

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7369693号
(P7369693)

(45)発行日 令和5年10月26日(2023.10.26)

(24)登録日 令和5年10月18日(2023.10.18)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/19 (2006.01)	A 6 1 K	31/19
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48

請求項の数 11 (全40頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-523047(P2020-523047)
(86)(22)出願日	平成30年7月13日(2018.7.13)
(65)公表番号	特表2020-527172(P2020-527172)
	A)
(43)公表日	令和2年9月3日(2020.9.3)
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/069092
(87)国際公開番号	WO2019/012109
(87)国際公開日	平成31年1月17日(2019.1.17)
審査請求日	令和3年7月2日(2021.7.2)
(31)優先権主張番号	17305934.6
(32)優先日	平成29年7月13日(2017.7.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁(EP)

(73)特許権者	518436250 パリ シアンス エ レットル フランス国 75006 パリ, リュ マ ザリーヌ 60
(73)特許権者	506316557 サントル ナショナル ドゥ ラ ルシェル シユ シアンティフィック フランス国 75794 パリ セデックス 16、リュ ミシェル - アンジュ、3
(73)特許権者	507002516 アンセルム (アンスティチュート・ナシ オナル・ドゥ・ラ・サンテ・エ・ドゥ・ ラ・ルシェルシユ・メディカル) フランス・75013・パリ・リュ・ド ウ・トルビアク・101

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 てんかん性の疾患、障害、または病態の処置に使用するためのプロベネシド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

その必要がある対象の突発性および再発性のてんかん性の発作の発症を特徴とするてんかん性の疾患、障害、または病態の予防または処置に使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物はプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩、および1つ以上の薬学的に許容される担体または希釈剤からなり、前記医薬組成物の投与が、前記対象の突発性および再発性のてんかん性の発作を制御する、医薬組成物。

【請求項2】

前記てんかん性の疾患、障害、または病態が、家族性てんかん、素因性てんかん、構造的/代謝性てんかん、および原因不明のてんかんからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記てんかん性の疾患、障害、または病態が、脳腫瘍関連のてんかんである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記てんかん性の疾患、障害、または病態が、大脳皮質形成異常(MCD)関連のてんかんである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記てんかん性の疾患、障害、または病態が、神経変性関連のてんかんである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記てんかん性の疾患、障害、または病態が、免疫不全てんかんである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記対象が、処置抵抗性であるてんかん性の疾患、障害、または病態に罹患している、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記対象が、小児である、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記対象が、成年である、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩が、 $1\text{ mg} / \text{kg} / \text{日} \sim 100\text{ mg} / \text{kg}$ / 日の範囲の用量で前記対象に投与される、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記医薬組成物が、経口的または注射により投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

20

本発明は、ヒトの対象におけるてんかん性の疾患、障害、または病態の処置に関する。特に本発明は、てんかん性の疾患、障害、または病態を処置するためのプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【背景技術】**【0002】**

てんかんは、適切な脳機能を損なう、定期的な発作の発症を特徴とする神経性障害の一群を含む。最も一般的な神経性の疾病の1つであるにも関わらず、世界の人口の約1%が罹患しており、有効であり普遍的な治癒は現在も使用することができず、患者の最大30%が、現在の薬物によって制御されていない。

【0003】

30

発作を成功理に制御できる薬理的療法は、主に、3つの異なる一般的な戦略に基づいている(Sarma et al., *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12: 467-485)：

(1)たとえばトピラマート、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、またはプレガバリンなどの薬物を使用し、電位依存性の Na^+ チャネル、 K^+ チャネル、および Ca^{2+} チャネルなどのイオンチャネルまたはNMDA型およびAMPA型のグルタミン酸受容体を阻害することによるニューロン発火の限定；

(2)たとえばフェルバメート、ビガバトリン、またはチアガビンを使用する、GABA受容体の活性化またはGABAの再取り込みの阻害による抑制性シナプスの活性化の増強；

(3)たとえばレベチラセタムなどの神経調節物質を使用する、神経伝達物質の放出の制御。

40

【0004】

しかしながら結局のところ、現在の抗てんかん薬(AED)は、多くの生理的なプロセスに関与する、一様に発現するチャネルおよび受容体に及ぼす作用のため、様々な重篤な副作用を提示している(Sarma et al., *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12: 467-485)。実際に、現在入手可能なAEDは、再生不良性貧血および肝不全(たとえばフェルバメート)、錯覚、代謝性アシドーシスおよび緑内障(トピラマート)、ならびに傾眠、眩暈(たとえばチアガビンおよびプレガバリン)および行動の異常および/または精神の異常(たとえばレベチラセタム

50

もしくはペランパネル)を引き起こす可能性があることが報告されている。

【0005】

さらに、てんかん性患者のうちの70%は、現在入手可能なAEDで自身の症状(特に発作)を適切に制御できるが、残りの30%は、発作から自由になることができず、入手可能なAEDを使用しても難治性の発作を提示し、よって、「処置抵抗性のてんかん」を罹患していると称される。

【0006】

この病態において、機構は未だ明らかになっておらず、てんかん性発作の領域と同定される脳の特定の部分の外科的な切除が、依然として患者に正のアウトカムを提供する唯一の代替療法である。

10

【0007】

よって、新規の抗てんかん性療法を開発するために別の標的を同定することが重要となっている。外科的な手法および管理、AEDの投与経路、および脳波検査技術の観点からの進歩が達せられているが;疾患の複雑な性質、AEDの副作用、薬物相互作用、死亡リスク、ならびに医学的および/または精神医学的な合併症により、てんかん性の患者を処置することは依然として困難なままである。さらに、小児、妊娠中の女性、高齢者、精神病患者およびHIV/AIDS患者などの特定の分類の患者は、さらに処置することが困難である。

【0008】

プロベネシドは、ペニシリンの腎尿細管による排泄を減少させるために1950年代に開発された、安全性の高いプロファイルを有する、脂質可溶性の高い安息香酸誘導体であり;いくつかの抗生剤および抗ウイルス剤の血清中濃度を上げるために使用されている。プロベネシド(Benemidと呼ばれている)を使用した最初の研究の中で、プロベネシドが強力な尿酸を排泄する効果を有することが観察され、急速に痛風の処置の標準となつた。これは、有機アニオントランスポーター(OAT)の競合阻害剤として作用することにより、腎近位尿細管による尿酸などの有機酸の再吸収の阻害を介して血清中の尿酸値を減少させ、よって、尿から血清への尿酸のOAT介在型の再取り込みを防ぐことが見いだされている。プロベネシドは最小限の有害作用プロファイルを有するが、その臨床での使用は、他の痛風の治療が有効性の改善を示したため、著しく減少している。

20

【0009】

驚くべきことに、本発明者らは、プロベネシドが、*ex vivo*でのヒトのてんかん皮質組織および*in vivo*での側頭葉てんかんのカイニン酸のマウスモデルにおいててんかん性の発作を阻害でき、これにより副作用が少ない新規の抗てんかん性療法を構築できたことを証明した。

30

【0010】

よって本発明は、対象のてんかん性の疾患、障害、または病態を処置するためのプロベネシドの使用に関する。

【発明の概要】

【0011】

本発明は、その必要がある対象の神経性障害の処置に使用するためのプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩に関する。

40

【0012】

一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の投与は、上記対象の電気記録上の発作を阻害する。

【0013】

一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の投与は、上記対象の強迫行動を阻害する。

【0014】

一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の投与は、上記対象の臨床上または電気記録上の発作を制御する。

50

【0015】

一実施形態では、神経性障害は、てんかん性の疾患、障害、または病態である。

【0016】

一実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、家族性てんかん、素因性てんかん、構造的／代謝性てんかん、および原因が発見されていないてんかんからなる群から選択される。

【0017】

一実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、脳腫瘍関連のてんかんである。

【0018】

別の実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、大脳皮質形成異常 (MCD : malformation of cortical development) 関連のてんかんである。

10

【0019】

別の実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、神経変性関連のてんかんである。

【0020】

別の実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、免疫不全てんかん (dysimmune epilepsy) である。

【0021】

別の実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、グリオーマ関連のてんかんである。

20

【0022】

一実施形態では、上記対象は、処置抵抗性であるてんかん性の疾患、障害、または病態を罹患している。

【0023】

一実施形態では、対象は小児である。一実施形態では、対象は成年である。

【0024】

一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、約 1 mg / kg / 日～約 100 mg / kg / 日の範囲の用量で、対象に投与される。

30

【0025】

一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、経口的または注射により、投与される。

【0026】

また本発明は、その必要がある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態の予防または処置に使用するための、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

【0027】

さらに本発明は、その必要がある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態の予防または処置に使用するための、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬に関する。

40

【0028】**定義**

本発明では、以下の用語は以下の意味を有する。

【0029】

ある値に先行する「約」は、上記値の ± 10 % を意味する。

【0030】

本明細書中使用される場合、組成物、医薬組成物、または医薬に関連する、「プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩から本質的になる」との文言は、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩が、唯一の治療上作用物質であること、すなわち、上記組成

50

物、医薬組成物、または医薬の中で生体活性を呈する唯一の作用物質であることを意味するように意図されている。

【0031】

本明細書中使用される場合、用語「てんかん」、「てんかん性の疾患、障害、または病態」、および「てんかん性症候群」は、互換可能であり、てんかん性の発作、好ましくは突発性および／または再発性の発作の発症を特徴とする、疾患、障害、または病態を表す。

【0032】

本明細書中使用される場合、用語「てんかん性の発作」または「てんかん発作 (ictal event)」は、様々な度合の、不随意筋の収縮、知覚異常、行動の異常、意識の変化、および／または意識の喪失のいずれかをもたらす、中枢神経系 (CNS) のニューロンの集合の発火の乱れにより引き起こされる行動または感情または意識のエピソードの変化を表す。

10

【0033】

本明細書中使用される場合、用語「薬学的に許容される賦形剤」は、動物、好ましくはヒトに投与する際に、有害な反応、アレルギー反応、または他の望ましくない反応をもたらさない賦形剤を表す。これは、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗細菌剤および抗真菌剤、等張化剤、および吸収遅延剤などを含む。ヒトの投与では、調剤は、たとえば FDA 局または EMA などの規制局が要求する、無菌性、発熱性、一般的な安全性、および純度の基準に一致しなければならない。

【0034】

本明細書中使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、比較的非毒性の酸または塩基で調製されるプロベネシドの塩を含むことを意味する。薬学的に許容される塩基付加塩の例として、限定するものではないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウムの塩、または類似の塩が挙げられる。薬学的に許容される酸付加塩の例として、限定するものではないが、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素 (monohydrogen carbonic) 酸、リン酸、リン酸一水素 (monohydrogen phosphoric) 酸、リン酸二水素 (dihydrogen phosphoric) 酸、硫酸、一水素硫 (monohydrogen sulfuric) 酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸由来の塩、および、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、タル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸に由来する塩などが挙げられる。また、たとえばアルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトロン酸 (galactunonic acid) のような有機酸の塩なども、含まれる（たとえば、Berge et al., J Pharm Sci. 1977 Jan; 66 (1) : 1-19 を参照）。

20

【0035】

プロベネシドの塩の非限定的な例として、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩（たとえば (+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、またはラセミ混合物を含むそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸を有する塩、ならびに四級アンモニウム塩（たとえばヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）が挙げられる。他のプロベネシドの塩の例として、限定するものではないが、プロベネシドナトリウム、プロベネシドカリウム、プロベネシドマグネシウム、プロベネシドビスマス、プロベネシドセリウム四水和物、プロベネシドセリウム三水和物、プロベネシドエルビウム三水和物、プロベネシドユーロビウム三水和物、プロベネシドホルミウム三水和物、プロベネシドランタン三水和物、プロベネシドルテチウム六水和物、プロベネシドサマリウム三水和物、プロベネシドテルビウム三水和物、プロベネシドタリウム三水和物、プロベネシドツリウム三水和物、プロベネシドイットリウム六水和物、およびプロベネシドスチレンが挙げられる。好ましくは、プロベネシドの塩は、プロベネシドナトリウム、

30

40

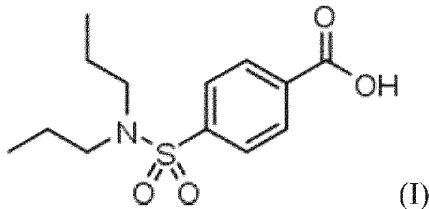
50

プロベネシドカリウム、およびプロベネシドマグネシウムからなる群から選択される。これらの塩は、当業者により知られている方法により、調製され得る。

【0036】

本明細書中使用される場合、用語「プロベネシド」は、式(I)：

【化1】



10

を有する化合物を表す。

【0037】

プロベネシドは、遊離塩基のプロベネシド（場合により、4 - (ジプロピルスルファモイル) 安息香酸、4 - [(ジプロピルアミノ) スルホニル] - 安息香酸、または PBN とも呼ばれる）、およびその薬学的に許容される塩（4 - (ジプロピルスルファモイル) ベンゾアート塩または4 - [(ジプロピルアミノ) スルホニル] - ベンゾアート塩）を含む。また、プロベネシドのプロドラッグ、異性体、および多形も含まれる。プロベネシドは、非溶媒和の形態および水和した形態を含む溶媒和の形態で存在し得る。全般的に、溶媒和の形態は、非溶媒和の形態と同等であり、本発明の範囲内に含まれている。プロベネシドは、複数の結晶またはアモルファスの形態で存在し得る。全般的に、本発明により企図される使用において、全ての物理的な形態が同等であり、本発明の範囲内にあると意図されている。

20

【0038】

本明細書中使用される場合、用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で容易に化学的に変化して有効なプロベネシドを提供するプロベネシド類縁体を表す。プロベネシドのプロドラッグは、投与後に *in vivo* で変換され得る。さらに、プロベネシドのプロドラッグは、たとえば適切な酵素または化学的試薬と接触させる場合など、*ex vivo* の環境での化学的または生物学的方法により、有効なプロベネシドに変換され得る。

30

【0039】

本明細書中使用される場合、用語「対象」は、動物、好ましくは温血動物、より好ましくは哺乳類、さらにより好ましくはヒトを表す。一実施形態では、対象は哺乳類であり得る。哺乳類として、限定するものではないが、全ての靈長類（ヒトおよび非ヒト）、ウシ（乳牛を含む）、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、およびネコが挙げられる。一実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、患者、すなわち、医療の受診を待機しているか、または医療を受診しているか、または過去 / 現在 / 将来、医療の対象であった / ある / となり得るか、またはてんかん性の疾患、障害、もしくは病態の発症についてモニタリングされている患者である。一実施形態では、対象は、成年（たとえば、18歳超の対象）である。別の実施形態では、対象は、小児（たとえば、18歳未満の対象）である。一実施形態では、対象は、雄性である。別の実施形態では、対象は、雌性である。

