放性経口剤形は、患者への経口投与後、患者の血漿、血液、または組織中にある濃度の対応GABAアナログを経時的に供給することができる。GABAアナログの濃度プロファイルは、対応する式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の用量に比例するAUCを示すことができる。

30

## 【0177】

用いる制御放出経口剤形の特定の形態にかかわらず、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物は、経口投与された剤形から十分な期間にわたって放出されて、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに有効な長期治療濃度の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を患者の血漿および/または血液中にもたらしすることができる。経口投与後、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を含む経口剤形は、患者への該剤形の経口投与後少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、ある実施形態では少なくとも約20時間、の連続した時間にわたり、患者の血漿および/または血液中对応GABAアナログの治療有効濃度をもたらすことができる。GABAアナログの治療有効濃度が維持される連続した時間は同じでも異なってもよい。GABAアナログの治療有効血漿濃度が維持される連続した時間は経口投与の直後に始まっても、ある時間経過後に始まってもよい。

40

## 【0178】

特定の実施形態において、剤形は約0時間~約2時間でプロドラッグの約0%~約30%、約2時間~約12時間でプロドラッグの約20%~約50%、約3時間~約20時間でプロドラッグ

50

の約50%～約85%、そして約5時間～約18時間でプロドラッグの約75%以上を放出することができる。特定の実施形態では、徐放性経口剤形は、患者の血液および/または血漿中のGABAアナログの経時的濃度プロファイルを与えることができ、これは投与したGABAアナログプロドラッグの用量に比例する曲線下面積(AUC)、および最高濃度 $C_{max}$ を有する。特定の実施形態では、 $C_{max}$ は、即時放出経口剤形で等用量の化合物を投与して得られた $C_{max}$ の約75%未満、ある実施形態では約60%未満でありうる。AUCは、即時放出経口剤形で等用量のプロドラッグを投与して得られたAUCと実質的に同じである。

【0179】

特定の実施形態においては、患者の全身循環中のGABAアナログ(例えば、ガバペンチンまたはプレガバリン)の治療有効濃度を得るために、剤形を1日2回、ある実施形態では1日1回、投与する。

10

【0180】

GABAアナログの徐放性経口剤形の例は、Cundyら、米国特許第6,833,140号、米国出願公開番号2004/0198820 および 2006/0141034に開示されており、それぞれが本明細書にその全体を参考として組み込まれる。

【0181】

投与方法および用量

片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患から選択される疾患の治療方法は、かかる治療が必要な患者に、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグ、または前記化合物のいずれかを含む医薬組成物を投与することを含んでなる。

20

【0182】

式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物、前記化合物のいずれかの製薬上許容される塩、前記化合物のいずれかの製薬上許容される溶媒和物、またはその医薬組成物は、適切な経路であれば、どのような経路で投与してもよい。適当な投与経路の例として、限定するものではないが、皮内、筋内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、脳内、腔内、経皮、経直腸、吸入、または局所が挙げられる。投与は全身的であっても、局部的であってもよい。投与はボーラス注射、連続注入、または上皮内層もしくは皮膚粘膜内層(例えば、口腔粘膜、直腸、腸粘膜など)からの吸収によるものでありうる。投与は全身的でも局部的でもよい。特定の実施形態では、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグ、または前記化合物のいずれかを含む医薬組成物を経口投与する。

30

【0183】

特定の実施形態において、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグ、または前記化合物のいずれかを含む医薬組成物は、徐放性剤形から、例えば経口徐放性剤形から、患者に送達することができる。片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の治療に用いる場合は、治療有効量の1種以上の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグを単独で、または他の薬剤と組み合わせ、投与または適用しうる。治療有効量の1種以上の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグはまた、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグを、別の活性薬剤(本開示により提供される別の化合物を含む)と組み合わせ、送達することもできる。例えば、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を有する患者の治療では、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグを含む剤形を、それぞれ片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患、それぞれ片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の少なくとも1つの症状、あるいは、それぞれ片頭痛、線維筋痛症、筋萎

40

50

縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患と関連した少なくとも1つの状態、を治療できることが知られたまたは治療できると考えられる治療薬と共に、投与することができる。

【0184】

患者の片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の治療に有効であると予想される、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグの量は、一部には、その状態の本質に依存しており、当技術分野で公知の標準的な臨床技術により決定することができる。さらに、最適な投与量範囲の確認を助けるためにin vitroまたはin vivoアッセイを利用することもできる。投与される式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のプロドラッグの治療有効量はまた、他にも要因はあるが、とりわけ、治療しようとする被験者、被験者の体重、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の重症度および/または症状、投与様式、ならびに処方医師の判断により決まる。

10

【0185】

全身投与の場合は、治療に有効な用量を最初にin vitroアッセイから見積もることができる。例えば、有益な循環組成濃度範囲を得るために、動物モデルにおいて用量を処方する。初期用量は、当技術分野で公知の技法を用いて、in vivoデータ(例えば、動物モデル)から見積もることもできる。こうした情報を用いて、ヒトでの有効用量をより正確に決定することができる。当業者であれば、動物データに基づいてヒトへの投与を最適化することが可能である。

20

【0186】

いくつかの実施形態において、経口徐放性剤形は患者に1日1~3回投与するのに適している。いくつかの実施形態では、経口徐放性剤形は患者に1日1回または2回投与するのに適している。投薬は単独で行っても他の薬物と併用しておこなってもよく、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の効果的な治療に必要なだけ継続することができる。

【0187】

経口投与に適する投与量範囲は、個々のGABAアナログ薬物(プロ成分から切断された時点での該薬物)の効力によるが、1日あたり約0.1mg~約200mg(薬物)/kg(体重)、例えば1日あたり約1mg~約100mg/kgでありうる。特定の実施形態では、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するために、式(I)の化合物を1日あたり約10mg当量~約3600mg当量(ガバペンチン)、ある実施形態では1日あたり約200mg当量~約2400mg当量(ガバペンチン)、ある実施形態では1日あたり約400mg当量~約1600mg当量(ガバペンチン)の量で患者に投与することができる。

30

【0188】

特定の実施形態では、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するために、式(II)の化合物を1日あたり約10mg当量~約1200mg当量(プレガバリン)、ある実施形態では1日あたり約50mg当量~約800mg当量(プレガバリン)、ある実施形態では1日あたり約100mg当量~約600mg当量(プレガバリン)の量で患者に投与することができる。投与量範囲は当業者に公知の方法で決定することができる。

40

【0189】

特定の実施形態では、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するために、式(III)の化合物を1日あたり約10mg当量~約3600mg当量(ガバペンチン)、ある実施形態では1日あたり約200mg当量~約2400mg当量(ガバペンチン)、ある実施形態では1日あたり約400mg当量~約1600mg当量(ガバペンチン)の量で患者に投与することができる。

【0190】

50

特定の実施形態では、片頭痛を治療するために、式(IV)の化合物を1日あたり約10mg当量～約1200mg当量(プレガバリン)、ある実施形態では1日あたり約50mg当量～約800mg当量(プレガバリン)、ある実施形態では1日あたり約100mg当量～約600mg当量(プレガバリン)の量で患者に投与することができる。他のGABAアナログはガバペンチンまたはプレガバリンより効力が強いことがあり、切断された薬物とプロドラッグ(等モル基準で測定)の双方に対して、より低用量が適しているかもしれない。投与量範囲は当業者に公知の方法で決定することができる。

#### 【0191】

1回分の用量は単一の剤形または複数の剤形で投与することができる。複数の剤形を用いる場合、各剤形に含まれる化合物の量は同じでも異なってもよい。1回分に含まれる式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の量は、投与経路と、患者の片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患が急性投与、慢性投与、または急性投与と慢性投与の組合せにより効果的に治療されるかによって決まる。

10

#### 【0192】

特定の実施形態において、投与される1回分の用量は中毒量よりも少ない量とする。本明細書に記載される組成物の毒性は、細胞培養または実験動物で標準的な薬学的手法を用いることにより、例えばLD<sub>50</sub>(集団の50%が死亡する用量)またはLD<sub>100</sub>(集団の100%が死亡する用量)を決定することにより、確認することができる。毒性効果と治療効果との用量比が治療指数である。特定の実施形態では、医薬組成物は高い治療指数を示すものでありうる。細胞培養および動物試験から得られたデータは、ヒトに使用したとき毒性を示さない投与量範囲を処方する際に利用することができる。本開示により提供される医薬組成物の用量は、有効量を含みかつ毒性をほとんどまたはまったく示さない、例えば血液、血漿または中枢神経系中の、循環濃度の範囲内でありうる。用量は、用いる剤形と利用する投与経路に応じて、この範囲内でさまざまに変更することができる。特定の実施形態では、用量を段階的に増やしながらか投与する。

20

#### 【0193】

片頭痛を治療するために少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与することの有効性は、動物およびヒトの片頭痛モデルならびに臨床試験を用いて評価することができる。動物およびヒトの片頭痛モデルは公知である(例えば、次の文献を参照のこと: Iversen, Cephalalgia, 2001, 21, 781-785; Gras et al., Eur J Pharmacol 2000, 410, 43-51; Reuter et al., Funct Neurol 2000, 15 (Suppl), 9-18; Parsons and Bingham, Funct Neurol 2000, 15 (Suppl), 36-43; および De Vries et al., Eur J Pharmacol 1999, 375, 61-74)。例えば、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグの有効性を明らかにして評価するために、片頭痛発作の頻度、その重症度およびそれに伴う症状を、ベースライン時と、治療開始後3ヶ月、6ヶ月などに測定して記録する。

30

#### 【0194】

片頭痛を治療するための医薬組成物の治療活性は、神経因性疼痛の各種動物モデルで、またはさまざまなタイプの神経因性疼痛の適切な臨床試験で、確認することができる(例えば、Eaton, J Rehabilitation Research and Development, 2003, 40(4), 41S-54Sを参照のこと)。治療活性は特定の作用機序を検討せずに確認してもよい。神経因性疼痛の動物モデルは当技術分野で公知であり、限定するものではないが、CNSに作用して中枢の鋭敏化現象(無痛または無害の刺激から疼痛をもたらす)を低下させる化合物の鎮痛作用を測定する動物モデルが含まれる。他の動物モデル、例えば急性疼痛のモデルであるホットプレート試験、が当技術分野で知られており、痛みのあるまたは有害な刺激が存在するときに有効である化合物の鎮痛特性を調べるのに有用である。片頭痛の進行はてんかんの進行に似ていると考えられるが、それは、エピソード現象がてんかんエピソードの開始の土台となるためである。したがって、てんかんの動物モデルは医薬組成物の片頭痛治療活性を確認する際に有用であると考えられる。医薬組成物の治療活性は片頭痛の動物モデル(

40

50

例えば、Gras et al., *European J Pharmacology* 2000, 410, 43-51; De Vries et al., *European J Pharmacology* 1999, 375, 61-74; および Reuter et al., *Functional Neurology*, 2000, 15(3), S9-S18参照) およびヒトモデル (例えば、Iverson, *Cephalalgia*, 2001, 21, 781-785参照) で確認することも可能である。

【 0 1 9 5 】

線維筋痛症を治療するための少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の有効性は、動物およびヒトの線維筋痛症モデルを用いて、また、臨床結果でも評価することができる (例えば、次の文献を参照のこと: Dooleyら、米国出願公開番号2004/0180959; Taylorら、米国出願公開番号2004/0138305; Crofford et al., *Arthritis & Rheumatism* 2005, 52, 4, 1264-1273; Eaton, *J Rehabilitation Research and Development* 2003, 40(4), 41S-54S; Guay, *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005, 3, 274-287; Freynhagen et al., *Pain*, 2005, 115, 254-263; Backonja et al., *Clin Ther.* 2003, 25, 81-104; Gidal et al., *Am J Manag Care.* 2006, 12, S269-S278; および Argoff, *JAOA*, 2002, Suppl. 3, 102(9), S21-S26)。特に、神経因性疼痛の動物モデルまたはさまざまなタイプの神経因性疼痛の臨床的に関連する試験は、線維筋痛症を治療するための治療活性を評価するのに有用であることが見出されている。

【 0 1 9 6 】

ALSを治療するために少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与することの有効性は、動物およびヒトのALSモデルと臨床試験を用いて評価することができる。ALSの天然疾患モデルには、マウスモデル (運動ニューロン変性、進行性運動神経障害、およびよろよろ歩き) および遺伝性イヌ脊髄筋萎縮イヌモデル (Pioro and Mitsumoto, *Clin Neurosci*, 1995-1996, 3(6), 375-85) が含まれる。ALSの実験的に作製され遺伝子操作された動物モデルも治療効果を評価する上で有用である (例えば、Doble and Kennel, *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000, 1(5), 301-12; Grieb, *Folia Neuropathol.* 2004, 42(4), 239-48; および Price et al., *Rev Neurol (Paris)*, 1997, 153(8-9), 484-95を参照のこと)。特に、SOD1-G93AマウスモデルはALSの承認されたモデルである。ALSの治療を評価する際に有用な臨床試験プロトコルの例は、例えば、Mitsumoto, *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2001, 2 Suppl 1, S10-S14, および Ludolph and Sperfeld, *Neurodegener Dis.* 2005, 2(3-4), 215-9に記載されている。

【 0 1 9 7 】

IBSを治療するために少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与することの有効性は、臨床試験 (例えば、Lesbros-Pantoflickova et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2004, 20(11), 1253-1269; および Lee et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2005, 22(1), 981-88参照) および/または動物モデル (例えば、Mayer and Collins, *Gastroenterology.* 2002, 122(7), 2032-48参照) を用いて評価することができる。新生仔ラットの結腸の機械的・化学的刺激を用いる慢性内臓過敏の動物モデルは、IBSを研究する、機能性腹痛の神経原性成分を確認する、および内臓過敏を軽減しうる薬剤を試験するための簡便なモデルとなる (Al-Chaer et al., *Gastroenterology* 2000, 119, 1276-1285)。臨床試験では、Rome II基準に基づいてIBSについて患者を評価することができる。患者は試験化合物による治療前と治療中にIBS症状 (例えば、排便により緩和される痛み、便の回数、便の柔らかさ、腹部膨満、粘液の通過、排便の完全性など) を毎日の日記に書きとめておく。さらに、患者は主観的な改善を0~4のスケールで総体的に評価することを求められる。

【 0 1 9 8 】

社会恐怖症を治療するために少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与することの有効性は、例えば、社会相互作用不安評価尺度 (例えば、Rodebaugh et al., *Psychol Assess* 2006, 18(2), 231-7参照)、リーボヴィッツ社会不安評価尺度 (Stein et al., *Psychopharmacology (Berl)*. 2001, 158(3), 267-72; Liebowitz et al., *J Clin Psychiatry.* 2002, 63(1), 66-74; および Stein et al., *JAMA.* 1998, 2

10

20

30

40

50

80(8), 708-13)、および/または他の社会恐怖評価ツール (Tharwani and Davidson, *Psychiatr Clin North Am.* 2001, 24(4), 643-59)に基づく基準を用いて、臨床試験で評価することができる。社会不安障害の動物モデル、例えば従属ストレスモデル、変動飼料要求モデル (variable-foraging-demand model)、および動物アタッチメントモデルは、社会恐怖症を治療するための本開示により提供される化合物の有効性を評価する際にも使用することができる、例えばMathew et al., *Am J Psychiatry.* 2001, 158(1), 1558-1567に記載されている。

**【 0 1 9 9 】**

パーキンソン病を治療するために少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与することの有効性は、パーキンソン病の動物およびヒトモデルならびに臨床試験を用いて評価することができる。パーキンソン病の動物およびヒトモデルは公知である (例えば、次の文献を参照のこと: O'Neil et al., *CNS Drug Rev.* 2005, 11(1), 77-96; Faulkner et al., *Ann. Pharmacother.* 2003, 37(2), 282-6; Olson et al., *Am. J. Med.* 1997, 102(1), 60-6; Van Blercom et al., *Clin Neuropharmacol.* 2004, 27(3), 124-8; Cho et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 341, 6-12; Emborg, *J. Neuro. Meth.* 2004, 139, 121-143; Tolwani et al., *Lab Anim Sci* 1999, 49(4), 363-71; Hirsch et al., *J Neural Transm Suppl* 2003, 65, 89-100; Orth and Tabrizi, *Mov Disord* 2003, 18(7), 729-37; および Betarbet et al., *Bioessays* 2002, 24(4), 308-18)。

**【 0 2 0 0 】**

咳を治療するために少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与することの有効性は、咳の動物モデルを用いて、また、臨床試験で評価することができる。例えば、咳の動物モデルは、例えば、以下の文献に記載されている: Bolser et al., *Br. J Pharmacol* 1993, 110, 491-495; Adcock et al., *Br. J Pharmacology* 2003, 138, 407-416; Bolser et al., *Eur J Pharmacol* 1995, 277, 159-164; Lewis et al., *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2007, 20, 325-333; Mackenzie et al., *Drug Discovery Today* 2004, 1(3), 297-302; および Bolser et al., *J Applied Physiology* 1999, 86(3), 1017-1024。健康なヒト被験者でのカプサイシン咳モデルは、例えば, Diczinigitis and Dobkin, *Chest* 1997, 111(4), 996-999に記載されている。

**【 0 2 0 1 】**

喘息を治療するために少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与することの有効性は、喘息の動物モデルを用いて、また、臨床試験で評価することができる。例えば、喘息のマウスモデルが Kips et al., *Eur Respir J* 2003, 22, 374-382に記載されている。

