

(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2016-501876

(P2016-501876A)

(43) 公表日 平成28年1月21日 (2016.1.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 O 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-545458 (P2015-545458)
 (86) (22) 出願日 平成25年11月27日 (2013.11.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年7月13日 (2015.7.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/072351
 (87) 国際公開番号 W02014/085668
 (87) 国際公開日 平成26年6月5日 (2014.6.5)
 (31) 優先権主張番号 61/732, 252
 (32) 優先日 平成24年11月30日 (2012.11.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506115514
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 607 オークランド フランクリン ス
 トリート 1111 トウエルフス フロ
 ア
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ステロイドの抗痙攣活性

(57) 【要約】

本発明は、ステロイド、例えば神経ステロイド、例えばアロプレグナロンの投与によって、発作を予防し、抑制し、遅延させ、かつ/または緩和する方法に関する。

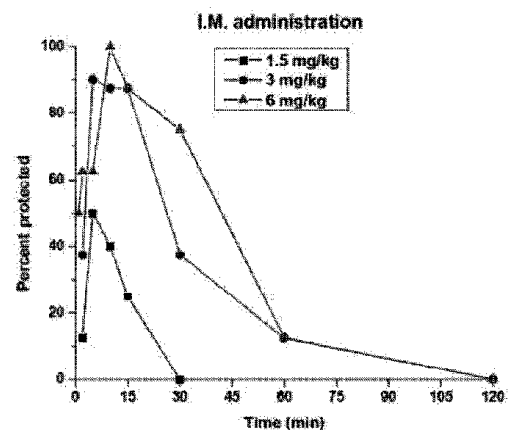
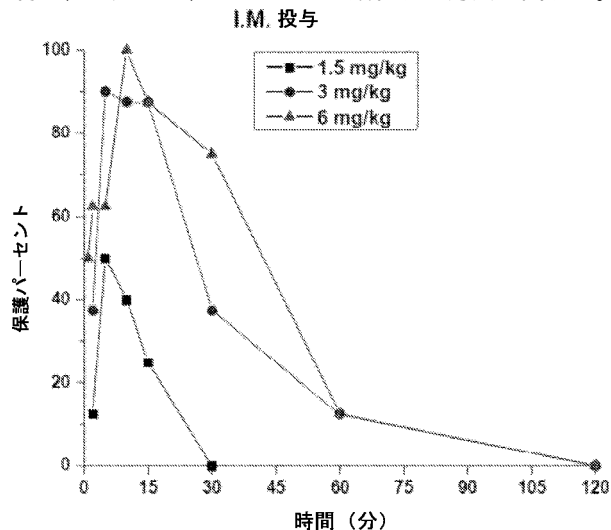


Fig. 2

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

外傷性脳損傷、アルツハイマー病、てんかん、不安、脆弱X症候群、心的外傷後ストレス障害、リソソーム蓄積障害（C型ニーマン・ピック病）、うつ病（産後うつ病を含む）、月経前不快気分障害、アルコール渴望、および禁煙に付随しかつ/またはそれらが引き起こす症状を処置し、低減し、かつ/または緩和する必要がある対象において、前記症状を処置し、低減し、かつ/または緩和する方法であって、前記対象にステロイドを投与する工程を含む、方法。

【請求項 2】

てんかんに付随しかつ/またはてんかんが引き起こす症状を処置し、低減し、かつ/または緩和する必要がある対象において、前記症状を処置し、低減し、かつ/または緩和する方法であって、前記対象にステロイドを投与する工程を含む、方法。

10

【請求項 3】

切迫発作の停止または中断を促進する必要がある対象において、切迫発作の停止または中断を促進する方法であって、前記対象にステロイドを投与する工程を含む、方法。

【請求項 4】

ステロイドが神経ステロイドである、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

神経ステロイドが、アロプレグナノロン、アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン、ガナキソロン、アルファキソロン（alphaxolone）、アルファドロロン、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、およびアルテシンからなる群より選択される、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 6】

神経ステロイドがアロプレグナノロンである、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

ステロイドがシクロデキストリン中に製剤化される、請求項5～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

ステロイドが、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩、またはそれらの混合物中に製剤化される、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 9】

対象が前兆を経験している、請求項1～8のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

対象が切迫発作の警告を受けている、請求項1～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

対象が発作を経験している、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

対象がてんかん重積状態を有する、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

対象がミオクローヌステんかんを有する、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 14】

対象が発作の群発を患っている、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項 15】

発作が強直発作である、請求項1～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項 16】

発作が間代発作である、請求項1～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項 17】

対象がヒトである、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。

【請求項 18】

50

ステロイドが、筋肉内 (i.m.)、皮下 (s.c.) または静脈内 (i.v.) に投与される、請求項1~17のいずれか一項記載の方法。

【請求項19】

ステロイドが約0.25mg/kg~約15mg/kgの範囲内の用量で投与される、請求項1~18のいずれか一項記載の方法。

【請求項20】

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩中に製剤化されたアロプレグナノロンを筋肉内 (i.m.)、皮下 (s.c.) または静脈内 (i.v.) に投与することによって、てんかんに付随しかつ/またはてんかんが引き起こす症状を処置し、低減し、かつ/または緩和する工程を含む、請求項1~19のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項21】

てんかんがてんかん重積状態である、請求項1~20のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

ステロイドおよびシクロデキストリンを含むまたは本質的にステロイドおよびシクロデキストリンからなる組成物。

【請求項23】

ステロイドが神経ステロイドである、請求項22記載の組成物。

【請求項24】

神経ステロイドが、アロプレグナノロン、アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン、ガナキソロン、アルファキソロン、アルファドロネ、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、およびアルテシンからなる群より選択される、請求項23記載の組成物。

20

【請求項25】

ステロイドがアロプレグナノロンである、請求項22~24のいずれか一項記載の組成物。

【請求項26】

シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩、またはそれらの混合物である、請求項22~25のいずれか一項記載の組成物。

【請求項27】

筋肉内 (i.m.) 投与、皮下 (s.c.) 投与または静脈内 (i.v.) 投与のために製剤化される、請求項22~26のいずれか一項記載の組成物。

30

【請求項28】

アロプレグナノロンとスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩とを含む、請求項22~27のいずれか一項記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2012年11月30日に出願された米国仮出願第61/732,252号の米国特許法第119条(e)に基づく恩典を主張し、前記仮出願は、あらゆる目的において、参照によりそのまま本明細書に組み入れられる。

40

【0002】

分野

本発明は、ステロイド、例えば神経ステロイド、例えばアロプレグナノロンの投与によって、発作を予防し、抑制し、遅延させ、かつ/または緩和する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

ステロイドは、神経ステロイド (例えばアロプレグナノロン) を含めて、水溶液には著しく不溶性である。水への溶解性を高めるために、例えばシクロデキストリン溶液の使用など、さまざまなアプローチが用いられる。しかし、シクロデキストリンを溶媒和助剤と

50

して使ってもなお、溶解度は、医学的状态を処置するための全身性送達が可能になるほど十分ではない。

【発明の概要】

【0004】

概要

一局面では、外傷性脳損傷、アルツハイマー病、てんかん、不安、脆弱X症候群、心的外傷後ストレス障害、リソソーム蓄積障害（C型ニーマン・ピック病）、うつ病（産後うつ病を含む）、月経前不快気分障害、アルコール渴望、および禁煙に付随しかつ/またはそれらが引き起こす1つまたは複数の症状を予防し、処置し、低減し、かつ/または緩和する必要がある対象において、前記1つまたは複数の症状を予防し、処置し、低減し、かつ/または緩和する方法が提供される。いくつかの態様において、本方法は、前記対象にステロイドを投与する工程を含む。

10

【0005】

もう一つの局面では、てんかんに付随しかつ/またはてんかんが引き起こす症状を予防し、処置し、低減し、かつ/または緩和する必要がある対象において、前記症状を予防し、処置し、低減し、かつ/または緩和する方法が提供される。いくつかの態様において、本方法は、前記対象にステロイドを投与する工程を含む。

【0006】

さらにもう一つの局面では、切迫発作の停止または中断を促進する必要がある対象において、前記切迫発作の停止または中断を促進する方法が提供される。いくつかの態様において、本方法は、対象にステロイドを投与する工程を含む。

20

【0007】

本方法の態様に関して、いくつかの態様では、ステロイドが神経ステロイドである。いくつかの態様では、神経ステロイドが、アロプレグナノロン、アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン、ガナキソロン、アルファキソロン（alphaxolone）、アルファドロン、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、およびアルテシンからなる群より選択される。いくつかの態様では、神経ステロイドがアロプレグナノロンである。いくつかの態様では、ステロイドがシクロデキストリン中に製剤化される。さまざまな態様では、ステロイドがヒドロキシプロピル-シクロデキストリンまたはスルホブチルエーテル-シクロデキストリンナトリウム塩中に製剤化される。いくつかの態様では、対象が前兆を経験している。いくつかの態様では、対象が切迫発作の警告を受けている。いくつかの態様では、対象が発作を経験している。いくつかの態様では、対象がてんかん重積状態を有する。いくつかの態様では、対象がミオクローヌステんかんを有する。いくつかの態様では、対象が発作の群発を患っている。いくつかの態様では、発作が強直発作である。いくつかの態様では、発作が間代発作である。いくつかの態様では、対象がヒトである。いくつかの態様では、ステロイドが筋肉内、静脈内または皮下に投与される。いくつかの態様において、本方法は、スルホブチルエーテル-シクロデキストリンナトリウム塩中に製剤化されたアロプレグナノロンを筋肉内（i.m.）、皮下（s.c.）または静脈内（i.v.）に投与することによって、てんかんに付随しかつ/またはてんかんが引き起こす症状を処置し、低減し、かつ/または緩和することを伴う。いくつかの態様では、てんかんがてんかん重積状態である。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が、約0.25mg/kg～約15mg/kgの範囲の用量、例えば約0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15mg/kgの用量で投与される。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が対象によって自己投与される。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が、対象ではない介護者によって投与される。

