(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-504166
(P2023-504166A)
(43)公表日　令和5年2月1日(2023.2.1)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/472 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/472		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*29/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/02		
Ａ６１Ｐ	*25/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04		
Ａ６１Ｋ	*31/485 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/485		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全39頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-532695(P2022-532695)
(86)(22)出願日　令和2年12月4日(2020.12.4)
(85)翻訳文提出日　令和4年6月30日(2022.6.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/063471
(87)国際公開番号　WO2021/113757
(87)国際公開日　令和3年6月10日(2021.6.10)
(31)優先権主張番号　62/945,093
(32)優先日　令和1年12月6日(2019.12.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/948,010
(32)優先日　令和1年12月13日(2019.12.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　506030826
ゼノン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＸＥＮＯＮ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ ＩＮＣ．
カナダ、ブイ５ジー・４ダブリュー８、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ギルモア・ウェイ３６５０番
(74)代理人　100120891
弁理士　林 一好
(74)代理人　100165157
弁理士　芝 哲央
(74)代理人　100205659
弁理士　齋藤 拓也
(74)代理人　100126000
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　疼痛の治療のためのＫｖ７カリウムチャネル開口薬の使用

(57)【要約】
ある特定の実施形態では、本開示は、ヒト等の対象における疼痛の治療方法であって、治療有効量のＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミド（化合物Ａ）を、それを必要とする対象に経口投与する工程を含む方法に関する。本開示はさらに、治療及び化合物Ａの投与の様々な改善された方法に関する。
【選択図】図１

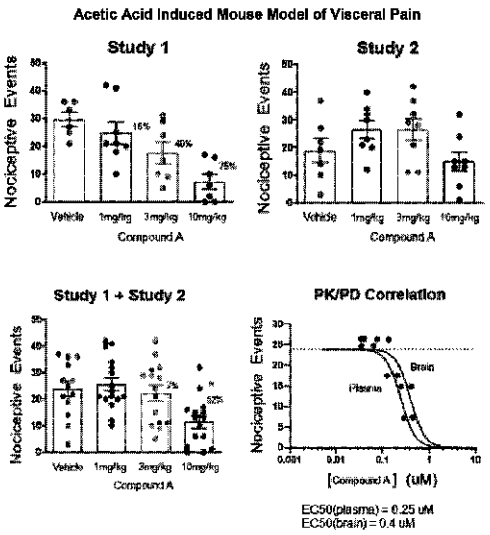


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
必要とするヒトにおけるける疼痛の治療方法であって、治療有効量の化合物Ａを前記ヒトに投与する工程を含み、
化合物ＡはＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドである方法。
【請求項２】
必要とするヒトにおける疼痛の治療方法であって、治療上有効量の化合物Ａをオピオイド鎮痛剤と組み合わせて前記ヒトに投与する工程を含み、
化合物ＡはＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドである方法。
【請求項３】
必要とするヒトに投与されるオピオイド鎮痛剤の用量を低減する方法であって、治療有効量の化合物Ａを前記ヒトに投与する工程を含み、前記有効量の化合物Ａが、前記ヒトにおける疼痛緩和を達成するために必要な前記オピオイド鎮痛剤の用量を低減し、
化合物ＡはＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドである方法。
【請求項４】
前記オピオイド鎮痛剤が、ブプレノルフィン、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、チリジン、及びトラマドール、並びに上述のいずれかのものの混合物及び上述のいずれかのものの薬学的に許容できる塩から選択される請求項２又は請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記ヒトにおけるＫｖ７カリウムチャネルの開口を増強する工程を含む請求項１から請求項４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
ヒトにおけるＫｖ７カリウムチャネルの開口を増強する方法であって、有効量の化合物Ａを前記ヒトに投与する工程を含み、
化合物ＡはＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドであり、
前記ヒトは疼痛に罹患している方法。
【請求項７】
前記Ｋｖ７カリウムチャネルが、Ｋｖ７カリウムチャネルは、Ｋｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４、又はＫｖ７．５のうちの１つ以上である請求項５又は請求項６に記載の方法。
【請求項８】
Ｋｖ７．１よりもＫｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４、又はＫｖ７．５のうちの１つ以上の開口を増強するために選択的である請求項７に記載の方法。
【請求項９】
Ｋｖ７．２／Ｋｖ７．３（ＫＣＮＱ２／３）カリウムチャネルの開口を含む請求項５又は請求項６に記載の方法。
【請求項１０】
前記疼痛が、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、又はこれらの組み合わせである請求項１から請求項９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記疼痛が侵害受容性疼痛である請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記侵害受容性疼痛が、根痛、体性痛、内臓痛、軟部組織痛、炎症性疼痛、又はこれらの組み合わせである請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】

前記侵害受容性疼痛が炎症性疼痛である請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記炎症性疼痛が、腸、肺、眼、歯肉、腎臓、皮膚、中枢神経系、又は心臓の炎症性疾患等の炎症性疾患に関連する請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記侵害受容性疼痛が内臓痛である請求項１２に記載の方法。
【請求項１６】
前記疼痛が神経因性疼痛である請求項１０に記載の方法。
【請求項１７】
前記神経因性疼痛が、脊髄損傷、脊髄卒中若しくは脳卒中、多発性硬化症、癌、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻痛、灼熱痛、反射性交感神経性ジストロフィー、腰痛、末梢神経外傷、ヘルペスウイルス感染症、真性糖尿病、糖尿病性神経障害、神経叢引き抜き、神経腫、肢切断、血管炎、慢性アルコール症、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症、甲状腺機能低下症、尿毒症、ビタミン欠乏症、骨盤痛、複合性局所性疼痛症候群、又はこれらの組み合わせに関連する疼痛である請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記疼痛が急性疼痛である請求項１から請求項１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記疼痛が慢性疼痛である請求項１から請求項１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
前記疼痛が、軽度、中等度、又は重度の疼痛である請求項１から請求項１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
前記疼痛が中等度又は重度の疼痛である請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記疼痛が、癌性疼痛、リウマチ性疼痛、関節炎性疼痛、骨痛、陣痛、心筋梗塞疼痛、膵臓疼痛、疝痛、術後疼痛、頭痛、筋痛、歯周病（歯肉炎及び歯周炎を含む）に関連する疼痛、又はこれらの組み合わせである請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記疼痛が腫瘍起源のものである請求項１から請求項９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記疼痛が非腫瘍起源のものである請求項１から請求項９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
前記疼痛が突出痛である請求項１から請求項９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
前記疼痛が、前兆を伴わない片頭痛（「普通型片頭痛」）、前兆を伴う片頭痛（「典型的片頭痛」）、頭痛を伴わない片頭痛、脳底動脈型片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、片頭痛性脳梗塞、前兆遷延型片頭痛、又はこれらの組み合わせを含む片頭痛と関連する請求項１から請求項９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
化合物Ａが前記ヒトに経口投与される請求項１から請求項２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
化合物Ａが、２～２００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項１から請求項２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
化合物Ａが、２～１００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
化合物Ａが、５～５０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項２８に記載の方法。