**【 0 2 0 2 】**

慢性閉塞性肺疾患を治療するために少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を投与することの有効性は、慢性閉塞性肺疾患の動物モデルを用いて、また、臨床試験で評価することができる。例えば、慢性閉塞性肺疾患のマウスモデルは、以下の文献に記載されている: Brusselle et al., *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2006, 19, 155-165; Vlahos et al., *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2006, 19, 12-17; Kinoshita et al., *Biochemical Biophysical Res Commun* 2007, 354, 712-719; Churg et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168, 199-207; および Mortorana et al., *Am J Crit Care Med* 2005, 172, 848-853。

**【 0 2 0 3 】**

特定の実施形態において、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物を含む経口徐放性剤形の経口投与は、患者の血液または血漿中のGABAアナログ (ガバペンチンやプレガバリンなど) の治療有効濃度を、該剤形の投与後少なくとも約4時間、ある実施形態では少なくとも約8時間、ある実施形態では少なくとも約12時間、そしてまた、ある実施形態では少なくとも約24時間、にわたって与えることができる。

**【 0 2 0 4 】**

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグまたはその医薬組成物は、治療有効量で、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の治療が必要な患者に投与される。治療有効量とは、患者の片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の症状の頻度または重症度に検出可能な変化をもたらすGABAアナログプロドラッグの総量をさす。治療有効量は、薬理的に活性でありかつ治療上有効である濃度のGABAアナログプロドラッグをもたらすことができる。

#### 【0205】

##### 併用療法

特定の実施形態において、少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグ、または前記プロドラッグのいずれかを含む医薬組成物は、異なる式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグを含めた少なくとも1種の他の治療薬と共に、併用療法で使用することができる。式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグ、または前記プロドラッグのいずれかを含む医薬組成物と、追加の治療薬は、相加的に作用するか、またある実施形態では相乗的に作用することができ、結果的に、これらの治療薬の組合せは、例えば、より効果的で、より安全であり、かつ/またはより少ないもしくはより軽い副作用をもたらす。特定の実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグ、または前記プロドラッグのいずれかを含む医薬組成物は、別の治療薬の投与と同時に投与することができる。特定の実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグ、または前記プロドラッグのいずれかを含む医薬組成物は、別の治療薬の投与前または投与後に投与することができ、したがって重複するスケジュールのレジメンをもち得る。追加の治療薬は、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに有効であってもよく、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するために式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグを投与することに伴う副作用を軽減するのに有効であってもよく、あるいは片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患以外の疾患、障害、または症状を治療するのに有効であってもよい。式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物が片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するための追加の治療薬と一緒に投与される特定の実施形態では、活性薬剤のそれぞれを、単独で用いるときより低用量で用いることができる。

#### 【0206】

本開示により提供される方法は、本開示により提供される1種以上の化合物または医薬組成物と、1種以上の他の治療薬との投与を含むが、こうした組合せ投与は本開示により提供される1種以上の化合物の治療効力を阻害しないこと、および/または有害な組合せ効果を生じないことを前提条件とする。

#### 【0207】

特定の実施形態において、本開示により提供される組成物は、別の治療薬の投与と同時に投与されるが、その際、別の治療薬は同じ医薬組成物または剤形の一部であってもよいし、あるいは本開示により提供される化合物を含む組成物とは異なる組成物または剤形に含まれていてもよい。特定の実施形態では、本開示により提供される化合物は追加の治療薬の投与前または投与後に投与される。併用療法の特定の実施形態では、その併用療法は、例えば特定の薬物に関連した有害な副作用を最小限に抑えるため、本開示により提供される組成物の投与と、追加の治療薬を含む組成物の投与とを交互に行うことを含む。本開

10

20

30

40

50

示により提供される化合物が有害な副作用（毒性を含むが、これに限らない）を起こす可能性がある別の治療薬と同時に投与される場合には、その治療薬を、有害な副作用が現れる閾値より低い用量で投与することが有利である。

【0208】

本開示により提供される化合物と第2の治療薬の重量比はさまざまであり、各薬剤の有効用量によって決まる。各化合物の治療上有効な用量が用いられるだろう。こうして、例えば、本開示により提供される化合物が別の治療薬と組み合わせられる場合、本開示により提供される化合物と第2の治療薬の重量比は約1000：1～約1：1000、特定の実施形態では約200：1～約1：200とすることができる。

【0209】

本開示により提供される化合物と第2の治療薬との組合せは上記の範囲に含まれるものでもよいが、それぞれの場合に、各活性化合物の有効用量を用いることができる。そのような組合せにおいて、本開示により提供される化合物と第2の治療薬は別々にまたは一緒に投与してよい。さらに、ある治療薬の投与が別の治療薬の投与前、投与と同時に、または投与後であってもよい。したがって、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物は単独で用いても、他の治療薬と組み合わせ用いてもよく、そうした他の治療薬は、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患を治療するのに有用であることが知られているもの、または本開示により提供される化合物の効力、安全性、利便性を高めるか、該化合物の望ましくない副作用もしくは毒性を軽減するレセプターまたは酵素に影響を及ぼすものでありうる。式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物と他の治療薬は、併用療法 (concomitant therapy) で、または固定組合せ剤 (fixed combination) として共投与することができる。追加の治療薬は、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物、または前記化合物のいずれかを含む医薬組成物を投与するために用いた経路と同じ経路で投与しても、異なる経路で投与してもよい。

【0210】

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、片頭痛の治療のために、片頭痛（または、ある実施形態では片頭痛と関連した疾患、障害、または症状）の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または治療薬と併用して、患者に投与することができる。片頭痛の薬物療法は片頭痛の重症度および頻度に合わせる事が可能である。たまに起きる発作には急性治療が指示されるが、発作が月に2回以上起きるか、発作が患者の日常生活に多大な影響を及ぼす場合は、継続的な予防療法が指示される。

【0211】

片頭痛の治療に有用な薬物は、片頭痛が起きるのを防止したり、始まりつつある片頭痛を中止させたり、片頭痛エピソード中の疼痛を緩和することができる。

【0212】

予防的な片頭痛治療は、片頭痛の頻度を少なくするものであり、以下が含まれる：非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)、アドレナリン 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗痙攣薬、NMDAレセプター拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシンレセプター遮断薬 (ARB)、ロイコトリエン拮抗薬、ドパミン作動薬、選択的5HT-1D作動薬、選択的5HT-1F作動薬、AMPA/KA拮抗薬、CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) 拮抗薬、NOS (一酸化窒素合成酵素) 阻害薬、皮質拡張性抑制の遮断薬、および他の療法。片頭痛の予防に有用なNSAIDの例としては、アスピリン、イブuproフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、メフェナム酸、およびナプロキセンが挙げられる。片頭痛の予防に有用なアドレナリン 遮断薬の例としては、アセプトロール、アテノロール、イミロール、メトプロロール、ナドロール、ピンドロール、プロプラノロール、およびチモロールが挙げられる。片頭痛の予防に有用なカルシウムチャネル遮断薬の例としては、アムロジピン、ジルチアゼム、ドタリジン、フェロジピン、フルナリジン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン

10

20

30

40

50

、ニソルジピン、およびベラパミルが挙げられる。片頭痛の予防に有用な三環系抗うつ薬の例としては、アミトリプチリン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、ノルトリプチリン、およびプロトリプチリンが挙げられる。片頭痛の予防に有用な選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)の例としては、フルオキセチン、メチセルジド、ネファゾドン、パロキセチン、セルトラリン、およびベンラファキシンが挙げられる。片頭痛の予防に有用な他の抗うつ薬の例としては、ブプロピオン、ネファゾドン、ノルエピネフリン、およびトラゾドンが挙げられる。

#### 【0213】

片頭痛の予防に有用な抗痙攣薬(抗てんかん薬)の例としては、ジバルブロックスナトリウム、フェルバメート、ガバペンチン、ラモトリジン、レベチラセタム、オキシカルバゼピン、チアガピン、トピラメート、バルプロ酸塩、およびゾニサミドが挙げられる。片頭痛の予防に有用なNMDAレセプター拮抗薬の例としては、デキストロメトルファン、マグネシウム、およびケタミンが挙げられる。片頭痛の予防に有用なアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の例としては、リシノプリルが挙げられる。片頭痛の予防に有用なアンジオテンシンレセプター遮断薬(ARB)の例としては、カンデサルタンが挙げられる。片頭痛の予防に有用なロイコトリエン拮抗薬の例としては、ジロイトン(zileuton)、ザフィルルカスト(zafirlukast)、モンテルカスト、およびブランルカストが挙げられる。片頭痛の予防に有用なドパミン作動薬の例としては、 $\alpha$ -ジヒドロエルゴクリプチンが挙げられる。片頭痛の予防に有用な他の療法の例としては、ボツリヌス毒素、マグネシウム、ホルモン療法、リボフラビン、メチルエルゴノピン、シプロヘプタジン、およびフェネルジン、ならびに補完療法、例えば、カウンセリング/心理療法、リラクゼーション・トレーニング、漸進的筋弛緩、イメージ誘導法、横隔膜呼吸、バイオフィードバック、鍼灸、および理学マッサージ療法が挙げられる。

#### 【0214】

片頭痛が始まった後の頭痛と関連症状を取り除くか、またはその重症度を軽減することを目的とした急性治療には、以下が含まれる：セロトニンレセプター作動薬、例えばトリプタン類(5-ヒドロキシトリプトファン(5-HT)作動薬)、例えばアルモトリプタン、エレトリプタン、フロパトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、およびゾルミトリプタン；エルゴタミン系化合物、例えばジヒドロエルゴタミン、およびエルゴタミン；制吐薬、例えばメトクロプラミド、およびプロクロルペラジン；ならびに鎮痛効果をもたらす化合物。

#### 【0215】

いったん始まった片頭痛を治療するために用いられる薬物の他の例には、以下が含まれる：アセトアミノフェン-アスピリン、カフェイン、シプロヘプタジン、メチセルジド、バルプロ酸、NSAID、例えばジクロフェナク、フルルピプロフェン、ケタプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸塩、およびナプロキセンナトリウム、オピオイド類、例えばコデイン、メペリジン、およびオキシコドン、ならびにグルココルチコイド類、例えばデキサメタゾン、プレドニゾン、およびメチルプレドニゾン。

#### 【0216】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグはまた、片頭痛と関連した症状、例えば悪心や嘔吐、およびうつ病を治療するのに有用な薬物と一緒に投与することもできる。嘔吐を治療または予防するための有用な治療薬の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：5-HT<sub>3</sub>レセプター拮抗薬、例えばオンダンセトロン、ドラセトロン、グラニセトロン、およびトロピセトロン；ドパミンレセプター拮抗薬、例えばプロクロルペラジン、チエチルペラジン、クロルプロマジン、メトクロプラミド、およびドンペリドン；グルココルチコイド類、例えばデキサメタゾン；ならびにベンゾジアゼピン類、例えばロラゼパム、およびアルプラゾラム。うつ病を治療または予防するための有用な治療薬の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキ

10

20

30

40

50

セピン、イミプラミン、マプロチリン、ネファザドン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トラゾドン、トリミプラミン、およびベンラファキシン；選択的セロトニン再取り込み阻害薬、例えばフルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリン；モノアミンオキシダーゼ阻害薬、例えばイソカルボキサジド、パーギリン(pargyline)、フェニジン、およびトラニルシプロミン；ならびに精神刺激薬、例えばデキストロアンフェタミン、およびメチルフェニデート。

【0217】

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、線維筋痛症の治療のために、線維筋痛症（または、ある実施形態では線維筋痛症と関連した疾患、障害、または症状）の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または別の治療薬と併用して、患者に投与することができる。線維筋痛症の薬物療法は線維筋痛症エピソードの重症度および頻度に合わせる事が可能である。たまに起きるエピソードには急性治療が指示されるが、線維筋痛症エピソードが月に2回以上起きるか、発作が患者の日常生活に多大な影響を及ぼす場合は、継続的な慢性療法が適切である。

10

【0218】

エピソードの頻度を少なくする線維筋痛症の治療には以下が含まれる：非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)、アドレナリン遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗痙攣薬、NMDAレセプター拮抗薬、ドパミン作動薬、選択的5-HT<sub>3</sub>レセプター拮抗薬、オピオイド、筋弛緩薬、鎮静・催眠薬、および他の療法。線維筋痛症の治療に有用なNSAIDの例としては、アスピリン、イブプロフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、メフェナム酸、およびナプロキセンが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用なアドレナリン遮断薬の例としては、アセプトロール、アテノロール、イミロール、メトプロロール、ナドロール、ピンドロール、プロプラノロール、およびチモロールが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用なカルシウムチャンネル遮断薬の例としては、アムロジピン、ジルチアゼム、ドタリジン、フェロジピン、フルナリジン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、およびベラパミルが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用な三環系抗うつ薬の例としては、アミトリプチリン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、ノルトリプチリン、シクロベンザプリン、およびプロトリプチリンが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用な選択的セロトニン再取り込み阻害薬の例としては、フルオキセチン、メチセルジド、ネファゾドン、パロキセチン、セルトラリン、シタロプラム、およびベンラファキシンが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用な他の抗うつ薬の例としては、プロピオン、ネファゾドン、ノルエピネフリン、ベンラファキシン、デュロキセチン、およびトラゾドンが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用な抗痙攣薬（抗てんかん薬）の例としては、ジバルブロックスナトリウム、フェルバメート、ガバペンチン、ラモトリジン、レベチラセタム、オキシカルバゼピン、チアガピン、トピラメート、バルプロ酸塩、およびゾニサミドが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用なNMDAレセプター拮抗薬の例としては、デキストロメトルファン、マグネシウム、およびケタミンが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用なドパミン作動薬の例としては、-ジヒドロエルゴクリプチンが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用なオピオイドの例としては、トラマドール、オキシコドン、およびメタドンが挙げられる。線維筋痛症の治療に有用な筋弛緩薬の例はシクロベンザプリンである。線維筋痛症の治療に有用な療法の例としては、運動、インターフェロン、成長ホルモン、ホルモン療法、動物脂肪が少なく繊維分の多い食事、ならびに補完療法、例えば、カウンセリング/心理療法、リラクゼーション・トレーニング、漸進的筋弛緩、イメージ誘導法、横隔膜呼吸、バイオフィードバック、鍼灸、および理学マッサージ療法が挙げられる。

20

30

40

【0219】

筋肉/骨格の痛みと関連症状を取り除くか、またはその重症度を軽減することを目的とした線維筋痛症の急性治療には、以下が含まれる：セロトニンレセプター作動薬、例えばトリプタン類(5-ヒドロキシトリプトファン(5-HT)作動薬)、例えばアルモトリプタン、エ

50

レトリブタン、フロバトリブタン、ナラトリブタン、リザトリブタン、スマトリブタン、およびゾルミトリブタン；エルゴタミン系化合物、例えばジヒドロエルゴタミン、およびエルゴタミン；制吐薬、例えばメトクロプラミド、およびプロクロルペラジン；ならびに鎮痛効果をもたらす化合物。

【0220】

線維筋痛症の治療に有用な薬物の他の例には、以下が含まれる：アセトアミノフェン-アスピリン、カフェイン、シプロヘプタジン、メチセルジド、バルプロ酸、NSAID、例えばジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケタプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸塩、およびナプロキセンナトリウム、オピオイド類、例えばコデイン、メペリジン、およびオキシコドン、ならびにグルココルチコイド類、例えばデキサメタゾン、プレドニゾン、およびメチルプレドニゾン。

10

【0221】

本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグはまた、線維筋痛症と関連した症状、例えば片頭痛、およびうつ病を治療するのに有用な薬物と一緒に投与することもできる。片頭痛の治療に有用な治療薬の例には、以下が含まれる：遮断薬、例えばアテノロール、メトプロロール、プロラノロール、チモロール、およびナドロール；NSAID、例えばフェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、およびナプロキセン；カルシウムチャンネル遮断薬、例えばベラパミル、ジルチアゼム、ニカルジピン、ニフェジピン、およびニモジピン；抗てんかん薬、例えばガバペンチン、ジバルブロックスナトリウム、およびトピラメート；三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、ドキセピン、イミプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、およびデシプラミン；セロトニン再取込み阻害薬、例えばフルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、ネファゾドン、およびベンラファジン。うつ病の治療に有用な治療薬の例には、以下が含まれる：三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ネファザドン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トラゾドン、トリミプラミン、およびベンラファキシン；選択的セロトニン再取込み阻害薬、例えばフルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリン；モノアミンオキシダーゼ阻害薬、例えばイソカルボキサジド、パーギリン(paralyline)、フェニジン、およびトラニルシプロミン；ならびに精神刺激薬、例えばデキストロアンフェタミン、およびメチルフェニデート。

20

30

【0222】

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療のために、ALS(または、ある実施形態ではALSと関連した疾患、障害、または症状)の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または別の治療薬と併用して、患者に投与することができる。ALSの治療に有用な治療薬の例としては、パクロフェン、神経栄養因子、リルゾール、チザニジン、ベンゾジアゼピン類、例えばクロナゼピン、およびダントロレンが挙げられる。

【0223】

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、過敏性腸症候群(IBS)の治療のために、IBS(または、ある実施形態ではIBSと関連した疾患、障害、または症状)の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または別の治療薬と併用して、患者に投与することができる。