30

40

【0008】

さらにもう一つの局面では、ステロイドとシクロデキストリンとを含む組成物、または本質的にステロイドとシクロデキストリンとからなる組成物が提供される。いくつかの態様では、ステロイドが神経ステロイドである。いくつかの態様では、神経ステロイドが、

50

アロプレグナノロン、アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン、ガナキソロン、アルファキソロン、アルファドロロン、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、およびアルテシンからなる群より選択される。いくつかの態様では、ステロイドがアロプレグナノロンである。いくつかの態様では、シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩、またはその混合物である。いくつかの態様において、本組成物は、アロプレグナノロンとスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩とを含む。

【0009】

いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が、吸入器によって投与され、または吸入器による投与のために製剤化される。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が霧化またはエアロゾル化される。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が、加熱を伴わずに霧化またはエアロゾル化される。いくつかの態様では、霧化またはエアロゾル化されたステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）粒子が、約5 μm以下の空気力学的質量中央径（「MMAD」）を有する。いくつかの態様では、霧化またはエアロゾル化されたステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）粒子が、約2~3 μmの空気力学的質量中央径（「MMAD」）を有する。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が遠位の肺胞に送達される。

【0010】

定義

本明細書にいう「投与する」は、例えば経腸投与、非経口投与、肺投与、および外用/経皮投与を含む、局所投与および全身性投与を指す。本明細書に記載する方法において使用することができるステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の投与経路としては、対象への、例えば経口（per os (P.O.)）投与、経鼻投与、吸入投与または肺内投与、坐剤としての投与、体表部との接触（topical contact）、経皮送達（例えば経皮パッチによるもの）、髄腔内（IT）投与、静脈内（「iv」）投与、腹腔内（「ip」）投与、筋肉内（「im」）投与、または皮下（「sc」）投与、または徐放性デバイス、例えばミニ浸透圧ポンプ、デポ製剤などの埋め込みが挙げられる。投与は、非経口および経粘膜（例えば経口、経鼻、膣、直腸または経皮）を含む任意の経路で行うことができる。非経口投与としては、例えば静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、室内、イオン泳動および頭蓋内が挙げられる。他の送達様式として、リボソーム製剤の使用、静脈内注入、経皮パッチなどが挙げられるが、それらに限定されるわけではない。

【0011】

「全身性投与」および「全身性に投与された」という用語は、哺乳動物に化合物または組成物を、その化合物または組成物が薬学的作用の標的部位を含む身体内の部位に送達されるように、循環系を介して投与する方法を指す。全身性投与としては、経口投与、鼻腔内投与、直腸投与および非経口（例えば消化管によるもの以外の、例えば筋肉内、静脈内、動脈内、経皮および皮下）投与が挙げられるが、それらに限定されるわけではない。

【0012】

用語「共投与」は、両方の活性作用物質が血中に同時に存在することを指す。共投与された活性作用物質は、並行して（すなわち同時に）または逐次的に送達されうる。

【0013】

「投与させる」という表現は、医療従事者（例えば医師）または対象の医療を管理する人がとる行為であって、その対象へのステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の投与を管理しかつ/または許可する行為を指す。投与させることは、診断、および/または適当な治療レジメンまたは予防的レジメンの決定、および/または対象のために特定のステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を処方することを伴いうる。前記処方することには、処方箋書式を立案すること、診療記録に注釈をつけることなどを含めることができる。

【 0 0 1 4 】

用語「有効量」または「薬学的有効量」は、所望の結果を生じさせるのに必要な1つまたは複数のステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の量および/または投薬量および/または投薬レジメン、例えば発作を予防し、中断し、または停止するのに十分な量を指す。

【 0 0 1 5 】

本明細書において使用する用語「処置する」および「処置」は、この用語が適用される疾患もしくは状態、またはそのような疾患もしくは状態の1つまたは複数の症状のいずれかの発生を遅延させ、その進行を遅らせまたは逆転させ、その重症度を低減し、またはそれを軽減もしくは予防することを指す。

10

【 0 0 1 6 】

用語「低減する」、「抑制する」、「和らげる」、「軽減する」は、発作の頻度、重症度および/または持続時間の検出可能な減少を指す。発作の頻度、重症度および/または持続時間の低減は、自己評価によって（例えば患者の報告によって）、または訓練を受けた臨床観察者によって測定することができる。発作の頻度、重症度および/または持続時間の低減の決定は、処置前と処置後の患者の状態を比較することによって下すことができる。

【 0 0 1 7 】

用語「緩和する」は、その病態または疾患の1つまたは複数の症状の低減または排除、および/またはその病態もしくは疾患の1つまたは複数の症状（例えば発作）の発生率の低減もしくは発生の遅延またはその重症度の低減、および/またはその病態もしくは疾患の予防を指す。

20

【 0 0 1 8 】

本明細書において使用する「本質的に～からなる」という表現は、ある方法または組成物に含まれる活性医薬剤（例えば神経ステロイド、例えばアロプレグナノロン）および賦形剤（例えばヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンまたはCaptisol（スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩））の類概念または種概念を指す。さまざまな態様において、他の言及されていないまたは列挙されていない活性成分および不活性物は、明確に除外される。さまざまな態様において、添加剤（例えば界面活性剤、酸（有機酸または脂肪酸）、アルコール、エステル、共溶媒、可溶化剤、脂質、ポリマー、グリコール）も明確に除外される。

30

【 0 0 1 9 】

用語「対象」、「個体」、および「患者」は、可換的に、哺乳動物、好ましくはヒトまたは非ヒト霊長類を指すが、家畜化された哺乳動物（例えばイヌまたはネコ）、実験動物（例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター、モルモット）および農業動物（例えばウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ）も指す。さまざまな態様において、対象は、病院、精神科医療施設において、外来患者として、または他の臨床状況において、医師または他の医療保健業務従事者のケアを受けている、ヒト（例えば成人男性、成人女性、青年期男性、青年期女性、男児、女児）でありうる。一定の態様において、対象は、医師または他の医療保健業務従事者のケアまたは処方を受けていなくてもよい。

40

【 0 0 2 0 】

用語「神経活性ステロイド」または「神経ステロイド」は、神経伝達物質開口型イオンチャネルとの相互作用によってニューロンの興奮性を迅速に変化させるステロイド化合物を指す。神経ステロイドは、GABA_A、NMDA、およびシグマ受容体などの神経伝達物質受容体のアロステリックモジュレーターとして作用する。神経ステロイドは、外科手術を行うための全身麻酔を目的とする鎮静薬として使用することができ、てんかんおよび外傷性脳損傷の処置に使用することができる。例示的神経ステロイドとしては、例えばアロプレグナノロン、ガナキソロン、アルファキソロン、アルファドロン、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、およびアルテシン（アルファキソロンとアルファドロンの混合物）が挙げられる。

50

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】6Hz電気刺激（32mA、3秒）モデルにおいてそれぞれ1.5mg/kgおよび0.5mg/kgの用量でi.v.投与されたアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）による保護についての時間経過を図解している。ステロイド注射と電気刺激との間の間隔を横座標にプロットし、発作から保護された動物の百分率を縦座標にプロットしている。各点は8匹のマウスを表す。

【図2】6Hz電気刺激（32mA、3秒）モデルにおいて6、3、1.5mg/kgの用量でi.m.投与されたアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）による保護についての時間経過を図解している。ステロイド注射と電気刺激との間の間隔を横座標にプロットし、発作から保護された動物の百分率を縦座標にプロットしている。各点は少なくとも8匹のマウスを表す。

【図3】6Hz電気刺激（32mA、3秒）モデルにおいて6mg/kgおよび1.5mg/kgの用量でs.c.投与されたアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）による保護についての時間経過を図解している。ステロイド注射と電気刺激との間の間隔を横座標にプロットし、発作から保護された動物の百分率を縦座標にプロットしている。各点は8匹のマウスを表す。

【図4】6Hz電気刺激（32mA、3秒）モデルにおいて300mg/kgおよび200mg/kg（カノーラ油に懸濁/希釈した150mg/kgおよび100mg/kgの2倍量）の用量でp.o.投与されたアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）による保護についての時間経過を図解している。ステロイド注射と電気刺激との間の間隔を横座標にプロットし、発作から保護された動物の百分率を縦座標にプロットしている。各点は7～8匹のマウスを表す。

【図5】マウスにおいてPTZ（80mg/kg、i.p.）注射に应答して起こるミオクローヌス単収縮、全般性クローヌス、および強直性伸展の発生にアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）（0.1～1.5mg/kg）のi.v.投与が及ぼす効果を図解している。5 β ,3 α -PをPTZ注射の1分前にi.v.投与した。バーは、8匹のマウスからの値の平均S.E.M.を示している。媒体対照群との比較で $p < 0.05$ （ANOVA後にDunnett検定）。