【請求項３１】
化合物Ａが、１０ｍｇ、２０ｍｇ、又は２５ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項２８に記載の方法。
【請求項３２】
化合物Ａが、２０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項２８に記載の方法。
【請求項３３】
化合物Ａが、少なくとも２０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項１から請求項２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
化合物Ａが、少なくとも５０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
化合物Ａが、少なくとも１００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項３３に記載の方法。
【請求項３６】
化合物Ａが、１日あたり５～１０００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項１から請求項２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
化合物Ａが、１日あたり５～５００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
化合物Ａが、１日あたり５～２５０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項３６に記載の方法。
【請求項３９】
化合物Ａが、１日あたり２０～１５０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項３６に記載の方法。
【請求項４０】
化合物Ａが、１日あたり１００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項３６に記載の方法。
【請求項４１】
化合物Ａが、０．０５～２０ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに投与される請求項１から請求項４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
化合物Ａが、０．１～１０ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに投与される請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
化合物Ａが、０．０５～５ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに経口投与される請求項１１から請求項１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
化合物Ａが、０．１～２ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに経口投与される請求項１１から請求項１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】
化合物Ａが、０．５～１０ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに投与される請求項１６又は請求項１７に記載の方法。
【請求項４６】
化合物Ａが、１～８ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに経口投与される請求項１６又は請求項１７に記載の方法。
【請求項４７】
化合物Ａが、食事摂取の約３０分前～約２時間後に前記ヒトに経口投与される請求項１から請求項４６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】
化合物Ａが、食事中又は食事摂取から１５分以内に前記ヒトに経口投与される請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
必要とするヒトにおいて疼痛を治療するための医薬の製造における化合物Ａの使用であって、
化合物ＡはＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドである使用。
【請求項５０】
必要とするヒトにおいて疼痛を治療するための医薬の製造における、オピオイド鎮痛剤と組み合わせた化合物Ａの使用であって、
化合物ＡはＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドである使用。
【請求項５１】
必要とするヒトに投与されるオピオイド鎮痛剤の用量を低減するための医薬の製造における化合物Ａの使用であって、
化合物ＡはＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドである使用。
【請求項５２】
前記オピオイド鎮痛剤が、ブプレノルフィン、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、チリジン、及びトラマドール、並びに上述のいずれかのものの混合物及び上述のいずれかのものの薬学的に許容できる塩から選択される請求項５０又は請求項５１に記載の使用。
【請求項５３】
前記ヒトにおけるＫｖ７カリウムチャネルの開口を増強することを含む請求項４９から請求項５２のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５４】
ヒトにおけるＫｖ７カリウムチャネルの開口を増強するための医薬の製造における化合物Ａの使用であって、
化合物ＡはＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドであり、
前記ヒトは疼痛に罹患している使用。
【請求項５５】
前記Ｋｖ７カリウムチャネルが、Ｋｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４、又はＫｖ７．５のうちの１つ以上である請求項５３又は請求項５４に記載の使用。
【請求項５６】
前記Ｋｖ７カリウムチャネルの開口を増強することが、Ｋｖ７．１よりもＫｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４、又はＫｖ７．５のうちの１つ以上の開口を増強するために選択的である請求項５５に記載の使用。
【請求項５７】
前記Ｋｖ７カリウムチャネルの開口を増強することが、Ｋｖ７．２／Ｋｖ７．３（ＫＣＮＱ２／３）カリウムチャネルの開口を含む請求項５３又は請求項５４に記載の使用。
【請求項５８】
前記疼痛が、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、又はこれらの組み合わせである請求項４９から請求項５７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５９】
前記疼痛が侵害受容性疼痛である請求項５８に記載の使用。
【請求項６０】
前記侵害受容性疼痛が、根痛、体性痛、内臓痛、軟部組織痛、炎症性疼痛、又はこれらの組み合わせである請求項５９に記載の使用。

【請求項６１】
前記侵害受容性疼痛が炎症性疼痛である請求項６０に記載の使用。
【請求項６２】
前記炎症性疼痛が、腸、肺、眼、歯肉、腎臓、皮膚、中枢神経系、又は心臓の炎症性疾患等の炎症性疾患に関連する請求項６１に記載の使用。
【請求項６３】
前記侵害受容性疼痛が内臓痛である請求項６０に記載の使用。
【請求項６４】
前記疼痛が神経因性疼痛である請求項５８に記載の使用。
【請求項６５】
前記神経因性疼痛が、脊髄損傷、脊髄卒中若しくは脳卒中、多発性硬化症、癌、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻痛、灼熱痛、反射性交感神経性ジストロフィー、腰痛、末梢神経外傷、ヘルペスウイルス感染症、真性糖尿病、糖尿病性神経障害、神経叢引き抜き、神経腫、肢切断、血管炎、慢性アルコール症、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症、甲状腺機能低下症、尿毒症、ビタミン欠乏症、骨盤痛、複合性局所性疼痛症候群、又はこれらの組み合わせに関連する疼痛である請求項６４に記載の使用。
【請求項６６】
前記疼痛が急性疼痛である請求項４９から請求項６５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項６７】
前記疼痛が慢性疼痛である請求項４９から請求項６５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項６８】
前記疼痛が、軽度、中等度、又は重度の疼痛である請求項４９から請求項６５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項６９】
前記疼痛が中等度又は重度の疼痛である請求項６８に記載の使用。
【請求項７０】
前記疼痛が、癌性疼痛、リウマチ性疼痛、関節炎性疼痛、骨痛、陣痛、心筋梗塞疼痛、膵臓疼痛、疝痛、術後疼痛、頭痛、筋痛、歯周病（歯肉炎及び歯周炎を含む）に関連する疼痛、又はこれらの組み合わせである請求項６９に記載の使用。
【請求項７１】
前記疼痛が腫瘍起源のものである請求項４９から請求項５７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項７２】
前記疼痛が非腫瘍起源のものである請求項４９から請求項５７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項７３】
前記疼痛が突出痛である請求項４９から請求項５７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項７４】
前記疼痛が、前兆を伴わない片頭痛（「普通型片頭痛」）、前兆を伴う片頭痛（「典型的片頭痛」）、頭痛を伴わない片頭痛、脳底動脈型片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、片頭痛性脳梗塞、前兆遷延型片頭痛、又はこれらの組み合わせを含む片頭痛と関連する請求項４９から請求項５７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項７５】
化合物Ａが前記ヒトに経口投与される請求項４９から請求項７４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項７６】
化合物Ａが、２～２００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項４９から請求項７５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項７７】
化合物Ａが、２～１００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項７６に記載の使用。

【請求項７８】
化合物Ａが、５～５０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項７６に記載の使用。
【請求項７９】
化合物Ａが、１０ｍｇ、２０ｍｇ、又は２５ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項７６に記載の使用。
【請求項８０】
化合物Ａが、２０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項７６に記載の使用。
【請求項８１】
化合物Ａが、少なくとも２０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項４９から請求項７５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項８２】
化合物Ａが、少なくとも５０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項８１に記載の使用。
【請求項８３】
化合物Ａが、少なくとも１００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項８１に記載の使用。
【請求項８４】
化合物Ａが、１日あたり５～１０００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項４９から請求項７５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項８５】
化合物Ａが、１日あたり５～５００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項８４に記載の使用。
【請求項８６】
化合物Ａが、１日あたり５～２５０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項８４に記載の使用。
【請求項８７】
化合物Ａが、１日あたり２０～１５０ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項８４に記載の使用。
【請求項８８】
化合物Ａが、１日あたり１００ｍｇの用量で前記ヒトに投与される請求項８４に記載の使用。
【請求項８９】
化合物Ａが、０．０５～２０ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに投与される請求項４９から請求項８８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項９０】
化合物Ａが、０．１～１０ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに投与される請求項８９に記載の使用。
【請求項９１】
化合物Ａが、０．０５～５ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに経口投与される請求項５９から請求項６３のいずれか１項に記載の使用。
【請求項９２】
化合物Ａが、０．１～２ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに経口投与される請求項５９から請求項６３のいずれか１項に記載の使用。
【請求項９３】
化合物Ａが、０．５～１０ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに投与される請求項６４又は請求項６５に記載の使用。
【請求項９４】
化合物Ａが、１～８ｍｇ／ｋｇの用量で前記ヒトに経口投与される請求項６４又は請求項６５に記載の使用。
【請求項９５】

化合物Ａが、食事摂取の約３０分前～約２時間後に前記ヒトに経口投与される請求項４９から請求項９４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項９６】
化合物Ａが、食事中又は食事摂取から１５分以内に前記ヒトに経口投与される請求項９５に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、ヒト等の対象における疼痛の治療方法であって、治療有効量のＮ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミド（化合物Ａ）を、それを必要とする対象に経口投与する工程を含む方法に関する。本開示はさらに、治療及び化合物Ａの投与の様々な改善された方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
疼痛は、米国においてほぼ１．２億人に影響を及ぼす主要な医学的問題である。薬物療法は、新生児、乳児及び小児を含むすべての年齢層における急性及び慢性の疼痛の管理の主流である。疼痛薬は、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐａｉｎ　Ｓｏｃｉｅｔｙ（米国疼痛学会）によって３つの主要なカテゴリーに分類されている：１）非オピオイド鎮痛剤（例えば、アセトアミノフェン）及び非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）（例えば、アスピリン）、２）オピオイド鎮痛剤、及び３）共鎮痛薬。
【０００３】
ナトリウムチャネル遮断薬は、急性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、及び神経因性疼痛を含む疼痛の治療に有用であることが示されている（例えば、Ｗｏｏｄ，Ｊ．Ｎ．ら、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．（２００４）、６１（１）、５５－７１を参照）。前臨床的証左は、ナトリウムチャネル遮断薬が末梢感覚神経及び中枢感覚神経におけるニューロン発火を抑制することができることを実証し、このメカニズムを介して、ナトリウムチャネル遮断薬が疼痛を軽減するのに有用であると考えられる。
【０００４】
多くの疼痛患者、特に慢性疼痛に罹患している患者は、効果的に治療することができない。有効でない疼痛治療の結果としては、運動性の低下、機能の制限、睡眠不良、及び全体的な生活の質の低下が挙げられる。当該技術分野では、神経因性疼痛、及び炎症性疼痛等の侵害受容性疼痛を含む疼痛の新規かつ有効な治療が依然として必要とされている。本開示は、疼痛を治療するための組成物及び方法及び使用を提供することによってこの必要性に対処し、他の関連する利点を提供する。
【０００５】
本願の背景技術の節における任意の参考文献の引用は、そのような参考文献が本願に対する先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきではない。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】Ｗｏｏｄ，Ｊ．Ｎ．ら、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．（２００４）、６１（１）、５５－７１
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本開示は、小分子Ｎ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミド（本明細書中では「化合物Ａ」と呼ばれる）についての特定の方法及び使用を記載する。
【０００８】