40

【0224】

IBSの治療に有用な治療薬の例には、以下が含まれる：ムスカリン受容体拮抗薬、例えばピレンザピン、メトクトラミン、イプラトロピウム、チオトロピウム、スコポラミン、メトスコポラミン、ホマトロピン、臭化メチルホマトロピン、およびメタンテリン；5-HT<sub>4</sub>作動薬、例えばテガセロッド、プルカロプリド；5-HT<sub>4</sub>拮抗薬、例えばアロセトロン；5-HT<sub>3</sub>拮抗薬、例えばシランセトロン；5-HT<sub>4</sub>作動薬/5-HT<sub>3</sub>拮抗薬、例えばレンザプリド；オピオイド作動薬、例えばフェドトジンおよびアシマドリン；CRF-1拮抗薬；塩素イオンチャンネル活性化剤、例えばルビプロストン；ベンゾジアゼピン類、例えばデクストフィソ

50

パム(dextofisopam); ニューロキニンモジュレーター、例えばタルネタント(talnetant); 抗生物質およびプロバイオティクス;  $\alpha$ -2-アドレナリン作動薬; コレシストキニン受容体拮抗薬、例えばロキシグルミド、デクスロキシグルミド(dexloxiglumide); 抗痙攣薬、例えばヒヨスチアミン、およびジシクロミン; 止瀉薬、例えばロペラミドおよびジフェノキシレート; 繊維サプリメント、例えばサイリウム(psyllium)、メチルセルロース、およびポリカルボフィルカルシウム; 三環系抗うつ薬、例えばノルトリプチリン、デシパミン、アミトリプチリン、およびイミプラミン; SSRIs; 抗うつ薬、例えばフルオキセチン、パロキセチン、ブプロピオン、およびベンラファキシン。

#### 【0225】

IBSの治療には心理療法を加えることができる。さらに、IBSの治療に患者の食生活の変更を含めてもよい。例えば、IBS患者は豆類、キャベツ、ソルビトール、およびフルクトースを避けることが推奨される。一部のIBS患者には低脂肪高繊維食も役に立つ可能性がある。また、規則的な身体活動も胃腸管の適切な機能を維持するのに役立つかもしれない。

10

#### 【0226】

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、社会恐怖症の治療のために、社会恐怖症(または、ある実施形態では社会恐怖症と関連した疾患、障害、または症状)の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または別の治療薬と併用して、患者に投与することができる。

#### 【0227】

社会恐怖症の治療に有用な治療薬の例としてはセルトラリンがある。

20

#### 【0228】

社会恐怖症と関連した疾患、障害、または症状(例えば、他の不安障害、例えばパニック発作、広場恐怖症、パニック障害、特定恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、一般的な医学的状态による不安障害、物資誘発性不安障害)を治療するのに有用な治療薬としては、以下が含まれる: 抗うつ薬、ノルエピネフリン再取込み阻害薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)、モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)、モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害薬(RIMA)、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬(SNRI)、コルチコトロピン放出因子(CRF)拮抗薬、 $\alpha$ -アドレノレセプター拮抗薬、および非定型性抗うつ薬。有用なノルエピネフリン再取込み阻害薬の例には、三級アミン三環系および二級アミン三環系が含まれる。有用な三級アミン三環系の例としては、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、およびトリミプラミンが挙げられる。有用な二級アミン三環系の例としては、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、およびプロトリプチリンが挙げられる。有用な選択的セロトニン再取込み阻害薬の例としては、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、ベンラファキシン、ミルタザピン、ネファゾドン、およびセルトラリンが挙げられる。有用なモノアミンオキシダーゼ阻害薬の例としては、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミン、およびセレギリンが挙げられる。有用なモノアミンオキシダーゼの可逆的阻害薬の例としては、モクロベミド(moclobemide)が挙げられる。有用なセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬の例としては、ベンラファキシン(venlafaxine)が挙げられる。有用な非定型性抗うつ薬の例としては、ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドン、およびピロキサジンが挙げられる。抗不安薬には、ベンゾジアゼピンおよび5-HT<sub>1A</sub>作動薬または拮抗薬、例えば5-HT<sub>1A</sub>部分作動薬、ならびにコルチコトロピン放出因子(CRF)拮抗薬が含まれる。有用なベンゾジアゼピンの例としては、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム(clonazepam)、クロラゼブ酸塩、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、プロチゾラム、クロバザム、デモキサパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム、およびブラゼパムが挙げられる。有用な5-HT<sub>1A</sub>レセプター作動薬または拮抗薬の例としては、ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロン、チオスピロン、ゾルピコン、ゾルピデム、ザレピオン、

30

40

50

およびイブサピロンが挙げられる。社会恐怖症とその関連疾患、障害および症状の治療に有用な他の治療薬には、トランクライザー、例えばバルピツール酸塩、例えばアモバルピタル、アプロバルピタル、ブタバルピタル、ブタルピタル(butalbital)、メフォバルピタル、メトヘキシタル、ペントバルピタル、フェノバルピタル、セコバルピタル、およびチオペンタル；ならびにプロバンジオールカルバメート、例えばメプロバメートおよびチバメート(tybamate)が含まれる。

#### 【0229】

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、パーキンソン病の治療のために、パーキンソン病（または、ある実施形態ではパーキンソン病と関連した疾患、障害、または症状）の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または別の治療薬と併用して、患者に投与することができる。パーキンソン病の治療に有用な治療薬には、以下が含まれる：ドパミン前駆物質、例えばレボドパ(levodopa)；ドパミン作動薬、例えばプロモクリプチン、ペルゴリド、プラミベキソール、およびロピニロール；MAO-B阻害薬、例えばセレギリン；抗コリン薬、例えばベンズトロピン、トリヘキシフェニジル；三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、アモキサピン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アマンタジン、およびトリミプラミン；一部の抗ヒスタミン薬、例えばジフェンヒドラミン；抗ウイルス薬、例えばアマンタジン；ならびに 遮断薬、例えばプロプラノロール。

#### 【0230】

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、咳の治療のために、咳（または、ある実施形態では咳と関連した疾患、障害、または症状）の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または別の治療薬と併用して、患者に投与することができる。咳の治療に有用な薬物の例としては、以下が挙げられる：アセトアミノフェン、ベンゾナテート(benzonatate)、カルベタペンタン(carbetapentane)、カルビノキサミン、クロルフェニラミン、コデイン、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、グアヤコールスルホン酸塩、グアイフェネシン、ホマトロピン、臭化メチルホマトロピン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、モグステイン(moguisteine)、ヨウ化カリウム、プロメタジン、およびブソイドエフェドリン。他の鎮咳薬療法には、ノシセプチン/オルファニン、タキキニン、transient receptor potential

パニロイド受容体-1(TRPV-1)拮抗薬、カリウムチャネル開口薬、利尿薬、およびメチルキサンチンが含まれる、

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、喘息の治療のために、喘息（または、ある実施形態では喘息と関連した疾患、障害、または症状）の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または別の治療薬と併用して、患者に投与することができる。喘息の治療に有用な薬物の例としては、以下が挙げられる：アルブテロール、アミノフィリン、ベクロメタゾン、ビトルテロール、ブデソニド、クロモリン、エフェドリン、エピネフリン、フルニソリド、フルチカゾン、ホルモテロール、ヒドロコルチゾン、イソプロテレノール、レバルブテロール、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ピルブテロール、メタプロテレノール、ラセエピネフリン(racpinephrine)、オマリズマブ(omalizumab)、オキシトリフィリン、モメタゾン、モンテルカスト、ネドクロミル、オキシトリフィリン、ピルブテロール、サルメテロール、テルブタリン、テオフィリン、トリアムシナロン(triamcinolone)、ザフィルルカスト(zafirlukast)、およびジロートン(zileuton)。

#### 【0231】

特定の実施形態において、本開示により提供されるGABAアナログプロドラッグおよびその医薬組成物は、慢性閉塞性肺疾患の治療のために、慢性閉塞性肺疾患（または、ある実施形態では慢性閉塞性肺疾患と関連した疾患、障害、または症状）の治療に有効であると知られているまたは考えられる療法または別の治療薬と併用して、患者に投与することができる。慢性閉塞性肺疾患の治療に有用な薬物の例としては、以下が挙げられる：アルブ

10

20

30

40

50

テロール、アルホルモテロール(arformoterol)、アジスロマイシン(azithromycin)、ピトルテロール、エピネフリン、フルチカゾン、ホルモテロール、イプラトロピウム、イソプロテレノール、レバブテロール、メタプロテレノール、ピルブテロール、ラセエピネフリン(racemepinephrine)、サルメテロール、およびチオトロピウム。慢性閉塞性肺疾患の治療に有用な薬物としては、以下が挙げられる：気管支拡張薬、例えば 2アゴニスト、例えばサルブタモール、バンブテロール、クレンプテロール、フェノテロール、およびホルモテロール；M3抗ムスカリン薬、例えばイプラトロピウム；ロイコトリエン拮抗薬、例えばモンテルカスト、プラナルカスト(pranlukast)、およびザフィルルカスト(zafirlukast)；クロモン類、例えばクロモグリク酸塩およびネドクロミル；キサンチン類、例えばテオフィリン；コルチコステロイド、例えばベクロメタゾン、モメタゾン、およびフルチカゾン；ならびにTNF拮抗薬、例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、およびエタネルセプト。慢性閉塞性肺疾患のその他の治療には、酸素療法および肺リハビリテーションが含まれる。

### 【 0 2 3 2 】

#### 実施例

以下の実施例を参考にすることで本発明をさらに明確に説明するが、これらの実施例は、式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)のGABAアナログプロドラッグの合成、少なくとも1種のGABAアナログプロドラッグを含む徐放性剤形の製造、ならびに少なくとも1種の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)のGABAアナログプロドラッグを投与することを含む、片頭痛、線維筋痛症、筋萎縮性側索硬化症、過敏性腸症候群、社会恐怖症、パーキンソン病、喘息、咳、または慢性閉塞性肺疾患の治療方法を記載している。本発明の範囲から逸脱することなく、材料と方法の両方に対して多くの修飾が可能であることは、当業者に明らかだろう。実施例8~13は机上のことである。

### 【 0 2 3 3 】

以下の実施例において、下記の略語は下記の意味を有する。略語が定義されていない場合は、一般的に受け入れられた意味を当てはめる。

#### 【表 1】

cm	=	センチメートル
g	=	グラム
h	=	時間
J	=	ジュール
kp	=	キロパスカル
kg	=	キログラム
kV	=	キロボルト
L	=	リットル
LC/MS	=	液体クロマトグラフィー/質量 スペクトロスコピー
mA	=	ミリアンペア
mg	=	ミリグラム
min	=	分
mol	=	モル
mL	=	ミリリットル
mm	=	ミリメートル
μg	=	マイクログラム
μL	=	マイクロリットル
μM	=	マイクロモル
v/v	=	体積対体積

#### 【実施例 1】

## 【0234】

トリメチルシリルエステル中間体経由の1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸

工程A: 1-{{( -クロロエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸  
ジクロロメタン(1.6L)を含む5リットルの三口丸底フラスコにガバペンチン(120.4g, 0.704mol)を加え、続いてトリエチルアミン(294mL, 2.11mol)を加えた。反応温度を15 以下に保ちながらクロロトリメチルシラン(178mL, 1.40mol)を徐々に加えて、得られた懸濁液を30分間攪拌した。次に、クロロギ酸1-クロロエチル(100g, 0.704mol)を、温度を15 以下に保ちながら、少しずつ加えた。添加が完了した後、追加のトリエチルアミン(88mL, 0.63mol)を加え、その結果生じた懸濁液を室温で30分間攪拌した。得られたシリルエステルを酸性の後処理によって対応する酸に変換したが、この変換は、反応混合物を水(2×1L)で洗い、続いて1N HCl (2×2L)、その後食塩水(2×500mL)で洗うことにより行った。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した後に粗生成物(190g)が橙色のオイルとして得られたが、これはそれ以上精製せずに工程Bで使用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 40 0 MHz): 1.41 - 1.57 (m, 10H), 1.78 (d, 3H), 2.33 (s, 2H), 3.27 (d, 2H), 5.42 (br. s, 1H), 6.55 (q, 1H)。

10

## 【0235】

## 工程B: 1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸 (3)

3リットルの三口丸底フラスコにイソ酪酸(254g, 2.9mol)、続いてトリエチルアミン(39 5mL, 2.84mol)を加えた。この反応混合物を室温へと冷却し、上記の反応工程からの粗製の酸(190g, 0.69mol)をジクロロメタン(80mL)に溶解した溶液を、温度を30 以下に保ちながら、制御された方法で添加した。その結果生じた淡黄色の溶液を一晩攪拌した。次に、反応混合物を1容のジクロロメタンで希釈し、水(6×500mL)、炭酸水素カリウム水溶液(3×500mL)、および食塩水(2×500mL)で洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから溶媒を真空下で除去すると、粗生成物が暗赤色のオイル(87g)として得られた。この生成物の一部(35g)を800gのBiotage<sup>TM</sup>順相シリカゲルフラッシュカラムにローディングし、40% ジエチルエーテル-ヘキサン(6L)を用いて溶出した。溶媒を真空下で除去すると生成物が無色のオイル(13.5g)として得られた。粗生成物の別の35g部分を用いてこれを繰り返したところ、さらに13.5gの1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸が得られた。生成物のサンプル(25g)を70 でヘプタン(325mL)に溶解し、続いて室温までゆっくり冷やすことにより再結晶を行った。濾過して白色結晶質の生成物(23g)を単離した。融点: 63~64 。

20

30

## 【実施例2】

## 【0236】

アリルエステル中間体経由の1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸

## 工程A: 1-アミノメチル-1-シクロヘキサン酢酸アリル塩酸塩

磁気攪拌棒と500mL圧力平衡用滴下ロートを備えた乾燥3L三口丸底フラスコに窒素ガスを流し込んだ。このフラスコにガバペンチン(171g, 1.0mol)およびアリルアルコール(1L, 852g, 14.6mol)を投入し、全混合物を氷水浴中で0 に冷却した。この攪拌溶液に塩化チオニル(225mL, 360g, 3.0mol)を1時間かけて滴下しながら加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、その後エチルエーテル(2L)で希釈してから、攪拌しながら0 に冷却した。数分後、白色結晶が生成し、これを濾過により回収した。粗生成物をエタノールとエチルエーテルの1/3(v/v)混合溶媒(2L)から再結晶すると、生成物が白色固体として得られた(220g, 収率88%)。融点: 138~142 。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 1.36-1.54 (m, 10H), 2.57 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 5.22 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.90-6.00 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 212.0 (M+Cl)<sup>+</sup>。

40

## 【0237】

50

工程B: 1-{{( -クロロエトキシ)カルボニル}アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸アリル

ジクロロメタン(1L)に上記の塩酸塩(220g, 0.89mol)を溶解した溶液に、クロロギ酸1-クロロエチル(101.7mL, 132.3g, 0.92mol)を徐々に加えた。この反応混合物を0℃に冷やし、4-メチルモルホリン(205mL, 188.9g, 1.87mol)を1時間かけて少しずつ加えたが、その間温度を10℃より低く保った。生じた濁った溶液を室温で1時間攪拌した。エタノール(150mL)を加えて、反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、反応混合物をエーテル(2.5L)で希釈し、水(1L)および食塩水(1L)で洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮すると、表題化合物が淡黄色の粘性液体として得られた(282g, 収率100%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.35-1.58 (m, 10H), 1.78 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.32 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 10.4, 1 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.52 (br, 1H, NH), 5.90-5.94 (m, 1H), 6.54 (q, J = 5.6 Hz, 1H)。

10

【0238】

工程C: 1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル}アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸アリル

イソ酪酸(432mL, 391.5g, 4.4mol)と4-メチルモルホリン(488mL, 449g, 4.4mol)の混合物に、上記の工程からのクロロカルバメート(282g, 0.88mol)をイソ酪酸(432mL, 391.5g, 4.4mol)に溶解した溶液を添加した。この添加は0℃で30分間にわたり行った。生じた濁った溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物をエーテル(2.5L)で希釈し、水(3×500mL)、続いて10%炭酸水素カリウム水溶液(6×500mL)、その後食塩水(500mL)を用いて洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮すると、表題化合物が粘性液体として得られた(328g, 収率100%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.35-1.58 (m, 10H), 2.31 (s, 2H), 2.51 (m, 1H), 3.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.24 (dd, J = 10, 1 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 17, 1.2 Hz, 1H), 5.35 (br, 1H), 5.84-5.94 (m, 1H), 6.78 (q, J = 5.6 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 392.24 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0239】

工程D: 1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル}-アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸アリルの脱保護

30

エタノール(500mL)中のギ酸アンモニウム(112g, 1.7mol)の攪拌した懸濁液に、上記のアリルエステル(328g, 0.88mol)を10% Pd/C (15g)と一緒に窒素雰囲気下に加えた。6時間後、触媒を濾過により除いて反応混合物の後処理を行った。触媒をエタノール(2×250mL)で洗い、濾液を合わせて蒸発させた。粗生成物をエーテル(2L)に溶解し、有機相を2N HCl (2×2L)で洗ってアンモニウム塩を酸の形態に変換し、続いて水(1L)と食塩水(1L)を用いて洗った。エーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮すると、粘性液体として粗生成物が得られた(240g, 収率82%)。

【0240】

工程E: 1-{{( -イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル}-アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸の結晶化

40

3Lの丸底フラスコに加熱用の油浴、窒素入口アダプター、内部温度計、オーバーヘッド攪拌機、および還流冷却器を取り付けた。このフラスコに窒素を流し込み、酢酸エチル/ヘプタンの1/10(v/v)混合溶媒(1.2L)および上記反応からの粗生成物(240g)を投入した。生成物が溶解するまでフラスコを加熱し、その後下記の表に従って冷却した。