【図6】マウスにおいてPTZ（80mg/kg、i.p.）注射に应答して起こるミオクローヌス単収縮、全般性クローヌス、および強直性伸展の発生にアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）（0.1～1.5mg/kg）のi.v.投与が及ぼす効果を図解している。5 β ,3 α -PをPTZ注射の2分前にi.v.投与した。バーは、8匹のマウスからの値の平均S.E.M.を示している。媒体対照群との比較で $p < 0.05$ （ANOVA後にDunnett検定）。

【図7】マウスにおいてPTZ（80mg/kg、i.p.）注射に应答して起こるミオクローヌス単収縮、全般性クローヌス、および強直性伸展の発生にアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）（0.25～1.5mg/kg）のi.v.投与が及ぼす効果を図解している。5 β ,3 α -PをPTZ注射の30分前にi.v.投与した。バーは、8匹のマウスからの値の平均S.E.M.を示している。媒体対照群との比較で $p < 0.05$ （ANOVA後にDunnett検定）。

【図8】マウスにおいてPTZ（80mg/kg、i.p.）注射に应答して起こるミオクローヌス単収縮、全般性クローヌス、および強直性伸展の発生にアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）（0.25～1.5mg/kg）のi.m.投与が及ぼす効果を図解している。5 β ,3 α -PをPTZ注射の2分前にi.m.投与した。バーは、少なくとも7匹のマウスからの値の平均S.E.M.を示している。媒体対照群との比較で $p < 0.05$ （ANOVA後にDunnett検定）。

【図9】マウスにおいてPTZ（80mg/kg、i.p.）注射に应答して起こるミオクローヌス単収縮、全般性クローヌス、および強直性伸展の発生にアロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）（0.25～1.5mg/kg）のi.m.投与が及ぼす効果を図解している。5 β ,3 α -PをPTZ注射の30分前にi.m.投与した。バーは、8匹のマウスからの値の平均S.E.M.を示している。媒体対照群との比較で $p < 0.05$ （ANOVA後にDunnett検定）。

【図10】ラットにおける単回i.v.注射後の血漿中アロプレグナノロン（5 β ,3 α -P）に関する時間-濃度プロファイルを図解している。頸静脈留置カテーテルを保持するラットに5 β ,3 α -Pまたは媒体の単回i.v.注射を行い、注射後1分、2分、10分、15分、30分、60分および120分の時点で、一連の血液試料を採取した。血漿を5 β ,3 α -PについてLC-MSでアッセイした。各点は少なくとも4匹の動物を表す。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0022】

詳細な説明

1. 序論

てんかん重積状態の処置には抗発作剤の迅速な投与が要求され、抗発作剤は、典型的には、静脈内（IV）経路または筋肉内（IM）経路のどちらかで送達される。アロプレグナノロン（3 β -ヒドロキシ-5 α -プレグナン-20-オン; 5 α , 3 β -P）は、GABA_A受容体の正のアロステリックモジュレーターである内在性プロゲステロン由来のステロイドで、てんかん重積状態の処置において潜在的可能性を有する強力な抗発作剤である。本研究では、静脈内（i.v.）、筋肉内（i.m.）、皮下（s.c.）または経口（p.o.）送達された場合に、アロプレグナノロンの投薬が、発作からの保護をもたらすことを決定し、実証する。

10

【0023】

2. 利益を得ることができる対象

さまざまな態様において、対象は、神経ステロイド、例えばアロプレグナノロンの投与によって処置または緩和することができる状態を有する。アロプレグナノロンは、例えば外傷性脳損傷、アルツハイマー病、てんかん、不安、脆弱X症候群、心的外傷後ストレス障害、リソソーム蓄積障害（C型ニーマン・ピック病）、うつ病（産後うつ病を含む）、月経前不快気分障害、アルコール渴望、および禁煙に付随しかつ/またはそれらが引き起こす症状の処置、低減、および/または緩和などといった、数多くの医学的用途を有する。対象は症状を呈していてもよいし、症状を呈していなくてもよい。

20

【0024】

したがって本発明では、外傷性脳損傷、アルツハイマー病、てんかん、不安、脆弱X症候群、心的外傷後ストレス障害、リソソーム蓄積障害（C型ニーマン・ピック病）、うつ病（産後うつ病を含む）、月経前不快気分障害、アルコール渴望、および禁煙に付随しかつ/またはそれらが引き起こす症状を処置し、低減し、かつ/または緩和する方法であって、本明細書において記載するように、全身性投与（例えば筋肉内、静脈内、皮下）に適した媒体に溶解または懸濁したステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を投与することによる方法も考えられる。

【0025】

いくつかの態様において、対象は、てんかんを有するか、てんかん発作を患った病歴を有するか、てんかん発作を患っている。さまざまな態様において、患者は電気記録的発作または行動的発作を経験していてもよいし、発作の前兆（これは、それ自体が限局的な発作であって、その限局的発作が拡がって全面的な行動的発作になりうるものである）を経験していてもよい。例えば対象は、発作または発作の群発の切迫した発生を警告する前兆を経験していてもよい。

30

【0026】

あるいは、対象は、発作または発作の群発の切迫した発生を警告する発作予測デバイスを使用してもよい。埋め込み型発作予測デバイスは当技術分野において公知であり、例えばD'Alessandro et al., IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 50, NO. 5, MAY 2003ならびに米国特許出願公開第2010/0198098号、同第2010/0168603号、同第2009/0062682号、および同第2008/0243022号に記載されている。

40

【0027】

対象は、本明細書において記載するてんかん状態のいずれかの個人歴または家族歴を有する。対象は、本明細書において記載するてんかん状態のいずれかを有すると診断されていてもよい。いくつかの態様では、対象は、ミオクローヌス発作またはミオクローヌステんかん、例えば若年性ミオクローヌステんかんを有するか、またはそれを患うリスクがある。本明細書において実証するPTZ発作モデルでは、ヒトにおけるミオクローヌス発作またはミオクローヌステんかんに対抗する上での有用性および/または活性が予測される。

【0028】

さまざまな態様において、対象は、発作を引き起こしうる神経作用物質または農薬にば

50

く露されるリスクがあるか、ばく露された後であってもよい。発作を引き起こしうる例示的神経作用物質としては、例えば有機リン系神経作用物質、例えばタブン、サリン、ソマン、GF、VRおよび/またはVXが挙げられる。発作を引き起こしうる例示的農薬としては、例えば有機リン系農薬（例えばアセフェート（Orthene）、アジンホス-メチル（Gusathion、Guthion）、ベンスリド（Betasan、Lescosan）、ボミル（Swat）、プロモホス（Nexion）、プロモホス-エチル（Nexagan）、カズサホス（Apache、Ebufos、Rugby）、カルボフェノチオン（Trithion）、クロルエトキシホス（Fortress）、クロルフエンピンホス（Aparchlor、Birlane）、クロルメホス（Dotan）、クロルホキシム（Baythion-C）、クロルピリホス（Brodan、Dursban、Lorsban）、クロルチオホス（Celathion）、クマホス（Asuntol、Co-Ral）、クロトキシホス（Ciodrin、Cypona）、クルホメート（Ruelene）、シアノフェンホス（Surecide）、シアノホス（Cyanox）、サイチオアート（Cyflee、Proban）、DEF（De-Green）、E-Z-Off D）、デメトン（Systox）、デメトン-S-メチル（Duratox、Metasystoxl）、ジアリホール（Torak）、ジアジノン、ジクロロフェンチオン（Dichlorofenthion）、（VC-13 Nemacide）、ジクロルボス（DDVP、Vapona）、ジクロトホス（Bidrin）、ジメフォス（Dimefos）（Hanane、Pestox XIV）、ジメトエート（Cygon、DeFend）、ジオキサチオン（Delnav）、ジスルホトン（Disyston）、ジタリムホス、エディフェンホス、エンドチオン、EPBP（S-seven）、EPN、エチオン（Ethanox）、エトプロブ（Mocap）、エチルパラチオン（E605、パラチオン、チオホス）、エトリムホス（Ekamet）、ファムフル（Bash、Bo-Ana、Famfos）、フェナミホス（Nemacur）、フェントロチオン（Accothion、Agrothion、Sumithion）、フェノホスホン（Fenophosphon）（Agritox、トリクロロナート）、フェンスルホチオン（Dasanit）、フェンチオン（Baytex、Entex、Tiguvon）、ホノホス（Dyfonate、N-2790）、ホルモチオン（Anthio）、ホスチエタン（Nem-A-Tak）、ヘプテノホス（Hostaquick）、ヒオメトン（Hiometon）（Ekatin）、ホサロン（Hosalone）（Zolone）、IBP（Kitazin）、ヨードフェンホス（Nuvanol-N）、イサゾホス（Brace、Miral、Triumph）、イソフェンホス（Amaze、Oftanol）、イソキサチオン（E-48、Karphos）、レプトホス（Phosvel）、マラチオン（Cythion）、メホスホラン（Cytrolane）、メルホス（Easy Off-D、Folex）、メタミドホス（Monitor）、メチダチオン（Supracide、Ultracide）、メチルパラチオン（E601、Pennacp-M）、メチルトリチオン、メピンホス（Duraphos、Phosdrin）、ミパホックス（Isopestox、Pestox XV）、モノクロトホス（Azodrin）、ナレド（Dibrome）、オキシデメトン-メチル（Metasystox-R）、オキシデプロホス（Metasystox-S）、フェンカプトン（G28029）、フェントエート（ジメフェントエート、フェントエート）、ホレート（Rampart、Thimet）、ホサロン（Azofene、Zolone）、ホスホラン（Cylan、Cylane）、ホスメット（Imidan、Prolate）、ホスファミドン（Dimecron）、ホステブピリム（Aztec）、ホキシム（Baythion）、ピリミホス-エチル（Primicid）、ピリミホス-メチル（Actellic）、プロフェノホス（Curacron）、プロペタンホス（Safrotin）、プロピルチオピロホスフェート（Aspon）、プロトエート（Fac）、ピラゾホス（Afugan、Curamil）、ピリダフェンチオン（Ofunack）、キナルホス（Bayrusil）、ロンネル（フェンクロルホス、Korlan）、シュラーダン（OMPA）、スルホテップ（Bladafum、Dithione、Thiotepp）、スルプロホス（Bolstar、Helothion）、テメホス（Abate、Abathion）、テルブホス（Contraven、Counter）、テトラクロルピンホス（Gardona、Rabon）、テトラエチルピロホスフェート（TEPP）、トリアゾホス（Hostathion）、およびトリクロルホン（Dipterex、Dylox、Neguvon、Proxol）が挙げられる。