１つの実施形態では、本開示は、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）における疼痛の治療方法であって、治療有効量の化合物Ａをその対象に投与する工程を含む方法に向けられる。特定の例において、化合物Ａの投与によって治療される疼痛は、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、又はこれらの組み合わせである。ある特定の実施形態では、化合物Ａの投与によって治療される疼痛は、侵害受容性疼痛、例えば、根痛（神経根痛）、体性痛、内臓痛、軟部組織痛、炎症性疼痛、術後疼痛、又はこれらの組み合わせ、特に術後疼痛である。

【０００９】

さらなる実施形態では、治療有効量の化合物Ａを投与する工程を含む当該疼痛の治療方法は、対象（例えば、ヒト）におけるＫｖ７カリウムチャネルの開口を増強する工程をさらに含む。

【００１０】

別の実施形態では、本開示は、対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）においてＫｖ７カリウムチャネルを開口するか又は開口を増強する方法であって、有効量の化合物Ａをその対象に投与する工程を含み、その対象は、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、又はこれらの組み合わせを含む本明細書に記載される様々な種類の疼痛等の疼痛、特に炎症性疼痛に罹患している方法に向けられる。

【００１１】

いくつかの態様では、Ｋｖ７カリウムチャネルは、Ｋｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４、又はＫｖ７．５のうちの１つ以上である。特定の例において、Ｋｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４、又はＫｖ７．５カリウムチャネルのうちの１つ以上の開口又は開口の増強は、Ｋｖ７．１よりも選択的である。他の例において、当該方法は、Ｋｖ７．２／Ｋｖ７．３（ＫＣＮＱ２／３）カリウムチャネルの開口又は開口の増強を含む。

【００１２】

１つの実施形態では、本開示は、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）における疼痛の治療方法であって、化合物Ａがその対象に（好ましくは経口的に）投与される方法を提供する。特定の例において、上記対象への投与は、投与あたり２～２００ｍｇの化合物Ａの用量を含む。他の例において、対象への投与は、１日あたり５～１０００ｍｇの用量を含む。さらなる例において、対象への投与は、０．０５～２０ｍｇ／ｋｇ、例えば０．１～１０ｍｇ／ｋｇの用量を含む。

【００１３】

当該方法及び使用のいくつかの実施形態では、化合物Ａは、食事摂取の約３０分前～約２時間後に対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）に経口投与され、例えば、化合物Ａは、食事中又は食事摂取から１５分以内に対象に経口投与されてもよい。

【００１４】

ある特定の実施形態では、本開示は、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）における疼痛の治療方法であって、治療有効量の化合物Ａを、オピオイド鎮痛剤等の１種以上の追加の鎮痛剤と組み合わせて上記対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含む方法を提供する。

【００１５】

追加の実施形態では、本開示は、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）に投与されるオピオイド鎮痛剤の用量（例えば、維持用量）を低減する方法であって、治療有効量の化合物Ａをその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含み、有効量の化合物Ａは、その対象における疼痛緩和を達成するために必要な上記オピオイド鎮痛剤の用量を低減する方法を提供する。

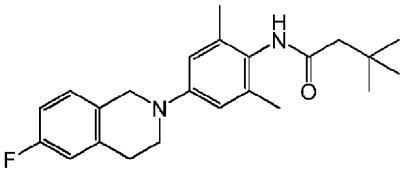
【００１６】

化合物Ａは、発作性疾患の治療のために現在開発されている小分子であり、カリウムチャネルモジュレーターとしてのその使用は、米国特許第８，２９３，９１１号明細書及び米国特許第８，９９３，５９３号明細書並びに米国出願第１６／４０９，６８４号及び米国出願第１６／４１０，８５１号に開示されている。これらの開示は、参照によりその全

体が本明細書に組み込まれる。
【００１７】
本開示のこれら及び他の態様は、以下の詳細な説明を参照することによって明らかになるであろう。この目的のために、特定の背景情報及び手順をより詳細に記載する様々な参考文献が本明細書に記載され、それらは、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【図面の簡単な説明】
【００１８】
【図１】図１は、試験１（左上）、試験２（右上）、試験１及び試験２の組み合わせ（左下）について、侵害受容事象（ｙ軸）並びにビヒクル、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ及び１０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの投与（ｘ軸）を示す内臓痛の酢酸誘発マウスモデルの結果、並びに脳及び血漿中の化合物Ａ濃度と観察された有効性との間のＰＫ／ＰＤ相関を示すＰＫ／ＰＤ相関（右下）を示す。
【図２】図２は、処置前の１３日目のラット群の損傷していない足及び損傷した足に対する電子ｖｏｎ　Ｆｒｅｙテストの結果を示し、この図は、足引っ込め（足逃避反射）を誘発する力（ｇ）（ｙ軸）及び投与される将来の処置を示す：ビヒクル、８ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、及び２４ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、２０ｍｇ／ｋｇのレチガビン、並びに１２８ｍｇ／ｋｇのモルヒネの経口投与（ｘ軸）。対応のあるスチューデント（ｓｔｕｄｅｎｔ）ｔ検定（損傷していない足に対する）：ＮＳ＝有意でない；＊＝ｐ＜０．０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１。
【図３】図３は、ラットにおける損傷した足に対する電子ｖｏｎ　Ｆｒｅｙテスト（１４日目及び１８日目の接触性アロディニア評価）の結果を示し、この図は、足引っ込めを誘発する力（ｇ）（ｙ軸）及びビヒクル、８ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、及び２４ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、２０ｍｇ／ｋｇのレチガビン、並びに１２８ｍｇ／ｋｇのモルヒネの経口投与（ｘ軸）の変動（ベースラインからのΔ）を示す。群間比較（ビヒクル（経口）に対する）：ＮＳ＝有意でない；＊＝ｐ＜０．０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１。
【図４】図４は、ラットにおける損傷した足に対するコールドプレートテスト（１４日目の２時間の熱アロディニア評価）の結果を示し、この図は、最初の足引っ込めまでの潜時（ｓ）（ｙ軸）及びビヒクル、８ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、及び２４ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、２０ｍｇ／ｋｇのレチガビン、並びに１２８ｍｇ／ｋｇモルヒネの経口投与（ｘ軸）を示す。群間比較（ビヒクル（経口）に対する）：ＮＳ＝有意でない；＊＝ｐ＜０．０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１。
【図５】図５は、ラットにおける損傷した足に対するコールドプレートテスト（１４日目の２時間の熱アロディニア評価）の結果を示し、この図は、引っ込め反応の数（ｙ軸）及びビヒクル、８ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、及び２４ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、２０ｍｇ／ｋｇのレチガビン、並びに１２８ｍｇ／ｋｇのモルヒネの経口投与（ｘ軸）を示す。群間比較（ビヒクル（経口）に対する）：ＮＳ＝有意でない；＊＝ｐ＜０．０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１。
【図６】図６は、ラットにおける損傷した足に対するコールドプレートテスト（１４日目の２時間の熱アロディニア評価）の結果を示し、この図は、引っ込め反応の総継続時間（ｓ）（ｙ軸）及びビヒクル、８ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、及び２４ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、２０ｍｇ／ｋｇのレチガビン、並びに１２８ｍｇ／ｋｇモルヒネの経口投与（ｘ軸）を示す。群間比較（ビヒクル（経口）に対する）：ＮＳ＝有意でない；＊＝ｐ＜０．０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１。
【図７】図７は、ラットにおける損傷した足に対するコールドプレートテスト（１８日目の２時間の熱アロディニア評価）の結果を示し、この図は、最初の足引っ込めまでの潜時（ｓ）（ｙ軸）及びビヒクル、８ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、及び２４ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、２０ｍｇ／ｋｇのレチガビン、並びに１２８ｍｇ／ｋｇモルヒネの経口投与（ｘ軸）を示す。群間比較（ビヒクル（経口）に対する）：ＮＳ＝有意でない；＊＝ｐ＜０．