40

【0040】

本明細書中使用される場合、「実質的に健常な対象」は、てんかん性の疾患、障害、または病態を有するかまたは罹患していると過去に診断または同定されていない対象を表す。一実施形態では、実質的に健常な対象は、てんかん性の疾患、障害、または病態の発症

50

を示しておらず、すなわち対象は、未だに、てんかん性の発作を獲得していないか、発症していないか、または最初の経験をしていない。

【0041】

本明細書中使用される場合、用語「処置する（treating）」、「処置（treatment）」または「軽減（alleviation）」は、治療上の処置および防止的または予防的な手段（この目的は、たとえばてんかん性の疾患、障害、または病態などの目的の病的な病態または障害を予防または遅延する（和らげる）ことである）の両方を表す。処置の必要があるものは、疾患、障害、もしくは病態をすでに有するもの、および疾患、障害、もしくは病態を有する傾向のあるもの、または疾患、障害、もしくは病態を予防すべきものを含む。たとえばてんかん性の疾患、障害、または病態などの特定の疾患、障害、または病態に関して、本発明に係るプロベネシドの治療量を投与した後に、対象が、以下：てんかん性発作、特に臨床上のてんかん性発作の減少（全く存在しない場合がある）；罹患率および死亡率の低下；クオリティオブライフの問題の改善のうちの1つ以上において、観察可能かつ／または測定可能な低下を示す場合、対象の「処置」は成功している。疾患、障害、または病態における処置の成功および改善を評価するための上記のパラメータは、医師に知られている既定の手法により容易に測定可能である。

【0042】

本明細書中使用される場合、用語「治療有効量」は、著しい負または有害な副作用を標的にもたらすことなく、（1）目的の疾患、障害、もしくは病態の発症を遅延もしくは予防すること；（2）目的の疾患、障害、もしくは病態の1つ以上の症状の進行、憎悪、もしくは悪化を遅延もしくは停止させること；（3）目的の疾患、障害、もしくは病態の症状の寛解をもたらすこと；（4）目的の疾患、障害、もしくは病態の重症度もしくは頻度を低下させること；または（5）目的の疾患、障害、もしくは病態を治癒することを目的とする作用物質のレベルまたは量を意味する。治療有効量は、防止的または予防的な作用のため、目的の疾患、障害、または病態の発症より前に投与され得る。あるいはまたはさらに、治療有効量は、治療作用のために、目的の疾患、障害、または病態の開始より後に、投与され得る。

【0043】

詳細な説明

本発明は、その必要がある対象の神経性障害の処置に使用するための、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩に関する。一実施形態では、上記神経性障害は、臨床上または電気記録上の発作に関連し、プロベネシドまたはその塩の投与は、上記対象の臨床上または電気記録上の発作を制御する。一実施形態では、上記神経性障害は、電気記録上の発作に関連し、プロベネシドまたはその塩の投与は、上記対象の電気記録上の発作を阻害する。一実施形態では、神経性障害は、強迫行動に関連しており、プロベネシドまたはその塩の投与は、上記対象の強迫行動を阻害する。好ましい実施形態では、本発明は、てんかん性の疾患、障害、または病態の処置に使用するための、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩に関する。

【0044】

一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、神経性障害、好ましくはてんかん性の疾患、障害、または病態を予防するためのものである。一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、上記対象の電気記録上の発作を予防するためのものである。一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、上記対象の強迫行動を予防するためのものである。一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、上記対象の臨床上または電気記録上の発作を予防するためのものである。

【0045】

一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、神経性障害、好ましくはてんかん性の疾患、障害、または病態を治癒するためのものである。

【0046】

10

20

30

40

50

てんかんは、本発明の範囲の中で理解される場合、疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版（I C D - 1 0）により、「挿間性及び発作性障害」の群の中に分類されるコードG 4 0およびG 4 1の脳障害である。

【 0 0 4 7 】

一実施形態では、てんかんは、電気記録上の発作に関連している。一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、てんかん性の疾患、障害、または病態を罹患している対象の電気記録上の発作を阻害し得る。

【 0 0 4 8 】

一実施形態では、てんかんは、強迫行動に関連している。一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、てんかん性の疾患、障害、または病態を罹患している対象の強迫行動を阻害し得る。10

【 0 0 4 9 】

一実施形態では、てんかんは、臨床上および／または電気記録上の発作に関連している。一実施形態では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩は、てんかん性の疾患、障害、または病態を罹患している対象の臨床上または電気記録上の発作を制御し得る。

【 0 0 5 0 】

I L A E (国際抗てんかん連盟：International League Against Epilepsy)は、2010年に、てんかん性の疾患、障害、または病態の分類の改訂版を公開した (Berg et al., Epilepsia. 2010 Apr; 51(4): 676-85、本明細書中参照により組み込まれている)。上記分類では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、発作の種類、原因、発症時の年齢、認識および発達の前駆症状および因果関係、運動および感覚の検査、E E Gの特性、要因の誘発もしくはトリガー、ならびに／または睡眠に関する発作の発症のパターンにより、分類され得る。20

【 0 0 5 1 】

発作の種類として、限定するものではないが、全般性発作、焦点性発作（または部分発作）、起始不明発作、全般性てんかん重積症、および焦点性てんかん重積症が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

一実施形態では、対象は、全般性発作を伴うてんかん性の疾患、障害、または病態を、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。全般性発作の例として、限定するものではないが、強直間代性発作（間代性またはミオクロニー性の段階で開始するバリエーションを含む）、間代性発作（強直性の特性を伴う場合および伴わない場合）、定型欠神発作、非定型欠神発作、ミオクロニー欠神発作、強直性発作、けいれん、ミオクロニー発作、両側汎発性ミオクロニー、眼瞼ミオクロニー（欠神を伴わない場合および欠神を伴う場合）、ミオクロニー脱力発作、陰性ミオクローヌス、および脱力発作が挙げられる。30

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、対象は、焦点性発作を伴うてんかん性の疾患、障害、または病態を、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。焦点性発作の例として、限定するものではないが、焦点性感覚発作、焦点性運動発作、笑い発作、半側間代性発作、および二次性全般化発作が挙げられる。40

【 0 0 5 4 】

一実施形態では、対象は、焦点性感覚発作を伴うてんかん性の疾患、障害、または病態を、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。焦点性感覚発作の例として、限定するものではないが、要素性感覚症状を伴う焦点性感覚発作（たとえば後頭葉の発作、頭頂葉の発作など）、経験性感覚症状を伴う焦点性感覚発作（たとえば側頭 - 頭頂 - 後頭の接合部の発作など）が挙げられる。

【 0 0 5 5 】

一実施形態では、対象は、焦点性運動発作を伴うてんかん性の疾患、障害、または病態を、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがあ50

る。焦点性運動発作の例として、限定するものではないが、要素性間代運動徵候を伴う焦点性運動発作、非対称な強直性運動発作を伴う焦点性運動発作（たとえば捕捉運動野発作など）、定型（側頭葉）自動症を伴う焦点性運動発作（たとえば内側側頭葉の発作など）、多動性自動症を伴う焦点性運動発作、焦点性陰性ミオクローヌスを伴う焦点性運動発作、および抑制性運動発作を伴う焦点性運動発作が挙げられる。

【 0 0 5 6 】

一実施形態では、対象は、全般性てんかん重積症を伴うてんかん性の疾患、障害、または病態を、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。全般性てんかん重積症の例として、限定するものではないが、全般性強直間代性てんかん重積症、間代性てんかん重積症、欠神てんかん重積症、強直性てんかん重積症、およびミオクロニーてんかん重積症が挙げられる。

10

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、対象は、焦点性てんかん重積症を伴うてんかん性の疾患、障害、または病態を、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。焦点性てんかん重積症の例として、限定するものではないが、Kojevnikov症であるE P C (epilepsia partialis continua)、持続性の前兆(aura continua)、辺縁系のてんかん重積症（精神運動状態）、および片側けいれん状態が挙げられる。

20

【 0 0 5 8 】

また、てんかん性の疾患、障害、または病態は、それらの病因、すなわちそれらの根底にある原因により、分類され得る。てんかん性の疾患、障害、または病態の病因として、限定するものではないが、家族性てんかん、素因性てんかん、構造的／代謝性てんかん、および原因不明のてんかんが挙げられる。

【 0 0 5 9 】

一実施形態では、対象は、てんかん性の疾患、障害、または病態の家族歴を有する。別の実施形態では、対象は、てんかん性の疾患、障害、または病態の家族歴を有さない。

【 0 0 6 0 】

一実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、損傷性または非損傷性であり得る家族性焦点性てんかんである。家族性焦点性てんかんの例として、限定するものではないが、常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)、家族性側頭葉てんかん(FTLE)、家族性内側側頭葉てんかん(FMTLE)、家族性外側側頭葉てんかん(FLTLE)、多様な焦点を示す家族性部分てんかん(FPEVF)、ローランドてんかんおよび小児の良性家族性部分てんかんが挙げられる。好ましくは、てんかん性の疾患、障害、または病態は、常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)、家族性側頭葉てんかん(FTLE)、および多様な焦点を示す家族性焦点てんかん(FFEVF)を含む群から選択される。

30

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、対象は素因性の環境を有し、および／または、対象の家族（すなわち、たとえば親〔母または父〕、きょうだい〔姉妹または兄弟〕、子供〔娘または息子〕、祖父母〔祖母または祖父〕、いとこ、姪、甥、おば、おじなどの親類）のうちの少なくとも1人のメンバーが、てんかん性の疾患、障害、または病態の発症の傾向のある素因性の環境を有する。

40

【 0 0 6 2 】

一実施形態では、対象および／またはその家族の少なくとも1人のメンバーが、てんかん性の発作に関与することが知られているかまたは未だ知られていない少なくとも1つの遺伝子の少なくとも1つのアレルにおける少なくとも1つの遺伝子変異を有すると過去／現在に診断された／されている。てんかん性の疾患、障害、または病態の発症の傾向のある素因性の環境の例として、限定するものではないが、以下の遺伝子：CHRNA4、CHRNA2、CHRN B2、SCN1A、LGI1、KCNT1、ABAT、ABC B1、ADSL、ALDH7A1、ARFGEF2、ARHGEF9、ARX、ASPM、A

50

T P 1 A 2、A T P 6 A P 2、A T R、B R D 2、C A C N A 1 A、C A C N A 1 H、C A C N B 4、C A S K、C A S R、C C L 2、C D K 5 R A P 2、C D K L 5、C D O N、C E N P J、C E P 1 5 2、C L C N 2、C L N 3、C L N 5、C L N 6、C L N 8、C N T N A P 2、C S T B、C T S D、D C X、E F H C 1、E F H C 2、E M X 2、E P M 2 A、F L N A、F L V C R 2、F O L R 1、F O X G 1、F O X H 1、G A B R A 1、G A B R B 3、G A B R D、G A B R G 2、G A M T、G A T M、G L I 2、G P R 5 6、G R I N 1、G R I N 2 A、H C N 1、H C N 3、H C N 4、K C N A 1、K C N A B 1、K C N J 1 0、K C N J 1 1、K C N M A 1、K C N Q 2、K C N Q 3、K C N V 2、L I S 1、M A G I 2、M B D 5、M C P H 1、M E 2、M E C P 2、M E F 2 C、M F S D 8、M T H F R、N D E 1、N D U F A 1、N H L R C 1、N O D A L、N R X N 1、5 O P H N 1、O P R M 1、P A F A H 1 B 1、P A F A H 1 B A、P C D H 1 9、P C N T、P H F 6、P L C B 1、P N K P、P N P O、P O L G、P P T 1、P R I C K L E 1、P R I C K L E 2、P R R T 2、P T C H 1、R E L N、S C N 1 0 A、S C N 1 1 A、S C N 1 B、S C N 2 B、S C N 3 A、S C N 3 B、S C N 4 A、S C N 4 B、S C N 5 A、S C N 7 A、S C N 8 A、S C N 9 A、S H H、S I X 3、S L C 2 5 A 1 9、S L C 2 5 A 2 2、S L C 2 A 1、S L C 9 A 6、S P T A N 1、S R P X 2、S T I L、S T X B P 1、S Y N 1、T C F 4、T G I F 1、T P P 1、T S E N 2、T S E N 3 4、T S E N 5 4、U B E 3 A、V A N G L 1、W D R 6 2、Z E B 2、およびZ I C 2のいずれか1つの少なくとも1つのアレルにおける遺伝子変異が挙げられる。

【0063】

一実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、構造的または代謝性のてんかんである。一実施形態では、構造的または代謝性のてんかんは、神経関連のてんかんである。一実施形態では、構造的または代謝性のてんかんは、神経変性関連のてんかんである。一実施形態では、構造的または代謝性のてんかんは、損傷関連のてんかんである。

【0064】

一実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態は、神経性の疾患および／または損傷からもたらされる。てんかん性の疾患、障害、または病態をもたらす神経性の疾患または損傷の例として、限定するものではないが、脳腫瘍、大脳皮質形成異常（M C D）、頭部または脳の外傷、脳炎（encephalitis）、脳炎（cerebritis）、膿瘍、脳卒中、結節性硬化症、内側側頭葉硬化症、大脳形成異常、低酸素性虚血性脳症、飲酒、薬物および／または化学物質の使用、アルコール離脱、ならびに薬物および／または化学物質の離脱が挙げられる。一実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態をもたらす神経性の疾患または損傷は、脳腫瘍、大脳皮質形成異常（M C D）、頭部または脳の外傷、脳炎（encephalitis）、脳炎（cerebritis）、膿瘍、脳卒中、結節性硬化症、内側側頭葉硬化症、大脳形成異常、低酸素性虚血性脳症、免疫不全（dysimmunity）病態、飲酒、薬物および／または化学物質の使用、アルコール離脱、ならびに薬物および／または化学物質の離脱から選択される。

【0065】

一実施形態では、対象は、脳腫瘍関連のてんかん（B T R E）を、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。B T R Eとして、限定するものではないが、グリオーマ関連のてんかん（グリオblastoma、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、未分化星状細胞腫、混合型星状細胞腫IおよびII（WHO）、乏突起神経膠腫、未分化乏突起神経膠腫、上衣腫、および未分化上衣腫を含む）、頭蓋咽頭腫関連てんかん、類表皮関連てんかん、リンパ腫関連てんかん、髄膜腫関連てんかん、シュワン腫関連てんかん、下垂体腺腫関連てんかん、松果体腫関連てんかん（松果体細胞腫および松果体芽腫を含む）、ならびに髄芽腫関連てんかんが挙げられる。