【0029】

3.ステロイド

本組成物は一般に、全身性投与に適した媒体、例えばシクロデキストリン、例えばヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンもしくはスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩、またはそれらの混合物に懸濁または溶解されたステロイド、例えば神経ステロイドを含むか、または本質的にそのようなステロイドからなる。

【0030】

さまざまな態様において、神経ステロイドはアロプレグナノロン（ALP）である。アロ

10

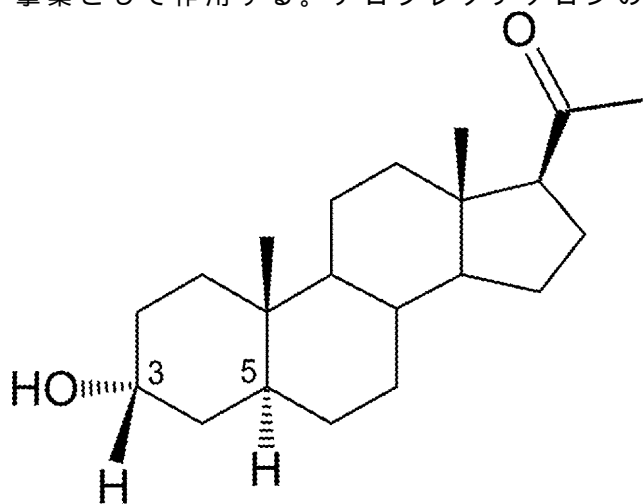
20

30

40

50

プレグナノロンは、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンまたは3,5-テトラヒドロプロゲステロン、IUPAC名1-(3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エタノンとしても知られており、またCAS番号516-54-1とも呼ばれるが、これは、血中に存在し、脳にも存在するプロトタイプの神経ステロイドである。これは、プロゲステロンの代謝産物であり、GABA_A受容体のモジュレーターである。アロプレグナノロンは、他のGABA_A受容体活性神経ステロイド、例えばアロテトラヒドロデオキシコルチコステロン(3,21-ジヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン;THDOC)と同様に、全てのGABA_A受容体アイソフォームを正に調整するが、 α -サブユニットを含有するアイソフォームの方が大きな増強を呈する。アロプレグナノロンは、GABA_A受容体の他の正のモジュレーターと類似する薬理的性質、例えば抗不安活性および抗痙攣活性を有する。アロプレグナノロンは、例えばアルツハイマー病(Wang et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Apr 6;107(14):6498-503)、脳浮腫(Limmroth et al., Br J Pharmacol. 1996 Jan;117(1):99-104)および外傷性脳損傷(He et al., Restor Neurol Neurosci. 2004;22(1):19-31、およびHe, et al., Exp Neurol. 2004 Oct;189(2):404-12)、気分障害(Robichaud and Debonnel, Int J Neuropsychopharmacol. 2006 Apr;9(2):191-200)、C型ニーマン・ピック病(Griffin et al, Nat Med. 2004 Jul;10(7):704-11)を含む多くの神経変性状態の動物モデルにおいて神経保護作用を有し、ペンチレンテトラゾール(PTZ)モデル(Kokate et al., J Pharmacol Exp Ther. 1994 Sep;270(3):1223-9)などといった化学的に誘発された発作に対して抗痙攣薬として作用する。アロプレグナノロンの化学構造を下記式Iに図示する。



I

【0031】

さまざまな態様において、本組成物は、アロプレグナノロンのサルフェート、塩、ヘミスクシネート、ニトロシル化物、誘導体などを含む。

【0032】

全身性投与に適した媒体中に製剤化することができる他の神経ステロイドとしては、アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン(3,21-ジヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン;THDOC)、3,21-ジヒドロキシ-5b-プレグナン-20-オン、プレグナノロン(3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン)、ガナキソロン(INN、CCD-1042としても知られている;IUPAC名(3,5)-3-ヒドロキシ-5-メチルプレグナン-20-オン;1-[(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-ヒドロキシ-3,10,13-トリメチル-1,2,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]エタノン)、アルファキソロン、アルファドロネ、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、およびアルテシン(アルファキソロンとアルファドロネの混合物)、テトラヒドロデオキシコルチコステロン、プレグネノロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、7-置換ベンゾ[e]インデン-3-カルボニトリル(例えばHu, et al, J Med Chem. (1993) 36(24):3956-67参照);7-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾ[e]インデン類似体(例えばHan, et al., J Med Chem. (1995) 38(22):4548-56参照);3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンおよび3-ヒドロキシ-5-プレグナ

ン-20-オン類似体（例えばHan, et al., J Med Chem. (1996) 39(21):4218-32参照）；デヒドロエピアンドロステロンサルフェート、プレグネノロンサルフェート、および(3,5)-3-ヒドロキシプレグナン-20-オンサルフェートのエナンチオマー（例えばNilsson, et al., J Med Chem. (1998) 41(14):2604-13参照）；13,24-シクロ-18,21-ジノルコラン類似体（例えばJiang, et al., J Med Chem. (2003) 46(25):5334-48参照）；N-アシル化17 α -アザ-D-ホモステロイド類似体（例えばCovey, et al., J Med Chem. (2000) 43(17):3201-4参照）；5 β -メチル-3-ケトステロイド類似体（例えばZeng, et al., J Org Chem. (2000) 65(7):2264-6参照）；18-ノルアンドロスタン-17-オン類似体（例えばJiang, et al., J Org Chem. (2000) 65(11):3555-7参照）；(3,5)-および(3,5)-3-ヒドロキシプレグナン-20-オンアナログ（例えばZeng, et al, J Med Chem. (2005) 48(8):3051-9参照）；ベンゾ[f]インデン（例えばScaglione, et al., J Med Chem. (2006) 49(15):4595-605参照）；アンドロゲンのエナンチオマー（例えばKatona, et al, Eur J Med Chem. (2008) 43(1):107-13参照）；シクロペンタ[b]フェナントレンおよびシクロペンタ[b]アントラセン（例えばScaglione, et al, J Med Chem. (2008) 51(5):1309-18参照）；2 β -ヒドロキシゴナン誘導体（例えばWang, et al, Tetrahedron (2007) 63(33):7977-7984参照）；16-アルファキサロンおよび対応する17-カルボニトリル類似体（例えばBandyopadhyaya, et al, Bioorg Med Chem Lett. (2010) 20(22):6680-4参照）；(16)-アルファキサロンおよび(16)-アルファキサロンの(17(20))類似体（例えばStastna, et al, J Med Chem. (2011) 54(11):3926-34参照）；CoCensys（現在はPurdue Neuroscience）が開発した神経ステロイドアナログ（例えばCCD-3693、Co2-6749（別名：GMA-839およびWAY-141839）；米国特許第7,781,421号およびPCT特許公報WO2008/157460；WO1993/003732；WO1993/018053；WO1994/027608；WO1995/021617；WO1996/016076；WO1996/040043に記載の神経ステロイドアナログ、ならびにそれらの塩、ヘミスクシネート、ニトロシル化物、サルフェートおよび誘導体が挙げられるが、それらに限定されるわけではない。

10

20

30

40

50

【0033】

さまざまな態様において、ステロイドまたは神経ステロイドは性ホルモンではない。さまざまな態様において、ステロイドまたは神経ステロイドはプロゲステロンではない。

【0034】

ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、適宜、微粒子化されていてもよいし、微粒子化されていなくてもよい。ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、適宜、油中に懸濁されたマイクロスフェアに封入されていてもよいし、マイクロスフェアに封入されていなくてもよい。

【0035】

4. 製剤および投与

種々の態様では、ステロイドおよび/またはそのアナログを、適宜、または所望により、全身性投与、例えば筋肉内（IM）またはデポーIM、皮下（SQ）、およびデポーSQ）投与することができる。種々の態様では、脳への送達（例えば血液脳関門の通過）が容易になるように、剤形が選択される。そうすることで、本明細書に記載するステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、脳に容易に送達することができる。当業者に公知の剤形は、ステロイドの送達に適している。

【0036】

治療有効量のステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を含有する組成物が提供される。ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、好ましくは、適切な薬学的調製物に、例えば経口投与用の錠剤、カプセル剤もしくはエリキシル剤に、または非経口投与用の滅菌溶液もしくは懸濁液に製剤化される。典型的には、当技術分野において周知の技法および手法を使って、上述のステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が薬学的組成物に製剤化される。

【0037】

これらのステロイドもしくは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）またはそのアナログは、「ネイティブ（native）」な形態で投与するか、所望であれば、塩、エステ