０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１。
【図８】図８は、ラットにおける損傷した足に対するコールドプレートテスト（１８日目の２時間の熱アロディニア評価）の結果を示し、この図は、引っ込め反応の数（ｙ軸）及びビヒクル、８ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、及び２４ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、２０ｍｇ／ｋｇのレチガビン、並びに１２８ｍｇ／ｋｇのモルヒネの経口投与（ｘ軸）を示す。群間比較（ビヒクル（経口）に対する）：ＮＳ＝有意でない；＊＝ｐ＜０．０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１。
【図９】図９は、ラットにおける損傷した足に対するコールドプレートテスト（１８日目の２時間の熱アロディニア評価）の結果を示し、この図は、引っ込め反応の総継続時間（ｓ）（ｙ軸）及びビヒクル、８ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、及び２４ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、２０ｍｇ／ｋｇのレチガビン、並びに１２８ｍｇ／ｋｇモルヒネの経口投与（ｘ軸）を示す。群間比較（ビヒクル（経口）に対する）：ＮＳ＝有意でない；＊＝ｐ＜０．０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
本開示は、化合物Ａについての新規かつ改善された方法及び使用、特に、経口投与又は他の経路によって、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）に化合物Ａを投与することによる疼痛の治療のための方法及び使用に関する。
【００２０】
以下の開示では、様々な実施形態の完全な理解を提供するために、特定の具体的な詳細が記載される。しかしながら、当業者は、本明細書に記載される方法及び使用がこれらの詳細を伴わずに実践されてもよいことを理解するであろう。他の例では、周知の構造は、実施形態の説明を不必要に不明瞭にすることを回避するために、詳細には図示又は説明されていない。文脈と矛盾する場合を除いて、以下の明細書及び特許請求の範囲を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語並びにその変形（「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」及び「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」等）は、非限定的（オープン型）かつ包括的な意味で、すなわち「含むが、しかしそれに限定されない（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ，　ｂｕｔ　ｎｏｔ　ｌｉｍｉｔｅｄ　ｔｏ）」と解釈されるべきである。さらに、本明細書で提供される見出しは、単に便宜上のものであり、特許請求される発明の範囲又は意味を解釈するものではない。
【００２１】
本明細書全体にわたって、「１つの実施形態」又は「一実施形態」への言及は、その実施形態に関連して記載される特定の特徴、構造、又は特性が少なくとも１つの実施形態に含まれることを意味する。従って、本明細書全体にわたる様々な場所における「１つの実施形態では」又は「一実施形態では」という語句の出現は、必ずしもすべてが同じ実施形態を指すわけではない。さらには、特定の特徴、構造、又は特性は、１つ以上の実施形態で任意の好適な様式で組み合わされてもよい。また、本明細書及び添付の特許請求の範囲に使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈から明らかに複数の指示対象を含まないと分かる場合を除いて、複数の指示対象を含む。また、「又は」、「若しくは」という用語は、文脈から明らかに「及び／又は」を含む意味ではないと分かる場合を除いて、「及び／又は」を含む意味で一般に使用されることにも留意されたい。
【００２２】
１．　定義
本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、異なる特段の記載がない限り、以下の用語及び略語は、示される意味を有する。
【００２３】
「化合物Ａ」は、以下の式：

【化１】



を有し、Ｎ－［４－（６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－３，３－ジメチルブタンアミドの化学名を有する化合物を指す。化合物Ａの調製及びＫｖ７．２／Ｋｖ７．３（ＫＣＮＱ２／３）開口薬としてのその使用は、米国特許第８，２９３，９１１号明細書及び米国特許第８，９９３，５９３号明細書並びに米国出願第１６／４０９，６８４号及び米国出願第１６／４１０，８５１号に開示されている。化合物Ａは、ニューロン興奮性の制御において重要である電位依存性カリウムチャネルＫｖ７．２及びＫｖ７．３（Ｋｖ７．２／Ｋｖ７．３）の開口を促進（ｐｏｔｅｎｔｉａｔｅ）及び増強する。化合物Ａは、本明細書に記載される方法及び使用において使用される。

【００２４】

本明細書で使用する「急性疼痛」は、最近発症した疼痛を意味する。急性疼痛は、通常、短時間（例えば、数日、数時間、又は数分）にわたって減退し、身体への損傷に続いて起こり、概して、身体損傷が治癒すると消失する。

【００２５】

本明細書で使用する「突出痛」は、患者が経験するベースライン疼痛又はバックグラウンド疼痛を上回る疼痛の一時的な増加を意味する。この文脈において、「ベースライン疼痛」は、１２時間以上経験した平均疼痛強度として患者が経験又は報告する疼痛を意味する。

【００２６】

本明細書で使用する「慢性疼痛（慢性痛）」は、少なくとも１週間持続する疼痛を意味する。典型的には、慢性疼痛は３～６ヶ月間又はそれ以上持続する。

【００２７】

化合物Ａを投与する文脈において本明細書で使用する「組み合わせて」という語句は、化合物Ａと、１種以上の他の疼痛治療剤、レジメン、若しくは鎮痛剤等の１種以上の追加の治療剤との同時又は連続投与を指す。例えば、化合物Ａを別の治療剤と組み合わせて投与することは、化合物Ａが、別の治療剤とともに、別々の単位剤形で（例えば、複数回投与レジメンの一部として）同時に若しくは連続的に、又は単一の単位剤形で一緒に投与されてもよいことを意味する。追加の治療剤及び化合物Ａが連続して投与される場合、これは、他方から２４時間までの期間内、例えば、他方から０．２５時間、０．５時間、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１８時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、又は２４時間以内であってもよい。

【００２８】

本明細書で使用する「疼痛」は、疼痛のすべてのカテゴリーを指し、神経因性疼痛、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、特発性疼痛、神経痛様疼痛、口腔顔面痛、熱傷の痛み、口腔灼熱症候群（口腔内灼熱症候群、口腔灼熱感症候群）、体性痛、内臓痛、筋筋膜痛、歯痛、癌性疼痛、化学療法後疼痛、外傷痛、手術疼痛、術後疼痛、産痛、陣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、腕神経叢引抜き（ｂｒａｃｈｉａｌ ｐｌｅｘｕｓ ａｖｕｌｓｉｏｎ）、神経因性膀胱、急性疼痛（例えば、筋骨格及び術後疼痛）、慢性疼痛、持続痛、末梢性疼痛（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌｌｙ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｐａｉｎ）、中枢性疼痛（ｃｅｎｔｒａｌｌｙ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｐａｉｎ）、慢性頭痛、片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、頭部痛に関連する状態、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、末梢神経損傷、発作後の疼痛、視床病変、神経根症（神経根麻痺、ラディキュロパチー）、ＨＩＶ疼痛

、ヘルペス後疼痛、非心臓性胸痛、過敏性腸症候群、並びに腸障害及び消化不良に関連する疼痛、並びにこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【００２９】

本明細書で使用する「治療有効量」は、対象において、記載された疾患、障害、若しくは状態を治療するのに充分な、又は疾患、障害、若しくは状態、若しくはその疾患、障害、若しくは状態の根底にある作用機序の１つ以上に対して所望の記載された効果を有するのに充分な化合物Ａの量を指す。ある特定の実施形態では、化合物Ａが疼痛の治療のために投与される場合、治療有効量は、対象に投与されると、対象において疼痛を治療若しくは改善するか、又は疼痛の低減をもたらす、対象における検出可能な治療効果を示す化合物Ａの量を指す。患者が経験する疼痛の変化は、疼痛評価スケールの使用を通して測定することができ、そのようなスケールは、疼痛強度を測定するために日常の臨床診療において使用される。通常使用される疼痛測定スケールとしては、視覚的アナログスケール（Ｖｉｓｕａｌ Ａｎａｌｏｇ Ｓｃａｌｅ、ＶＡＳ）、グラフィック評価スケール（Ｇｒａｐｈｉｃ Ｒａｔｉｎｇ Ｓｃａｌｅ、ＧＲＳ）、単純記述子スケール（Ｓｉｍｐｌｅ Ｄｅｓｃｒｉｐｔｏｒ Ｓｃａｌｅ、ＳＤＳ）、数値的評価スケール（Ｎｕｍｅｒｉｃａｌ Ｒａｔｉｎｇ Ｓｃａｌｅ、ＮＲＳ）、及び表情評価スケール（Ｆａｃｅｓ Ｒａｔｉｎｇ Ｓｃａｌｅ、ＦＲＳ）が挙げられる。これらのスケールはすべて、疼痛強度の有効なスケールとして文書化されている。