【0066】

一実施形態では、対象は、大脳皮質形成異常（M C D）関連のてんかんを、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。M C D関連

10

20

30

40

50

のてんかんとして、限定するものではないが、胚芽異形成性神経上皮腫瘍（DNET）関連てんかん、皮質異形成関連てんかん、焦点性皮質異形成（FCD）関連てんかん（1a型、1b型、2a型、2b型、3a型、3b型、および3c型のFCDを含む）、小頭症関連てんかん、片側巨脳症関連てんかん、巨脳症関連てんかん、脳室周囲結節性異所性灰白質（periventricular heterotopia）関連てんかん、古典型滑脳症関連てんかん、皮質下帯状異所性灰白質関連てんかん、および敷石滑脳症関連てんかんが挙げられる。

【0067】

一実施形態では、対象は、神経変性関連のてんかんを、発症していると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。神経変性関連のてんかんの例として、限定するものではないが、アルツハイマー病関連てんかん、パーキンソン病関連てんかん、および自閉症関連てんかんが挙げられる。

10

【0068】

てんかん性の疾患、障害、または病態はさらに、発症時の対象の年齢、すなわち対象がてんかん性の発作を獲得、発症、または最初に経験したときの年齢により分類され得る。よって、てんかん性の疾患、障害、または病態は、先天性、乳児性、若年性、または成年性と、分類され得る。

【0069】

一実施形態では、処置されるてんかん性の疾患、障害、または病態は、乳児性または若年性のてんかんである。乳児性てんかんおよび若年性てんかんは、小児の間に発症し得る（および成年の間持続するかまたは持続しない）、本明細書中上記に定義されるてんかん性の疾患、障害、または病態を表す。これらの例として、限定するものではないが、良性家族性新生児てんかん（BFNE）、良性新生児発作（BNS）（良性家族性新生児発作を含む）、良性新生児家族性けいれん（BFNC）、乳児のミオクロニーてんかん（MEI）、早期ミオクロニー脳症（EME）、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん、良性小児てんかん、良性家族性および非家族性の乳児性発作、熱性けいれん、乳児性けいれん、大田原症候群、若年性ミオクロニーてんかん、若年性欠神てんかん、小児欠神てんかん（たとえば、ピクノレプシー）、早発性良性小児後頭葉てんかん（Panayiotopoulos型）、遅発性小児後頭葉てんかん（ガストー型）、中心側頭部に棘波を有する良性てんかん（BECTS）、ミオクロニー欠神てんかん、原因不明の全般性てんかん、CDKL5変異、両側性多小脳回、Dup15q症候群、SNAP25変異、熱性感染症関連てんかん症候群（FIRES）、良性ローランドてんかん、点頭てんかん（ウエスト症候群）、Landau-Kleffner症候群、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、アイカルディ症候群、および様々な表現型を有する特発性全般性てんかん（若年性欠神てんかん、若年性ミオクロニーてんかん）が挙げられる。

20

【0070】

一実施形態では、処置されるてんかん性の疾患、障害、または病態は、成人性のてんかんである。成人性のてんかんは、小児の後に発症し（成人の間中続くかまたは続かない）、本明細書中上記に定義されるてんかん性の疾患、障害、または病態を表す。これらの例として、限定するものではないが、強直間代性、間代性（強直性の特性を伴うかまたは伴わない）、欠神（定型または非定型）、ミオクロニー欠神、強直性、ミオクロニー性、両側汎発性ミオクロニー、陰性ミオクローヌス、眼瞼ミオクロニー（myclonia）（欠神発作を併発または併発しない）、焦点性てんかん、家族性および孤発性てんかん性病態、損傷性および非損傷性てんかん性病態、ミオクロニー脱力、脱力、反射、焦点性感覚（要素性感覚症状、たとえば後頭葉および頭頂葉の発作、または経験性感覚症状、たとえば側頭-頭頂-後頭の接合部の発作などを伴う）、焦点性運動（要素性間代運動徵候を伴う、捕捉運動野の発作などの非対称的な強直性運動徵候または発作を伴う、内側側頭葉発作などの側頭葉の自動症とも呼ばれる定型の自動症を伴う、多動性自動症を伴う、焦点性陰性ミオクローヌスを伴う、ミオクロニー脱力発作を伴うなど）、抑制性運動、視床下部過誤腫を伴う笑い発作、焦点性てんかん性症候群における半側間代性、二次性全般化の反

30

40

50

射発作、熱性けいれんプラスを伴う全般性てんかん（G E F S +）、熱性けいれんプラス（F S +）、全般性強直間代性てんかん重積症、間代性てんかん重積症、欠神てんかん重積症、強直性てんかん重積症、ミオクロニーてんかん重積症、E P C (e p i l e p s i a p a r t i a l i s c o n t i n u a)、持続性の前兆（aura continua）、辺縁系てんかん重積症、片側けいれんてんかん重積症、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（A D N F L E）、聴覚症状を伴う常染色体優性てんかん（A D E A F）、P a n a y i o t o p o u l o s 症候群、大田原症候群、ウエスト症候群、ドラベ症候群、H H 症候群；レノックス・ガストー症候群、L a n d a u - K l e f f n e r 症候群、ラスマツセン症候群、神経皮膚症候群（結節性硬化症、スタージ・ウェーバーなど）、進行性ミオクロニーてんかん、ミオクロニー欠神を伴うてんかん、ミオクロニー性 - 失立発作を伴うてんかん、徐波睡眠期に持続性棘徐波を示すてんかん（L K S 以外のC S W S）、特発性感光性後頭葉てんかん、視覚過敏性てんかん、原発性読書てんかん、驚愕てんかん、辺縁系てんかん、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん（H S を伴うM T L E）、特定の病因により定義される内側側頭葉てんかん、位置および病因により定義される他の種類、新皮質てんかん、単回の発作または単独の発作のクラスター、およびわずかに反復する発作（稀発てんかん）が挙げられる。

【0071】

一実施形態では、対象および／またはその家族のメンバーの少なくとも一人が、過去／現在に、てんかん性の疾患、障害、または病態と診断された／されている。一実施形態では、対象は、てんかん性の疾患、障害、または病態を発症するリスクがある。

【0072】

本発明の一実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態の発症が、過去／現在に、対象および／またはその家族のメンバーの少なくとも一人で診断された／されている。別の実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態の発症が、過去／現在に、対象および／またはその家族のメンバーの少なくとも一人で診断されなかった／されていない。

【0073】

対象においててんかん性の疾患、障害、または病態を診断するための方法、たとえば臨床試験は、当業者によく知られており、限定するものではないが、脳波図（E E G）、発作のビデオ脳波、神経画像処理方法（たとえばコンピュータ断層撮影（C T）スキャン、磁気共鳴画像法（M R I）、f M R I、ポジトロン断層法（P E T）、および単一光子放射型コンピュータ断層撮影（S P E C T））、睡眠検査、血液検査、神経心理学的検査、分子アッセイ（遺伝子の検査など）などが挙げられる。

【0074】

一実施形態では、対象は哺乳類であり、好ましくは、対象はヒトである。

【0075】

一実施形態では、対象は、小児（18歳未満）である。一実施形態では、対象は、成年（18歳超）である。

【0076】

一実施形態では、対象は、実質的に健常である。一実施形態では、対象は、てんかん性の疾患、障害、または病態を、発症すると過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。一実施形態では、対象は、過去／現在にてんかん性と診断された／されており、すなわち対象は、てんかん性発作を罹患している。一実施形態では、てんかん性の対象は、少なくとも1回、好ましくは2回以上のてんかん性の発作を、少なくとも1年未満、2年未満、3年、4年未満、5年未満またはそれ以上の年数をあけて起こしたことがある対象として定義される。

【0077】

一実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態の発症が、対象で過去／現在に診断された／されている。別の実施形態では、てんかん性の疾患、障害、または病態の発症が、対象で過去／現在に診断されていなかった／されていない。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 8 】

一実施形態では、対象が小児である場合、上記対象は、乳児性てんかんおよび若年性てんかんを、発症したと過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。一実施形態では、対象が成年の場合、上記対象は、成人性てんかんを、発症したと過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。対象が成年の場合の一実施形態では、上記対象は、成年の間を通して持続する乳児性てんかんおよび若年性てんかんと過去／現在に診断された／されている。

【 0 0 7 9 】

一実施形態では、対象は、以前に、てんかん性疾患、障害、または病態に関する別の処置で处置されていなかった（すなわち本発明の方法が、第1選択治療である）。

10

【 0 0 8 0 】

別の実施形態では、対象は、以前に、てんかん性疾患、障害、または病態に関して少なくとも1つ、2つ、またはそれ以上の他の処置で处置されていた（すなわち、本発明の方法は、第2選択治療、第3選択治療、またはそれ以降の治療である）。一実施形態では、対象は、以前に、1つ以上のてんかん性の疾患、障害、または病態に関して他の処置で处置されていたが、これら処置に対して非応答性であったかまたは適切に応答しなかった（すなわちこの処置は、対象に治療効果がなかったかまたは低い治療効果を誘導した）。一実施形態では、対象は、処置抵抗性てんかん（薬物抵抗性てんかんとも呼ばれ得る）と過去／現在に診断された／されている。

【 0 0 8 1 】

一実施形態では、対象は、限定するものではないが、グリオーマ（グリオblastoma、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、未分化星状細胞腫、混合性星状細胞腫IおよびII（WHO）、乏突起神経膠腫、未分化乏突起神経膠腫、上衣腫、および未分化上衣腫を含む）、頭蓋咽頭腫、類表皮、リンパ腫、髄膜腫、シュワン腫、下垂体腺腫、松果体腫（松果体細胞腫および松果体芽腫を含む）、ならびに髄芽腫を含む、脳腫瘍と、過去／現在に診断された／されている。一実施形態では、脳腫瘍は、ステージ0の腫瘍、ステージIの腫瘍（早期の腫瘍とも呼ばれる）、ステージIIの腫瘍、ステージIIIの腫瘍、またはステージIVの腫瘍（進行性または転移性の腫瘍とも呼ばれる）である。

20

【 0 0 8 2 】

別の実施形態では、対象は、脳腫瘍を発症するリスクがある。脳腫瘍の発症に関するリスク因子の例として、限定するものではないが、癌の家族歴、遺伝的素因、および発がん物質への曝露が挙げられる。

30

【 0 0 8 3 】

一実施形態では、対象は、大脳皮質形成異常（MCD）を、発症したと過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。一実施形態では、対象は、MCD関連のてんかんを、発症したと過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。一実施形態では、対象は、胚芽異形成性神経上皮腫瘍（DNET）を、発症したと過去／現在に診断された／されているか、または発症するリスクがある。

【 0 0 8 4 】

一実施形態では、対象は、免疫抑制されている、すなわち、免疫系が損なわれている。特定の実施形態では、対象の免疫系は、脳腫瘍に対処する能力が低下している。

40

【 0 0 8 5 】

一実施形態では、対象は、発作、神経性の症状および精神医学的症状を可変的に関連付ける神経系の構成要素（たとえばNMDA、GABA、GAD...など）を標的とする既知の抗体を伴うかまたは伴わない、神経系の免疫不全病態を罹患している。

【 0 0 8 6 】

さらに本発明は、その必要がある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態の処置に使用するための組成物であって、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩を含むか、からなるか、または本質的にからなる、組成物に関する。よって、一実施形態では、本

50

発明は、その必要がある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態を処置するためのプロベネシドを単独で表す。

【0087】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、興奮性アミノ酸アンタゴニストまたは興奮性アミノ酸受容体アンタゴニストを含まない。興奮性アミノ酸アンタゴニストまたは興奮性アミノ酸受容体アンタゴニストの例として、限定するものではないが、AMP Aアンタゴニスト、ストリキニーネ非感受性グリシンアンタゴニスト、または競合性NMDAアンタゴニストが挙げられる。興奮性アミノ酸アンタゴニストまたは興奮性アミノ酸受容体アンタゴニストの別の例として、抗グルタミン酸作動薬がある。特に、興奮性アミノ酸アンタゴニストまたは興奮性アミノ酸受容体アンタゴニストの例として、限定するものではないが、(2R)-アミノ-5-ホスホノ吉草酸(AP5)、バルビツール酸塩、デキストロメトルファン(DXM)、デキストロルファン、ジゾシルピン、エタノール、イボガイン、イフェンプロジル、ケタミン、メマンチン、メトキセタミン(MXE)、酸化二窒素(N₂O)、ペランパネル、フェンシクリジン(PCP)、キノキサリンジオン、キノキサリン酸(*quinoxalinic acid*)誘導体、インドール誘導体、キヌレン酸誘導体、ピロリジノン誘導体、D-シクロセリン、そのプロドラッグおよび混合物、ならびにイサチジン(isatidine)誘導体が挙げられる。興奮性アミノ酸アンタゴニストまたは興奮性アミノ酸受容体アンタゴニストの他の例として、限定するものではないが、トピラマートおよびフェルバメートが挙げられる。

10

【0088】

一実施形態では、本発明の組成物は、(2R)-アミノ-5-ホスホノ吉草酸(AP5)、バルビツール酸塩、デキストロメトルファン(DXM)、デキストロルファン、ジゾシルピン、エタノール、イボガイン、イフェンプロジル、ケタミン、メマンチン、メトキセタミン(MXE)、酸化二窒素(N₂O)、ペランパネル、フェンシクリジン(PCP)、キノキサリンジオン、キノキサリン酸(*quinoxalinic acid*)誘導体、インドール誘導体、キヌレン酸誘導体、ピロリジノン誘導体、D-シクロセリン、そのプロドラッグおよび混合物、イサチジン(isatidine)誘導体、4-ブロモ-6-フルオロトリプトファン、4-ブロモ-6-クロロトリプトファン、4-エチル-6-ブロモトリプトファン、4,6-ジブロモトリプトファン、4,6-ジクロロトリプトファン、6-クロロ-トリプトファン、6-フルオロトリプトファン、テトラゾール誘導体、ピペラジン誘導体から選択される興奮性アミノ酸受容体アンタゴニストを含まない。

20

【0089】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、NMDAアンタゴニストを含まない。

【0090】

NMDAアンタゴニストの例は、たとえば、本明細書中参照により組み込まれている、GB2104078号、EP420806号、EP391850号、US4906621号、US4898854号、EP302826号、US4746653号、EP275820号、US4705781号、US4968678号、US4902687号、US902695号、EP418863号、US4761405号、US4657899号、GB2157685号、GB2198134号、GB2201676号、GB2156818号、US4918064号、EP364996号、またはEP342558号に記載されている。