【表 2】

時間 (分)	内部温度 (°C)	外観	注釈
0	18	溶媒中に固体	油浴の加熱を開始する
10	48	混濁	生成物が徐々に溶解する
20	58	澄んだ溶液	油浴を止める
25	60	澄んだ溶液	最高温度に達する
45	43	混濁	化合物が結晶化する
60	36	乳白色の溶液	純粋な標準物質を播種する
90	24	溶液中に固体	—

## 【0241】

その後フラスコを4 に冷却して一晩攪拌した（冷却すると収率が上がる）。生成物を濾過し、ヘプタン(2×100mL)で洗ってから減圧下(25mmHg (0.033気圧))に30 で18時間乾燥させて、1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸(185g)を白色結晶質固体として得た。

## 【実施例 3】

## 【0242】

結晶質1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸の粉末X線回折解析

CuK 線を用いるBruker D8 Discover 粉末X線回折装置を使って、上記の実施例1および2に従って製造した1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸の結晶サンプルの粉末X線回折図(XRPD)を得た。この装置には平行ビーム光学系と2次元HI-STARエリア検出器を取り付けた。管電圧およびアンペア数をそれぞれ40kVと40mAに設定した。平行X線ビームを直径約0.5mmのスポットサイズに減じた。エリア検出器はゴニオメーターの中心から15cmのところのところに配置し、角度分解能を約0.033°/ピクセルとする。この検出器は1フレーム内で2 にして35°の範囲をカバーした。X線ビームと水平サンプルプレートとの角度を4°に設定し、また、エリア検出器の中心を18°の角度に設定した。この幾何配置は1フレーム内で4.5°~39.5°の2 の測定を可能にした。典型的な平均化時間は集められた各XRPDパターンについて3分であった。XRPD装置のキャリブレーションをするためにコランダム試料(NIST 1976)を使用した。両試料は同等の回折パターンを与えた。

## 【実施例 4】

## 【0243】

結晶質1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸の融点および示差走査熱量測定解析

上記の実施例1および2に従って製造した1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸の結晶サンプルの融点は、Electrothermal 9200融点測定装置を用いて測定したところ、63~64 であると決定された。

## 【0244】

上記の実施例1および2に従って製造した1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸の結晶サンプルの示差走査熱量測定(DSC)解析は、Perkin Elmerシリーズ7装置を用いて、5 /分の走査速度で25 から250 まで走査することにより測定した。サンプルのテスト部分をアルミニウムパンに入れ、キャップをクリンプしてキャップとパンの間の目に見える継ぎ目をなくした。ブランクとして空のパンを同様の方法で用意した。これらのパンを示差走査熱量測定装置に配置した。適切な温

10

20

30

40

50

度勾配（初期温度での平衡化、等温線、昇温速度、最終温度）を用いてサンプルを解析した。DSC解析は、58.3 の開始温度および72.39J/gの Hを有する吸熱転移を示した。63～64 の吸熱ピークで、サンプルが目に見えて融解した。

【実施例 5】

【0245】

1-[[1-イソブタノイルオキシエトキシ]カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸(3)

水(40mL)にガバペンチン(6.8g, 0.04mol)を溶解した溶液に、アセトニトリル(40mL)に[(1-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニルオキシ]スクシンイミド(10g, 0.036mol)を溶解した溶液を30分間にわたり添加した。この反応を周囲温度で3時間攪拌した。反応混合物をメチルt-ブチルエーテル(200mL)で希釈し、水(2×100mL)と食塩水(50mL)で洗浄した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過してから真空濃縮すると、表題化合物が白色固体として得られた(12g、定量的)。

10

【0246】

表題化合物を結晶化するために以下の手順を用いた。固体の化合物(12g)をメチルシクロヘキサン：メチルt-ブチルエーテル10：1(60mL)に懸濁させた。この懸濁液を30分かけて50℃まで徐々に加温した。その後、澄んだ溶液を室温へと冷却させた。濁った混合物に結晶形態の表題化合物5mgを種結晶として加えた。この混合物を2時間で0～4℃へとさらに冷却した。固体の生成物を濾過し、メチルシクロヘキサン(2×10mL)で洗って表題化合物(3)を白色結晶質固体として得た(10g, 収率83%)。結晶質の固体は、開放毛细管融点測定法で測定して、融点が約64～66℃であった。

20

【実施例 6】

【0247】

1-[[1-イソブタノイルオキシエトキシ]カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸(3)の徐放性経口剤形の製造

ガバペンチンのプロドラッグである1-[[1-イソブタノイルオキシエトキシ]カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸(化合物(3))を含む徐放性経口剤形は、Cundyによる米国出願公開番号2006/0141034(本明細書にその全体を参考として組み込まれる)に開示された方法に従って製造した。化合物(3)を含む経口徐放性錠剤を製造したが、この錠剤は表1に示した成分を含んでいた。

30

## 【表3】

表1：経口徐放性錠剤の成分

成分	メーカー	量/錠剤 (mg/錠剤)	組成 (wt%)	成分 カテゴリー
化合物 (3)	XenoPort (Santa Clara, CA)	600.00	45.80	プロドラッグ
リン酸水素カル シウム, USP	Rhodia (Chicago, IL)	518.26	39.56	希釈剤
ベヘン酸 グリセリル, NF	Gattefosse (Saint Pirest, Cedex, フランス)	60.05	4.58	滑沢剤/放出 制御剤
タルク, USP	Barrett Minerals (Mount Vernon, IN)	80.02	6.11	粘着防止剤
コロイド二酸化 ケイ素, NF	Cabot (Tuscola, IL)	5.43	0.41	滑剤 (Glidant)
ラウリル硫酸 ナトリウム, NF	Fisher (Fairlawn, NJ)	24.00	1.84	界面活性剤
ステアリン酸 マグネシウム, NF	Mallinckrodt (Phillipsburg, NJ)	22.22	1.69	滑沢剤
合計		1310.00	100	

10

20

## 【0248】

下記の工程に従って錠剤を製造した。化合物(3)、リン酸水素カルシウム、ベヘン酸グリセリル、タルク、およびコロイド二酸化ケイ素を計量し、#20メッシュのスクリーンを通過させて、V-ブレンダーで15分間かき混ぜた。ラウリル硫酸ナトリウムのスラッグ形成部分を計量して、#30メッシュのスクリーンを通過させた。ステアリン酸マグネシウムのスラッグ形成部分を計量して、#40メッシュのスクリーンを通過させた。スクリーンにかけたラウリル硫酸ナトリウムとステアリン酸マグネシウムをV-ブレンダーに入れて、5分間ブレンドした。このブレンドを排出して、錠剤圧縮機で約400mg重量のスラッグに圧縮した。次に、スラッグをComil 194 Ultra粉砕機(Quadro Engineering, Inc., Millburn, NJ)にかけて、さらなる圧縮のための粉砕材料を得た。ラウリル硫酸ナトリウムの錠剤形成部分を計量して、#30メッシュのスクリーンを通過させた。ステアリン酸マグネシウムの錠剤形成部分を計量して、#40メッシュのスクリーンを通過させた。上記粉砕材料と、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムの錠剤形成部分とをV-ブレンダーに入れて3分間ブレンドした。ブレンドした材料を排出し、圧縮して、全重量が約1310mgで、化合物(3)の負荷量が約600mg(45.8wt%)である錠剤を形成した。錠剤は平均最終硬度が16.1~22.2kp(158~218ニュートン)であった。この徐放性経口剤形は場合によってコーティングを施してもよいことが理解されよう。例えば、錠剤をOpadry II(39.3mg/錠剤)でコーティングすることができる。

30

40

## 【実施例7】

## 【0249】

経口投与した1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸(3)の薬物動態

1-[[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸(3)の安全性、耐容性、および薬物動態についての無作為化、クロスオーバー、満腹

50

時/空腹時の単回投与試験を、健康な成人被験者において実施した。この試験には実施例6で製造した経口徐放性剤形（コーティングなし）を用いた。この試験は、ヒトにおけるこの製剤の性能を、市販のガバペンチンカプセル剤（Neurontin(登録商標), Pfizer社）と比較して評価するようにデザインされた。12人の健康な成人ボランティア（男性7人、女性5人）がこの試験に参加した。平均体重は75.6kgであった。全ての被験者は順不同に2種類の異なる治療を受けたが、治療と治療の間に1週間のウォッシュアウト(洗い出し)期間を設けた。2種類の治療は次のとおりであった：A) 一晩絶食後に実施例6の錠剤(2×600mg)の単回経口投与；および B) 高脂肪朝食後に実施例6の錠剤(2×600mg)の単回経口投与。

#### 【0250】

全ての被験者から、投与前と投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、18、24、および36時間目に、血液および血漿サンプルを採取した。投与前に全ての被験者から尿サンプルを集め、投与後0～4時間、4～8時間、8～12時間、12～18時間、18～24時間、および24～36時間の間隔で完全尿量を得た。血液サンプルはすぐにメタノールでクエンチし、 $<70$ で凍結保存した。高感度・特異的LC/MS/MS法を用いてガバペンチンと化合物(3)を分析するために、サンプルのアリコートを用意した。

#### 【0251】

錠剤の経口投与（空腹時）後の血中ガバペンチンの $C_{max}$ （平均±SD）は $4.21 \pm 1.15 \mu\text{g/mL}$ であった。高脂肪朝食後に錠剤を投与した後では、血中ガバペンチンの $C_{max}$ は $6.24 \pm 1.55 \mu\text{g/mL}$ へさらに上昇した。錠剤の経口投与（空腹時）後の血中ガバペンチンのAUC（平均±SD）は $54.5 \pm 12.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。高脂肪朝食後に錠剤を投与した後では、血中ガバペンチンのAUCは $83.0 \pm 21.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ へとさらに上昇した。食物の存在下では、錠剤の経口投与後のガバペンチンへの曝露が、空腹時の被験者におけるそれと比較して、さらに52%上昇した。

#### 【0252】

ガバペンチンの血中濃度がピークに達するまでの時間（ $T_{max}$ ）は、錠剤の経口投与後、相当に遅かった。空腹時の被験者では、錠剤の経口投与により $5.08 \pm 1.62$ 時間のガバペンチン $T_{max}$ が得られた。これは、即時放出ガバペンチンの典型的 $T_{max}$ が約2～4時間であるのと対照をなす。錠剤の経口投与後のガバペンチン $T_{max}$ は、食物が存在すると、 $8.40 \pm 2.07$ 時間へとさらに遅れた。血中ガバペンチンの見かけの最終消失半減期は全ての治療において類似していた。すなわち、空腹時被験者での錠剤についてが $6.47 \pm 0.77$ 時間で、満腹時被験者での錠剤についてが $5.38 \pm 0.80$ 時間であった。

#### 【0253】

錠剤の経口投与後、尿中に回収されたガバペンチン量のパーセントは、空腹時被験者についてが $46.5 \pm 15.8\%$ で、満腹時被験者についてが $73.7 \pm 7.2\%$ であった。

#### 【0254】

錠剤の経口投与後に血中に存在するインタクトなプロドラッグは少なかった。空腹時被験者に錠剤を経口投与した後で、インタクトな化合物(3)の血中濃度は最高 $0.040 \mu\text{g/mL}$ （対応するガバペンチンのピーク濃度のおよそ1.0%）に達した。同様に、これらの被験者の血中の化合物(3)のAUCは、血中のガバペンチンの対応するAUCの0.3%であった。満腹時被験者に錠剤を経口投与した後には、インタクトな化合物(3)の血中濃度が最高 $0.018 \mu\text{g/mL}$ （対応するガバペンチンのピーク濃度のおよそ0.3%）に達した。同様に、これらの被験者の血中の化合物(3)のAUCは、血中のガバペンチンの対応するAUCの0.1%未満であった。

#### 【実施例8】

#### 【0255】

片頭痛を治療する際の式(I)～(IV)の化合物の有効性を評価するための動物モデルおよび臨床試験の使用

本開示により提供される化合物の治療活性は、神経因性疼痛のさまざまな動物モデルで、または異なるタイプの神経因性疼痛の臨床的に関連する試験で、確認することができる。神経因性疼痛の動物モデルは当技術分野で公知であり、限定するものではないが、CNS

10

20

30

40

50

に作用して中枢の鋭敏化現象（無痛または無害の刺激から疼痛を感じる）を低下させる化合物の鎮痛作用を測定する動物モデルが含まれる。当技術分野で知られている、例えば急性疼痛のモデルであるホットプレート試験のような、他の動物モデルは、痛みのあるまたは有害な刺激が存在するときに効果的である化合物の鎮痛特性を調べるのに有用である。片頭痛の進行はてんかんの進行に似ていると考えられ（エピソード現象がてんかんエピソードの開始の土台となるため）、したがって、てんかんの動物モデルは片頭痛を治療する際の有効性を検討するのに有用であると考えられる。

#### 【0256】

##### 鎮痛活性

下記の試験を用いてGABAアナログプロドラッグの鎮痛活性を評価することができる。試験化合物をマウスに経口投与する。同一の実験条件下で、基準物質としてモルヒネを64mg/kgでマウスに投与する。同一の実験条件下で、対照物質としてビヒクルをマウスに投与する。盲検試験で試験化合物、モルヒネ、またはビヒクルをマウスに投与する。試験化合物、モルヒネ、またはビヒクルを投与してから60分後に、Plexiglassシリンダーで囲ってある、54 に維持した金属製ホットプレートの上にマウスを載せる（例えば、Eddy et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953, 107, 385-393を参照こと）。マウスが足をなめるのに要した時間が鎮痛活性の指数である。有効な鎮痛薬は潜伏期、つまり足をなめるまでの時間を増加させる。最初に足をなめるまでの潜伏期を測定するが、マウスへの組織損傷を防ぐために最長時間を30秒までとする。

10

#### 【0257】

##### 反射亢進および屈筋反射試験

慢性脊髄横断ラット（chronic spinally transected rats）での反射亢進、疼痛、および筋緊張の評価は、体重270～530gmのアルビノHoltzman系雄ラットを用いて実施する。ラットを個別にケージに収容し、実験全体を通して餌と水に常時接近できるようにする。イソフルランと酸素の混合物を4L/分の流量で用いて動物を麻酔する。

20

#### 【0258】

ラットを定位固定フレームに入れて、麻酔を維持する。傍脊椎筋を引っ込めるように切開を行い、また、椎弓切除をT6～T9の間で行う。脊髄の1～2mm部分を排出（evacuation）により取り除き、ゲルフォームで置き換えて出血を抑え、その後切開部を層状に閉じる。

30

#### 【0259】

横断（transection）後、ラットの体温を維持するために、周囲温度を室内ヒーターで約80°Fに上げた部屋にラットを入れる。手術の翌朝、脊髄ラットの後躯を浴に入れ、ラットの膀胱に圧を加えることにより手で尿を出させる。実験は手術後21～28日の間におこなう。手術後最初の2週間は、0.25mLの抗生物質をラットに投与して膀胱の感染を防ぐ。褥瘡性病変の徴候を示す皮膚の部分には局所抗生物質を塗布する。だいたい2週間のうちに、全動物が膀胱コントロールを取り戻し、その後は抗生物質による治療を施さない。反射亢進および屈筋反射の評価は、各動物をそれ自身の対照として用いるように、薬物治療の前と後におこなう。

#### 【0260】

反射亢進の初期評価は、金属プローブのような無害な刺激により誘発された反射亢進応答を評価することによりおこなう。金属プローブを4箇所の特定位で下腹部に押し付ける。4回の試験のそれぞれについて、ゼロ（4回全ての試験に応答なし）から4（4回全ての試験で最大の強直性間代性反応を誘発する）までの範囲の尺度を用いて応答を評価する。治療前および治療後の全てのスコアは、反射亢進、疼痛、または筋緊張のパーセントを示すように換算する。適切な統計学的方法を用いてデータを解析する。

40

#### 【0261】

薬物治療前の反射亢進を測定した後、ラットに試験化合物を投与する。

#### 【0262】

高閾値求心性神経を活性化する刺激により誘発される、多シナプス屈筋反射応答は、同側性の大腿屈筋（ipsilateral hamstring muscle）からのEMG活性として記録する。超最

50

大の電気ショックを後足に与え、記録用電極を大腿二頭筋の半腱様筋に配置する。5セットの刺激を各時点で加える。安定したベースライン応答が達成されたら30分ごとに、試験化合物を用いた期間と用いない期間に、屈筋反射を記録する。ゼロ時点でのデータは治療前の対照値を表す。応答は、脊髄ラットにおいて、治療前と、試験化合物、バクロフェン(10mg/kg皮下)、またはビヒクル(水、12ml/kg経口)を投与してからそれぞれ30、60、90、および120分後に、屈筋反射応答を観察することにより測定する。有効性が示されるのは、陽性対照のバクロフェンと同様の効力で、全ての時点で、試験化合物が慢性脊髄ラットでの屈筋反射応答の強さを抑えることが示されるときである。

#### 【0263】

##### 皮膚過敏性試験

三叉神経血管系の侵害受容活性化に及ぼす試験化合物の影響は、Goadsby et al., Brain 2002, 125, 1392-1401に記載される片頭痛モデルを用いて測定する。試験化合物を含む医薬組成物をネコに投与する。陽性及び陰性対照として役立つように、ビヒクル対照をネコに投与する。ビヒクルを投与されたネコの三叉神経血管活性化と比較して、三叉神経血管活性化を抑制する化合物には有効性が示される。

10

#### 【0264】

##### あくび

あくびは、ドパミン作動性の神経伝達と結びついた行動であって、片頭痛発作中に大部分の患者に現れる行動症候群の一部である。ラットにおけるキンピロール誘発性あくびの遮断は、片頭痛症状の潜在的な拮抗薬を研究するための動物モデルとして使用されている。