【００３０】

本明細書で使用する「治療」は、対象において、示される疾患、障害、若しくは状態（例えば、疼痛）、若しくはこの疾患、障害、若しくは状態の根底にある１つ以上の作用機序を改善する、例えば疾患、障害、若しくは状態、若しくは根底にある作用機序の１つ以上の進行を遅延させるか又は停止させる、化合物Ａの投与に関連する治療適用を指す。ある特定の実施形態では、化合物Ａが疼痛の処置のために投与される場合、治療は、疼痛の増加を遅延若しくは停止させる（すなわち、疼痛のレベルを安定化させる）及び／又は疼痛を低減若しくは排除するための治療適用を指す。いくつかの実施形態では、化合物Ａの投与を含む疼痛の治療は、疼痛の不存在下で観察される正常レベルへの、１つ以上のＫｖ７カリウムチャネル（例えば、任意選択でＫｖ７．１に優先して、Ｋｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４、及び／又はＫｖ７．５、特にＫｖ７．２及び／又はＫｖ７．３）の細胞活性の変化を伴う。

【００３１】

「摂食条件下」は、化合物Ａの（例えば、治療有効用量範囲内である）有効量の経口投与の約４時間前から化合物Ａの投与の約４時間後までの期間に食物を摂取した状態を指す。食物は、胃の中で急速に溶解及び吸収されない充分なかさ及び脂肪含有量を有する固体、液体、又は固体及び液体の食物の混合物であってもよい。いくつかの例では、食物は、朝食、昼食、夕食等の食事、あるいはベビーフード（例えば、調合乳又は母乳）である。化合物Ａの治療有効量は、例えば、食事摂取の約３０分前～食事摂取の約２時間後に対象に経口投与されてもよく、最も有利には、化合物Ａは、食事中又は食事摂取の後１５分以内に経口投与される。

【００３２】

「絶食条件下」は、治療有効量の化合物Ａの経口投与の少なくとも４時間前から化合物Ａの投与の約４時間後までの期間に食物を摂取していない状態を指す。

【００３３】

２．　実施形態

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）における疼痛の治療方法であって、治療有効量の化合物Ａをその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含む方法に向けられる。特定の例において、化合物Ａを投与することによって治療される疼痛は、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、又はこれらの組み合わせである。

【００３４】

いくつかの例では、疼痛は、根痛、体性痛、内臓痛、軟部組織痛、炎症性疼痛、又はこれらの組み合わせ等の侵害受容性疼痛、特に、臓器移植拒絶反応等の炎症性疾患又は状態に関連する炎症性疼痛を含む炎症性疼痛；心臓、肺、肝臓、又は腎臓の移植を含む（これらに限定されない）臓器移植（Ｇｒｕｐｐら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　Ｃａｒｄｉｏｌ．３１：２９７－３０３（１９９９）を参照）から生じる再酸素化障害；関節炎、関節リウマチ、変形性関節症及び骨吸収の増加に関連する骨疾患を含む関節の慢性炎症性疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット（Ｂａｒｒｅｔｔ）症候群、及びクローン病等の炎症性腸疾患；喘息及び成人呼吸窮迫症候群等の炎症性肺疾患；角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、及び眼内炎を含む眼の炎症性疾患；歯肉炎及び歯周炎を含む歯肉の慢性炎症性疾患；結核；ハンセン病；尿毒症性合併症、糸球体腎炎及びネフローゼを含む腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬及び湿疹を含む皮膚の炎症性疾患；神経系の慢性脱髄性疾患、多発性硬化症、ＡＩＤＳ関連神経変性、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症及びウイルス性脳炎又は自己免疫性脳炎を含む中枢神経系の炎症性疾患；Ｉ型糖尿病及びＩＩ型糖尿病を含む自己免疫疾患；緑内障、網膜症、腎症（微量アルブミン尿症及び進行性糖尿病性腎症等）、足の壊疽、アテローム性冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、足潰瘍、関節障害、及び皮膚又は粘膜の合併症（感染症、前脛骨部色素斑、カンジダ感染症又は糖尿病性リポイド類壊死症等）、免疫複合体血管炎、及び全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）を含むがこれらに限定されない糖尿病性合併症；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、及び心膜炎等の心臓の炎症性疾患；並びに、子癇前症、慢性肝不全、脳及び脊髄の外傷、並びに癌を含む、重大な炎症性成分を有しうる様々な他の疾患である。化合物Ａの当該方法及び使用は、例えば、グラム陽性ショック若しくはグラム陰性ショック、出血性ショック若しくはアナフィラキシー性ショック、又は炎症性サイトカインに応答した癌化学療法誘発性ショック、例えば、炎症性サイトカインに関連するショックによって例示される、身体の全身性炎症であってもよい炎症性疾患に関連する疼痛を治療するためにも使用されてもよい。

【００３５】

ある特定の実施形態では、疼痛は、脊髄損傷、脊髄卒中若しくは脳卒中、多発性硬化症、癌、帯状疱疹、ヘルペス後神経痛、紅痛症（遺伝性紅痛症を含む）、化学療法誘発性ニューロパチー、オキサリプラチン誘発性ニューロパチー、三叉神経痛、幻痛、幻肢痛、神経根障害、腰痛、複合性局所性疼痛症候群、灼熱痛、反射性交感神経性ジストロフィー、腰痛、末梢神経外傷、ヘルペスウイルス感染、真性糖尿病、糖尿病性神経障害、神経叢引き抜き、神経腫、肢切断、血管炎、慢性アルコール症、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染、尿毒症、ビタミン欠乏症、骨盤痛、又はこれらの組み合わせに関連する疼痛から選択される神経因性疼痛を含む、神経因性疼痛である。いくつかの実施形態では、神経因性疼痛は、末梢神経組織又は中枢神経組織への損傷に起因する疼痛等の慢性神経因性疼痛である。いくつかの実施形態では、神経因性疼痛は、本明細書に記載されるもののうちの１つ等のニューロパチーである。

【００３６】

いくつかの実施形態では、神経因性疼痛は、脊髄損傷、脊髄卒中若しくは脳卒中、ヘルペス後神経痛、紅痛症（遺伝性紅痛症を含む）、三叉神経痛、神経根障害、複合性局所性疼痛症候群、灼熱痛、反射性交感神経性ジストロフィー、末梢神経外傷、糖尿病性神経障害、神経叢引き抜き、神経腫、血管炎、又はこれらの組み合わせに関連する疼痛から選択される。

【００３７】

ある特定の実施形態では、神経因性疼痛は、帯状疱疹、多発性硬化症、癌、化学療法誘発性ニューロパチー、オキサリプラチン誘発性ニューロパチー、ヘルペスウイルス感染症、真性糖尿病、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症、甲状腺機能低下症、尿毒症、又はこれらの組み合わせに関連する疼痛、特に多発性硬化症又は癌に関連する疼痛から選択される。ある特定の実施形態では、神経因性疼痛は、帯状疱疹又はヘルペスウイルス感染

症に関連する疼痛から選択される。いくつかの実施形態では、神経因性疼痛は、癌、化学療法誘発性ニューロパチー、又はオキサリプラチン誘発性ニューロパチーに関連する疼痛から選択される。

【００３８】

いくつかの実施形態では、神経因性疼痛は、幻痛、幻肢痛、腰痛、肢切断、慢性アルコール症、ビタミン欠乏症、骨盤痛、又はこれらの組み合わせに関連する疼痛、特に幻痛、幻肢痛、又は肢切断に関連する疼痛から選択される。