30

【0091】

NMDA受容体アンタゴニストの例として、限定するものではないが、APV、R-2-アミノ-5-ホスホノペンタノアート、メチル-5-ホスホ-3-ペンテノアートおよびその塩、(-)-D-アミノホスホノヘプタン酸およびその塩、たとえば(-)2-アミノ-7-fosfoglycine(1,5-dibromo-3-hydroxy-2-heptanoic acid)など)、2-アミノ-6-ヒドロキシ-4-ホスホメチル-ヘキサ-3-エン酸エチルエステルまたはその塩、2-アミノ-6-ヒドロキシ-4-ホスホメチル-ヘキサ-3-エン酸またはその塩、2,10-ジアミノ-4-ホスホメチル-デカ-3-エン酸またはその塩、2,8-

40

50

ジアミノ - 4 - ホスホノメチル - オクタ - 3 - エン酸またはその塩、2 - アミノ - 6 - メトキシ - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 6 - メトキシ - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸またはその塩、2 - アミノ - 6 - ベンゾイルオキシ - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - ヘプタ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - ヘプタ - 3 - エン酸またはその塩、2 - アミノ - 6 - ベンジルオキシ - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸またはその塩、6 - (N - アセチル - N - メチル - アミノ) - 2 - アミノ - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ - ペンタ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 , 10 - ジアミノ - 4 - ホスホノメチル - デカ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸またはその塩、2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - ペンタ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - ペンタ - 3 - エン酸またはその塩、2 - アミノ - 5 - ベンジルオキシ - 4 - ホスホノメチル - ペンタ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 5 - ベンジルオキシ - 4 - ホスホノメチル - ペンタ - 3 - エン酸またはその塩、2 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - オクタ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 8 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - オクタ - 3 - エン酸またはその塩、2 - アミノ - 6 - (N - メチルアミノ) - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 6 - (N - メチルアミノ) - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸またはその塩、2 - アミノ - 6 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5 - ホスホノ - ペンタ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5 - ホスホノ - ペンタ - 3 - エン酸またはその塩、5 - エトキシ - 2 - アミノ - 4 - ホスホノメチル - ペンタ - 3 - エン酸またはその塩、5 - エトキシ - 2 - アミノ - 4 - ホスホノメチル - ペンタ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 8 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - オクタ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 6 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - ホスホノメチル - ヘキサ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、2 - アミノ - 10 - ヒドロキシ - 4 - ホスホノメチル - デカ - 3 - エン酸エチルエステルまたはその塩、シスエチル 4 - [1 - (3 - ホスホノプロパ - 1 - エニル)] - ピペリジン - 2 - カルボキシレートまたはその塩、トランス 4 - [1 - (3 - ホスホノプロパ - 1 - エニル)] - ピペリジン - 2 - カルボン酸またはその塩 (s l a t t h e r e o f) 、トランス - 4 - [1 - (3 - ホスホノプロパ - 2 - エニル)] - ピペリジン - 2 - カルボン酸またはその塩、シス 4 - [1 - (3 - ホスホノプロパ - 1 - エニル)] - ピペリジン - 2 - カルボン酸またはその塩、シス 4 - [1 - (3 - ホスホノプロパ - 2 - エニル)] - ピペリジン - 2 - カルボン酸またはその塩、E - 2 - アミノ - 4 - ホスホノメチル - ヘプタ - 3 - エン - 1 , 7 - 二酸ジエチルエステルまたはその塩、E - 2 - アミノ - 4 - ホスホノメチル - ヘプタ - 3 - エン - 1 , 7 - 二酸またはその塩、E - 2 - アミノ - 4 - ホスホノメチル - ヘプタ - 3 - エン - 1 , 7 - ジベンジルエステルまたはその塩、シス - 4 - ホスホノメチル - 2 - ピペリジンカルボン酸またはその塩、シス - 4 - (3 - ホスホノプロピル) - 2 - ピペリジンカルボン酸またはその塩、シス - 4 - ホスホノメチル - 2 - ピペリジンカルボン酸エチルエステルまたはその塩、4 - [1 - (3 - ホスホノプロパ - 1 - エニル)] ピペリジン - 2 - カルボン酸またはその塩、シス - 5 - メチル - 4 - ホスホノメチル - 2 - ピペリジンカルボン酸 (carboxylic acid) またはその塩、(-) - シス - 4 - ホスホノメチル - 2 - ピペリジンカルボン酸またはその塩、シス - 4 - ホスホノメチル - 2 - ピペリジンカルボン酸メチルエステルまたはその塩、E - 2 - アミノ

10

20

30

40

50

ジンカルボン酸、3-(フェニルメチル)エステル、R-4-[3-(ジエトキシホスフ
ィニル)-2-オキソプロピル]-5-オキソ-3-オキサゾリジンカルボン酸、3-(
フェニルメチル)エステル、S-4-[3-(ジエチルオキシホスフィニル)-2-オキ
ソプロピル]-5-オキソ-3-オキサゾリジンカルボン酸、3-(フェニルメチル)
エステル、4-[3-(ジエトキシホスフィニル)-1-メチル-2-オキソプロピル]-
5-オキソ-3-ジエチルホスホナート]-3-オキサゾリジンカルボン酸、3-(フェ
ニルメチル)エステル、4-[3-(ジエトキシホスフィニル)-1,3-ジメチル-2
-オキソプロピル]-5-オキソ-3-オキサゾリジンカルボン酸、3-(フェニルメチ
ル)エステル、R-4-[3-(ジエトキシホスフィニル)-3-メチル-2-オキソプロ
ピル]-5-オキソ-3-オキサゾリジンカルボン酸、3-(フェニルメチル)エсте
р、R-4-[5-(ジエトキシホスフィニル)-4-オキソペンチル]-5-オキソ-3
-オキサゾリジンカルボン酸、3-(フェニルメチル)エстер、R-4-オキソ-5-
ホスホノノルバリン、S-4-オキソ-5-ホスホノノルバリン、3,4-ジメチル-4
-オキソ-5-ホスホノノルバリン、3-メチル-4-オキソ-5-ホスホノノルバリン
、R-5-メチル-4-オキソ-5-ホスホノノルバリン、R-2-アミノ-6-オキソ
-7-ホスホノヘプタン酸、4-(2-オキソ-3-ホスホノプロピル)-2-ピペラジ
ンカルボン酸、2-メチル-4-オキソ-5-ホスホノノルバリン、5-(ヒドロキシメ
トキシホスフィニル)-4-オキソノルバリン、4-(ヒドロキシイミノ)-5-ホスホ
ノノルバリン、4-(メトキシイミノ)-5-ホスホノノルバリン、4-[
(フェニルメ
トキシ)イミノ]-5-ホスホノノルバリン、4-[
(2'-フェニルエトキシ)イミノ]
-5-ホスホノノルバリン、4-(ベンジルヒドラジノ)-5-ホスホノノルバリン、
R-4-オキソ-5-ホスホノノルバリンメチルエстер、R-4-オキソ-5-ホスホ
ノノルバリンエチルエстер、3-{2-ホスホノエチルシクロヘキシル}-2-アミノ
プロパン酸、4-[2-ホスホノメチルシクロヘキシル]-2-アミノブタン酸、4-[
2-ホスホノメチルフェニル]-2-アミノ-ブタン酸、エチル3-[2-(2-ジエチ
ルホスホノエチル)-フェニル]-2-アセトアミド-2-カルベトキシプロパノアート
、3-[2-(2-ホスホノエチル)-フェニル]-2-アミノプロパン酸、3-[2-
ホスホノメチルフェニル]-2-アミノ-プロパン酸、3-[2-(3-ホスホノプロピ
ル)-フェニル]-2-アミノプロパン酸、5-[2-ホスホノメチルフェニル]-2-
アミノ-ペンタン酸、3-((+/-)-2-カルボキシペラジン-4-イル)プロピ
ル-1-ホスホン酸、-アミノ-(-3-アルキルフェニル)アルキル-エタン酸、
そのエстерまたはそのアミドもしくは塩、(+/-)-アミノ-3(4'-クロロ-
5-ホスホノメチル-[1.1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸またはその塩、(
+/-)-アミノ-3-(3-ホスホノメチル)フェニル-プロパン酸またはその塩
、(+/-)-アミノ-3-(5-ホスホノメチル-[1.1'-ビフェニル]-3-イル)
プロパン酸またはその塩、(+/-)-アミノ-3-(5-オクチルオキシ-3-
ホスホノメチル)フェニル-プロパン酸またはその塩、(+/-)-アミノ-3-
(5-ジエトキシホスフィニル)メチル-[1.1']-3-イル)プロパン酸エチルエ
стерまたはその塩、(+/-)-アミノ-3-(5-ホスホノメチル-[1.1'-ビ
フェニル]-3-イル)プロパン酸エチルエстерまたはその塩、(+/-)-アミ
ノ-3-(4'-クロロ-5-(ジエトキシホスフィニル)メチル-[1.1'-ビフェニ
ル]-3-イル)プロパン酸アミドまたはその塩、(+/-)-アミノ-3-(4'-
クロロ-5-ホスホノメチル-[1.1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸アミドま
たはその塩、(+/-)-パルミトイアルアミノ-3-(5-ホスホノメチル-[1.
1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸またはその塩、(+/-)-アミノ-3-
(4'-クロロ-5-(ジエトキシホスフィニル)メチル-[1.1'-ビフェニル]-3-
イル)プロパン酸メチルエстерまたはその塩、(+/-)-アミノ-3-(4'-
クロロ-5-ホスホノメチル-[1.1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸メチルエ
стерまたはその塩、(+/-)-アミノ-3-(4'-クロロ-5-(ジエトキシホ
スフィニル)メチル-[1.1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸またはその塩、(+

/ -) - - t e r t . プチルオキシカルボニルアミノ - 3 - (4 ' - クロロ - 5 - (ジエトキシホスフィニル) メチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸またはその塩、(+ / -) - - t e r t . プチルオキシカルボニルアミノ - 3 (4 ' - クロロ - 5 - (ジエトキシホスフィニル) メチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸シンナミ (c i n n a m y)] エステル、(+ / -) - - アミノ - 3 - (4 ' - クロロ - 5 - (ジエトキシホスフィニル) メチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸シンナミルエステルまたはその塩、(+ / -) - - アミノ - 3 - (4 ' クロロ - 5 ホスホノメチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸シンナミルエステルまたはその塩、(+ / -) - - アミノ - 3 - (5 - 環状 - 2 , 2 - ジメチルプロピレンホスフィニル) メチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] 3 - イル) プロパン酸エチルエステルまたはその塩、(+ / -) - - アミノ - 3 (4 ' - t e r t . プチル - 5 - ホスホノメチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸またはその塩、(+ / -) - - アミノ - 3 - (4 - クロロ - 5 - ホスホノメチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸ベンゾイルメチルエステルまたはその塩、(+ / -) - - アミノ - 3 - (5 - ホスホノメチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸メチルエステルまたはその塩、(+ / -) - - アセチルアミノ - 3 (5 - ホスホノニオチル (n i o t h y l) - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸またはその塩、(+ / -) - - アミノ - 3 - (3 - アミノ - 5 - ホスホノメチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸またはその塩、(+) - - アミノ - 3 - (5 - (ジエトキシホスフィニル) メチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルエステルまたはその塩、(+) - - アミノ - 3 - (5 - ホスホノメチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルエステルまたはその塩、(+) - - アミノ - 3 - (5 - ホスホノメチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸またはその塩、(-) - - アミノ - 3 - (5 - (ジエトキシホスフィニル) メチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルエステルまたはその塩、(-) - - アミノ - 3 - (5 - ホスホノメチ (m e t h y)] - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルエステルまたはその塩、(-) - - アミノ - 3 - (5 - ホスホノメチル - [1 . 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸またはその塩、[R - (E)] - 4 - (3 - ホスホノ - 2 - プロペニル) - 2 - ピペラジンカルボン酸またはその塩、(+) - S - (3 - ホスホノプロピル) - D - システインまたはその塩、S - (3 - ホスホノプロピル) - D , L - システインまたはその塩、S - (2 - ホスホノエチル) - D , L - ホモシステインまたはその塩、N - ベンジルオキシカルボニル - S - (3 - ホスホノプロピル) - D , L - システインまたはその塩、S - [3 - [(ドデシルオキシ) ヒドロキシホスフィニル] プロピル] - D , L システインまたはその塩、(-) - N - (カルボキシメチル) - N - フェニル - D - グルタミンまたはその塩、(+) - N - (カルボキシメチル) - N - フェニル - L - グルタミンまたはその塩、(-) - N - (カルボキシメチル) - N - (4 - クロロフェニル) - D - グルタミンまたはその塩、(-) - 3 - ((3 - ホスホノプロピル) スルフィニル] - D - アラニンまたはその塩、(+) - 3 - ((3 - ホスホノプロピル) スルホニル - D - アラニンまたはその塩、4 - (ホスホノメチル) フェニルグリシン、4 - (エチルホスホノメチル) フェニルグリシン、2 , 5 - ジメチル - 4 - (ホスホノメチル) フェニルグリシンヒドロクロリド、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンヒドロクロリド、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 8 - ヘキサヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 7 メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 8 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、3 -