20

#### 【0265】

Sprague Dawley雄ラットを、試験前の12日間と試験当日に、新しい環境に慣れさせる。ラットを標準的な大きさのスチール製ケージに、ケージあたり4匹ずつ入れて、12時間の明暗サイクルで飼育する。

#### 【0266】

試験化合物またはビヒクルを投与し、その15分後に、ビヒクル中のキンピロール(ドパミンD2作動薬)またはビヒクルのみを動物に投与する。その後、動物を6インチ×6インチのplexiglass観察ケージに個別に入れ、以後の30分間にわたりあくびの回数を数える。適切な統計学的方法によりデータを解析する。

30

#### 【0267】

ドパミンD2作動薬であるキンピロールは30分につき平均13~15回のおくびを引き起こすが、ビヒクル処置動物では一般的におくび行動がまったく観察されない。キンピロール誘発性あくびを抑制する化合物は片頭痛の治療に有効でありうる。

#### 【0268】

##### 硬膜でのタンパク質漏出の動物モデル

下記の動物モデルを用いて、タンパク質漏出(片頭痛のニューロン作用機序の代表的な機能アッセイ)を抑制するGABAアナログプロドラッグの能力を測定することができる。

#### 【0269】

ラットまたはモルモットをペントバルビタールナトリウムで腹腔内麻酔し(それぞれ65mg/kgまたは45mg/kg)、ラットについては-3.4mmに、モルモットについては-4.0mmに切開パー(incisor bar)セットを備えた定位固定フレームに入れる。正中線矢状頭皮切開後、ドリルで頭骨に2対の両側性穴をあける(ラットでは後方に6mm、側方に2.0および4.0mm;モルモットでは後方に4mm、側方に3.2および5.2mm、全ての座標はブレグマ(bregma)を基準とする)。ステンレススチール刺激電極(先端部を除いて絶縁したもの)の対を、両半球の穴を通して硬膜から9mm(ラット)または10.5mm(モルモット)の深さにまで下げる。

40

#### 【0270】

大腿静脈を露出させ、1回量の試験化合物を投与する。約7分後、蛍光色素(例えば、Evans Blue)を投与する。蛍光色素は血中のタンパク質と複合体を形成し、タンパク質漏出

50

のマーカ―として機能する。試験化合物を注入してから10分後、左側の三叉神経節をポテンシオスタット/ガルバノスタット(potentiostat/galvanostat)により1.0mA (5Hz, 4msec 持続)の電流強度で3分間刺激する。刺激してから15分後、動物を犠牲にして、20mLの生理食塩水で放血させる。硬膜の回収を容易にするために頭骨の頂部を除く。膜サンプルを両半球から取り出し、水ですすぎ、顕微鏡スライドの上に平らに広げる。乾いたら、70%グリセロール/水溶液を用いて組織にカバーガラスをかぶせる。回折格子分光器と分光光度計を備えた蛍光顕微鏡を使って、各サンプル中の蛍光色素の量を測定する。

#### 【0271】

三叉神経節の電気刺激により誘導された漏出は同側性の効果である(すなわち、三叉神経節が刺激される硬膜の側にのみ起こる)。これにより、硬膜の他方の(刺激されていない)半分を対照として用いることが可能となる。刺激した側からの硬膜での漏出量と、刺激しなかった側での漏出量との比を計算する。生理食塩水のみを投与した対照動物は、例えば、ラットでは約2.0、モルモットでは約1.8の比をもたらす。これに対して、刺激した側からの硬膜において漏出を効果的に阻止する化合物は約1.0の比をもたらす。試験化合物について用量応答曲線を作成して、漏出を50%(ID<sub>50</sub>)または100%(ID<sub>100</sub>)阻害する用量を決定することができる。

10

#### 【0272】

##### 扁桃核キンドリングモデル

片頭痛と情動障害とてんかんの間には、ある関係が報告されている。3つの疾患は区別可能であるが、これらは全て薬理学において部分的にオーバーラップする神経系の発作性調節障害である。複雑部分発作(complex-partial seizures)のキンドリングモデルは、辺縁構造体(例えば、扁桃の基底外側の核)の繰り返された無痙攣電気刺激により誘発される脳波(EEG)の発作性パターンと組み合わさった発作の漸進的発達に基づくものである。ひとたび確立されると、その現象は何ヶ月も持続する。動物における扁桃核キンドリング発作(amygdala-kindled seizures)はヒトでの複雑部分発作と多くの特徴を共有するので、それは複雑部分発作の有用な動物モデルである(Loscher et al., *Epilepsy Res.* 1993, 15(3), 207-19)。扁桃核キンドリングモデルを用いることの利点は、部分発作および全般性発作の行動パラメーターとEEGパラメーターの両方を測定できることである。さらに、扁桃核キンドリングモデルは、症候性エピソードの数に関係するやり方で経時的に重症度が増していく片頭痛、情動障害、およびてんかんのような疾患を研究するのに適すると報告されている。

20

30

#### 【0273】

ラットを11~12週齢(体重180~200gm)で入手する。温度(23 )と湿度(約50%RH)を制御したプラスチック製ケージにラットを別々に入れて、12時間の明暗サイクルにて飼育する。ラットには標準飼料と水道水を自由に与える。

#### 【0274】

刺激用および記録用の電極を埋め込むため、ラットを麻酔し、右の基底外側の扁桃に1個の双極電極を定位的に埋め込む。電極埋め込みのための座標はAP-2.2mm、L-4.8mm、V-8.5mmである。全ての座標はブレグマから測定される。頭蓋ねじは参照電極として機能する。電極アセンブリを歯科用のアクリルセメントで頭蓋に固定する。2週間の術後期間の後、一定の電流刺激(500 μA、1ms、単相性の矩形波パルス、1秒につき50/sec)を扁桃に1/日の間隔で、ステージ5の発作が10回誘発されるまで送る。刺激した領域の電気感受率(後発射誘導の閾値)を実験の第1日目(初期後発射閾値)とキンドリング獲得後(10回目のステージ5の発作後少なくとも4日の間隔をとる)に階段昇降法を用いて記録する。初期の電流強度を1 μAとして、少なくとも3秒間の後発射が誘発されるまで、1分の間隔で先の電流の約20%ずつ電流強度を増加させる。後発射閾値に加えて、キンドリング発作の下記のパラメーターを、後発射閾値電流で刺激した後の完全キンドリングラットにおいて測定する:発作の重症度を次のように分類する:(1)不動、目を閉じる、鼻毛がびくびく動く、鼻呼吸、間代性顔面痙攣;(2)より重症の間代性顔面痙攣と関連した點頭(head nodding);(3)1本の前肢の間代性痙攣;(4)後足で立つ、しばしば両側前肢の間代性痙攣を伴

40

50

う；(5) バランスを失って後足で立ち、全般性間代発作を伴って倒れる。発作持続時間1は、辺縁系発作（ステージ1～2）および/または運動発作（ステージ3～5）の持続時間である。発作持続時間2は、辺縁系および/または運動発作の時間と、さらに不動の隣接時間を含む。後発射持続時間1(ADD 1)は、少なくとも1/secの頻度で刺激部位から記録されたEEGスパイクの時間である。後発射持続時間2(ADD 2)は、EEGに存在するスパイクの合計時間であり、より低い周波数と振幅をもつADD 1の後に続くものを含む。

#### 【0275】

用意した動物に試験化合物を投与する。各試験化合物の実験の2～3日前に対照実験をおこなう。対照の測定のため、各試験化合物実験の前処理時間内にラットにビヒクル（例えば、生理食塩水）を投与する。全ての試験化合物の実験では、蓄積または耐性による薬物効力の変化を避けるため、2回の薬物注入の間に少なくとも4日の間隔をおく。適切な統計学的方法を用いてデータを解析する。

10

#### 【0276】

抗痙攣パラメーターを記録することに加えて、治療指数を見積もるためにキンドリングラットを有害作用について観察してもよい。試験にはオープンフィールド観察、ロータロッド試験（rotarod test）、および体温が含まれる。有害作用の評価に用いる試験は、2つの異なる時間（薬物またはビヒクルの適用直前、および適用の13分後）に、対照および薬物実験で同様におこなう。

#### 【0277】

ロータロッド試験は直径6cmのロッド（円柱）を用いて回転速度8rpmで実施する。神経学的欠損は、動物が回転するロッド上に少なくとも1分間その平衡状態を保つことができないことにより示される。ロータロッド評価に先だって、ロッド上でバランスをとれるようにラットを訓練する。試験化合物またはビヒクルで処置した後、ロッド上で平衡状態を順次1分ずつ3回維持できないラットを神経学的欠損があるとみなす。

20

#### 【0278】

これらの神経学的欠損の量的評価に加えて、試験化合物の投与後の行動の変化をケージ内で、また、直径90～100cmのオープンフィールドに動物を入れた後に注意深く観察する。筋緊張は腹部の触診で推察して評価する。試験化合物の投与後の行動欠損の程度は評点法（rating system）により決定する。動物をケージから出して、オープンフィールドに入れて約1分間観察し、運動失調、後肢外転、直立困難、平らな体位、回転、ストラウブ拳尾反応（Straub tail）、立毛、自発運動低下（hypolocomotion）および自発運動促進（hyperlocomotion）について個別に評価する（腹筋の緊張を観察期間の終わりに触診で評価する）。運動失調を除く他の全てのパラメーターを0から3までの尺度で評価する：(0) 存在しない；(1) はっきりしない；(2) 存在する；(3) 非常に強い。運動失調については、(1) 後肢に軽い運動失調（後肢のふらつき）；(2) 後肢の引きずりが見られる、より顕著な運動失調；(3) 運動失調のさらなる進行と後肢のより顕著な引きずり；(4) 著しい運動失調で、動物は前進移動中にバランスを失う；(5) 極めて著しい運動失調で、前進移動中にたびたびバランスを失う；(6) 立直り反射の永久消失、しかし動物はまだ前方に動こうとする。直腸の温度を測定する。試験化合物を投与する前に動物の体重を1日1回記録する。適切な統計学的方法によりデータを解析する。試験化合物が後発射誘導の電気閾値を上げることができ、発作の重さを軽減することができ、発作の持続時間を短縮することができ、また、全体的な後発射持続時間を短縮することができれば、その試験化合物は片頭痛の治療に有効であることが示される。

30

40

#### 【0279】

##### 臨床試験プロトコール

片頭痛を治療する際の式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)の化合物の有効性は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、パラレルグループの臨床試験を用いて評価することができる。この試験の第1の目的は、再発性の片頭痛エピソードを治療する際の、プラセボに対する試験化合物の安全性と有効性を、月(28日)ごとの片頭痛エピソード評価のベースライン相から二重盲検相までの変化に基づいて、評価することである。第2の目的は、(a)

50

片頭痛患者でのプラセボに対する試験化合物による治療が、治療に应答する（月ごとの片頭痛エピソード評価で50%以上減少する）被験者のパーセントに及ぼす影響を評価し、かつ(b) 月あたりの片頭痛日数、(c) 片頭痛の平均持続時間、(d) レスキュー薬物治療の使用、(e) 片頭痛による頭痛の平均重症度、(f) 片頭痛関連症状（悪心、嘔吐、光恐怖、音恐怖）の平均重症度の、ベースライン相から二重盲検相までの変化を評価すること；片頭痛治療における1回分の試験化合物を比較するための安全性および有効性データを得ること；ならびに片頭痛患者でのプラセボに対する1回分の試験化合物による治療が、健康関連クオリティ・オブ・ライフ（HRQL）およびSF-36クオリティ・オブ・ライフ尺度の片頭痛特異的尺度、ならびにHRQLと片頭痛頻度との相互関係に及ぼす影響を評価すること、である。

10

**【0280】**

臨床試験は、片頭痛を予防する際のプラセボに対する1回分以上の試験化合物の有効性と安全性を評価するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、パラレルグループ、多施設の試験である。患者を無作為に処置グループに分ける。患者は、国際頭痛学会（HIS）により定義されるように、少なくとも12ヶ月間片頭痛（前兆があってもなくてもよい）であると診断されていなければならない。HISの診断基準は、有効性の評価のために本試験で利用する片頭痛期間の定義と相違する。本試験では、片頭痛期間は、痛みのある片頭痛症状の発生から開始するか、または予防/レスキュー処置が功を奏する前兆から開始する、24時間の持続期間と定義される。24時間のうちに生じる再発はどれも初期エピソードの一部とみなされる。片頭痛の痛みが24時間を超えて持続する場合には、本試験では、これを新しいエピソードとみなす。

20

**【0281】**

臨床試験には4つの相（phase）が存在する。すなわち、ベースライン（Baseline）相、コア二重盲検（Core Double-Blind）相、盲検拡張（Blinded Extension）相、および漸減/退場（Taper/Exit）相である。

**【0282】**

ベースライン相は最大42日間続き、2つの期間、すなわちウォッシュアウト（Washout：洗い出し）およびプロスペクティブ（Prospective：前向き）ベースライン期間を含む。ベースライン訪問1（スクリーニング）で、被験者を評価して、彼らが参加/除外基準を確実に満たすようにする。さらに、3ヶ月過去にさかのぼった頭痛歴を記録する。訪問1に先立つ3ヶ月間の各月に、患者は片頭痛が8回以下で、頭痛日（片頭痛+他のタイプの頭痛）が合計15日以下であるべきである。適格な患者はその後、他の試験手続きを受けて、頭痛/レスキュー薬物治療記録帳を与えられる。患者はこの記録帳を訪問1から、彼らが臨床試験に参加している間中、維持して、頭痛または前兆の発生、ならびに片頭痛発作の持続時間、重症度および徴候を詳細に記録する。患者はまた、片頭痛の痛みや関連症状を緩和するために、あるいは片頭痛の痛みを予防したり、症状を軽くするために前兆の間に、摂取した予防/レスキュー薬物があれば、その使用を記録する。さらに、それぞれの片頭痛発作について、患者は労働損失および生産性に関して頭痛記録帳の質問に答える。

30

**【0283】**

試験の開始にあたって、適格な患者が片頭痛を治療するための何らかの予防的薬物治療を受けている場合、それらの薬物を漸減していくために最大14日間のウォッシュアウト期間をおく。このウォッシュアウトは、患者が訪問2（無作為化）に先立ってプロスペクティブ（前向き）ベースライン期間（28日）に入る時点から開始される。

40

**【0284】**

ベースライン訪問2（1日目）において、頭痛/レスキュー薬物治療記録の情報を検討する。試験への無作為化に適格であるためには、患者は訪問2に先立つ28日間に3~12回の片頭痛エピソードを有するが、（片頭痛および非片頭痛）の頭痛日が15日以下でなければならない。

**【0285】**

コア二重盲検相では、ベースライン相を完了して、エントリー基準（プロスペクティブ

50

ベースライン期間での片頭痛/頭痛評価を含む)を満たす患者が、1回以上の試験化合物またはプラセボを代表する治療グループに無作為化される。コア二重盲検相には2つの期間、すなわちタイトレーション (Titration) 期間とメンテナンス (Maintenance) 期間がある。

#### 【0286】

タイトレーション期間はベースライン相のすぐ後に続き、8週間 (56日間) に及ぶ。この期間中に、試験化合物へと無作為化された患者は初期量で開始して、割り当てられた用量 (または最大耐容量、どちらか少ない方) に達するまで1日用量を週1回増量していく。タイトレーション期間の3週目からメンテナンス期間の終わりまで、受け入れられない耐薬問題のため、最大2回の服用レベルの減量が容認される。患者が減量後にまだタイトレーション期間にいる場合は、患者の割り当てられた用量に近づくように再チャレンジを試み、それでも成功しないときには、その用量をもとの減らした用量にまで再度減量する。試験薬物用量をすでに2段階減量してあり、それでもまだ、更なる減量を正当化する受け入れがたい耐薬問題を抱えている患者は、この試験から退場するか、またはオープンラベル拡張相 (ここでは、患者の用量がさらに調整される) に入る。クリニック訪問は、例えば、29日目 (訪問3) と57日目 (訪問4/タイトレーション期間の終わり) におこなう。

10

#### 【0287】

18週のメンテナンス期間中、患者はタイトレーション期間終了時に到達した試験化合物の用量 (割り当てられた用量または最大耐容量) のままである。患者が受け入れられない耐薬問題を経験する場合は、用量を減らすが、全コア相 (タイトレーション+メンテナンス) の間にせいぜい2回の減量をおこなうだけである。メンテナンス期間中の再チャレンジは容認されないため、その期間の残りの間、患者は減らした用量で継続する。試験薬物用量をすでに2段階減量してあり、それでもまだ、更なる減量を正当化する受け入れがたい耐薬問題を抱えている患者はこの試験から退場する。クリニック訪問は、例えば、83日目 (訪問5)、113日目 (訪問6)、141日目 (訪問7)、および183日目 (訪問8/コア二重盲検最終訪問または早期撤退) におこなう。

20

#### 【0288】

患者が全26週の相 (8週のタイトレーションと18週のメンテナンス) を、試験薬物治療を早期に中止することなく、完了するならば、その患者はコア二重盲検相を完了したとみなされる。全26週のコア相を完了する患者のみが盲検拡張相に入る選択肢を有する。

30

#### 【0289】

盲検拡張相において、患者は、コア相の間に達成された試験化合物の用量と同じ用量を、6ヶ月間または彼らが撤退するまで、維持する。この相の間、患者が試験化合物の用量を調整することは容認されない。この相 (訪問10および11/盲検拡張最終訪問) の間、患者は年4回来院する。患者が早期に試験化合物を中止することなく全6ヶ月の盲検拡張相を完了するならば、その患者は盲検拡張相を完了したとみなされる。