【００３９】

特定の例において、治療有効量の化合物Ａを対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）に投与することによって治療される疼痛は急性疼痛である。いくつかの実施形態では、疼痛は慢性疼痛である。このような投与は、例えば、経口投与、舌下投与、口腔内投与、眼内投与、耳内投与、膣内投与、直腸内投与、皮膚投与、局所投与、若しくは経皮投与によってもよく、静脈内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、若しくは皮下注射によってもよく、又は移植によってもよい。

【００４０】

いくつかの例において、治療有効量の化合物Ａを対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）に投与することによって治療される疼痛は、軽度、中等度、又は重度の疼痛である。ある特定の実施形態では、疼痛は、中等度若しくは重度の疼痛、又は中等度～重度の疼痛である。このような投与は、例えば、経口投与、舌下投与、口腔内投与、眼内投与、耳内投与、膣内投与、直腸内投与、皮膚投与、局所投与、若しくは経皮投与によってもよく、静脈内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、若しくは皮下注射によってもよく、又は移植によってもよい。

【００４１】

特定の例において、治療有効量の化合物Ａを対象（例えば、ヒト）に（例えば、経口的に）投与することによって治療される疼痛は、癌性疼痛、リウマチ性疼痛、関節炎性疼痛、骨痛、陣痛、心筋梗塞疼痛、膵臓疼痛、腸痛、術後疼痛、頭痛、筋痛、歯周病（歯肉炎及び歯周炎を含む）に関連する疼痛、又はこれらの組み合わせ等の、疾患状態又は他の状態に関連するものである。いくつかの実施形態では、疼痛は腫瘍起源のものである。他の実施形態では、疼痛は非腫瘍起源のものである。ある特定の実施形態では、疼痛は、前兆を伴わない片頭痛（「普通型片頭痛」）、前兆を伴う片頭痛（「典型的片頭痛」）、頭痛を伴わない片頭痛、脳底動脈型片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、片頭痛性脳梗塞、前兆遷延型片頭痛、又はこれらの組み合わせを含む片頭痛と関連する。

【００４２】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物Ａを対象（例えば、ヒト）に（例えば、経口的に）投与することによって治療される疼痛は突出痛である。

【００４３】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物Ａを投与することによる疼痛の治療方法は、対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）におけるＫｖ７カリウムチャネルの開口を増強する工程を含む。

【００４４】

ある特定の実施形態では、本開示は、有効量の化合物Ａを投与することによって、必要とする対象においてＫｖ７カリウムチャネル、例えばＫｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４及び／若しくはＫｖ７．５カリウムチャネル、特にＫｖ７．２／Ｋｖ７．３（ＫＣＮＱ２／３）カリウムチャネルを開口するか又はその開口を増強することを含む方法又は使用を提供する。そのような実施形態のうちのいくつかにおいて、対象は、神経因性疼痛又は炎症性疼痛等の侵害受容性疼痛を含む、本明細書に記載される種類の疼痛等の疼痛に罹患している。

【００４５】

特定の例において、本明細書に記載される方法又は使用は、Ｋｖ７．１よりもＫｖ７．２、Ｋｖ７．３、Ｋｖ７．４、又はＫｖ７．５のうちの１つ以上等のＫｖ７カリウムチャ

ネルを選択的に開口する工程又は開口を増強する工程を含む。いくつかの実施形態では、当該方法又は使用は、Ｋｖ７．１よりもＫｖ７．２に対して選択的である。他の実施形態では、当該方法又は使用は、Ｋｖ７．１よりもＫｖ７．３に対して選択的である。さらに他の実施形態では、当該方法又は使用は、Ｋｖ７．１よりもＫｖ７．４に対して選択的である。なおさらなる他の実施形態では、当該方法又は使用は、Ｋｖ７．１よりもＫｖ７．５に対して選択的である。ある特定の実施形態では、当該方法又は使用は、Ｋｖ７．１よりもＫｖ７．２及びＫｖ７．３に対して選択的である。ある特定の実施形態では、当該方法又は使用は、他のＫｖ７カリウムチャネルよりもＫｖ７．２及びＫｖ７．３に対して選択的である。ある特定の実施形態では、当該方法又は使用は、Ｋｖ７．４及びＫｖ７．５よりもＫｖ７．２及びＫｖ７．３に対して選択的である。

【００４６】

経口投与の代替として、ある特定の例において、化合物Ａの他の投与経路、例えば、非経口投与が、本明細書に記載される方法及び使用において用いられてもよい。非経口投与経路としては、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、及び頭蓋内の注射若しくは注入技術、又は移植によるものが挙げられる。例えば、化合物Ａは、静脈内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、又は皮下注射等の注射によって投与することができる。ある特定の実施形態では、化合物Ａの上記の用量は、経口投与を意図したものであり、経口用量を例えば約半分減少させることによって、注射による投与を含む非経口投与に適した用量に変換することができる。

【００４７】

本明細書に記載される方法及び使用に係る化合物Ａの投与に適した他の投与経路としては、舌下及び口腔内（例えば、舌の下又は頬の内側の口腔内で溶解するフィルム又は他の組成物を用いる）、眼内（例えば、点眼薬）、耳内（例えば、点耳薬による）、経口若しくは経鼻吸入（例えば、吹送若しくは噴霧による）、皮膚若しくは局所（外用）（例えば、クリーム若しくはローションによる）、又は経皮（例えば、皮膚パッチによる）が挙げられる。経口投与以外に、膣及び直腸（例えば、軟膏、坐剤、浣腸による）を含む他の経腸投与経路を化合物Ａに使用することができる。

【００４８】

疼痛を治療するために化合物Ａを投与する工程を含む、本明細書に記載される方法及び使用は、１種以上の他の疼痛治療剤、レジメン、又は鎮痛剤等の１種以上の追加の治療剤と組み合わせて化合物Ａを投与することも含んでもよい。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象（例えば、ヒト）における疼痛の治療方法であって、治療有効量の化合物Ａを、１種以上の追加の鎮痛剤と組み合わせてその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含む方法を提供する。

【００４９】

いくつかの実施形態では、上記１種以上の追加の鎮痛剤としては、オピオイドアゴニスト、混合アゴニスト－アンタゴニスト、又は部分アゴニスト等のオピオイド鎮痛剤が挙げられ、その例としては、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン（ｄｉａｍｏｒｐｈｏｎｅ）、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール（ｄｉｍｅｎｏｘａｄｏｌ）、ジメフェプタノール、ジメチルチアンブテン、酪酸ジオキサフェチル、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメサドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン（ｌｅｖｏｐｈｅｎａｃｙｌｍｏｒｐｈａｎ）、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メサドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシ

ン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェプタジン（ｐｒｏｐｈｅｐｔａｚｉｎｅ）、プロメドール、プロペリジン、プロポキシフェン、スフェンタニル、チリジン、及びトラマドール（上述のいずれかのものの混合物及び上述のいずれかの薬学的に許容できる塩も含む）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、追加の鎮痛剤としては、ブプレノルフィン、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、チリジン、及びトラマドール（上述のいずれかのものの混合物、及び上述のいずれかのものの薬学的に許容できる塩を含む）等のオピオイドアゴニストが挙げられる。いくつかの実施形態では、追加の鎮痛剤は、オキシコドン又はその薬学的に許容できる塩、例えばオキシコドンＨＣｌである。

【００５０】

他の実施形態では、上記１種以上の追加の鎮痛剤としては、以下の非オピオイド治療剤が挙げられる：例えば、アスピリン；アセトアミノフェン；非ステロイド性抗炎症薬（「ＮＳＡＩＤＳ」）、例えば、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン等；Ｎ－メチル－Ｄ－アスパルテート（ＮＭＤＡ）受容体拮抗薬、例えば、デキストロメトルファン若しくはデキストロファン等のモルフィナン、若しくはケタミン；シクロオキシゲナーゼ－２阻害剤（「ＣＯＸ－ＩＩ阻害剤」）、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、及びエトリコキシブ；並びに／又はグリシン受容体拮抗薬。

【００５１】

いくつかの実施形態では、１種以上の追加の鎮痛剤と組み合わせて化合物Ａを投与することにより、提供される疼痛緩和又は鎮痛効力のレベルを低下させることなく、追加の鎮痛剤の投与量を減少させることが可能になる。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象（例えば、ヒト）における疼痛の治療方法であって、１種以上の追加の鎮痛剤の量と組み合わせて、治療有効量の化合物Ａをその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含み、この追加の鎮痛剤の量は、化合物Ａを投与しない場合に同じ又は同様のレベルの疼痛緩和又は鎮痛効力を達成するために必要な追加の鎮痛剤の量より少ない方法を提供する。特定のこのような実施形態では、１種以上の追加の鎮痛剤は、ブプレノルフィン、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、チリジン、及びトラマドール（上述のいずれかのものの混合物及び上述のいずれかのものの薬学的に許容できる塩を含む）等のオピオイド鎮痛剤である。いくつかの実施形態では、追加の鎮痛剤は、オキシコドン又はその薬学的に許容できる塩、例えばオキシコドンＨＣｌである。