10

20

30

40

50

カルボキシ - 5 - ホスホノ - 7 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、
3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 8 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリ
ン、(D) - 3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリ
ン、(L) - 3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリ
ン、5 - ホスホノ - 3 - (エトキシカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキ
ノリン、5 - (エチルホスホノ) - 3 - カルボキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ
キノリン、3 - シス - カルボキシ - 5 - シス - ホスホノ - シス - 2 - アザデカリン、3 -
シス - カルボキシ - 5 - トランス - ホスホノ - シス - 2 - アザデカリン、3 - トランス -
カルボキシ - 5 - トランス - ホスホノ - シス - 2 - アザデカリン、3 - トランス - カルボ
キシ - 5 - シス - ホスホノ - シス - 2 - アザデカリン、3 - シス - カルボキシ - 5 - シス
- ホスホノ - トランス - 2 - アザデカリン、3 - シス - カルボキシ - 5 - トランス - ホス
ホノ - トランス - 2 - アザデカリン、3 - トランス - カルボキシ - 5 - トランス - ホスホ
ノ - トランス - 2 - アザデカリン、3 - トランス - カルボキシ - 5 - シス - ホスホノ - ト
ランス - 2 - アザデカリン、3 - カルボキシ - 5 - (ホスホノメチル) - 1 , 2 , 3 , 4
- テトラヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - (2 - ホスホノエチル) - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - (2 - ホスホノエテニル) -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、D , L - 3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、D - 3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1 ,
2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、(+) - 3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1 ,
2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、5 - ホスホノ - 3 - (エトキシカルボニル) -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 6 - メチ
ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - (ホスホノメチ
ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1
, 2 , 3 , 4 , 5 , 8 - ヘキサヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホスホノ - 1
, 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロイソキノリン、3 - カルボキシ - 5 - ホス
ホノ - 2 - アザデカリン、2 R , 4 S , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン
酸、2 R , 4 R , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸、2 R , 4 S , 5 S
- 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸、2 R , 4 R , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5
- メチレン - アジピン酸、2 S , 4 S , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン
酸、2 S , 4 R , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸、2 S , 4 S , 5 S
- 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸、2 S , 4 R , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5
- メチレン - アジピン酸、2 R , 4 S , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン
酸ジエチルエステル、2 R , 4 R , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジ
エチルエステル、2 R , 4 S , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジエチ
ルエステル、2 R , 4 R , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジエチル
エステル、2 S , 4 S , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジエチルエсте
ル、2 S , 4 R , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジエチルエсте
ル、2 S , 4 S , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジエチルエсте
ル、2 S , 4 R , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジエチルエсте
ル、2 R , 4 R , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジエチルエсте
ル、2 R , 4 S , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸ジエチルエсте
ル、2 R , 4 R , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸 - 1 - メチル - 6 -
エチルエステル、2 R , 4 R , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸 - 1 -
メチル - 6 - エチルエステル、2 R , 4 R , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジ
ピン酸 - 1 - メチル - 6 - エチルエステル、2 S , 4 S , 5 R - 2 - アミノ - 4 , 5 -
メチレン - アジピン酸 - 1 - メチル - 6 - エチルエステル、2 S , 4 R , 5 R - 2 - アミノ
- 4 , 5 - メチレン - アジピン酸 - 1 - メチル - 6 - エチルエステル、2 S , 4 S , 5 S
- 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸 - 1 - メチル - 6 - エチルエステル、2 S
, 4 R , 5 S - 2 - アミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸 - 1 - メチル - 6 - エチル
エステル、

2 R , 4 S , 5 R - 2 - アセチルアミノ - 4 , 5 - メチレン - アジピン酸、2 R , 4 R ,

【 0 0 9 2 】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、キヌレンインまたはキヌレンイン誘導体またはキヌレン酸誘導体を含まない。キヌレン酸誘導体の例は、本明細書中参照により組み込まれている、E P 3 8 6 8 3 9 号または同 3 0 3 3 8 7 号に記載されている。キヌレンイン誘導体の例として、限定するものではないが、4 , 6 - ジクロロ - キヌレンイン、4 - フルオロ - 6 - プロモ - キヌレンイン、4 - クロロ - 6 - プロモ - キヌレンイン、4 , 6 - ジプロモ - キヌレンイン、6 - エチル - 4 - プロモキヌレンイン、4 - クロロ - キヌレンイン、4 - フルオロ - キヌレンイン、6 - プロモ - 4 - クロロキヌレンイン、および 6 - プロモ - 4 - プロモキヌレンインが挙げられる。

【 0 0 9 3 】

一実施形態では、本発明の組成物は、キノキサリンジオン(quinaxoline dione)を含まない。キノキサリンジオンの例は、たとえば、本明細書中参照により組み込まれている、EP377112号、EP374534号、EP348872号、E

P 3 1 5 9 5 9号、E P 2 6 0 4 6 7号、U S 4 8 8 9 8 5 5号、またはU S 4 8 1 2 4 5 8号に記載されている。キノキサリンジオンの例として、限定するものではないが、7 - シアノ - 1 - ヒドロキシ - 6 - トリフルオロメチルキノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、7 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 6 - トリフルオロメチルキノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、1 - ヒドロキシ - 7 - スルファモイル - 6 - トリフルオロメチルキノキサリン 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、および7 - アセチル - 6 - シアノ - 1 - ヒドロキシキノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、4 - ヒドロキシ - ベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、6 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、4 - ヒドロキシピリド [3 , 2 - f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、7 , 8 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - f] キノキサリン、7 , 8 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - ニトロ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - f] キノキサリン、8 - カルボキシ - 2 , 3 - ジヒドロキシチエノ [3 , 2 - f] キノキサリン、7 , 8 - ジヒドロキシ - 4 - ニトロ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾロ (3 , 4 - f) キノキサリン、1 - シクロヘキシル - 6 - ニトロキノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、1 - ベンジル - 6 - ニトロキノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、4 - メチルベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、1 - シクロヘキシル - 7 - クロロ (chl or) キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、6 - シアノ - 7 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロキシキノキサリン、6 - クロロ - 7 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロキシキノキサリン、6 - トリフルオロメチル - 7 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロキシキノキサリン、2 , 3 - ジヒドロキシ - 6 , 7 - ジニトロベンゾ (f) キノキサリン、2 , 3 - ジヒドロキシ - 6 , 1 0 - ジニトロベンゾ (f) キノキサリン、6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 1 0 - ニトロベンゾ (f) キノキサリンが、挙げられる。

【0094】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、キノキサリンジオンAMP Aアンタゴニスト、たとえばACEA - 1011 (5 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 2 , 3 - ジオール) 、AMP 397 (({ [(7 - ニトロ - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - キノキサリニル) メチル] アミノ } メチル) ホスホン酸 ; Be campane 1) 、CNQX (7 - ニトロ - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 6 - カルボニトリル) 、DNQX (6 , 7 - ジニトロキノキサリン - 2 , 3 - ジオン) 、MPQX ({ [7 - (4 - モルホリニル) - 2 , 3 - ジオキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 (2 H) - キノキサリニル] メチル } ホスホン酸 ; Fanapanel) 、ACEA - 1021 (6 , 7 - ジクロロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - キノキサリンジオン、L icostine 1) 、NBQX (2 , 3 - ジオキソ - 6 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [f] キノキサリン - 7 - スルホンアミド) 、PNQX (1 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 6 - ニトロピリド [3 , 4 - f] キノキサリン - 2 , 3 - ジオン) 、YM90K (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 7 - ニトロ - 2 , 3 (1 H , 4 H) - キノキサリンジオンヒドロクロリド) 、YM872 ((2 , 3 - ジオキソ - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - キノキサリニル) - 酢酸 - 水和物 ; Zonampane 1) 、およびそれらの誘導体を含まない。

【0095】

一実施形態では、本発明の組成物は、キノキサリン酸 (quinoxalinic acid) 誘導体を含まない。

【0096】

一実施形態では、本発明の組成物は、インドール誘導体を含まない。インドール誘導体の例は、本明細書中参照により組み込まれている、U S 4 9 6 0 7 8 6号またはE P 3 9 6 1 2 4号に記載されている。インドール誘導体の例として、限定するものではないが、

10

20

30

40

50

3 - (2 - カルボキシ - 6 - メトキシインドール - 3 - イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 6 - クロロインドール - 3 - イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 4 , 6 - ジクロロインドール - 3 - イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 6 - トリフルオロメトキシインドール - 3 - イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 4 - トリフルオロメチルインドール - 3 - イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 6 - トリフルオロメチルインドール - 3 - イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロインドール - 3 - イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 4 - ニトロインドール - 3 - イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロインドール - 3 - イル) プロピオン酸、エチル 3 - (2 - カルボキシエチル - 4 , 6 - ジクロロインドール - 3 - イル) プロピオネート、ベンジル 3 - (2 - カルボキシベンジル - 4 , 6 - ジクロロインドール - 3 - イル) プロピオネート、3 - (2 - カルボキサミド - 4 , 6 - ジクロロインドール - 3 - イル) プロピオンアミド、2 - (2 - カルボキシ - 6 - クロロインドール - 3 - イル) 酢酸、4 - (2 - カルボキシ - 6 - クロロインドール - 3 - イル) 酢酸、5 - (2 - カルボキシ - 6 - クロロインドール - 3 - イル) ベンタン酸、3 - (2 - カルボキシ - 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチルインドール - 3 - イル) 、3 - (2 - カルボキシ - 6 - メトキシインドール - 3 イル) プロピオン酸、3 - (2 - カルボキシ - 6 - クロロインドール - 3 イル) プロピオン酸、2 - カルボキシ - 3 - インドール酢酸、2 - カルボキシ - 1 - メチル - 3 - インドール酢酸、2 - カルボキシ - 5 - クロロ - 3 - インドール酢酸、5 - ブロモ - 2 - カルボキシ - 3 - インドール酢酸、2 - カルボキシ - 5 - フルオロ - 3 - インドール酢酸、エチル 2 - カルボキシ - 6 - クロロ - 3 - インドールアセタート、2 - カルボキシ - 6 - クロロ - 3 - インドールアセトアミド、2 - カルボキシ - 6 - クロロ - 3 - インドール酢酸 3 - エチルアミド、エチル 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロエチル) - 2 - インドールカルボキシレート、2 - カルボキシ - 6 - クロロ - 3 - インドール酢酸、および 2 - カルボキシ - 6 - クロロ - 3 - インドール酢酸が挙げられる。

【 0 0 9 7 】

一実施形態では、本発明の組成物は、ピロリジノン誘導体を含まない。ピロリジノン誘導体の例は、たとえば、本明細書中参照により組み込まれている、U S 4 9 2 5 8 6 7 号、U S 4 8 6 3 9 5 3 号、または G B 2 2 3 1 0 4 8 号に記載されている。ピロリジノン誘導体の例として、限定するものではないが、シス - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルピロリジン - 2 - オンまたはその塩、(3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルピロリジン - 2 - オンまたはその塩、シス - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - エチルピロリジン - 2 - オンまたはその塩、(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、(3 R) - アミノ - 1 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、2 , 6 - ジアザ - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソビシクロ - [3 . 2 . 1] - オクタンおよびその塩、ならびに 2 , 6 - ジアザ - 6 - ヒドロキシ - 8 - エンド - メチル - 7 - オキソビシクロ - [3 . 2 . 1] - オクタンおよびその塩が挙げられる。

【 0 0 9 8 】

一実施形態では、本発明の組成物は、D - シクロセリン、そのプロドラッグ、またはそれらの混合物を含まない。D - シクロセリン、そのプロドラッグ、またはそれらの混合物の例は、たとえば本明細書中参照により組み込まれている、E P 3 8 7 8 6 7 号、E P 3 7 8 1 3 4 号または U S 4 9 0 4 6 8 1 号に記載されている。D - シクロセリンの例として、限定するものではないが、4 - アミノ - 3 - イソオキサゾリドン、D - 4 - アミノ - 3 - イソオキサゾリドン、またはそれらの塩が挙げられる。

【 0 0 9 9 】

一実施形態では、本発明の組成物は、イサチン (i s a t i n e) 誘導体を含まない。

【 0 1 0 0 】

一実施形態では、本発明の組成物は、二環式の誘導体を含まない。二環式の誘導体の例は、たとえば、本明細書中参照により組み込まれている、U S 4 9 0 2 6 9 5 号に記載されている。二環式の誘導体の例として、限定するものではないが、デカヒドロ - 6 - 5 -

10

20

30

40

50

[1(2)H-テトラゾール-5-イルメチル]-3-イソキノリンカルボン酸またはその塩、3-カルボキシデカヒドロ-6-イソキノリン酢酸またはその塩、デカヒドロ-6-(ホスホメチル)-3-イソキノリンカルボン酸またはその塩、デカヒドロ-6-(ホスホメチル)-1-イソキノリン(isoquinoline)カルボン酸ヒドロクロリドヘミヒドラーート、デカヒドロ-6-テトラゾール-5-イルメチル)-1-イソキノリンカルボン酸、デカヒドロ-6-(ホスホメチル)-3-イソキノロリン(isoqui noline)-カルボン酸エチルエステル、デカヒドロ-6-(ホスホメチル)-3-イソキノリンカルボン酸ブチルエステル、デカヒドロ-6-5が挙げられる。

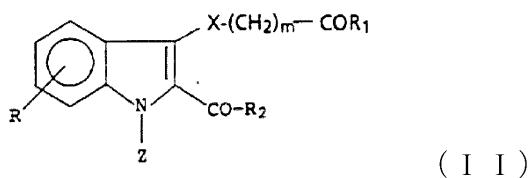
【0101】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、エスリカルバゼピン、エスリカルバゼピンアセタート、またはそれらの誘導体を含まない。 10

【0102】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、式(I I)：

【化2】



(式中Xは、直鎖状C₁-4アルキレンまたはSであり；mは、1~4の整数であり；Zは水素、C₁-4アルキル、フェニル、置換されたフェニルまたはアルキルフェニル置換基であり、ここでフェニル環は任意選択で置換されていてもよく；Rは、水素、ハロゲン、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、CF₃、OCF₃、OH、NO₂、またはCNであり；R₁およびR₂は、それぞれ独立して、-OH、-OR₃、-NR₄R₅、-OCH₂OR₃、または-O-(CH₂)_n-NR₆R₇であり、ここでnは、1~4の整数であり；R₃は、C₁-4アルキル、フェニル、置換されたフェニルまたはアルキルフェニル置換基であり、ここでフェニル環は任意選択で置換されていてもよく；R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素またはC₁-4アルキルであり；R₆およびR₇は、それぞれ独立して、水素またはC₁-4アルキルであるか、またはR₆およびR₇は、隣接する窒素原子と共に、ピペリジノ、モルフォリノ、またはピロリジノ基を形成し、ただしXがC₁-4アルキレンの場合、mは0である)

の化合物またはその塩を含まない。

【0103】

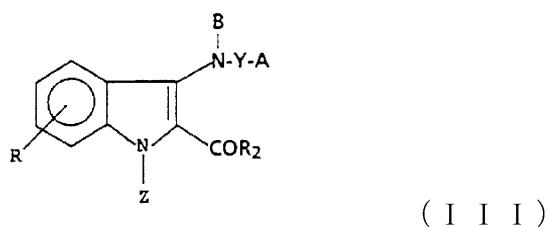
一実施形態では、本発明に係る組成物は、式(I I I)：

30

40

50

【化 3】



(I - I - I)