ル、アミド、プロドラッグ、誘導体などの形態で投与することができる。ただし、前記の塩、エステル、アミド、プロドラッグまたは誘導体は適切であり、薬学的に有効、例えば本発明の方法において有効であるものとする。活性作用物質の塩、エステル、アミド、プロドラッグおよび他の誘導体は、有機合成化学分野の当業者に公知の標準的手法を使って調製することができ、例えばMarch (1992) Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. N.Y. Wiley-Interscienceに記載されている。

【0038】

そのような誘導体を製剤化する方法は当業者には公知である。例えばいくつかの送達剤のジスルフィド塩が、参照により本明細書に組み込まれるPCT公開公報WO2000/059863に記載されている。同様に、治療用ペプチド、ペプトイド、または他のミメティックの酸塩を、従来の方法（通例、適切な酸との反応を伴うもの）を使って、遊離塩基から調製することもできる。一般的には、塩基型の薬物をメタノールまたはエタノールなどの極性有機溶媒に溶解し、そこに酸を加える。その結果生じた塩は沈殿するか、または極性の低い溶媒の添加によって析出させることができる。酸付加塩を調製するための適切な酸としては、有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、オロト酸などと、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられるが、それらに限定されるわけではない。酸付加塩は、適切な塩基で処理することにより、遊離塩基に再転化することができる。本明細書における活性作用物質の特に好ましい一定の酸付加塩としては、ハロゲン化物塩、例えば塩酸または臭化水素酸を使って調製することができるものが挙げられる。逆に、本発明の活性作用物質の塩基塩の調製物も、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、トリメチルアミンなどの薬学的に許容される塩基を使って、同様に調製される。一定の態様では、塩基塩として、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩および銅塩が挙げられる。

10

20

【0039】

塩基性薬物の塩型を調製するには、対イオンのpKaは、薬物のpKaより少なくとも約2pHは低いことが好ましい。同様に、酸性薬物の塩型を調製するには、対イオンのpKaは、薬物のpKaより少なくとも約2pHは高いことが好ましい。これにより、対イオンは、溶液のpHをpHmaxより低いレベルにして塩プラトー（salt plateau）に到達させることが可能になり、そこでは塩の溶解度が遊離酸または遊離塩基の溶解度を上回る。医薬活性成分（API）中のイオン性基と酸または塩基中のイオン性基のpKaユニットの差に関する、この一般化された規則は、プロトン移動をエネルギー的に有利にしようとするものである。APIと対イオンのpKaの差が十分に大きくない場合は、水性環境において固体複合体が形成されても、それは迅速に不均化を起こす（例えば薬物と対イオンの個々の実体に分解する）であろう。

30

【0040】

好ましくは、対イオンは薬学的に許容される対イオンである。適切な陰イオン塩型としては、酢酸塩、安息香酸塩、ベンジル酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、エデト酸塩、エディシレート、エストレート、フマル酸塩、グルセブテート、グルコン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、臭化メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナブシレート、硝酸塩、パモ酸塩（エンボネート（embonate））、リン酸塩およびニリン酸塩、サリチル酸塩およびジサリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、トリエチオダイド（triethiodide）、吉草酸塩などが挙げられるが、それらに限定されるわけではなく、一方、適切な陽イオン塩型としては、アルミニウム、ベンザチン、カルシウム、エチレンジアミン、リジン、マグネシウム、メグルミン、カリウム、プロカイン、ナトリウム、トロメタミン、亜鉛などが挙げられるが、それらに限定されるわけではない。

40

【0041】

50

さまざまな態様において、エステル調製の典型的には、活性作用物質の分子構造内に存在するヒドロキシル基および/またはカルボキシル基の官能化を伴う。一定の態様において、エステルは、典型的には、遊離アルコール基のアシル置換誘導体、例えば式RCOOH(式中、Rはアルキル、好ましくは低級アルキルである)のカルボン酸から誘導される部分である。所望であれば、エステルは、従来の水素化分解法または加水分解法を使って、遊離の酸に再転化することができる。

【0042】

アミドも当業者に公知の技法または関連文献に記載の技法を使って調製することができる。例えば、アミドは適切なアミン反応物を使ってエステルから調製するか、無水物または酸塩化物から、アンモニアまたは低級アルキルアミンとの反応によって調製することができる。

10

【0043】

1回量で投与する場合の有効量の決定は、とりわけ本明細書において提供される詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内にある。一般に、ステロイドまたは神経ステロイド(例えばアロプレグナノロン)の効果的な量、すなわち有効量は、まず低用量の、すなわち少量の作用物質を投与し、次に、処置対象における所望の効果が最小限の毒性副作用でまたは毒性副作用を伴わずに観察されるまで、必要に応じて第2または第3の薬物治療を加えて、投与される用量、すなわち投薬量を徐々に増加させることによって決定される。本発明の組合せの投与に関して適当な用量および投与計画を決定するための応用可能な方法は、例えばBrunton, et al., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, 2010, McGraw-Hill Professional; Physicians' Desk Reference (PDR), 66th Edition, 2012; Loyd, et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed., 2012, Pharmaceutical Press; Martindale: The Complete Drug Reference, Sweetman, 2005, London: Pharmaceutical Press、およびMartindale, Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 31st Edition., 1996, American Pharmaceutical Assnに記載されており、これらの各文献は参照により本明細書に組み込まれる。さまざまな態様において、組成物は、例えば、約5mg/kg~約250mg/kgのステロイドまたは神経ステロイド(例えばアロプレグナノロン)の範囲、例えば約5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、または250mg/kgの用量で、経口投与用に製剤化される。

20

30

【0044】

一般に認められている薬務の要求に応じて、約1~1000mgのステロイドまたは神経ステロイド(例えばアロプレグナノロン)、または生理学的に許容される塩またはエステルを、生理学的に許容される媒体、担体、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、フレーバーなどと混和する。これらの組成物中または調製物中の活性物質の量は、示した範囲内の適切な投薬量が得られるような量である。組成物は、好ましくは、各投薬量が約1~1000mg、2~800mg、5~500mg、10~400mg、50~200mg、例えば約5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mgまたは1000mgの活性成分を含有する単位剤形に製剤化される。種々の態様において、ステロイドまたは神経ステロイド(例えばアロプレグナノロン)は、約0.25mg/kg~約15mg/kg、例えば約0.25mg/kg~約15mg/kgの範囲内の用量、例えば約0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15mg/kgの用量で、全身性(例えば筋肉内、静脈内、皮下)に投与される。用語「単位剤形」は、ヒト対象および他の哺乳動物への単位投薬量として適切な物理的に不連続な単位を指し、各単位は適切な薬学的賦形剤と共に、所望の治療効果が生じるように計算された予め決定された量の活性物質を含有する。

40

【0045】

種々の態様において、ステロイドまたは神経ステロイド(例えばアロプレグナノロン)は、肺内投与のために製剤化される。さまざまな態様において、ステロイドまたは神経ステロイド(例えばアロプレグナノロン)は、吸入器による送達のために製剤化される。

50

【0046】

さまざまな態様において、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は霧化される。ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の肺内送達のための方法およびシステムは、当技術分野において公知であり、有用である。吸入によるステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）のエアロゾル送達のための例示的システムは、例えば米国特許第5,497,763号；同第5,660,166号；同第7,060,255号；および同第7,540,286号；ならびに米国特許出願公開第2003/0032638号；および同第2006/0052428号に記載されており、これらの各文献はあらゆる目的において参照によりそのまま本明細書に組み込まれる。好ましくは、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、熱を加えることなく霧化される。

10

【0047】

霧化されかつ/またはエアロゾル化されたステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を投与する場合、エアロゾル微粒子のサイズは、肺内送達にとって、特に遠位の肺胞への送達にとって、適当な範囲内にあることができる。さまざまな態様において、エアロゾル微粒子は、約5 μm 未満、4 μm 未満、3 μm 未満、例えば約1 μm ～約3 μm の範囲、例えば約2 μm ～約3 μm の範囲、例えば約0.01 μm ～約0.10 μm の範囲の空気力学的質量中央径（「MMAD」）を有する。約1 μm ～約3 μm の範囲のMMADを特徴とするエアロゾルは、重力沈降によって肺胞壁に沈着し、体循環へと吸収されることができ、一方、約0.01 μm ～0.10 μm の範囲のMMADを特徴とするエアロゾルも、拡散によって肺胞壁に沈着することができる。約0.15 μm ～約1 μm の範囲のMMADを特徴とするエアロゾルは、一般に吐き出される。したがって、さまざまな態様において、エアロゾル微粒子は、0.01 μm ～約5 μm の範囲、例えば約0.05 μm ～約3 μm の範囲、例えば約1 μm ～約3 μm の範囲、例えば約0.01 μm ～約0.1 μm の範囲のMMADを有することができる。霧化されかつ/またはエアロゾル化されたステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、遠位の肺胞に送達されて、迅速な吸収および効力を可能にすることができる。

20

【0048】

さまざまな態様において、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、エアロゾル化肺内送達に適した賦形剤を含む溶液中に製剤化される。溶液は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体および/または賦形剤を含むことができる。薬学的に許容されるとは、動物、より具体的にはヒトにおける使用について、連邦政府または州政府の規制当局によって承認されているか承認されうること、または米国薬局方もしくは他の広く認識されている薬局方に記載されていることを指す。溶液は、溶液が比較的中性のpH域にあるように、例えば約4～8の範囲のpH、例えば約5～7の範囲のpHであるように緩衝化されていることが好ましい。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が、緩衝溶液、例えばリン酸緩衝食塩水中に製剤化される。