【００５２】

関連する実施形態では、本開示は、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）に投与されるオピオイド鎮痛剤の用量（例えば、維持用量）を低減する方法であって、治療有効量の化合物Ａをその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含み、化合物Ａの有効量は、その対象が経験する疼痛緩和又は鎮痛効力のレベルが維持されるように、オピオイド鎮痛剤の用量の低減を相殺する方法を提供する。特定のこのような実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、ブプレノルフィン、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、チリジン、及びトラマドール（上述のいずれかのものの混合物及び上述のいずれかのものの薬学的に許容できる塩を含む）から選択される。いくつかの実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、オキシコドン又はその薬学的に許容できる塩、例えばオキシコドンＨＣｌである。

【００５３】

追加の実施形態では、本開示は、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）に投与されるオピオイド鎮痛剤の用量（例えば、維持用量）を低減する方法であって、治療有効量の化合物Ａをその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含み、化合物Ａの有効量は、その対象における疼痛緩和を達成するために必要なオピオイド鎮痛剤の用量を低減する方法を提供する。特定のこのような実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、ブプレノルフィン、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、チリジン、及びトラマドール（上述のいずれかのものの混合物及

び上述のいずれかのものの薬学的に許容できる塩を含む）から選択される。いくつかの実施形態では、オピオイド鎮痛剤は、オキシコドン又はその薬学的に許容できる塩、例えばオキシコドンＨＣｌである。

【００５４】

１つの実施形態では、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）における疼痛の治療方法又は疼痛の治療における使用等の本明細書に記載される方法及び使用は、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、又は約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇを含む約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ等の治療有効量の化合物Ａを（例えば、経口的に）投与することによって達成される。より具体的な代表的な量としては、０．０５ｍｇ／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、１ｍｇ／ｋｇ、１．１ｍｇ／ｋｇ、１．２ｍｇ／ｋｇ、１．３ｍｇ／ｋｇ、１．４ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．７ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、１．９ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、若しくは２０ｍｇ／ｋｇ又は上記の量の２つを端点として使用することによって作製される任意の量の範囲が挙げられる。いくつかの態様では、当該方法又は使用は、０．１～１ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを（例えば、経口的に）投与する工程を含む。ある特定の態様では、当該方法は、０．２～０．５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを（例えば、経口的に）投与する工程を含む。いくつかの態様では、当該方法又は使用は、０．０５～２０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを（例えば、経口的に）投与する工程を含む。ある特定の態様では、当該方法は、１～１０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを（例えば、経口的に）投与する工程を含む。

【００５５】

特定の例において、本開示は、必要とする対象（好ましくは、ヒト等の哺乳動物）における疼痛の治療方法であって、治療有効量の化合物Ａをその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含み、疼痛は、炎症性疼痛を含む本明細書に記載されるもの等の侵害受容性疼痛であり、化合物Ａは、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．１５ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．２４ｍｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．３５ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、０．７５ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、０．８１ｍｇ／ｋｇ、０．８５ｍｇ／ｋｇ、０．９ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、若しくは５ｍｇ／ｋｇ又は上記の量の２つを端点として使用することによって作製される任意の量の範囲を含む０．１～５ｍｇ／ｋｇ、０．０５～２ｍｇ／ｋｇ、又は０．１～２ｍｇ／ｋｇ等の０．０５～５ｍｇ／ｋｇの用量で上記対象に投与される方法を提供する。

【００５６】

いくつかの例において、本開示は、必要とする対象（例えば、ヒト）における疼痛の治療方法であって、治療有効量の化合物Ａをその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含み、疼痛は、本明細書に記載されるもの等の神経因性疼痛であり、化合物Ａは、約０．５ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．６ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、４．５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、５．２ｍｇ／ｋｇ、５．５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、６．５ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、若しくは１０ｍｇ／ｋｇ又は上記の量の２つを端点として使用することによって作製される任意の量の範囲を含む０．５～８ｍｇ／ｋｇ、１～１０ｍｇ／ｋｇ、又は１～８ｍｇ／ｋｇ等の０．５～１０ｍｇ／ｋｇの用量で上記対象に投与される方法を提供する。

【００５７】

いくつかの実施形態では、必要とする対象（例えば、ヒト）における疼痛の治療方法又

は疼痛の治療における使用等の本明細書に記載される方法及び使用は、治療有効量の化合物Ａ、例えば２～２００ｍｇの化合物Ａを単回投与単位又は複数回投与単位で（例えば、経口的に）投与することによって達成される。例えば、当該方法は、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、約２０ｍｇ、約２１ｍｇ、約２２ｍｇ、約２３ｍｇ、約２４ｍｇ、約２５ｍｇ、約２６ｍｇ、約２７ｍｇ、約２９ｍｇ、約３０ｍｇ、約３１ｍｇ、約３２ｍｇ、約３３ｍｇ、約３４ｍｇ、約３５ｍｇ、約３６ｍｇ、約３７ｍｇ、約３８ｍｇ、約３９ｍｇ、約４０ｍｇ、約４１ｍｇ、約４２ｍｇ、約４３ｍｇ、約４４ｍｇ、約４５ｍｇ、約４６ｍｇ、約４７ｍｇ、約４８ｍｇ、約４９ｍｇ、約５０ｍｇ、約５１ｍｇ、約５２ｍｇ、約５３ｍｇ、約５４ｍｇ、約５５ｍｇ、約５６ｍｇ、約５７ｍｇ、約５８ｍｇ、約５９ｍｇ、約６０ｍｇ、約６１ｍｇ、約６２ｍｇ、約６３ｍｇ、約６４ｍｇ、約６５ｍｇ、約６６ｍｇ、約６７ｍｇ、約６８ｍｇ、約６９ｍｇ、約７０ｍｇ、約７１ｍｇ、約７２ｍｇ、約７３ｍｇ、約７４ｍｇ、約７５ｍｇ、約７６ｍｇ、約７７ｍｇ、約７８ｍｇ、約７９ｍｇ、約８０ｍｇ、約８１ｍｇ、約８２ｍｇ、約８３ｍｇ、約８４ｍｇ、約８５ｍｇ、約８６ｍｇ、約８７ｍｇ、約８８ｍｇ、約８９ｍｇ、約９０ｍｇ、約９１ｍｇ、約９２ｍｇ、約９３ｍｇ、約９４ｍｇ、約９５ｍｇ、約９６ｍｇ、約９７ｍｇ、約９８ｍｇ、約９９ｍｇ、約１００ｍｇ、約１０１ｍｇ、約１０２ｍｇ、約１０３ｍｇ、約１０４ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１０６ｍｇ、約１０７ｍｇ、約１０８ｍｇ、約１０９ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１１１ｍｇ、約１１２ｍｇ、約１１３ｍｇ、約１１４ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１６ｍｇ、約１１７ｍｇ、約１１８ｍｇ、約１１９ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１２１ｍｇ、約１２２ｍｇ、約１２３ｍｇ、約１２４ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１２６ｍｇ、約１２７ｍｇ、約１２９ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１３１ｍｇ、約１３２ｍｇ、約１３３ｍｇ、約１３４ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１３６ｍｇ、約１３７ｍｇ、約１３８ｍｇ、約１３９ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１４１ｍｇ、約１４２ｍｇ、約１４３ｍｇ、約１４４ｍｇ、約１４５ｍｇ、約１４６ｍｇ、約１４７ｍｇ、約１４８ｍｇ、約１４９ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１５１ｍｇ、約１５２ｍｇ、約１５３ｍｇ、約１５４ｍｇ、約１５５ｍｇ、約１５６ｍｇ、約１５７ｍｇ、約１５８ｍｇ、約１５９ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１６１ｍｇ、約１６２ｍｇ、約１６３ｍｇ、約１６４ｍｇ、約１６５ｍｇ、約１６６ｍｇ、約１６７ｍｇ、約１６８ｍｇ、約１６９ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１７１ｍｇ、約１７２ｍｇ、約１７３ｍｇ、約１７４ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１７６ｍｇ、約１７７ｍｇ、約１７８ｍｇ、約１７９ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１８１ｍｇ、約１８２ｍｇ、約１８３ｍｇ、約１８４ｍｇ、約１８５ｍｇ、約１８６ｍｇ、約１８７ｍｇ、約１８８ｍｇ、約１８９ｍｇ、約１９０ｍｇ、約１９１ｍｇ、約１９２ｍｇ、約１９３ｍｇ、約１９４ｍｇ、約１９５ｍｇ、約１９６ｍｇ、約１９７ｍｇ、約１９８ｍｇ、約１９９ｍｇ、若しくは約２００ｍｇを単回投与単位若しくは複数回投与単位で（例えば、経口的に）投与する工程、又は上記の量の２つを端点として使用することによって作製される任意の量の範囲を（例えば、経口的に）投与する工程を含むことができる。いくつかの態様では、当該方法又は使用は、対象（例えば、ヒト）への、単回投与単位又は複数回投与単位での５～５０ｍｇの化合物Ａの経口投与を含む。いくつかの態様では、当該方法又は使用は、対象（例えば、ヒト）への、単回投与単位又は複数回投与単位での１０ｍｇ、２０ｍｇ、又は２５ｍｇの化合物Ａの経口投与を含む。いくつかの態様では、当該方法又は使用は、対象（例えば、ヒト）への、単回投与単位又は複数回投与単位での２０ｍｇの化合物Ａの経口投与を含む。