#### 【0290】

漸減/退場 (Taper/Exit) 相では、この試験から退場する患者の試験薬物治療を徐々に減らしていく。患者がコア二重盲検相 (タイトレーションまたはメンテナンス期間) の間に試験から退場する場合には、盲検様式で試験薬物治療を徐々に減らす。漸減期間の長さは7週もの長い期間であるが、患者が達成した用量に応じて変化する。盲検拡張相の間に試験から退場する患者は、推奨される漸減計画に従って薬物を徐々に減量する。

40

#### 【0291】

この試験の開始時と終了時に身体検査 (身長を含む) と神経学的検査を実施する。ベースライン心電図検査をこの試験の開始時におこなう。来院ごとに生命徴候 (vital signs) と体重を記録する。有害イベントを記録する。クオリティ・オブ・ライフの評価を、間隔において、例えば訪問2 (1日目)、訪問4 (57日目/タイトレーションから退場)、訪問6 (113日目) および訪問8 (183日目/コア二重盲検最終訪問/早期撤退) でおこなう。ヘルスケアリソース使用情報を、間隔において、例えば訪問3~8で記録する。頭痛または前兆の発生、片頭痛による頭痛の重症度および徴候、ならびにレスキュー薬物治療の使用を各来

50

院時に患者の頭痛記録からその症例記録へと写し取る。

【0292】

有効性の評価は、患者の頭痛/レスキュー薬物治療記録帳に記録された情報および健康関連クオリティ・オブ・ライフの評価に基づく。頭痛/レスキュー薬物治療記録帳には、試験に参加している間中、患者は次のことを記録する：頭痛（頭痛が起こらない場合は前兆）の発生と持続時間、片頭痛による痛みと関連症状の重症度、ならびに片頭痛による痛みまたは症状を軽減するために摂取した（または片頭痛の症状を軽減するか、片頭痛による痛みを予防するために前兆の間に摂取した）薬物の使用。健康関連クオリティ・オブ・ライフ(HRQL)の評価は、全試験期間を通して特定の間隔でおこなう。HRQLを評価するために片頭痛特異的クオリティ・オブ・ライフ質問表(MSQ)、およびSF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36: 36項目の健康調査票)を利用することができる。

10

【0293】

第1の有効性判定基準は、28日プロスペクティブベースライン期間と比較したときの、コア二重盲検相の間の1ヶ月(28日)あたりの片頭痛エピソードの減少である。第2の有効性判定基準は、治療に应答する(月(28日)ごとの片頭痛エピソード評価において50%以上減少する)患者のパーセント、ならびに、プロスペクティブベースライン期間からコア二重盲検相までの、(a)月あたりの片頭痛日、(b)あらゆるタイプの頭痛の毎月の評価、(c)片頭痛の平均持続時間、(d)レスキュー薬物治療の使用、(e)片頭痛による頭痛の平均重症度、および(f)片頭痛関連症状(悪心、嘔吐、光恐怖、音恐怖)の平均重症度、の減少を含む。さらに、第2の有効性判定基準に含まれるものは、プラセボに対する試験化合物による治療が、健康関連クオリティ・オブ・ライフ(HRQL)およびSF-36クオリティ・オブ・ライフ尺度の片頭痛特異的尺度、ならびにHRQLと片頭痛頻度との相互関係に及ぼす効果である。SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36)は、片頭痛患者のHRQLの最も頻繁に利用される一般的尺度であり、いくつかの片頭痛試験で使用されている。SF-36は8つの側面を測定する36項目のアンケートである。SF-36は、片頭痛患者に対してだけでなく、多種多様な患者集団において信頼性および妥当性のあることがわかっている。片頭痛特異的クオリティ・オブ・ライフ質問表(MSQ)も使用可能である。MSQは片頭痛に関係するクオリティ・オブ・ライフを評価するために開発された疾患特異的なアンケートである。例えば、2.1バージョンは3つの側面に14項目が含まれる。MSQは発表された片頭痛治療の臨床試験で最も多く使用され、信頼性、妥当性、および応答性が証明されている。

20

30

【実施例9】

【0294】

線維筋痛症を治療する際の式(I)~(IV)の化合物の有効性を評価するための動物モデルの使用

線維筋痛症を治療するための有効性は、当技術分野で知られている神経因性疼痛の動物モデルを用いて評価することができ、かかる動物モデルとしては、例えば、カラゲニン誘発足痛覚過敏モデル、von Freyフィラメント試験、絞扼性神経損傷、ラット神経因性疼痛のChungモデル、Hargreaves試験、冷感異痛モデル、その他の試験がある。

【0295】

カラゲニン誘発足痛覚過敏試験は炎症性疼痛のモデルである。ラットの左後足にカラゲニンの皮下注射をおこなう。ラットをカラゲニン注射前(例えば、30分)またはカラゲニン注射後(例えば、2時間)に評価すべき化合物で処置する。カラゲニン注射後3時間経過してからアナルゲシメーター(analgesymeter)を用いて各動物の足の圧感受性を検査する(例えば、Randall et al., Arch. Int. Pharmacodyn. 1957, 111, 409-419を参照のこと)。

40

【0296】

さらに、カラゲニン誘発足浮腫に及ぼす試験化合物の効果を調べることができる。この試験は、カラゲニンを足に注射することで生じる浮腫を消失させるか、またはその形成を予防する化合物の能力を評価するものである(Vinegar et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1969, 166, 96-103)。足浮腫の検査は、足容積測定用のプレチスモメーター(plethysm

50

ometer)を用いて実施する。試験化合物の投与後、カラゲニン溶液を動物の左後足の足底面の外側フットパッド (foot pad) に皮下注射する。カラゲニン処理後3時間経過したら、処理した後足 (左側) と未処理の後足 (右側) の容積をプレチスモメーター (plethysmometer) で測定する。

#### 【0297】

機械的異痛症 (mechanical allodynia) に及ぼす化合物の効果は、L-5脊髄神経の緊縛結紮を有するラットでvon Freyフィラメント試験を用いて測定することができる。von Frey試験は痛みを伴う末梢神経障害のモデルとして理解されている。手術の手順は、Kim et al., Pain 1992, 50, 355-363に記載される。von Frey試験は後足の坐骨神経または伏在神経支配領域内でおこなう。10のキャリプレートされたSemmes-Weinsteinモノフィラメントの対数級数則を無作為に右後足に適用して、足逃避応答を引き出すのに要する刺激強度閾値剛性を測定する (Chaplan et al., J. Neurosci. Methods 1994, 53, 55-63)。結紮した側での足のflinching (振り回す) とlicking (なめる) および足を引っ込める動作を陽性応答とみなす。毛の対数剛性を $\log_{10}$  (ミリグラム $\times 10$ )により決定する。これらの実験に用いるモノフィラメントの範囲(0.407~15.136gm)は対数段階的勾配をもたらす。補間50%応答閾値データは、 $\log_{10}$  (ミリグラム $\times 10$ )で刺激強度として、またはグラム繊維力として表される。評価を試験化合物の投与前と、投与後の特定の時点におこなう。行動の観察者には処理グループが隠されている。応答は、最尤フィッティング法 (maximum-likelihood fitting method) を用いてGaussian積分心理測定関数をフィットさせることにより、50%足逃避閾値 (paw withdrawal threshold) (絶対閾値) を算出するために使用される。このフィッティング法はパラメトリック統計解析を可能にする。

10

20

#### 【0298】

熱感および冷感異痛応答ならびに機械的異痛感覚は、絞扼性神経損傷 (CCI) を有するラットで評価することができる。CCIモデルでは、Bennett et al., Pain 1988, 33, 87-107に記載されるように、麻酔ラットに片側性の単神経障害を起こさせる。各後足の側面の毛を剃り、ノルバサン (Nolvasan) を用いて洗浄する。無菌技術を用いて、後足の側面に中間大腿部レベルで切開を入れる。大腿二頭筋を大胆に切り裂いて坐骨神経を露出させる。各ラットの右後足に、4つのゆるく結んだ結紮を坐骨神経のまわりに約1~2mm離してつくる。各ラットの左側にも同じ切開をおこなうが、坐骨神経を結紮しない (擬似)。筋肉とその上の皮膚を閉じる。その後、熱感または冷感異痛のモデルを用いてCCIラットの応答を測定することができる。

30

#### 【0299】

ラット神経因性疼痛のChungモデルでは、熱感および冷感異痛応答ならびに機械的異痛感覚が、脊髄神経損傷 (例えば、結紮、相互作用) 後のラットにおいて、以下に記載するように評価される。Chungモデルは、Kim and Chung, Pain 1992, 50, 355-363に最初に記載される。

#### 【0300】

Hargreaves試験は、疼痛の別の放射熱モデルである (Hargreaves et al., Pain 1998, 32, 77-88)。CCIラットを術後少なくとも10日目に熱痛覚過敏について試験する。この試験装置は高く引き上げた加熱(80~82°F)ガラス台から構成される。一度に8匹のラット (全てが試験グループ) を加熱台のガラス床上に逆さにしたプラスチックケージ内に、試験開始の少なくとも15分前に、個別に収容する。ガラスの下に配置した放射熱源を各ラットの後足底に向ける。足を引っ込めるまで (逃避潜伏時間) または経過時間が20秒となるまで、熱を加え続ける。この試験を擬似手術した足にも適用する。各足につき2~4回の試験を交互に実施し、試験と試験の間に少なくとも5分の間隔をおく。これらの値の平均が逃避潜伏時間を表す。

40

#### 【0301】

冷感異痛症モデルの試験装置と行動試験方法は、Gogas et al., Analgesia 1997, 3, 111-118に記載される。神経障害性 (CCI) ラットで冷感異痛を試験するための装置は、Plexiglass製チャンバーから構成され、このチャンバーの底面から6cmのところから金属プレート

50

が置かれる。チャンバーには金属プレートの上2.5cmの深さにまで氷水が入れてあり、槽の温度は試験全体を通して0~4 に保たれる。各ラットを個別にチャンバーに入れて、タイマーをスタートさせ、動物の応答潜伏時間を測定する。「応答」は、動物が動かずかつ回転していないときに、結紮した右後足を水から完全にすばやく引き上げることと定義される。動物が歩行および回転している間の大げさな蛇行は応答として評価しない。結紮した足を水から引き上げるためのベースラインスコアは、典型的には7~13秒の範囲である。最大浸漬時間は20秒であり、試験と試験の間に20分の間隔をおく。

#### 【0302】

神経因性疼痛の上記および他のモデルは、例えば、以下の文献に開示されている：Bennett and Xie, Pain 1988, 33, 87-107; Chaplan et al., J. Neurosci. Meth. 1994, 53, 55-63; Fox et al., Pain 2003, 105, 355-362; Milligan et al., Brain Res. 2000, 861, 105-116; De Vry et al., Eur. J. Pharmacol. 2004, 491, 137-148; および Polomano et al., Pain 2001, 94, 293-304。

10

#### 【実施例10】

#### 【0303】

過敏性腸症候群を治療する際の式(I)~(IV)の化合物の有効性を評価するための動物モデルの使用

拘束ストレスにより誘発される排便数の増加は、過敏性腸症候群の病理学的モデルとして使用することができる (Miyata et al., J. Pharmacol. Exp. Ther 1992, 261, 297-303)。Williamsらの方法を用いて、ラットでの排便数の減少に及ぼす試験化合物の有効性を評価する (Williams et al., Gastroenterology 1988, 94, 611-621)。試験化合物をラットに投与し、1時間後、エーテル麻酔下でラットの前足を接着テープでその胴体に固定する (拘束ストレスの負荷)。拘束を加えてから1時間後、排便数を数え、その数を対照グループの数と比較する。拘束ストレスの負荷のため、対照グループのラットの排便数は有意に増加する。IBSの治療に有用性を示す化合物は、拘束ストレスによって誘導される排便数の増加を抑制するものである。

20

#### 【0304】

ザイモサン誘発痛覚過敏モデルもまた、IBSの治療有効性を評価する上で有用であることが示されている。インフラモゲン (inflamogen) として作用する、酵母細胞壁誘導体のザイモサンの結腸内点滴注入は、結腸の炎症をもたらし、また、疼痛に対する応答の指標として、結腸直腸の膨張に対する内臓運動応答の増強をもたらす (Coutinho et al., Brain Res 1996, 736, 7-15)。

30

#### 【0305】

痛覚過敏モデルにおいてラットを外科的に準備するため、最初にラットを深麻酔する。電気筋運動(EMG)記録のため外斜筋系に電極を縫い付ける。電極リード線を皮下に通し、今後のアクセスのために首の頂部で外に出す。手術後、ラットを別々に収容し、試験前の少なくとも3日間を回復にあてる。

#### 【0306】

試験時に、柔軟性チューブの周囲にくくりつけた長さ7~8cmの柔軟性ラテックスバルーンの圧力制御インフレーションにより、下行結腸と直腸を膨張させる。バルーンをなめらかにして肛門から結腸に挿入し、バルーンカテーテルを尾の基部にテーピングして固定する。ソレノイドゲートを一定圧空気リザーバーに開放することで、有害相性の結腸直腸膨張(CRD, 80mmHg, 20秒)を達成する。結腸内圧力は圧力制御デバイスを使って連続的にモニタリングする。応答 (内臓運動応答(VMR)として定量化される) は腹部と後肢の筋系の収縮である。外斜筋系の収縮により生じたEMG活動を定量化する。各膨張試験を約60秒間継続し、EMG活動を膨張前、膨張中、膨張後に定量化する。膨張中のEMG活動の増加がその応答として定義される。

40

#### 【0307】

CRD(80mmHg, 20秒, 4分間隔)に対する安定したベースライン応答を、治療前に、意識があり鎮静させてないラットで得て、その後試験化合物を強制経口投与する。対照動物はピ

50

ヒクルのみを受け取る。投与後16時間経過してから、膨張に対するプレ-ザイモサン応答を測定し、続いて追加量の試験化合物を投与する。その後、動物をハロセンで短時間麻酔し、ザイモサン(1mL, 25mg/mL)を、約7~8cmの深さに挿入したガベージ針を使って結腸に注入して炎症を生じさせ、CRDに対するVMRを高める。結腸内処置をおこなってから4時間後、CRDに対する応答を、先の段落に記載したように定量化する。

#### 【0308】

IBS治療用の化合物の有効性は、内臓痛の他の膨張モデルを用いて評価することもできる。内臓運動および直腸膨張に対する疼痛応答を評価するために、いろいろなアッセイが用いられる(例えば、次の文献を参照のこと:Gunter et al., *Physiol. Behav.* 2000, 69(3), 379-82; Depoortere et al., *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 2000, 294(3), 983-990; Morteau et al., *Fund. Clin. Pharmacol.* 1994, 8(6), 553-62; Gibson et al., *Gastroenterology* 2001, (Suppl. 1), 120(5), A19-A20; および Gschossmann et al., *Eur. J. Gastro. Hepat.* 2002, 14(10), 1067-72)。内臓痛は、例えば腹筋の収縮として現れる、内臓反応をもたらさう。したがって、大腸を膨らませることにより生じる機械的疼痛刺激の後で起こる腹筋収縮の数は、疼痛に対する内臓感受性を測定するための尺度として使用することができる。例えば、げっ歯類モデルにおいて酢酸誘発性結腸過敏症を逆転させる試験化合物の能力を、過敏性腸症候群を治療するための試験化合物の有効性を評価する際に使用することができる。成体ラットを標準条件下で動物施設に収容する。動物施設への1週間の環境順応後、ラットを実験室に持ってきて、順応のためにさらに1週間毎日世話する。結腸直腸の膨張に対する内臓運動挙動応答は、Gunter et al., *Physiol. Behav.* 2000, 69(3), 379-82に記載されるように、目覚めた無拘束の動物において、腹筋系に縫合されたストレインゲージ(ひずみ計)により記録される腹部収縮の数を数えることで測定される。肛門から結腸に挿入される5cmのラテックスバルーンカテーテルを結腸直腸の膨張のために使用する。一定圧力の緊張性膨張を段階的に(15、30または60mmHg)おこなって、10分間維持し、腹筋収縮の数を記録して結腸感覚のレベルを測定する。膨張と膨張の間に10分間の回復を入れる。

#### 【0309】

ラットにおける酢酸誘発性結腸過敏症は、Langlois et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 318, 141-144; および Plourde et al., *Am. J. Physiol.* 1997, 273, G191-G196に記載される。例えば、低濃度の酢酸(1.5ml, 0.6%)を結腸内に投与して、結腸粘膜に組織学的損傷を起こさせることなく、結腸を増感する。結腸直腸膨張のプロトコールを開始する30分前に、試験化合物またはビヒクルのみをラットに投与する。15、30、または60mmHgの3回連続する結腸直腸膨張を10分間隔で加えて、記録する。内臓運動応答は、10分間の結腸直腸膨張において記録される腹筋収縮の数として評価される。増感させていない、および増感させた、試験化合物を投与していない対照動物はそれぞれ、応答の下方レベルと上方レベルを示すのに役立つ。試験した動物において結腸直腸膨張に対する内臓運動応答の増加(結腸直腸の増感により誘発された)を有意に低下させる試験化合物の能力は、ヒトのIBSを治療する際の該試験化合物の有効性を予測することができる。