30

【0049】

さまざまな態様において、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、濃縮された水溶液として調製される。通常の定量噴霧式液体吸入器は、肺深部への送達効率が低い。なぜなら粒径が十分に小さくないからである（Kim et al., 1985 Am Rev Resp Dis 132:137-142; および Farr et al, 1995 Thorax 50:639-644）。それゆえに、これらのシステムは、ほとんどが肺気道への薬物の局所送達に使用されている。加えて、定量噴霧式吸入器は、濃縮されたステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）溶液でさえ、望ましい迅速な抗発作効果を生じさせるのに十分な容積を送達することができない場合がある。したがって、さまざまな態様において、定量噴霧式吸入器は、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の送達には使用されない。一態様では、<5 μm 粒子を送達する能力を有する霧化システム（例えばPARI LC Star、これは高い効率、78%呼吸性画分0.1～5 μm を有する。例えばpari.com参照）が、肺内投与に使用される。要求される粒子サイズを有するエアロゾルを振動メッシュまたは有孔プレートを使って生じさせる電子ネブライザーは、十分な量を迅速に送達することがで

40

50

き、役立ちうる（例えばKnoch and Keller, 2005 Expert Opin Drug Deliv 2:377-390参照）。また、特注の携帯式電子ネブライザーも作製することができ、役立ちうる。

【0050】

ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）のエアロゾル化送達は、例えば静脈内送達または鼻腔内送達と比較して、投薬を減らして所望の効力を達成することを可能にする。適当な投薬は、患者のサイズおよび健康状態に依存し、熟練した臨床家であれば容易に決定することができる。初回用量は低く、次に、有害副作用をほとんどまたは全く伴わずに所望の治療効果が達成されるまで、徐々に増加させることができる。さまざまな態様において、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、他の経路による（例えば経口投与、静脈内投与または鼻腔内投与による）それらの投与について確立された用量の約10%、15%、25%、50%または75%である用量で、肺内経路によって投与される。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が、約0.05mg/kg～約1.0mg/kg、例えば約0.2mg/kg～約0.8mg/kgの範囲内の用量で、例えば約0.05mg/kg、0.08mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、または1.0mg/kgの用量で、肺内経路によって投与される。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が、約10μg/kg～約80μg/kg、例えば約20μg/kg～約60μg/kg、例えば約25μg/kg～約50μg/kgの範囲の用量で、例えば約10μg/kg、15μg/kg、20μg/kg、25μg/kg、30μg/kg、35μg/kg、40μg/kg、45μg/kg、50μg/kg、60μg/kg、70μg/kg、または80μg/kgの用量で、肺内経路によって投与される。いくつかの態様では、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が、約0.3μg/kg～約3.0μg/kgの範囲内の用量で、肺内経路によって投与される。

【0051】

組成物を調製するために、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を適切な薬学的に許容される担体と混合する。化合物を混合または添加した場合、その結果生じる混合物は溶液、懸濁液、エマルションなどでありうる。リボソーム懸濁液も薬学的に許容される担体として適切でありうる。これらは当業者に公知の方法に従って調製することができる。結果として生じる混合物の形態は、意図している投与様式や、選択した単体または媒体におけるステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の溶解度などといった、いくつかの因子に依存する。有効濃度は、処置される疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状を減弱または改善するのに十分なものであり、実験的に決定することができる。

【0052】

本明細書において提供するステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の投与に適した薬学的担体または媒体としては、その特定投与様式に適していることが当業者に公知である任意の担体（例えばシクロデキストリン）が挙げられる。加えて、活性物質は、所望の作用を損なわない他の活性物質、または所望の作用を補う物質もしくは別の作用を有する物質と混合することもできる。ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、組成物中の唯一の医薬活性成分として製剤化することも、他の活性成分と組み合わせることもできる。

【0053】

ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が不十分な溶解度を呈する場合は、可溶化のための方法を使用することができる。そのような方法は公知であり、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）などの共溶媒を使用すること、Tween（商標）などの界面活性剤を使用すること、および炭酸水素ナトリウム水溶液への溶解などが挙げられるが、それらに限定されるわけではない。ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の誘導体、例えば塩またはプロドラッグも、有効な薬学的組成物を製剤化する際に使用することができる。

【0054】

ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の濃度は、投与時に、

前記化合物の投与の目的である障害の少なくとも1つの症状を減弱または改善する量および/または予防的に有効である量の送達に有効なものである。典型的には、組成物は、1回分の投薬量（例えば毎日）の投与のために製剤化される。

【0055】

ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、例えば持続放出製剤またはコーティングなど、身体からの迅速な排除からそれらを保護する担体を使って調製することができる。そのような担体としては、放出制御製剤、例えば限定するわけではないが、マイクロカプセル化送達システムが挙げられる。活性ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）は、処置される患者に望ましくない副作用が存在しない状態で治療的に有用な効果を発揮するのに十分な量で、薬学的に許容される担体に含まれる。治療有効濃度は、処置される障害に関する公知のインビトロモデル系およびインビボモデル系においてステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を試験することによって、実験的に決定することができる。治療的または予防的に有効な用量は、まず低用量を投与し、次に、最小限の望ましくない副作用で、または望ましくない副作用を伴わずに、所望の効果が達成される用量に達するまで徐々に増加させることによって、決定することができる。

10

【0056】

さまざまな態様において、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）および/またはそのアナログは、複数回投与容器または単回投与容器に封入することができる。封入された化合物および組成物は、例えば組み立てて使用することができる構成要素部品を含むキットに入れて提供することができる。例えば、凍結乾燥形態の化合物阻害剤と適切な希釈剤とを、混和してから使用するように、別々の構成要素として提供することができる。キットは、共投与のために、化合物阻害剤と第2の治療剤とを含んでもよい。阻害剤と第2治療剤とは別々の構成要素部品として提供することができる。キットは、各容器が1単位用量または複数単位用量の化合物を収容している複数の容器を含むことができる。容器は、例えば限定するわけではないが、非経口投与用のデポー製品、充填済みシリンジ、アンプル、バイアルなど、所望の投与様式に適合していることが好ましい。

20

【0057】

薬物組成物中のステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）濃度および/または量は、そのステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の吸収、失活、および排泄速度、投薬計画、および投与される量、ならびに当業者に公知の他の因子に依存するであろう。

30

【0058】

活性成分は1回で投与してもよいし、いくつかの低用量に分割して、間隔をおいて投与してもよい。正確な投薬量および処置の継続時間は処置される疾患の関数であり、公知の試験プロトコルを使って実験的に決定するか、インビボまたはインビトロでの試験データからの外挿によって決定できると理解される。濃度および投薬量値が、軽減すべき状態の重症度によっても変動しうることには注意すべきである。また、どの特定態様についても、具体的投薬レジメンは、個々のニーズおよびその組成物を投与するまたはその組成物の投与を監督する専門家の判断に応じて、経時的に調節されるべきであること、および本明細書において説明する濃度範囲は単なる例示であって、請求項に記載する組成物の範囲および実施を制限しようとするものではないことも理解すべきである。

40

【0059】

5. 効力のモニタリング

さまざまな態様において、対象へのステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の投与は、処置される疾患状態（例えば外傷性脳損傷、アルツハイマー病、てんかん、不安、脆弱X症候群、心的外傷後ストレス障害、リソソーム蓄積障害（C型ニーマン・ピック病）、うつ病（産後うつ病を含む）、月経前不快気分障害、アルコール渴望、および禁煙）の1つまたは複数の症状の予防または緩和をもたらす。対象にステロイド

50

または神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を投与する前と投与した後で、疾患の症状を比較することができる。対象へのステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の投与は、投与後に症状がもはや起こらないか（例えば発作）、投与後に症状が低減し、軽減し、かつ/または緩和されるのであれば、有効であると見なされる。

【0060】

さまざまな態様において、対象へのステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の投与は、切迫発作の発生の予防および/または進行中の発作の停止もしくは中断をもたらす。

【0061】

さまざまな態様において、効力は、対象によってモニタリングされうる。例えば、前兆を経験する対象または発作予測デバイスからの警告を受け取る対象の場合、対象は、ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を1回、自己投与することができる。ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が効果的な量で投与された場合には、前兆の感覚は静まり、かつ/または発作予測デバイスは切迫発作の危急の発生をもはや予測しないはずである。前兆の感覚が静まらず、かつ/または発作予測デバイスが切迫発作を予測し続けるのであれば、2回目のステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を投与することができる。

【0062】

別の態様では、効力が介護者によってモニタリングされる。例えば発作の発生に見舞われている対象や、発作が始まってしまっている状況では、対象が、介護者によるステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）の投与を必要としうる。ステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）が効果的な量で投与されるのであれば、発作は、その対象の発作の症状と共に、停止または中断するはずである。発作が停止しない場合は、2回目のステロイドまたは神経ステロイド（例えばアロプレグナノロン）を投与することができる。

【実施例】

【0063】

以下の実施例は、請求項に記載する発明を例示するために挙げるのであって、その範囲を限定しようとするものではない。

【0064】

実施例1: 静脈内アロプレグナノロンおよび筋肉内アロプレグナノロンの抗痙攣活性
原理:

てんかん重積状態の処置には抗発作剤の迅速な投与が必要であり、それは通例、静脈内（i.v.）経路または筋肉内（i.m.）経路のいずれかによって送達される。アロプレグナノロン（3 β -ヒドロキシ-5 α -プレグナン-20-オン; 5 α , 3 β -P）は、GABA_A受容体の正のアロステリックモジュレーターである内在性プロゲステロン由来のステロイドで、てんかん重積状態の処置において潜在的可能性を有する強力な抗発作剤である。この研究の目的は、i.v.送達およびi.m.送達された場合に、アロプレグナノロンの投薬が、発作からの保護をもたらすことを決定することであった。