10

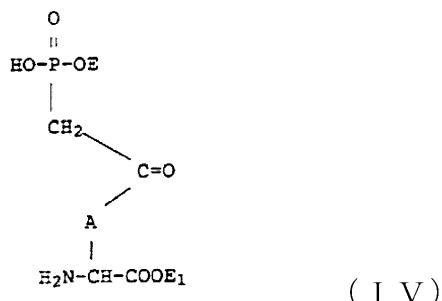
(式中、R、Z、およびR₂は、式(I-I)で上記に定義される通りであり；Bは、水素、C₁-4アルキル、任意選択で置換されてもよいアルキルフェニル、または-C₆H₅-CO-R₂であり；Yは、SO₂またはCOであり；Aは、フェニル、置換されたフェニル、またはC(=O)D(Dは式(I-I)のR₂で定義されている)である)
の化合物またはその塩を含まない。

【0104】

—実施形態では、本発明に係る組成物は、式(IV)：

【化 4】

20



30

(式中、Eは、水素、C₁-4アルキル、または-CF₃であり；Aは、メチレンまたはトリメチレン架橋基であり；E₁は、水素、C₁-4アルキル、シクロアルキル、トリアルキルアミノ、アルキルフェニル、フェニル、または置換されたフェニルである)
の化合物またはその塩を含まない。

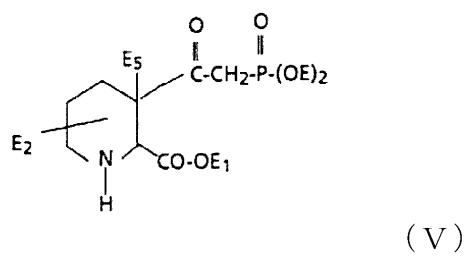
【0105】

40

—実施形態では、本発明に係る組成物は、式(V)：

50

【化5】



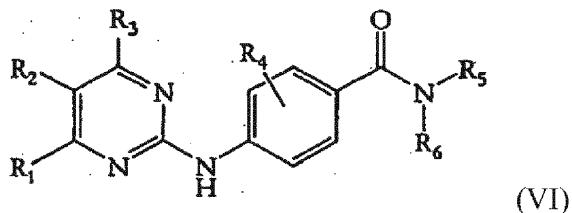
10

(式中、EおよびE₁は、式(I V)で上記に定義される通りであり、E₂は、水素、C₁~4アルキル、フェニル、アルキルフェニル、またはシクロヘキシリルメチルであり；E₅は、水素、直鎖状C₁~4アルキル、またはアルキルフェニルである)
の化合物またはその塩を含まない。

【0106】

—実施形態では、本発明に係る組成物は、式(VI)：

【化6】



20

(式中、R₁は、アリール、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニル、またはキナゾリニルであり、それぞれが、任意選択で、R₇から独立して選択される1~4つの置換基で置換されてもよく；R₂およびR₃は、同じかまたは異なるものであり、独立して、水素または低級アルキルであり；R₄は、1~4つの任意選択の置換基を表し、各置換基は、同じかまたは異なるものであり、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、または低級アルコキシから選択され；R₅およびR₆は、同じかまたは異なるものであり、独立して、-(CH₂)_aC(=O)R₉、-(CH₂)_aC(=O)OR₉、-(CH₂)_aC(=O)NR₉R₁₀、-(CH₂)_aC(=O)NR₉(CH₂)_bC(=O)R₁₀、-(CH₂)_aNR₉C(=O)R₁₀、-(CH₂)_aNR₁₁C(=O)NR₉R₁₀、-(CH₂)_aOR₉、-(CH₂)_aSO_cR₉、または-(CH₂)_aSO₂NR₉R₁₀であるか；またはR₅およびR₆は、結合している窒素原子と共に、複素環または置換された複素環を形成し；R₇は、各発生時に、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルア

40

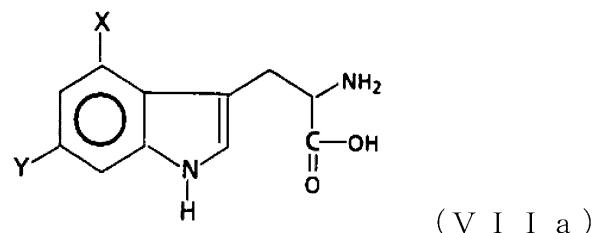
50

ルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、置換されたアラルキル、複素環、置換された複素環、複素環アルキル、置換された複素環アルキル、
 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ ； $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8$
 OR_9 、 $-SO_cR_8$ 、 $-SO_cNR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_cR_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8$
 $C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_b$
 R_9 、 $-O(H_2)_bNR_8R_9$ 、またはフェニルに縮合した複素環であり； R_8 、 R_9
、 R_{10} 、および R_{11} は、同じかまたは異なるものであり、各発生時に、独立して、水素
、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、置換さ
れたアリールアルキル、複素環、置換された複素環、複素環アルキル、または置換された
複素環アルキルであるか；または R_8 および R_9 は、結合している単一の原子または複数
の原子と共に、複素環または置換された複素環を形成し； a および b は、同じかまたは異なる
ものであり、各発生時に、独立して、0、1、2、3、または4から選択され； c は
、各発生時に、0、1、または2である）
の化合物またはその塩を含まない。

【0107】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、式（VIIa）：

【化7】

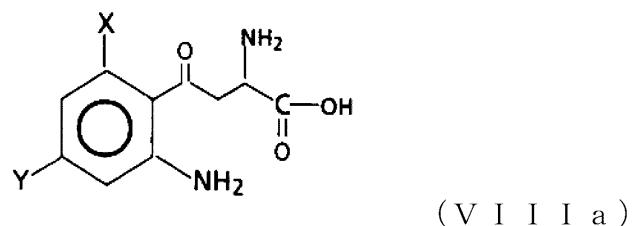


（式中、XおよびYは、それぞれ独立して、Cl、Br、F、CH₃、およびCH₂CH₃からなる群から選択される）
の化合物またはその塩を含まない。

【0108】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、式（VIIIf）：

【化8】



（式中、XおよびYは、それぞれ独立して、Cl、Br、F、CH₃、およびCH₂CH₃からなる群から選択される）
の化合物またはその塩を含まない。

10

20

30

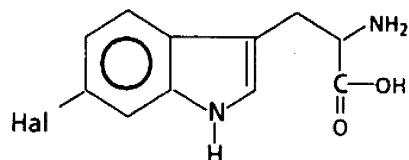
40

50

【0109】

—実施形態では、本発明に係る組成物は、式（VII b）：

【化9】



(VII b)

10

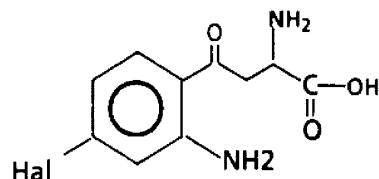
(式中、Halはハロゲン原子である)

の化合物またはその塩を含まない。

【0110】

—実施形態では、本発明に係る組成物は、式（VII I b）：

【化10】



(VII I b)

20

30

(式中、Halはハロゲン原子である)

の化合物またはその塩を含まない。

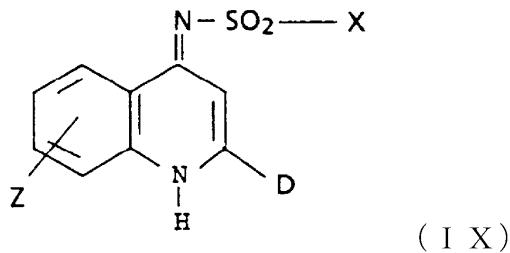
【0111】

—実施形態では、本発明に係る組成物は、式（IX）：

40

50

【化11】

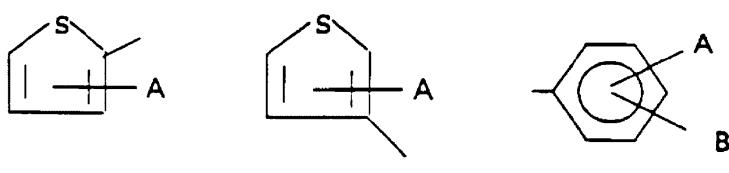


10

(式中、Dは、C(O)OR₁、C(O)NR₁R₂(R₁およびR₂は、それぞれ独立して、水素またはC₁～C₆アルキルである)であり; Z(3位、5位、6位、7位、または8位であり得、最大3つの非水素の置換基を表し得る)は、水素、-OH、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、-OCF₃、およびCF₃からなる群から選択される置換基であり; Xは、以下の置換基: -(CY₂)_nCY₃、-(CT₂)_nCT₃、

20

【化12】



30

のうちの1つであり、ここでYはC₁であり; TはFであり; nは、0～3の整数であり; Aは、水素、-OH、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、-OCF₃、-CF₃からなる群から選択される置換基であり、Bが水素である場合に最大3つの非水素の置換基により表されてもよく; Bが水素ではない場合、最大2つのA置換基が、フェニル環に存在してもよく; Xがチオフェン環である場合、Aが、同じかまたは異なり得る最大2つの非水素置換基を表してもよく; Bは、水素、C(O)OR₁、C(O)NR₁R₂、NH₂、NR₁R₂、NHC(O)R₃、NHC(O)OR₃、NHC(O)NHR₃、NH-SO₂-CF₃、NH-SO₂-C₆H₅からなる群から選択される1つの置換基であり; ここでR₁およびR₂は、上記に定義される通りであり、R₃は、C₁～C₆アルキルであり; ただし1) DがC(O)OCH₃であり、Xがフェニルである(ここでAがパラ-メチルでありBが水素である)場合、Zは、水素または5,7-ジクロロ置換基ではなく; 2) DがC(O)OC₂H₅であり、Xがフェニルである(ここでAがパラ-メチルであり、Bが水素である)場合、Zは、6-メトキシ、7-メトキシ、または5,8-ジメトキシではなく; 3) Bが水素以外である場合、AプラスBの合計が、3超の置換基でない場合がある)

40

の化合物またはその塩を含まない。

【0112】

50

一実施形態では、本発明に係る組成物は、ジペプチジルペプチダーゼⅤ阻害剤（D P P - I V 阻害剤）を含まない。D P P - I V 阻害剤の例として、限定するものではないが、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、ゲミグリプチン（g e m i g l i p t i n）、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、デュトグリプチン、ベルベリン、ルペオール、およびそれらの誘導体が挙げられる。

【 0 1 1 3 】

本発明の別の目的は、その必要がある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態の処置に使用するための医薬組成物であって、有効成分としてのプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含むか、からなるか、または本質的にからなる、医薬組成物である。

10

【 0 1 1 4 】

適切な賦形剤として、限定するものではないが、水、生理食塩水、リングル溶液、デキストロース溶液、およびエタノールの溶液、グルコース、スクロース、デキストラン、マンノース、マンニトール、ソルビトール、ポリエチレングリコール（P E G）、リン酸塩、酢酸塩、ゼラチン、コラーゲン、C a r b o p o l（登録商標）、植物油などが挙げられる。さらに、適切な保存剤、安定剤、抗酸化剤、抗菌剤、および緩衝剤、たとえばB H A、B H T、クエン酸、アスコルビン酸、テトラサイクリンなどを、さらに含んでもよい。

【 0 1 1 5 】

本発明の組成物に使用され得る薬学的に許容される賦形剤の他の例として、限定するものではないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、たとえばヒト血清アルブミン、緩衝物質、たとえばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸、水、塩、もしくは硫酸プロタミンなどの電解質の部分的なグリセリド混合物、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン・ポリオキシプロピレン・ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。

20

【 0 1 1 6 】

さらに、一部の賦形剤は、限定するものではないが、界面活性剤（たとえばヒドロキシプロピルセルロース）；適切な担体、たとえば水、エタノール、ポリオール（たとえばグリセロール、プロピレングリコール、液体のポリエチレングリコールなど）、それらの適切な混合物、ならびに植物油、たとえばビーナッツ油およびゴマ油などを含む溶媒および分散媒体；等張化剤、たとえば糖または塩化ナトリウムなど；コーティング剤、たとえばレシチンなど；吸収遅延剤、たとえばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど；保存剤、たとえば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、チメロサールなど；緩衝剤、たとえばホウ酸、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウム、ホウ酸ナトリウムおよびホウ酸カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム（s o d i u m b i p h o s p h a t e）など；等張化剤、たとえばデキストラン40、デキストラン70、デキストロース、グリセリン、塩化カリウム、プロピレングリコール、塩化ナトリウムなど；抗酸化剤および安定剤、たとえば亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム（s o d i u m t h i o s u l f i t e）、チオ尿素など；非イオン性潤滑剤または清澄剤、たとえばポリソルベート80、ポリソルベート20、ポロクサマー282、およびチロキサポールなど；粘度修正剤、たとえばデキストラン40、デキストラン70、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ラノリン、メチルセルロース、ワセリン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースなどを含み得る。

30

【 0 1 1 7 】

本発明の別の目的は、その必要のある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態の処

40

50

置に使用するための医薬であって、有効成分としてのプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩を含むか、からなるか、またはから本質的になる、医薬である。

【0118】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または医薬は、全身的または局所的に投与される。

【0119】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または医薬は、経口投与、パッカル投与、注射による投与、経皮(*percutaneous*)投与による投与、非経口投与、腹腔内投与、内視鏡検査による投与、局所投与、経皮(*transdermally*)投与、経粘膜投与、経鼻投与、吸入噴霧による投与、直腸投与、経膣投与、気管内投与、および埋め込み型のリザーバーを介して、投与される。10

【0120】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または医薬は、注射、好ましくは全身的に注射される。全身性の注射に適した製剤の例として、限定するものではないが、液体の液剤または懸濁剤、注射前の液体の液剤または懸濁剤に適切な固体の形態が、挙げられる。

【0121】

全身性の注射の例として、限定するものではないが、静脈内、腫瘍内、脳内、リンパ内、腹腔内、筋肉内、皮下、皮内、関節内、関節滑液囊内、胸骨内、髄腔内、膀胱内、肝臓内、病巣内、注入技術、および灌流が挙げられる。別の実施形態では、注射される場合、本発明の組成物、医薬組成物、または医薬は、無菌である。無菌の医薬組成物を得るための方法として、限定するものではないが、GMP合成(GMPは、「適正製造規範(Good manufacturing practice)」を意味する)が挙げられる。20

【0122】

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または医薬は、経口投与される。経口投与に適合した製剤の例として、限定するものではないが、固体の形態、液体の形態、およびゲルが挙げられる。経口投与に適合した固体の形態の例として、限定するものではないが、丸剤、錠剤、カプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、硬ゼラチンカプセル剤、カプレット剤、圧縮錠、カシェー、ウェハー、糖衣丸剤、糖衣錠、または分散／もしくは崩壊錠剤、散剤、経口投与前の液体の液剤または懸濁剤に適した固体の形態、および発泡性の錠剤が挙げられる。経口投与に適合した液体の形態の例として、限定するものではないが、液剤、懸濁剤、飲用可能な液剤、エリキシル剤、密閉されたビン(sealed phial)、水薬(potion)、ドレンチ剤、シロップ剤、およびアルコール飲料が挙げられる。30