#### 【0310】

増感した動物においてオポアルブミン誘発性膀胱収縮を抑制する化合物の能力もまた、IBSのような炎症性胃腸疾患のための有用なモデルであることが示されている(例えば、A hluwalia et al., *Br. J. Pharmacol.* 1998, 124, 190-6を参照のこと)。この試験にはSprague-Dawleyラットを利用する。動物をグループに分ける。第1のグループは対照として使用し、第2のグループをオポアルブミン(OA)で増感する。他のグループも記載のとおり増感するが、急性オポアルブミンチャレンジ前に試験化合物を強制経口投与する。動物の増感は、1mLの生理食塩水に1mgのOAと100mgの水酸化アルミニウムを懸濁させた混合物を腹腔内注射することで達成される。14日後、これらの増感ラットを、膀胱内OA(10mg/mL)投与と膀胱活動亢進の評価のために、ウレタン(1.2g/kg)の皮下注射により麻酔する。第1グループの動物は生理食塩水(対照)を受け取り、第2グループの動物は約2mLのOA(無菌の生理食塩水中に10mg/mLのOA)を受け取り、他の動物グループは急性OAチャレンジ(10mg/

mLのOAを2mL)の60分前に経口試験化合物を受け取る。

【0311】

動物における膀胱の過活動を評価するために、下腹の中心線に沿って1cmの切開をおこなう。膀胱を外に出し、膀胱ドームにポリエチレンチューブのカテーテルを挿入し、2-0の絹縫合糸を用いて適所に縫合する。膀胱を腹部に戻すが、その際カテーテルラインを切開部から逃がす。その後、カテーテルを圧力変換器に接続し、さらに注入ポンプに接続する。連続充填膀胱シストメトリー (cystometry) の間、圧力を変換器で記録する。

【0312】

シストメトリー測定をおこなうため、最初に膀胱に温めた0.9%生理食塩水(37℃)を400µL/分(2.4mL/hr)で注入し、注入測定の間、少なくとも20分の安定した排尿サイクルを記録する (Chuang et al., Urology 2003, 61, 664-70)。この手順に引き続いて、OA (10 mg/mL)を膀胱内に注入し、膀胱の収縮を記録する。これらの記録から収縮(排尿)の頻度、収縮間インターバル(ICI)、および非排尿性収縮(NVC)を算出する。膀胱平滑筋収縮(OA増感動物の急性膀胱内チャレンジにより誘発されるNVCの増加とICIの減少をもたらす)の抑制は、IBS治療における有用性を示すことができる。

【実施例11】

【0313】

社会恐怖症を治療する際の式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物の有効性を評価するための動物モデルの使用

社会恐怖症のような情動障害を治療する際の化合物の有効性を評価するために動物モデルを用いることができる。

【0314】

恐怖増強驚愕モデル (Fear-Potentiated Startle Model)

恐怖で増強された驚愕パラダイム、例えば条件恐怖刺激 (conditioned fear stimulus: CFS) の存在下で増大した驚き、は中心扁桃体を巻き込むことがわかっている学習恐怖パラダイムである (例えば、Davis, Behav. Neurosci. 1986, 100, 814-824; およびHelton et al., J. Pharmacol. Exp. Ther 1998, 284, 651-660を参照のこと)。恐怖で増強された驚きは、外傷後ストレス障害や他の不安が根底にある疾患に現れる行動病理を模倣する神経学的プロセスを引き起こす。高揚した不安は知覚プロセッシングを損傷し、その結果として記憶、認識、および社会的機能の低下が起こる。全般性社会恐怖症 (Stein et al., Arch. Gen. Psychiatry 2002, 59, 1027-1034) のようなヒトの症状または薬物誘導性不安の動物モデル (Sanders and Shekhar, Pharmacol. Biochem. Behav. 1995, 52, 701-706) に見られる不安惹起状態は、異常な扁桃体機能を伴う。ヒトの試験から、ベースライン時応答および恐怖で増強された応答はいずれも、ベンゾジアゼピン、アルプラゾラムなどの抗不安薬により抑制されることが実証された (Riba et al., Psychopharmacology (Berl) 2001, 157, 358-367)。ラットおよびヒトにおける恐怖増強驚愕応答の測定は、薬物の潜在的抗不安活性の指標を提供する (例えば、Belzung, Current Opinion in Investigational Drugs. 2001, 2(8), 1108-1111; および Nestler et al., Neuron, 2002, 34, 13-25を参照のこと)。したがって、これらの公知のモデルは、情動障害の治療薬としての式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物の有効性を確認するために使用することができる。

【0315】

体重350~450gのSprague-Dawley雄ラットを使用する。動物を12:12時間の明暗サイクルで、餌と水をいつでも得られるようにして飼育する。動物を8×15×15cm<sup>3</sup>のプレキシglas (Plexiglas<sup>TM</sup>)とワイアメッシュのケージ内で訓練して試験する。各ケージの床は、18mm離して配置された4本のステンレススチール製の棒(直径6mm)から構成される。各ケージをスチール製フレーム内の圧縮コイルばねの間に吊り下げ、90×70×70cm<sup>3</sup>の換気した音減衰チャンパー内に置く。バックグラウンドノイズ(60dB広帯域)はノイズ発生器により提供され、各ケージの5cm前に配置した高周波スピーカーから送られる。音量レベル測定(音圧レベル)は、スピーカーの中心から7cm(スピーカーからラットの耳までの距

10

20

30

40

50

離に近い)のところに置かれたマイクロフォンを備えた音量レベルメーター(Aスケール;ランダム入力)によりおこなう。

#### 【0316】

驚愕応答は、バックグラウンドノイズを提供するために用いたのと同じスピーカーから送られる50msec、95dBのホワイト・ノイズ・バースト(white noise bursts)(5msec立上り-減衰)により引き起こす。各ケージの底に固定した加速度計がケージの移動速度に比例した電圧出力をもたらす。この出力を増幅させてデジタル化する。驚愕振幅は、驚愕誘発刺激の開始後最初の200msecの間に生じる最大ピーク間電圧(maximal peak-to-peak voltage)として定義される。

#### 【0317】

条件刺激(conditioned stimulus: CS)は、各ケージの10cm後ろに配置した8W蛍光灯(立上り時間100msec)から発生される3.7秒の光(80ルクス)である。明るさを光度計で測定する。第2の刺激は床の棒に送られる0.5秒の電撃であり、電撃発生器から発生される。電撃強度(例えば、Cassella et al., Physiol Behav 1986, 36, 1187-91におけると同様に測定する)は0.4mAである。

#### 【0318】

評価に先だって試験化合物を投与する。評価にあたって動物の釣り合いをとるため、翌2日間の各日に、動物を試験チャンパーに入れて、30秒の刺激間隔(ISI)で30回の95dBノイズバーストを与える。2日目に30回の刺激にわたる平均驚愕振幅を用いて、ラットを同様の驚愕振幅もつグループに分ける。

#### 【0319】

試験動物を恐怖条件づけるために、翌2日間の各日に、ラットを試験チャンパーに戻し、5分後、10の光-足底刺激の組合せのうち最初の組合せを与える。0.4mA 0.5秒の電撃を、3.7秒光の最後の0.5秒の間に送る。平均試験間隔(ITI)は4分(範囲、3~5分)である。

#### 【0320】

最後の恐怖条件づけセッション後24時間経過してから、試験化合物またはビヒクルをラットに投与し、すぐにラットを試験チャンパーに入れる。5分後、ラットに30回の95dBノイズバースト(30秒のISI)を与えて、試験に先立って驚愕応答を安定したベースラインに慣らす。各試験(合計18)は、3つの強度(95、100、または105dB)のうち1つのノイズバーストを与えること;これらの半分を光CSの存在下で、半分を不在下でおこなうこと、を含む。CS試験では、驚愕刺激が3.7秒光の開始の3.2秒後に提示される。試験のタイプは、6つの試験タイプのそれぞれが3試験ブロックのそれぞれの中に1度現れるという制限つきで、バランスのとれた、不規則な順序(30秒のITI)で提示される。

#### 【0321】

試験セッションの初期の驚愕刺激は、驚愕応答を漸近的レベルに慣らすために用いられるもので、統計学的解析には含めない。3つの異なる驚愕強度により発生される後続の驚愕応答を各動物につき平均化して、驚愕刺激のみ(ベースライン)とCS/驚愕刺激の両試験について単一のスコアを得る。差スコアは、CSの存在下での平均驚愕強度から平均ベースライン驚愕強度を差し引くことにより、各動物につき計算される。データの解析は適切な統計学的方法を用いておこなう。

#### 【0322】

##### 活動および機能観察測定

ラットにビヒクルまたは試験化合物を生後25日から生後70日まで投与する。10匹の無作為に選別したラット/性別/グループの歩行運動活動を生後30日(未成熟)と生後72日(成体)に測定する。生後30日と生後72日に、各ラットを、自動フォトビーム活動システム(Photobeam Activity System)を備えた靴箱形のケージに入れる。歩行運動活動を12(5分間隔)からなる60分セッションの間にモニタリングする。12(5分間隔)のそれぞれの間に生じるフォトビーム破壊の合計数を記録する。新しい環境への慣れ(habituation)の変化は、慣れについての対照対試験グループ間で3セッション間隔にわたる歩行運動活動

10

20

30

40

50

を比較することにより評価する。情緒性は排便、排尿、立ち上がり行動、毛づくろい、および後ろもどりを含む、行動面を追跡することにより判定する（例えば、Hall, J. Comp. Physiol. Psychol., 1936, 22, 325-352; および Spyker, in Behavioral Toxicology, Ed. Weiss and Laties, Plenum Press, New York, pp 311-349, 1975を参照のこと）。機能観察評価は生後75日に、Irwin, Psychopharmacologia 1968, 13, 222-257に記載されるパラメーターに従っておこない、歩きぶり、姿勢、異常行動、および発声を評価する。

### 【0323】

#### Mスイム迷路 (M Swim Maze) における空間ナビゲーション

抗不安または抗うつ活性のある薬物は、鎮静、記憶喪失または他の認識障害、活動過多、活動低下などの望ましくない副作用を示すことが多い。こうした望ましくない副作用についての標準試験は、薬物を繰り返し投与した後で新しい環境に対するラットの活動および情緒性を定量化するものである。学習および記憶の面に及ぼす薬物の影響を測定するための更なる試験としてMスイム迷路 (M Swim Maze) がある。

10

### 【0324】

Mスイム迷路は、空間的な学習および記憶（例えば、機能的記憶）を検査するために開発されたものである。動物はプールの中で視覚的または空間的な手がかりがまったくなく、プール外の手がかり（例えば、泳いでいる動物が見ることのできるプール外の照明設備）に頼らざるを得ない。一連の試行を経て、ラットは「場所学習」つまりプール外の手がかりに基づく逃避台の位置についての情報を獲得する。逃避台は、空間的記憶を作業記憶と組み合わせて、毎日M形状の異なるアームに動かすことができる。このパラダイムは以前の記憶の消滅と新たな空間的課題の解決を必要とする。抗不安または抗うつ効果を有する多くの薬物は、毎日の生活にとって重要な機能的記憶に有害な影響を及ぼす。さらに、ストレス活動中（水からの逃避など）のげっ歯類での空間的学習および記憶作業は、機能的記憶障害の望ましくない副作用について薬物を評価するのに有用である。げっ歯類での結果はヒトや他の哺乳類での結果によく相関する。このモデルでの遂行能力の低下は、薬物治療のネガティブな歩行運動または認識副作用を示す。改善は、作業遂行能力からストレスや不安が減るため、認識の改善を示すと考えられる。

20

### 【0325】

一例として、ビヒクルまたは試験化合物をラットに生後25日から生後70日まで（45日間）投与する。学習および記憶を水M-迷路で評価する。評価は、短期間の記憶を評価するため連続4日間で各動物につき10回の試行/日からなる。動物は、M形迷路の照明されたアームに配置した台を経て迷路から逃げ出す能力について評価される。M形迷路の中心アームに動物を置いた後、あらかじめ決定されたコンピュータ作成順序に従って、各試行で各動物につきゴールサイドを変更する。同じ動物を長期記憶の評価のためにも初期試験の5日後に検査する。それぞれの日に、各動物に迷路での10回の試行を許し、逃げるまでの時間を測定する。データの解析は適切な統計学的解析法を用いておこなう。

30

### 【0326】

#### 社会性相互作用試験

社会性相互作用試験は、抗不安特性を評価するために用いられるもう一つの試験である（例えば、File and Hyde, Pharmacol Biochem Behav 1979, Jul 11(1), 65-69を参照のこと）。

40

### 【0327】

ラットを動物ケア施設に5日間順応させ、餌と水に自由に近づけるようにして試験前に5日間単独で収容する。動物に1日あたり5分間対処する。社会性相互作用試験は、Kennett, et al. Neuropharmacology 1997, 36(4-5), 601-608に記載されるようにおこなうことができる。試験日に、同じ体重のラットの対（互いに親しくない）に同じ処置を施し、そのホームケージに戻す。動物を無作為に処置グループに分けて、試験化合物、ビヒクル、またはクロルジアゼポキシド(5mg/kg)を投与する。投薬は試験の少なくとも1時間前とする。その後ラットをホワイト・パースペックス(Perspex)試験ボックスまたは床が24の等しいスクエアに分割された領域(54 × 37 × 26cm<sup>3</sup>)に15分間入れる。バックグラウンドノイズ

50

を加える。セッションをビデオに収める。能動的な社会性相互作用（毛づくろいをする、匂いを嗅ぐ、噛み付く、ボクシングをする、レスリングをする、追いかける、および上や下にうろろする、ことに関わる時間として定義される）を記録する。後足で立つ（動物がその後足で体を完全に起こす）、毛づくろい（体をなめる、噛む、ひっかく）、および顔の洗浄（すなわち、顔面に手を繰り返し動かす）のエピソードの数、ならびに横断したスクエアの数を記録する。受動的な社会性相互作用（動物が互いの横または上にもたれる）は記録しない。社会性相互作用データを適切な統計学的方法で解析する。

【実施例 1 2】

【0 3 2 8】

筋萎縮性側索硬化症を治療する際の式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物の有効性を評価するための動物モデルの使用

SOD1突然変異に関連したALSのマウスモデルとして、マウスが残基93にヒトスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)突然変異グリシン.fwdarw.アラニン(SOD1)を発現するモデルが開発されている。これらのSOD1マウスは、SODの不利な性質の優性獲得を示し、ヒトALSと同様の運動ニューロン変性および機能不全を発症する (Gurney et al., Science 1994, 264(5166), 1772-1775; Gurney et al., Ann. Neurol. 1996, 39, 147-157; Gurney, J. Neurol. Sci. 1997, 152, S67-73; Ripps et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1995, 92(3), 689-693; および Bruijn et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1997, 94(14), 7606-7611)。SOD1トランスジェニックマウスは約3ヶ月齢で後足衰弱の徴候を示し、4ヶ月で死亡する。ヒトALSに共通する特徴としては、星状細胞の増加、小神経膠細胞症、酸化ストレス、シクロオキシゲナーゼ/プロスタグランジンのレベル増加、および疾患の進行につれて、顕著な運動ニューロンの欠損が挙げられる。

【0 3 2 9】

試験は、ヒトCu/Zn-SOD G93A突然変異体を過剰発現するトランスジェニックマウス(B6S JL-TgN (SOD1-G93A) 1 Gur)および非トランスジェニックB6/SJLマウスとその野性の同腹仔でおこなう。マウスを12時間の明暗サイクルで飼育し、(45日齢で開始して)試験化合物を添加した固形試料、または対照として、同一ペレットに加工した標準配合のコールドプレス固形試料のいずれかに自由に近づけるようにする。ジェノタイピングは、Gurney et al., Science 1994, 264(5166), 1772-1775に記載されるように、21日齢で実施することができる。SOD1マウスをグループに分けて、試験化合物で処理するか、または対照として用いる。

【0 3 3 0】

マウスを毎日観察し、週1回体重を量る。健康状態を評価するために、マウスの体重を毎週量り、涙液分泌/唾液分泌、眼瞼閉鎖状態、耳の動きおよび瞳孔反応、ひげの向き、体位および直立位反射、ならびに全体的なボディ・コンディション・スコアの変化についてマウスを検査する。一般的な病理検査は動物を犠牲にした時点でおこなう。

【0 3 3 1】

動物の運動協調能力は当業者に公知の1以上の方法により評価することができる。例えば、神経学的スコアリング法を用いて運動協調性を評価する。神経学的スコアリングでは、各足の神経学的スコアをモニタリングし、定められた4ポイント尺度に従って記録する：(0) 後足の正常な反射（尾をもって持ち上げとき、動物が後足を外広がりにする）；(1) 後足の異常な反射（尾をもって持ち上げとき、後足の外広がりがなくなる）；(2) 足の異常な反射および麻痺の証拠；(3) 反射の欠如および完全な麻痺；ならびに(4) 30秒横に置いたとき起き上がれないか、または死体で発見される。第1のエンドポイントは生存であり、第2のエンドポイントは神経学的スコアおよび体重である。神経学的スコアおよび体重の観察を週5日おこなって記録する。データ解析は適切な統計学的方法を用いておこなう。

【0 3 3 2】

ロータロッド試験は、回転するロッド上にとどまる動物の能力を評価するもので、運動協調性および固有受容感覚の評価を可能にする。この装置は、例えば分あたり12ラウンド

10

20

30

40

50

で回転する直径3cmの自動式ロッドからなる。ロータロッド試験では、マウスが落下しないで心棒の上にどのくらい長く自分自身を維持できるかを測定する。この試験は120秒の任意限度で中断させてもよい。動物が120秒前に落下するならば、その能力を記録して、さらに2回の試験をおこなう。3回の試験の平均時間を計算する。運動欠損は歩行時間の減少により示される。

#### 【0333】

格子試験 (grid test) では、マウスを平坦な支持体の上方に置いた格子 (長さ37cm、幅10.5cm、メッシュサイズ1×1cm<sup>2</sup>) の上に載せる。マウスが足を格子の中へ通す回数を数えて、運動協調性の尺度として用いる。