【0065】

方法:

マウス6Hz発作モデルおよびマウスペンチレンテトラゾール発作モデルを使用した。5 α , 3 β -Pの溶液を0.9%食塩水中の6%（0.5および1.5mg/ml）スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンナトリウム塩（Captisol（登録商標））に作った。その溶液を、6Hz電気刺激またはPTZ（80mg/kg、i.p.）の投与に先だって（それぞれ1分前、2分前および30分前または2分前および30分前に）i.v.またはi.m.注射した。PTZモデルの場合は、動物を30分間観察し、ミオクロヌス単収縮ならびに間代発作および強直発作を記録した。発作徴候の発生の遅延によって抗痙攣活性を評価した。ラットにおけるアロプレグナノロン血漿中レベルはLC-MSによって決定した。

10

20

30

40

50

【0066】

結果:

5,3-Pは、i.v. 注入 (1.5mg/kg) の1~15分後に、6Hz試験において保護活性を呈したが、30分の時点では不活性だった。対称的に、i.m. 投与 (3mg/kg) では、保護活性の発生が遅く (2分以内)、<2時間持続した。0.1mg/kg i.v. の用量では、5,3-Pは、どの前処置時間 (1分、2分および30分) でもPTZモデルにおける発作発生を有意に遅延させることができなかったが、0.5mg/kgの用量では、PTZの1分前の投与で、ミオクローヌス単収縮および間代発作の著しい遅延が起こり、強直発作および例外なく強直発作を伴う死亡が62.5%の動物で予防された。PTZの2分前に注射した場合、5,3-P (0.5mg/kg) は発作徴候が発生するまでの時間を同様に増加させ、25%の動物で強直発作を予防した。

10

【0067】

5,3-Pは、1.5mg/kgの用量では、PTZの1分前と2分前にi.v. 注射した場合に、強直発作および死亡を完全に予防した。PTZの2分前にi.m. 注射した場合、0.25、0.5および1.5mg/kgの5,3-Pは、それぞれ0%、50%および100%の動物を、強直発作から保護した。5,3-Pは、1.5mg/kg i.m. の用量で、PTZの30分前に注射した場合に、強直発作からの有意な保護を与えたが、同じ用量をPTZの30分前にi.v. 注射した場合には不活性だった。ラットでは、0.5mg/kgおよび1.0mg/kgのi.v. ボーラス用量で、5,3-Pは、それぞれ337ng/mlおよび746ng/mlの平均ピーク血漿中レベル (2分) をもたらし、どちらの用量でも、プール平均二成分半減期 (pooled mean two component halftime) は2分および22分であった。

20

【0068】

結論:

本発明者らの結果は、i.v. 5,3-Pが、極めて迅速だが一過性の抗痙攣活性を与えることを実証している。i.m. 注射した場合、5,3-Pは、比較的迅速に作用し、より長い作用持続時間を有する。非経口5,3-Pは発作の急性期治療に役立つ。

【0069】

詳細な方法

動物:雄NIH Swissマウス (22~30g) を対象とし、これらの研究において使用した手順は全て、全米研究評議会の実験動物の管理と使用に関する指針 (National Academy Press, Washington, DC; インターネット上ではnap.edu/readingroom/books/labrats/) を厳密に遵守したカリフォルニア大学デービス校の施設内動物実験委員会動物実験指針に従って行われた。

30

【0070】

試験物質および薬物投与:アロプレグナノロン (3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン; 5,3-P) はSAFC Pharma Inc (米国ウィスコンシン州マディソン) によって合成され、Captisol (スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩) は、Ligand Pharmaceuticals, Inc. (米国カリフォルニア州ラホーヤ) によって提供された。5,3-Pの溶液を0.9%食塩水中の6% (0.5および1.5mg/ml) または24% (6mg/kg) スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム塩 (Captisol (登録商標)) に作った。どの注射も、使用した体積は10~20ml/kg体重であった。6Hz電気刺激 (32mA、3秒) モデルにおける5,3-Pによる保護についての時間経過を確立するために、電気刺激の前に、5,3-P (0.5~6mg/kg) を静脈内 (i.v.)、筋肉内 (i.m.)、皮下 (s.c.) または経口 (p.o.) 投与した。PTZ発作試験では、5,3-Pまたは媒体を、PTZの1分、2分、または30分前に、i.v. 投与またはi.m. 投与した。

40

【0071】

発作モデル

6Hz発作試験 (Kaminski, et al., Epilepsia (2004) 45:1-4):3秒角膜刺激 (持続時間200マイクロ秒、6Hzの32mA単極性矩形パルス) を、定電流デバイス (ECTユニット5780; Ugo Basile、イタリア国コモレーリオ) によって送達した。刺激後に、動物は、立ち上がり運動と自動運動を伴う「気絶 (stunned)」姿勢を呈し、無処置の動物ではそれが60~120

50

秒間持続した。実験のエンドポイントは発作からの保護とし、動物が刺激から10秒以内にその正常な探索行動を再開した場合、その動物は保護されたと見なした。

【0072】

ペンチレンテトラゾール発作試験 (Kokate, et al., J Pharmacol Exp Ther (1994) 270:1223-9) : マウスにPTZ (80mg/kg) を腹腔内注射し、30分間にわたって観察した。ミオクロノス単収縮、クロノスおよび強直性伸展が発生する時間を記録した。

【0073】

手術および血液収集: 記述されているように (Baumann, et al., J Neurosci. (1998) 18:9069-77)、雄ラットに頸静脈留置カテーテルを埋め込んだ。動物を少なくとも1週間は回復させた。実験は動物がそのホームケージにいる間に行った。ラットに媒体または5, 3-Pのi.v.注射を施し、一連の血液試料を、i.v.注射の1分後、2分後、10分後、15分後、30分後、60分後および120分後に冷却チューブに採取した。5, 3-PおよびD4-5, 3-P (内部標準) をSPE法でラットの血漿から抽出した。抽出された5, 3-PおよびD4-5, 3-Pを、超高速液体クロマトグラフィー (UPLC) /大気圧化学イオン化 (APCI) /タンデム質量分析 (MS/MS) で定量した。

10

【0074】

データ解析: 結果を平均 \pm S.E.M. として表す。対象と比較した処置群の応答における差の有意性は、一元配置分散分析 (ANOVA) とそれに続くDunnett検定を使った具体的事後比較に基づいている。差は、誤りの確率が0.05未満 ($p < 0.05$) である場合に、統計的に有意であると見なした。

20

【0075】

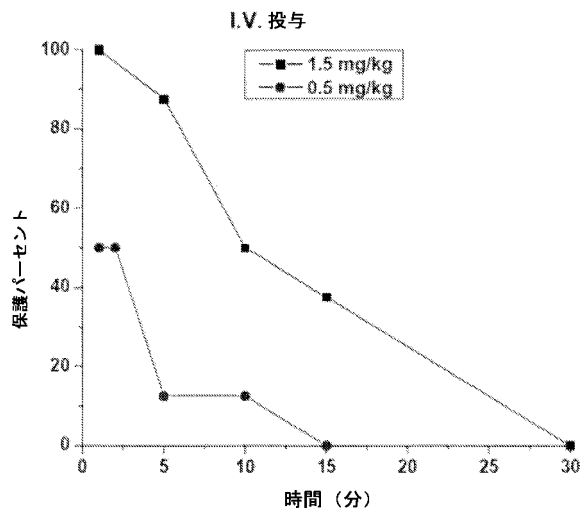
結果を図1~10に示す。本発明者らの結果は、i.v. 5, 3-Pが極めて迅速だが一過性の抗痙攣活性を与えることを実証している。i.m.注射した場合、5, 3-Pは、比較的迅速に作用し、より長い作用持続時間を有する。経口投与後の5, 3-Pの低いバイオアベイラビリティは、ピーク効果の時間および作用持続時間を長引かせる。非経口5, 3-Pは発作の急性期治療に有用である。

【0076】

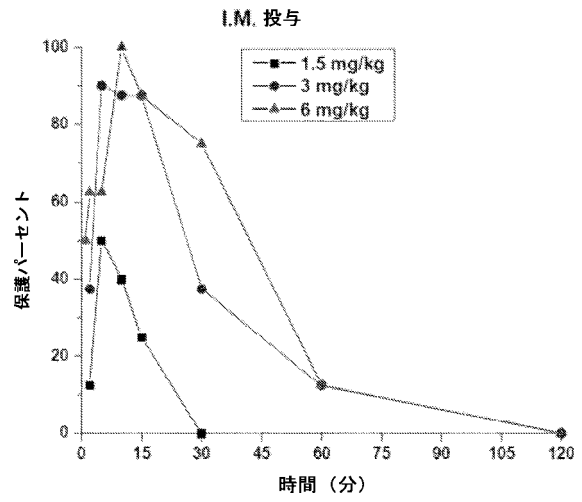
本明細書に記載する実施例および態様は例示を目的とするにすぎず、当業者にはこれらを踏まえたさまざまな変更および改変が示唆され、それらは本願の精神および趣旨ならびに本願請求項の範囲に含まれることになると理解される。本明細書において言及する刊行物、特許、および特許出願は、全て、参照により、あらゆる目的において、そのまま本明細書に組み込まれる。