【0123】

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または医薬は、局所投与される。局所投与に適合した製剤の例として、限定するものではないが、スティック、リップスティック、ワックス、クリーム、ローション、軟膏、バーム、ゲル、グロス、日焼け止め製剤、化粧品、マスク、洗浄剤、洗い流さないタイプの洗浄剤またはクレンザー(leave-on washesまたはcleaners)、脱毛製剤などが挙げられる。40

【0124】

局所投与は、たとえば手、指、または幅広い様々なアプリケーター(ロールアップ、ロールオン、または他のスティック型の容器、チューブ容器、コットンボール(cotton ball)、化粧用のパフ、Q-tips、ポンプ、ブラシ、マット、クロスなど)を使用して、局所的効果のため目的の部位への(全般的に、曝露されており視覚的に観察可能である表皮の最も外側の相などの、1つ以上の曝露した表面または外側の表面の上への)本発明の組成物、医薬組成物、または医薬の直接的な送達、投与、または適用を特徴とする。この適用は、たとえば、皮膚の内部または表面に置くか、載置するか、こするか、掃くか、注ぐか、広げるか、かつ／もしくはもみこむことによるか、または他のいずれかの簡便なもしくは適切な方法により、なされ得る。好ましくは、局所投与は、(全身性作50

用を回避するために)対象の血流の中への本組成物の成分の有意な吸収を全くもたらすことなく、効果が得られる。

【0125】

本発明の発明の組成物、医薬組成物、または医薬は、たとえば保存剤としてのベンジルアルコール(1(w/w)%または2(w/w)%)、乳化ろう、グリセリン、パルミチン酸イソプロピル、乳酸、精製水、およびソルビトールの溶液と混合して、白く滑らかであり均質で不透明なクリームまたはローションを形成することができる。さらに、本組成物は、ポリエチレングリコール400(P E G 400)を含み得る。これらは、たとえば保存剤としてのベンジルアルコール(2(w/w)%)、白色ワセリン、乳化ろう、およびtenox II(ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、クエン酸、プロピレングリコール)と混合して、軟膏を形成することができる。たとえばガーゼといった、包帯の材料である編まれたパッドまたはロールを、本組成物を含む液剤、ローション、クリーム、軟膏、またはその他に含浸させることができ、このような形態は、局所的適用にも使用できる。

10

【0126】

本発明の一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または医薬は、中枢神経系への作用物質の送達を容易にする送達系と組み合わせて使用され得る。たとえば、様々な血液脳関門(BBB)透過性賦活剤が、処置作用物質に対する血液脳関門の透過性を一時的かつ可逆的に増大させるために、使用され得る。このような BBB 透過性賦活剤として、限定するものではないが、ロイコトリエン、ラジキニニアゴニスト、ヒスタミン、タイトジャンクションかく乱物質(たとえば、ゾヌリン、zot)、高浸透圧性溶液(たとえば、マンニトール)、細胞骨格収縮剤、および短鎖アルキルグリセロール(たとえば、1-O-ペンチルグリセロール)が挙げられる。経口経路、舌下経路、非経口経路、埋め込み経路、経鼻経路、および吸入経路は、有効な作用物質の中枢神経系への送達を提供し得る。一部の実施形態では、本発明の化合物は、末梢神経系への効果は最小限でありながら、中枢神経系に投与され得る。

20

【0127】

血液脳関門(BBB)は、中枢神経系(CNS)の血管とCNS自体の大部分の領域との間の細胞の輸送機構の物理的な障壁およびシステムである。BBBは、血液からの潜在的に有害な化学物質の侵入を制限し、必須の栄養素の侵入を許容することにより、ホメオスタシスを維持する。しかしながら、BBBは、障害(てんかん性の疾患、障害、もしくは病態など)の処置のため、または、認識、学習、および記憶などの正常かつ望ましい脳機能の維持もしくは亢進のため、CNSへ薬理的作用物質を送達するためには困難な障壁をもたらし得る。

30

【0128】

一実施形態では、阻害剤、組成物、医薬組成物、または医薬は、徐放形態で投与される。別の実施形態では、組成物、医薬組成物、または医薬は、修飾物質の放出を制御する送達系を含む。

【0129】

一実施形態では、本発明のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬は、当業者が決定し各対象に個人的に適合した用量で、投与される。本発明のプロベネシドまたは薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、および医薬の一日の総用量は、健全な医学の判断の範囲内で担当医が決定することが理解されるであろう。用量は、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、もしくは医薬の十分なレベルを提供するため、または、目的のてんかん性の疾患、障害、もしくは病態の兆候もしくは症状を低減するかもしくはてんかん性の疾患、障害、もしくは病態の重症度を低減する望ましい効果を維持するために、調節される。いずれかの特定の患者に関する特定の治療有効量は、限定するものではないが、処置される疾患、障害、または病態；てんかん性の疾患、障害、または病態の重症度(たとえば、てんかん性発作の頻度および持続期間など)；疾患の予後；発作の開始点の限局性；使用される

40

50

特定の組成物；投与の時間および頻度、投与経路、処置期間；本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬と組み合わせるかまたは同時に使用される医薬；反応感受性；治療に対する忍容性／応答；対象の全般的な健康状態；対象の年齢、体重、性別、および食事；ならびに医学の分野でよく知られている同様の要因を含む様々な要因に応じて変化する。

【0130】

一実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬の治療有効量は、少なくとも1日に1回、1日に2回、少なくとも1日に3回、投与される。

【0131】

別の実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬の治療有効量は、2日ごと、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごとに投与される。

【0132】

別の実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬の治療有効量は、1週間に2回、毎週、2週間ごと、1ヶ月に1回、投与される。

【0133】

本発明の一実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬の対象に投与される一日量は、約25mg/日～約10g/日、約50mg/日～約9g/日、約75mg/日～約8g/日、約100mg/日～約7g/日、約200mg/日～約6g/日、約300mg/日～約5g/日、約400mg/日～約4g/日、約500mg/日～約3g/日、約550mg/日～約2g/日、約600mg/日～約1.9g/日、約650mg/日～約1.8g/日、約700mg/日～約1.7g/日、約750mg/日～約1.6g/日、約800mg/日～約1.5g/日、約850mg/日～約1.5g/日、約900mg/日～約1.4g/日、約950mg/日～約1.3g/日、約1g/日～約1.3g/日の範囲である。

【0134】

本発明の一実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬の対象に投与される一日量は、約25mg/日、50mg/日、75mg/日、100mg/日、200mg/日、300mg/日、400mg/日、500mg/日、600mg/日、700mg/日、800mg/日、900mg/日、1g/日、1.1g/日、1.2g/日、1.3g/日、1.4g/日、1.5g/日、1.6g/日、1.7g/日、1.8g/日、1.9g/日、2g/日、2.5g/日、3g/日、4g/日、または5g/日である。

【0135】

本発明の一実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬の対象に投与される一日量は、約1mg/kg/日～約100mg/kg/日、約2mg/kg/日～約90mg/kg/日、約3mg/kg/日～約80mg/kg/日、約4mg/kg/日～約70mg/kg/日、約5mg/kg/日～約60mg/kg/日、約6mg/kg/日～約50mg/kg/日、約7mg/kg/日～約40mg/kg/日、約8mg/kg/日～約35mg/kg/日、約9mg/kg/日～約30mg/kg/日、約10mg/kg/日～約25mg/kg/日、約11mg/kg/日～約24mg/kg/日、約12mg/kg/日～約23mg/kg/日、約13mg/kg/日～約22mg/kg/日、約14mg/kg/日～約21mg/kg/日、約15mg/kg/日～約20mg/kg/日、約16mg/kg/日～約19mg/kg/日、約16mg/kg/日～約18mg/kg/日の範囲である。

【0136】

本発明の一実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬の対象に投与される一日量は、約1mg/kg/日、約

10

20

30

40

50

2 mg / kg / 日、約 3 mg / kg / 日、約 4 mg / kg / 日、約 5 mg / kg / 日、約 6 mg / kg / 日、約 7 mg / kg / 日、約 8 mg / kg / 日、約 9 mg / kg / 日、約 10 mg / kg / 日、約 11 mg / kg / 日、約 12 mg / kg / 日、約 13 mg / kg / 日、約 14 mg / kg / 日、約 15 mg / kg / 日、約 16 mg / kg / 日、約 17 mg / kg / 日、約 18 mg / kg / 日、約 19 mg / kg / 日、約 20 mg / kg / 日、約 21 mg / kg / 日、約 22 mg / kg / 日、約 23 mg / kg / 日、約 24 mg / kg / 日、約 25 mg / kg / 日、約 26 mg / kg / 日、約 27 mg / kg / 日、約 28 mg / kg / 日、約 29 mg / kg / 日、約 30 mg / kg / 日である。

【0137】

別の実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬は、約 1 mg ~ 約 10 g、約 10 mg ~ 約 10 g、約 10 mg ~ 約 7.5 g、約 25 mg ~ 約 7.5 g、約 50 mg ~ 約 7.5 g、約 75 mg ~ 約 7.5 g、約 100 mg ~ 約 5 g、約 200 mg ~ 約 4 g、約 300 mg ~ 約 3 g、約 500 mg ~ 約 3 g、約 750 mg ~ 約 3 g、約 750 mg ~ 約 2 g、約 800 mg ~ 約 2 g、約 900 mg ~ 約 2 g、約 900 mg ~ 約 1.5 g、約 1 g ~ 約 1.4 g、または約 1 g ~ 約 1.3 g の範囲の用量で投与される。 10

【0138】

別の実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬は、約 1 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1 g、1.1 g、1.2 g、1.3 g、1.4 g、1.5 g、1.6 g、1.7 g、1.8 g、1.9 g、2 g の用量で投与される。 20

【0139】

一実施形態では、本発明の方法は、長期間の処置のためのものである。別の実施形態では、本発明の方法は、急性処置のためのものである。

【0140】

一実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬は、持続注入によるボーラス注射で投与されるか、またはボーラス注射および持続注入の組み合わせで投与される。用語「ボーラス注射」は、比較的短期間で用量を送達する注射と理解されている。用語「持続注入」は、静脈内点滴などで送達される注射であって、プロベネシド療法で望まれている時間にわたり計量式の方法で用量を送達する注射と理解されている。一実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬は、約 30 分 / 日 ~ 約 24 時間 / 日の範囲の期間にわたり、持続注入を介して投与される。別の実施形態では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬は、約 8 時間 / 日 ~ 約 24 時間 / 日の期間にわたり、投与される。場合によって、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬は、少なくとも 1 日かつ最大 7 日の間、持続点滴を介して投与される。他の場合では、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬は、対象の症状を処置するために必要に応じて、さらに長い期間、たとえば数週間、数ヶ月、またはさらには数年にわたり、投与され得る。よって、本発明の実施形態は、てんかん性の疾患、障害、または病態、および関連する脳の機能不全の症状を処置するための、本発明のプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩、組成物、医薬組成物、または医薬の長期間の投与を目的とする。 30

【0141】

場合により、持続注入とボーラス注射の組み合わせは、対象を処置するために望ましいとされ得る。たとえば、ボーラス注射は、充填用量、すなわち、対象におけるプロベネシドもしくはその薬学的に許容される塩の望ましい治療レベルを迅速に達成するためのプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の用量を、送達するために利用されてもよく、持続注入は、望ましい処置期間にわたり望ましい治療レベルを維持またはさらには用量設 40

10

20

30

40

50

定するために利用され得る。よって、最初のボーラス注射の後、対象は、その後のある期間の間、たとえば持続注入を介して、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の維持投与または用量設定を必要とし得る。別の方では、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の維持投与は、その後のボーラス注射で達成され得る。また、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の持続注入は、てんかん性の疾患、障害、または病態を有する対象の処置にも有用である。

【0142】

さらに本発明は、その必要がある対象の神経性障害を処置するための方法であって、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を上記対象に投与するステップを含む、方法に関する。10

【0143】

さらに本発明は、その必要がある対象の電気記録上の発作を阻害するための方法であって、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を上記対象に投与するステップを含む、方法に関する。

【0144】

さらに本発明は、その必要がある対象の強迫行動を阻害するための方法であって、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を上記対象に投与するステップを含む、方法に関する。

【0145】

さらに本発明は、その必要がある対象の臨床上または電気記録上の発作を制御するための方法であって、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を上記対象に投与するステップを含む、方法に関する。20

【0146】

さらに本発明は、その必要がある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態を処置するための方法であって、プロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を上記対象に投与するステップを含む、方法に関する。

【0147】

さらに本発明は、その必要がある対象の神経性障害を処置するための、治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0148】

さらに本発明は、その必要がある対象の電気記録上の発作を阻害するための、治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。30

【0149】

さらに本発明は、その必要がある対象の強迫行動を阻害するための、治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0150】

さらに本発明は、その必要がある対象の臨床上または電気記録上の発作を制御するための、治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0151】

さらに本発明は、その必要がある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態を処置するための、治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。40

【0152】

さらに本発明は、その必要がある対象の神経性障害の処置のための、医薬の製造における治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0153】

さらに本発明は、その必要がある対象の電気記録上の発作を阻害するための、医薬の製造における治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0154】

さらに本発明は、その必要がある対象の強迫行動を阻害するための、医薬の製造における治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。50

【0155】

さらに本発明は、その必要がある対象の臨床上または電気記録上の発作を制御するための、医薬の製造における治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0156】

さらに本発明は、その必要がある対象のてんかん性の疾患、障害、または病態の処置のための、医薬の製造における治療有効量のプロベネシドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0157】

さらに本発明は、発作の放電 (ictal discharge) の頻度および / または期間の減少、好ましくは、少なくとも 25%、好ましくは少なくとも 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくはそれ以上の頻度の減少、および / または少なくとも 25%、好ましくは少なくとも 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくはそれ以上の期間の減少を誘導するための方法に関する。 10

【0158】

本発明は、自然発作の頻度および / または期間の減少、好ましくは少なくとも 25%、好ましくは少なくとも 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくはそれ以上の頻度の減少、および / または少なくとも 25%、好ましくは少なくとも 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくはそれ以上の期間の減少を誘導するための方法に関する。 20

【図面の簡単な説明】**【0159】**

【図1A】(上部)は、実験のプロトコルの概略図である：MEAに載置したヒトの皮質の切片は、てんかん促進性状態でインキュベートして、発作様放電 (ictal-like discharges (ID)) を誘導させる；ID誘導後に、PBNを適用する。(下部)、PBN (1mM、30分)での処置の前(左)および後(右)のヒトのてんかん皮質の切片から記録されるID活性の例。Pan × 1チャネルがPBNにより阻害される際、ID(黒色の破線)は消失するが、PID(それが黒で充填されたドット)は消失しない。