#### 【0334】

ぶら下がり試験 (hanging test) は、動物がワイアにしっかりつかまる能力を評価するものである。この装置はテーブルの上方40cmのところに水平に張られたワイアからなる。動物を前足でワイアにぶら下げる。動物が後足でワイアをつかまえるのに要する時間を、連続する3回の試験において記録する (最大60秒)。

#### 【0335】

電気生理学的測定 (electrophysiological measurements: EMG) も運動活動状態を評価するのに用いられる。電気筋運動記録は筋電図検査装置を用いて実施する。EMGモニタリング中はマウスを麻酔する。測定するパラメーターは振幅および複合筋作用ポテンシャル (compound muscle action potential: CMAP) の潜伏時間である。CMAPは坐骨神経の刺激後に腓腹筋において測定される。参照電極をアキレス腱の近くに挿入し、アクティブニードル (active needle) を尾の基部に入れる。グラウンドニードル (ground needle) はマウスの下方背部に挿入する。坐骨神経を超最大強度 (12.9mA) で1回の0.2msecパルスにより刺激する。振幅 (mV) と応答の潜伏時間 (ms) を測定する。振幅は活動運動単位 (active motor unit) の数を示し、一方、遠位潜伏時間は運動神経状態の速度を反映する。

#### 【0336】

試験化合物の有効性はバイオマーカー分析を用いて評価することも可能である。運動障害を発症しているSOD1マウスにおいてタンパク質バイオマーカーの調節を評価するために、腰髄のサンプル (タンパク質抽出物) を、いろいろな表面化学的/生化学的性質を有するProteinChip Arrayに加えて、例えば表面エンハンス型 (surface enhanced) レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析により、分析する。その後、統合タンパク質質量プロファイル分析法を用いて、データを利用することにより、さまざまな処置グループのタンパク質発現プロファイルを比較する。適切な統計学的方法を用いて解析をおこなう。

#### 【実施例13】

#### 【0337】

パーキンソン病を治療する際の式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物の有効性を評価するための臨床試験の使用

下記の臨床試験を用いて、パーキンソン病を治療する際の化合物の有効性を評価することができる。

#### 【0338】

運動症状の変動 (motor fluctuations) および特定の短期間GABAアナログ応答 (1.5~4時間) を有する、Queen Square Brain Bank基準 (Gibb et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988, 51, 745-752) を満たす特発性パーキンソン病 (PD) 患者は、試験に参加する資格がある。彼らの現在の薬物治療の毎朝の服用後に現れる、臨床的に重要なピークドーズ・ジスキネジア (peak dose dyskinesias) が更なる前提条件である。患者はまた、試験開始前の少なくとも1ヶ月間、固定用量の治療に対して安定していることが要求される。患者の現在の薬物レジメがエルドーパ (L-Dopa)、COMT阻害薬、セレギリン、抗コリン薬、または胃吸収を妨げる可能性がある他の薬物 (例えば、制酸薬) の徐放性製剤を含む場合には、その患者を除外する。他の除外基準として、以下が挙げられる: 精神病的症状のある患者、または抗精神病薬による治療を受けている者、MMS (Mini Mental State) スコアが24未満と定義される (Folstein et al., J Psychiatr Res 1975, 12, 189-198

10

20

30

40

50

）臨床的に重大な認知障害のある患者、妊娠のリスクがある者、オフ状態でHoehn & Yahr ステージ5である患者、重症で不安定な糖尿病のある患者、ならびに不安定な心血管病または中程度から重症の腎もしくは肝障害のような医学的症状のある者。全血球数、肝臓、および腎機能の血液検査をベースライン時と試験終了後におこなう。

【0339】

無作為化、二重盲検、およびクロスオーバー試験のデザインを採用する。試験化合物のLD/DCまたは2つの投与量の一方を1回量チャレンジで二重盲検法により3回連続したセッションで投与する順序に対して各患者の無作為化をおこなう。患者は入院して一晩泊まり、翌朝患者に試験化合物を投与し、週1回の間隔で3回投与する。前日の真夜中から全ての抗パーキンソン病薬物治療を中止した後、空腹状態の各患者に午前中のちょうど同じ時間に試験化合物を投与する。

10

【0340】

プラセボまたは試験化合物を受け取る日の順序に関して患者の無作為化をおこなう。試験化合物の薬物動態は、血漿GABAアナログ濃度を経時的にモニタリングすることにより評価する。投与に先だって、22G静脈内カテーテルを患者の前腕に挿入する。5mLずつの血液サンプルを、ベースライン時に、および試験化合物の投与後15、30、45、60、75、90、105、120、140、160、180、210、および240分に、または完全なオフ状態に達するまで（投与後240分より早く完全なオフ状態になる場合）採取する。各評価の終了時すぐにサンプルを遠心分離し、急速冷凍してアッセイまで保存する。血漿GABAアナログレベルは高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）で評価する。最終評価時に、ルーチンの血液検査、血糖、肝臓、および腎機能のために追加の血液を採取してもよい。

20

【0341】

臨床評価では、UPDRS（米国パーキンソン病評価尺度）運動スコアおよびBrainTest（Giovanni et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999, 67, 624-629）（ラップトップ・コンピュータのキーボード上で患者の影響を受けた方の手でおこなうタッピング検査）を用いて運動機能を評価する。これらの試験は、ベースライン時および患者が完全なオン段階に達するまで各血液サンプル採取直後に、その後20分間隔で3回、そして患者がベースラインオフ状態に達するまで30分間隔で実施する。患者が完全なオン状態に達したら、20分間隔で3回ビデオに記録する。ジスキネジアを高めることが示された（Duriff et al., Mov Disord 1999, 14, 242-245）、以下の精神および運動作業を各ビデオセッション中にモニタリングする：(1) 1分間静止して腰かける；(2) 暗算をおこなう；(3) コートを身につけて、ボタンを掛ける；(4) 1カップの水を持って飲む；および (5) 歩く。例えばゲッツ評価尺度（Goetz Rating Scale）および異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movements Scale）のバージョンを用いて、ビデオテープを評価することにより、起こりうる試験化合物誘発性ジスキネジアの増加を記録する。

30

【0342】

ジスキネジアの実際の発生および重症度は、ジスキネジアモニター（Manson et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000, 68, 196-201）を用いて測定する。この装置を患者の肩の影響を受けた方の側にテープでとめる。チャレンジセッションの全期間にわたりモニターが記録して、生じるジスキネジアの頻度と重症度の指標を提供する。

40

【0343】

結果を適切な統計学的方法により解析することができる。

【実施例14】

【0344】

喘息を治療する際の式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物の有効性を評価するための臨床試験の使用

軽度から中程度の安定した喘息のある成人被験者（非喫煙者）を登録する（例えば、Van Schoor and Pauwels, Eur Respir J 2002, 19, 997-1002を参照のこと）。無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2期間クロスオーバー試験のデザインを採用する。スクリーニング1日目に、患者にメタコリン（methacholine）チャレンジ（<8mg/mL）をおこなう。後

50

続の各チャレンジ前の1秒間ベースライン努力呼気量(FEV1)は、最初の来院時に得られたスクリーニングベースラインFEV1の15%以内でなければならない。スクリーニング2日目のニューロキニン(neurokinin)チャレンジ( $1 \times 10^{-6}$  mol/mL)を24~72時間後におこなう。試験期間1は、訪問2の後の10日以内に開始する。最初に、メタコリンおよびニューロキニン-A(NKA)チャレンジをそれぞれ1日目および0日目におこなう。訪問4で、試験化合物を適切な用量で適切な期間にわたり投与する。治療期間の最後の2日間に、メタコリンおよびNKAチャレンジを繰り返す。治療期間1の後、約5週間のウォッシュアウト期間をおき、その後試験期間2(期間1と同じ)において患者を別の薬物治療またはプラセボにクロスオーバーさせる。スパイロメーターを用いて肺機能検査をおこなう。メタコリンチャレンジは、Cockcroft et al., Clin Allergy 1977, 7, 235-243に記載されるように、FEV1がその日のpostdiluent baseline FEV1の>20%低下を示すまで、次第に倍増する濃度のメタコリンを吸い込むことによりおこなう。NKAチャレンジは、Van Schoor et al., Eur Respir J 1998, 12, 17-23に記載されるように、濃度を徐々に増加させたNKAを吸い込むことによりおこなう。気道応答に及ぼす治療の効果を適切な統計学的方法により確認する。

10

#### 【実施例15】

##### 【0345】

咳を治療する際の式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物の有効性を評価するための動物モデルおよび臨床試験の使用

雄モルモットを密閉したパースペックス(perspex)露出チャンバーに個別に入れて順応させてから、咳性刺激または試験化合物をエーロゾルで投与する。咳応答は、クエン酸(20%、10分)またはカプサイシン(15  $\mu$ M、4分)のエーロゾルに、それぞれ2L/分および3L/分の流量で曝露することにより引き出す。観察者は絶えず動物をモニタリングして、咳性刺激のエーロゾル投与の開始から15分間にわたり咳の回数を数える。次に、モルモットを無作為に割り付けて、モルモットに試験化合物または対照のいずれかを投与し、咳性刺激への曝露を繰り返して、咳の回数を記録する。

20

##### 【0346】

##### ヒトモデル

気道感染または季節性アレルギーの症状を評価前の少なくとも4週間呈しておらず、かつ正常な肺機能を示す、健康な非喫煙被験者を登録する。被験者は、ドシメーターにより制御される圧縮空気駆動ネブライザーからカプサイシン溶液(0.98  $\mu$ mol/L~1,000  $\mu$ mol/Lの範囲)の1呼吸(single breath)を吸い込む。カプサイシン溶液の1呼吸は、チャレンジブラインドネス(challenge blindness)を高めるために生理食塩水の吸入を無作為に介在させて、5回以上の咳を誘発させる濃度に達するまで、昇順で投与する。1呼吸を1分間隔で送達する。各吸入の直後1分間にそれぞれの濃度のカプサイシンに反応して誘発された咳の数を、何も知らされていない観察者(blinded observer)に記録させる。被験者は、試験のエンドポイントが誘発された咳の数であることに気付いていない。ベースライン時のカプサイシン咳チャレンジを受けた後、被験者を二重盲検法で無作為に割り付け、適切な用量の試験化合物またはプラセボを投与し、その後咳チャレンジを繰り返す。有意な応答は、5回以上の咳を誘発させるのに必要なカプサイシン濃度の4倍またはそれ以上の増加として定義することができる。

30

40

#### 【実施例16】

##### 【0347】

慢性閉塞性肺疾患を治療する際の式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物の有効性を評価するための動物モデルの使用

タバコの煙に長期的に曝されたマウスを用いる動物モデルは、タバコの煙に長期的に曝されたマウスの気腫を治療する際の化合物の有効性を評価するために使用できる(例えば、Martorana et al., Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172, 848-835; および Cavarra et al., Am J Respir Crit Care Med 2001, 164, 886-890を参照のこと)。6週齢のC57B1/6J雄マウスを用いる。急性試験では、マウスを室内空気または5本のタバコの煙に20分間曝露する。慢性試験では、マウスを室内空気または1日3本のタバコの煙に週5日間、7ヶ月

50

にわたって曝露する。

【0348】

急性試験のために、マウスを40匹ずつの3グループに分ける。次に、これらのグループを以下のように10匹ずつの4サブグループに分ける：(1) 治療なし/空気曝露；(2) 治療なし/煙曝露；(3) 第1用量の試験化合物 + 煙曝露；および (4) 第2用量の試験化合物。第1のグループでは、トロロックス当量抗酸化能 (trolox equivalent antioxidant capacity) を曝露の終了時に気管支肺胞洗浄液において評価する。第2のグループでは、サイトカインおよびケモカインを、市販のサイトカインパネルを4時間で用いて、気管支肺胞洗浄液中で測定し、第3のグループでは、気管支肺胞洗浄液の細胞数を24時間で評価する。

【0349】

慢性試験には5グループの動物を用いる：(1) 治療なし/空気曝露；(2) 第1用量の試験化合物 + 空気曝露；(3) 治療なし/煙曝露；(4) 第2用量の試験化合物 + 煙曝露；および (5) 第1用量の試験化合物 + 煙曝露。室内空気またはタバコの煙への長期曝露後7ヶ月経過してから、各グループから5~12匹の動物を犠牲にし、肺をホルマリンで気管内固定する。肺容積を水置換法により測定する。肺を染色する。気腫の評価には、平均肺胞径 (mean linear intercept) および内部表面積が含まれる。抗マウスMac-3モノクローナル抗体で免疫組織化学的にマークしたマクロファージの体積密度をポイント計測法 (point counting) により測定する。少なくとも1つ以上の中型の気管支/肺が陽性の過ヨウ素酸シッフ染色 (periodic acid-Schiff staining) を示す場合には、マウスが胚細胞化生 (goblet cell metaplasia) をもつと考えられる。デスモシン (desmosine) を測定するには、新鮮な肺をホモジナイズし、処理して、高速液体クロマトグラフィーで分析する。

【0350】

最後に、留意すべきことは、本明細書に開示した実施形態を実現する代替方法が存在することである。したがって、本実施形態は制限としてではなく、説明として解釈されるべきである。さらに、特許請求の範囲は本明細書に示した細部に限定されるべきでなく、その全範囲およびその均等物に権利を与えるものである。

10

20

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/024944
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/195 A61K31/197 A61P43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 178 034 A (WARNER LAMBERT CO [US]) 6 February 2002 (2002-02-06) paragraph [0023]	1-26
X	WO 01/90052 A (WARNER LAMBERT CO [US]; BRYANS JUSTIN STEPHEN [GB]; BLAKEMORE DAVID CL) 29 November 2001 (2001-11-29) page 12	1-26
X	WO 2005/089872 A (XENOPORT INC [US]; CUNDY KENNETH C [US]) 29 September 2005 (2005-09-29) page 20	1-26
X	WO 2005/019163 A (XENOPORT INC [US]; GALLOP MARK A [US]; YAO FENMEI [US]; LUDWIKOW MARIA) 3 March 2005 (2005-03-03)	1-26
Y	claim 44	1-26
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  26 March 2008		Date of mailing of the international search report  02/04/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Albayrak, Timur

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/US2007/024944

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/67742 A (WARNER LAMBERT CO [US]; MAGISTRO PHILIP JOHN JR [US]) 16 November 2000 (2000-11-16) pages 6,9	1-26
Y	WO 2004/054565 A (WARNER LAMBERT CO [US]; TAYLOR CHARLES PRICE JR [US]; THORPE ANDREW JO) 1 July 2004 (2004-07-01) claims 6,9,10 page 2	1-26
T	WO 96/18605 A (MERCK & CO INC [US]; ALEXANDER JOSE [US]) 20 June 1996 (1996-06-20) the whole document	1-26
T	EP 0 130 119 A (MERCK & CO INC [US]) 2 January 1985 (1985-01-02)	1-26
Y	US 2006/229361 A1 (GALLOP MARK A [US] ET AL) 12 October 2006 (2006-10-12) paragraph [0011] claims 1-41	1-26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/024944

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1178034	A	06-02-2002	BR 0104228 A	09-04-2002
			CA 2354342 A1	01-02-2002
			GB 2365425 A	20-02-2002
			JP 2002105038 A	10-04-2002
			MX PA01007792 A	16-07-2004
			US 2002099092 A1	25-07-2002
WO 0190052	A	29-11-2001	AU 6045501 A	03-12-2001
			BR 0111126 A	30-12-2003
			CA 2409768 A1	29-11-2001
			EP 1284960 A1	26-02-2003
			GB 2362646 A	28-11-2001
			JP 2003534312 T	18-11-2003
			MX PA02011262 A	10-03-2003
			US 2003216469 A1	20-11-2003
			WO 2005089872	A
WO 2005019163	A	03-03-2005	AU 2004267100 A1	03-03-2005
			BR PI0413756 A	31-10-2006
			EP 1660440 A2	31-05-2006
			KR 20060126899 A	11-12-2006
			MX PA06001876 A	17-05-2006
			US 2007054945 A1	08-03-2007
			US 2005107334 A1	19-05-2005
WO 0067742	A	16-11-2000	AU 3735000 A	21-11-2000
WO 2004054565	A	01-07-2004	AU 2003286300 A1	09-07-2004
			BR 0317263 A	08-11-2005
			CA 2508297 A1	01-07-2004
			EP 1572187 A1	14-09-2005
			JP 2006511604 T	06-04-2006
			KR 20050084236 A	26-08-2005
			MX PA05006209 A	19-08-2005
WO 9618605	A	20-06-1996	AU 4423596 A	03-07-1996
			US 5684018 A	04-11-1997
EP 0130119	A	02-01-1985	CA 1330995 C	26-07-1994
			DE 3475065 D1	15-12-1988
			JP 2505728 B2	12-06-1996
			JP 60023359 A	05-02-1985
US 2006229361	A1	12-10-2006	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 11/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/04	
<b>A 6 1 P 11/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/14	
<b>A 6 1 P 11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	

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

(72) 発明者 バレット, ロナルド ダブリュ.  
 アメリカ合衆国 9 5 0 7 0 カリフォルニア州, サラトガ, アローヨ デ アルゲージョ 1 2  
 9 0 0

(72) 発明者 カンディ, ケネス シー.  
 アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州, レッドウッド シティ, サミット リッジ ブ  
 レイス 4 5

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA51 MA01 MA04 MA72 NA12 ZA02 ZA05 ZA08  
 ZA59 ZA62 ZA94