30

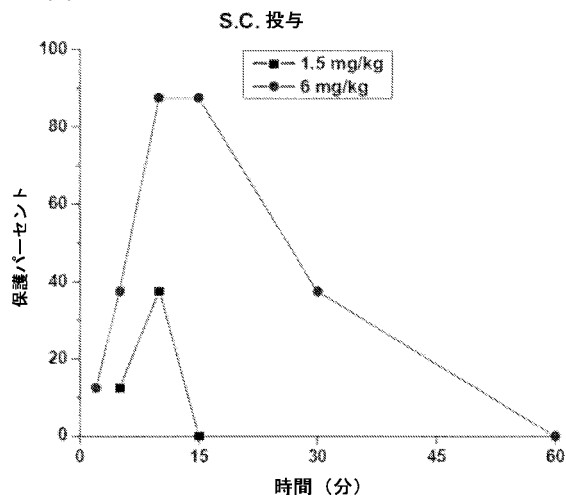
【 図 1 】



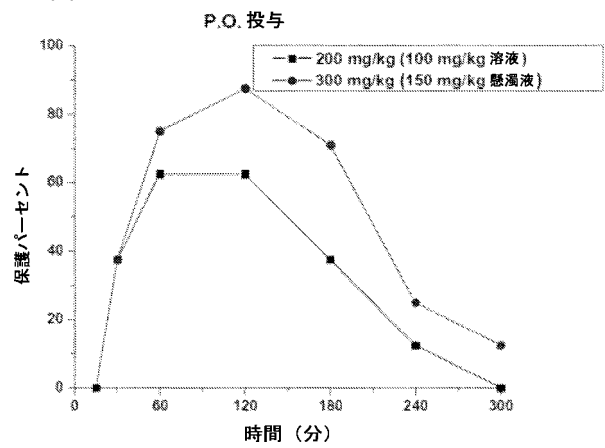
【 図 2 】



【 図 3 】

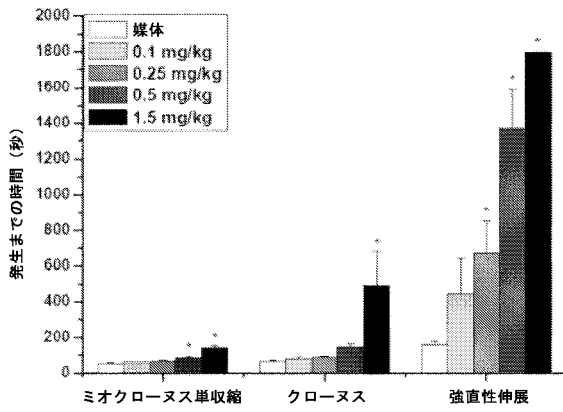


【 図 4 】



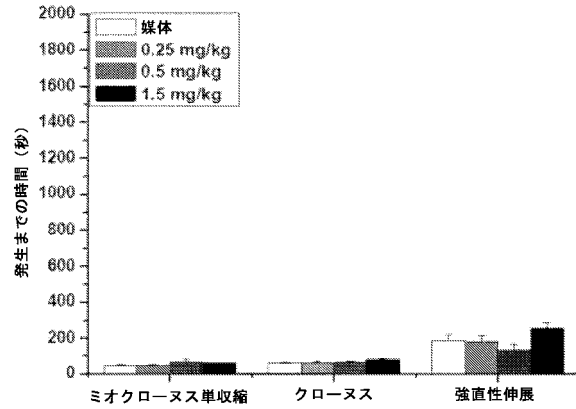
【図 5】

1分前処置



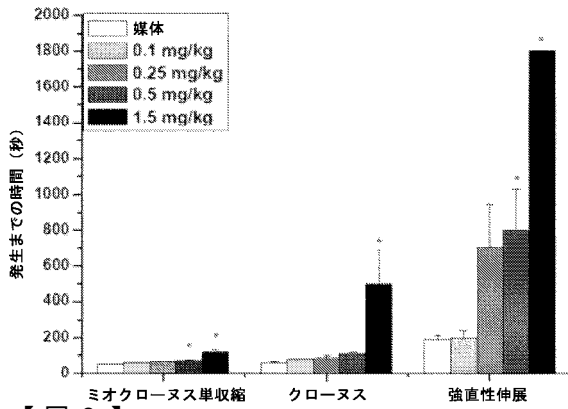
【図 7】

30分前処置



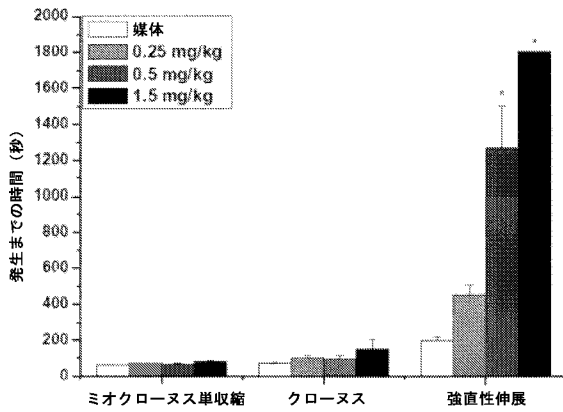
【図 6】

2分前処置

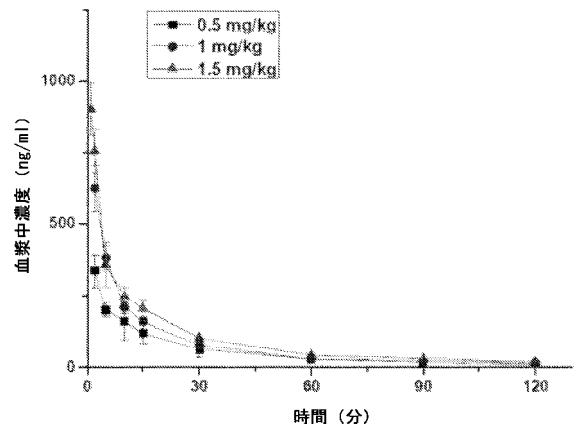


【図 8】

2分前処置

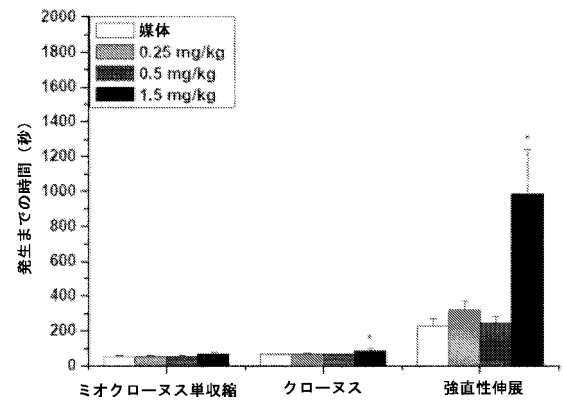


【図 10】



【図 9】

30分前処置



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/72351												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/56, 47/40; A61P 25/28 (2014.01) USPC - 514/169, 182 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/56, 47/40; A61P 23/00, 25/00, 25/28 (2014.01) USPC: 514/169, 182 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 practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google; Google Scholar; PubMed; IP.com; treatment, Alzheimer's disease, epilepsy, anxiety, post-traumatic stress disorder, steroid, neurosteroid, allopregnanolone, cyclodextrin														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 6,455,516 B1 (BACKSTROM, T et al.) September 24, 2002; column 1, lines 9-11, 35-61; column 3, lines 60-65; column 5, lines 40-43; claim 3</td> <td>1-3, 4/1-3</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2008/0269183 A1 (MELLON, S et al.) October 30, 2008; paragraphs [0021], [0146]</td> <td>22-24, 25/22-24</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2011/088503 A1 (GOODCHILD, JM et al.) July 28, 2011; paragraph [0014]</td> <td>22-24, 25/22-24</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,455,516 B1 (BACKSTROM, T et al.) September 24, 2002; column 1, lines 9-11, 35-61; column 3, lines 60-65; column 5, lines 40-43; claim 3	1-3, 4/1-3	X	US 2008/0269183 A1 (MELLON, S et al.) October 30, 2008; paragraphs [0021], [0146]	22-24, 25/22-24	X	WO 2011/088503 A1 (GOODCHILD, JM et al.) July 28, 2011; paragraph [0014]	22-24, 25/22-24
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 6,455,516 B1 (BACKSTROM, T et al.) September 24, 2002; column 1, lines 9-11, 35-61; column 3, lines 60-65; column 5, lines 40-43; claim 3	1-3, 4/1-3												
X	US 2008/0269183 A1 (MELLON, S et al.) October 30, 2008; paragraphs [0021], [0146]	22-24, 25/22-24												
X	WO 2011/088503 A1 (GOODCHILD, JM et al.) July 28, 2011; paragraph [0014]	22-24, 25/22-24												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>														
* 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 27 February 2014 (27.02.2014)		Date of mailing of the international search report 17 MAR 2014												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/72351

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-21 and 26-28
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74) 代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74) 代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74) 代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74) 代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74) 代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74) 代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72) 発明者 ロゴースキ マイケル エイ .
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サクラメント シエラ ブールバード 2 2 3 7

(72) 発明者 ソルコウスカ ドロタ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 デービス リサーチ パーク ドライブ 1 8 5 0 スイート 1 0 0

F ターム (参考) 4C076 BB13 BB15 BB16 CC01 CC47 EE39A EE59
4C086 AA01 AA02 DA10 MA01 MA04 MA66 NA14 ZA02 ZA05 ZA06
ZA12 ZA16 ZC39