【図1B】図1Bは、IDの頻度および期間に及ぼすPBNの作用の定量化を表すグラフである($p = 0.0313$ 、 $n = 2$ つのグリオーマおよび2名のMCD患者由来の6つの切片、ウィルコクソンの対応のある対検定)。グリオーマおよびMCDの切片の値は、それぞれ、黒色および灰色で充填された丸で示される。 30

【図1C】(左)は、実験プロトコルの概略図である：KAマウスからのEEGを、PBN (200mg/kg)の単回腹腔内注射前の48時間、およびその後の24時間、記録した。(右)は、PBN処置の前(黒色)およびPBN処置後4~8時間(灰色)の4時間のEEGの記録の例である。Ctで観察されアスタリスクにより示された発作が、長方形の中に拡大されている。

【図1D】図1Dは、Ct、処置後4~8時間、および20~24時間での発作の頻度および期間に及ぼすPBNの作用の定量化を表すグラフである(頻度および期間では、それぞれ $p = 0.0370$ および 0.0247 ； $n = 5$ 、Dunn post hoc検定を伴うフリードマン検定)。アスタリスクは、統計的有意性を表す(*、 $p < 0.05$)。 40

【発明を実施するための形態】**【0160】****実施例****材料および方法****ヒトの皮質の切片の調製**

摘出した皮質のブロックは、Dossi et al. (J Vis Exp. 2014 Oct 26; (92): e51870)により調製した。簡潔に述べると、外科手術後の組織を、(mMの) 250 D-スクロース、25 NaHCO₃、3 KCl、1 C 50

$a\text{C1}_2$ 、 10 MgCl_2 、および 10 D -グルコースを含む冷却溶液に移し、カルボゲン（95%の O_2 および5%の CO_2 ）で酸素添加した。髄膜、血餅、および血管を、静かに除去し、横切る皮質の切片（厚さ $400\text{ }\mu\text{m}$ ）を、ピラトーム（HM650V, MicroM Microtech, France）で切断した。これらを、37で維持し、インターフェースチャンバーにおいて95%の O_2 および5%の CO_2 で平衡化し、（ mM の） 124 NaCl 、 3 KCl 、 26 NaHCO_3 、 1.6 CaCl_2 、 1.3 MgCl_2 、および 10 D -グルコースを含む ACSF（人工脳脊髄液：artificial cerebro-spinal fluid）を用いて、少なくとも1時間、 $2\text{ ml}/\text{分}$ で連続的に灌流させた後に、記録を行った。

【0161】

10

MEA（マルチ電極アレイ：Multi-electrode array）の記録
皮質の切片を、平坦なMEAペトリ皿（200-30ITO電極、 12×12 マトリックスで編成、内部参照を含む、直径 $30\text{ }\mu\text{m}$ および電極間距離 $200\text{ }\mu\text{m}$ ；Multi channel Systems, Germany）に移した。これらを、白金アンカーを使用して適切な位置に保存し、ACSFを用いて、 $5 \sim 6\text{ ml}/\text{分}$ の速度で持続的に灌流させた。

【0162】

MEA上の皮質の切片の写真を、MEA_Monitorソフトウェア（Multic channel Systems, Germany）を介してビデオ顕微鏡のテーブル（MEA-VMT1；Multi channel Systems, Germany）を用いて獲得し、切片の軟膜の表面に対する電極の位置を同定した。データを、 10 kHz でサンプリングし、切片の活性を、MC_Rack 4.5.1ソフトウェア（Multic channel systems, Germany）を介してMEA2100-120システム（バンド幅 $1 \sim 3000\text{ Hz}$ 、ゲイン $5\times$ ；Multi channel Systems, Germany）により、37で記録した。切片の活性は、（mMの） 124 NaCl 、 3 KCl 、 26 NaHCO_3 、 1.6 CaCl_2 、 1.3 MgCl_2 、および 10 D -グルコースを含むACSF（Ct ACSF）、ならびに（mMの） 6 KC1 、 0 Mg^{2+} を含む高カリウムでありマグネシウムフリーのてんかん促進性ACSF（6K0Mg-ACSF）で記録した。

20

【0163】

30

側頭葉てんかんのマウスモデル

6週齢の雄性のC57BL/6jマウスの右海馬のCA1領域（体軸方向 -2 mm 、横方向 $+1.5\text{ mm}$ 、背腹 -1.4 mm ）に、精密測定用ポンプに接続した定位固定装置およびカニューレ（直径 0.29 mm ）により、 $0.5\text{ }\mu\text{l}/\text{分}$ の速度で、カイニン酸（KA； $0.05\text{ }\mu\text{l}$ 、生理食塩水中 20 mM ）を片側に注射した。次に、マウスを、長期間てんかんの表現型を定着させるため、3週間放置した。

【0164】

40

遠隔測定EEGおよびビデオ記録

KA注射から3週間後に、EEGの実験を、長期間のEEGの記録およびビデオのモニタリングのための無線のETA-F10伝達装置（transmitter）（Data Sciences International, USA）を使用して行った。麻酔（ケタミン（ 95 mg/kg ）；キシラジン（ 10 mg/kg ）；i.p.）の後、 1 cm の正中矢状切開を、頭蓋骨の正中線の上から開始し、首に沿って延びるようにを行い、動物の背部の横腹に沿って伝達装置の皮下配置のためのポケットを作製した。記録する可動性の電極（定位座標：体軸方向 -2 mm 、横方向 $+1.5\text{ mm}$ および -1.5 mm ）を、頭蓋骨に空けた小さな孔を介して硬膜下に埋め込み、歯科用セメントでその場所に固定した。KA注射から2週間後に、マウスに、無線のETA-F10伝達装置を埋め込み、7日間回復させた後に、記録を行った。

【0165】

EEGシグナルは、各ケージ下に置かれたDSI高周波レシーバーを介して回収した。

50

EEGのデータは、DSI Dataquest A.R.T.システム（バージョン4.33）を使用して、200Hzのサンプリング比率で得た。プロベネシドの治療の可能性を評価するために、KAマウスを、ホームケージにおいて48時間、ETA-F10 DSI EEG電極を用いて記録し、プロベネシド（トウモロコシ油中200mg/kg、Sigma-Aldrich; i.p.）を注射し、処置後24時間記録を行った。発作の解析を、NeuroScoreソフトウェア（Data Sciences International, USA）を使用して行い；発作を、EEG上で、1Hz超の周波数で $1.5 \times$ のベースラインの最小振幅および5sの最小期間を有する棘波列（spike train）として記録した（Bergstrom et al., Sci Rep. 2013; 3: 1483. doi: 10.1038/srep01483）。アーチファクトは、高い検出閾値を使用して自動的に検出し、手動で除去した。

【0166】

結果

プロベネシドは、ヒトのてんかん皮質組織において発作の放電を完全に阻害した。

プロベネシドの服薬がてんかん性発作の処置として使用できるかどうかを調査するために、ヒトのてんかん皮質の切片の電気生理的活性を、プロベネシド投与（1mM、30分）の前または後に、てんかん促進性条件で記録した。

【0167】

プロベネシドでの処置は、6つのうち5つのヒトの皮質の切片において完全に発作様放電（ID）を阻害し、残りの切片ではIDの期間を半減させた（表1、図1AおよびB）。

【表1】

	対照	プロベネシド	p
IDの頻度	0.34 ± 0.06 IDs/min	0.03 ± 0.03 IDs/min	0.0313
IDの期間	59.45 ± 12.39 s	7.59 ± 7.59 s	0.0313

表1 ; n = 6

30

【0168】

重要なことに、このような制御は、グリオーマ、焦点性皮質異形成および胚芽異形成性神経上皮腫瘍（DNET）などの様々な病的状態由来のヒトの組織で起こる。これは、プロベネシドの発作の活性の調節が、恐らくは、様々な疾患に関連するヒトの発作の根底にある全般的な機構であることを示唆するものである。

【0169】

最後に、ID様の事象が消失した際に、小さな振幅の発作間の放電（IID）または発作前の放電（PID）として上述された高振幅の放電のみが残った（図1AおよびB）。

【0170】

プロベネシドは、側頭葉てんかんのカイニン酸マウスモデルにおいて自然発生するてんかん性の発作を完全に阻害した。

プロベネシドの治療の可能性をさらに評価するために、本出願人らは、慢性側頭葉てんかんのカイニン酸（KA）マウスモデルにおいて、i.p.でのプロベネシドのin vivoでの作用を試験した。これを行うために、KAマウスの脳波（EEG）を、プロベネシド投与（200mg/kg）の前（48時間）および後（24時間）に記録した（図1C）。

【0171】

40

50

単回のプロベネシド注射は、（試験した全てのマウスにおいて）処置から4～8時間後に自然発生する発作を完全に阻害した。その後、発作は、処置から20～24時間後に、5匹のうち2匹のマウスで再発したが、有意に短い期間であった（表2、図1CおよびD）。

【0172】

【表2】

		プロベネシド	P
発作の頻度	処置前48h	1.15 ± 0.27 発作/4h	0.0370
	処置後4-8h	検出される発作なし	
	処置後20-24h	1.2 ± 0.97 発作/4h	
発作期間	処置前48h	22.81 ± 8.51 s	0.0247
	処置後4-8h	検出される発作なし	
	処置後20-24h	3.6 ± 2.25 s	

表2 ; n = 5

10

【0173】

まとめると、これらのデータは、従来は痛風を処置するために使用されていた、良好に確立しているFDAおよびEMAに認可された尿酸を排泄する作用物質であるプロベネシド(Hediger et al., Physiology (Bethesda). 2005 Apr; 125-33)が、ヒトのてんかんおよびてんかん性の症候群の治療としても使用できることを示すものである。

20

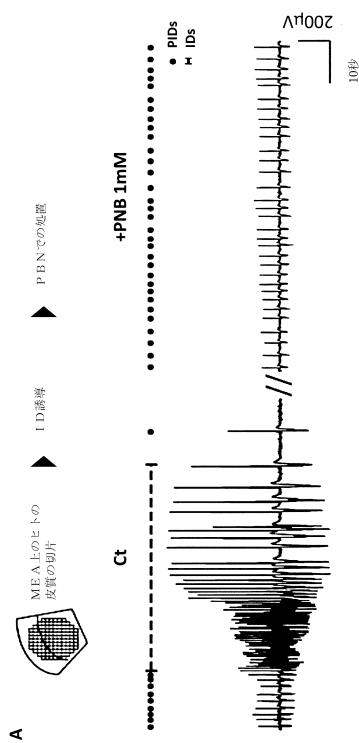
30

40

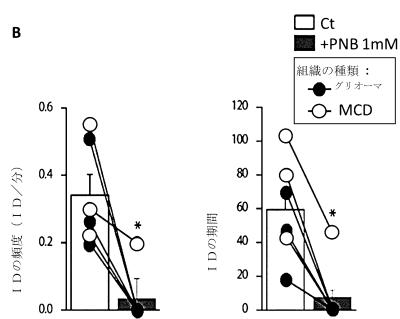
50

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



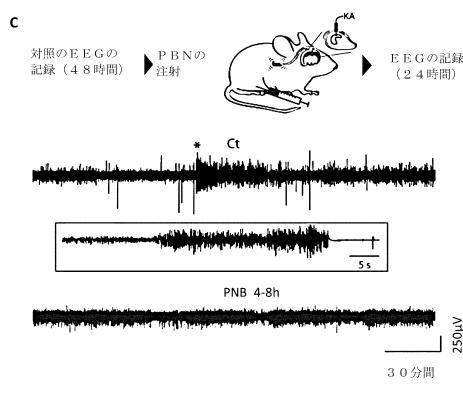
10

20

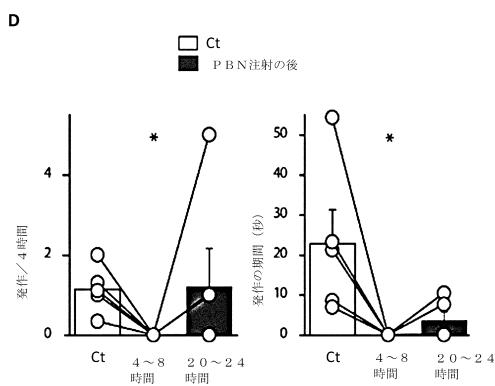
30

40

【図 1 C】



【図 1 D】



50

フロントページの続き

- (51)国際特許分類 F I
A 6 1 K 9/10 (2006.01) A 6 1 K 9/10
- (73)特許権者 518170446
ソルボンヌ ウニベルシテ
フランス国, 75006 パリ, 21 リュ ドゥ レコール ドゥ メドゥスイン
- (73)特許権者 516039480
エーピーエイチピー (アシスタンス パブリック - オピトクス ド パリ)
フランス国, エフ - 75001 パリ, ヴィクトリア, 3 アベニュー
- (73)特許権者 519407220
コミサリアット エー エナジー アトミック エト アウクス エナジーズ オルタネイティブス (シ
ーイーエー)
フランス国, 75015 パリ, 25 ル レブランク, パーティメント レ ポナント ディー
- (73)特許権者 520053762
ユニヴェルシテ・パリ・シテ
UNIVERSITE PARIS CITÉ
フランス共和国, 75006 パリ, ブールバール サン - ジエルマン 85
- (74)代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
- (74)代理人 100121511
弁理士 小田 直
- (74)代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
- (74)代理人 100191086
弁理士 高橋 香元
- (72)発明者 ロウチ, ナタリー
フランス国, 75003 パリ, 8 ル デ ヘッセ
- (72)発明者 ドッシ, エレナ
フランス国, 92100 プロニュ - ビヤンクール, 94 ルシアス
- (72)発明者 フバーフェルド, ギレ
フランス国, 92380 ギャルシュ, 15 アベニュー ドゥ マレカル ルクレール
- 審査官 長部 喜幸
- (56)参考文献 特開平05-086027 (JP, A)
特表平06-510544 (JP, A)
特表平07-504890 (JP, A)
Brain Research Bulletin, 1992年, Vol.28, pp.233-238
Neuropharmacology, 2004年, vol.47, pp.916-925
CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, 2013年, vol.12, pp.1050-1065
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
A 6 1 K 31 / 19
A 6 1 P 25 / 08
A 6 1 K 9 / 08
A 6 1 K 9 / 20
A 6 1 K 9 / 48
A 6 1 K 9 / 10
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)