【００５８】

いくつかの態様では、必要とする対象（例えば、ヒト）における疼痛の治療方法又は疼痛の治療における使用等の本明細書に記載される方法及び使用は、少なくとも２０ｍｇの化合物Ａ、例えば、少なくとも２５、３０、３５、５０、７５又は１００ｍｇの化合物Ａを（例えば、経口的に）投与することによって達成される。いくつかの実施形態では、必要とする対象における疼痛の治療方法又は疼痛の治療における使用等の本明細書に記載される方法及び使用は、１日あたり少なくとも５０ｍｇの化合物Ａ、例えば、１日あたり少

なくとも６０、７５、８５、１００、１２５、１５０、１７５又は２００ｍｇの化合物Ａを対象（例えば、ヒト）に（例えば、経口的に）投与することによって達成される。

【００５９】

いくつかの実施形態では、必要とする対象（例えば、ヒト）における疼痛の治療方法又は疼痛の治療における使用等の本明細書に記載される方法及び使用は、１日あたり治療有効量の化合物Ａ、例えば、１日あたり５～１０００ｍｇの化合物Ａ、例えば、１日あたり５～５００ｍｇ又は５～２５０ｍｇの化合物Ａを（例えば、経口的に）投与することによって達成される。例えば、当該方法又は使用は、１日あたり約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１４５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１５５ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１６５ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１８５ｍｇ、約１９０ｍｇ、約１９５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２０５ｍｇ、約２１０ｍｇ、約２１５ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２３０ｍｇ、約２３５ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２４５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２５５ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２６５ｍｇ、約２７０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約２８０ｍｇ、約２８５ｍｇ、約２９０ｍｇ、約２９５ｍｇ、約３００ｍｇ、約３０５ｍｇ、約３１０ｍｇ、約３１５ｍｇ、約３２０ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３３０ｍｇ、約３３５ｍｇ、約３４０ｍｇ、約３４５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３５５ｍｇ、約３６０ｍｇ、約３６５ｍｇ、約３７０ｍｇ、約３７５ｍｇ、約３８０ｍｇ、約３８５ｍｇ、約３９０ｍｇ、約３９５ｍｇ、約４００ｍｇ、約４０５ｍｇ、約４１０ｍｇ、約４１５ｍｇ、約４２０ｍｇ、約４２５ｍｇ、約４３０ｍｇ、約４３５ｍｇ、約４４０ｍｇ、約４４５ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４５５ｍｇ、約４６０ｍｇ、約４６５ｍｇ、約４７０ｍｇ、約４７５ｍｇ、約４８０ｍｇ、約４８５ｍｇ、約４９０ｍｇ、約４９５ｍｇ、約５００ｍｇ、若しくは約１０００ｍｇの化合物Ａを（例えば、経口的に）投与する工程、又は１日あたり、上記の量の２つを端点として使用することによって作製される量の範囲を（例えば、経口的に）投与する工程を含むことができる。いくつかの態様では、当該方法又は使用は、１日あたり１０～２００ｍｇの化合物Ａ、例えば、１日あたり２０～１５０ｍｇを含む、１日あたり１０、１５、２０、２５、３０、３５又は４０ｍｇ～７５、１００、１２５、１５０、１７５又は２００ｍｇの化合物Ａを対象（例えば、ヒト）に経口投与する工程を含む。いくつかの態様では、経口投与は、対象（例えば、ヒト）への１日あたり１００ｍｇ等の１日あたり５０、７５、１００、又は１２５ｍｇの化合物Ａを含む。

【００６０】

特定の例において、上記の化合物Ａの１日用量は、１日あたり複数回用量として、例えば、１日あたり２回、３回、４回、又は５回の用量で（例えば、経口的に）投与される。例えば、１００ｍｇの１日用量は、１日を通して５回の２０ｍｇ、４回の２５ｍｇ、３回の３３．３ｍｇ、又は２回の５０ｍｇ用量で投与されてもよい。

【００６１】

いくつかの実施形態では、上記の化合物Ａの１日用量は、単回用量として（例えば、経口的に）投与される。例えば、１日あたり約５、１０、１５、２０、２５、又は３０ｍｇ～約５０、６５、７５、１００、１２５、又は１５０ｍｇの化合物Ａが、単回用量として経口投与することができ、これは、単回用量として１日あたり１０～２５ｍｇ、１０～３０ｍｇ、及び１０～４０ｍｇ、例えば、単回用量として１日あたり１０～２５ｍｇを含む。関連して、前の段落で論じた化合物Ａの用量のいずれも、１つの単位剤形又は複数の単位剤形、例えば２つ、３つ若しくは４つの単位剤形に含まれてもよい。

【００６２】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法及び使用は、本明細書に開示される毎日の投薬を使用する場合、６～９日以内、例えば約１週間以内に化合物Ａの定常状態を達成する。

【００６３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａを（例えば、経口的に）投与することによって疼痛を治療するための本明細書に記載される方法及び使用は、１２時間（すなわち、１日に２回）、２４時間（すなわち、１日に１回）、４８時間（すなわち、２日に１回）、７２時間、９６時間、５日、６日、１週間、又は２週間の投与レジメン、特に１２時間、２４時間、又は４８時間の投与レジメンに従って投与することを含む。このようなレジメンは、上記の用量又は１日用量のいずれかを投与することを含むことができる。例えば、本開示は、必要とする対象（例えば、ヒト）における疼痛の治療方法であって、治療有効量の化合物Ａを、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、５日、６日、１週間、又は２週間の間隔、特に１２時間、２４時間、又は４８時間の間隔に従ってその対象に（例えば、経口的に）投与する工程を含み、化合物Ａの量は、上記の用量又は日用量のいずれかに対応する方法を提供する。特定のこのような実施形態では、化合物Ａは、摂食条件下で、例えば、食事中又は食事摂取から１５分以内を含む、食事摂取の約３０分前～約２時間後にヒト対象に経口投与される。

【００６４】
追加の実施形態では、治療有効量の化合物Ａを投与することによって疼痛を治療する上記の方法又は使用は、摂食条件下、例えば、食事中又は食事摂取から１５分以内を含む食事摂取の約３０分前～約２時間後にヒト対象に化合物Ａを経口投与することを含む。いくつかの実施形態では、摂食条件下でのヒト対象への化合物Ａの経口投与は、絶食条件下での対象への化合物Ａの経口投与と比較して、化合物Ａのバイオアベイラビリティ及び曝露を顕著に増強する。いくつかの実施形態では、摂食条件下でのヒト対象への化合物Ａの経口投与は、同じ量の化合物Ａが絶食条件下の対象に経口投与される場合と比較して、化合物Ａの１つ以上の薬物動態パラメータ（例えば、C_{max}、AUC_{inf}、T_{max}、$t_{1/2\lambda z}$等）を増加させる。

【００６５】
ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法及び使用は、化合物Ａ及び１種以上の薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む薬学的に許容できる経口組成物の形態で化合物Ａを投与する。これらの組成物に含まれる化合物Ａの量は、本明細書に記載される量のうちの１つ以上に対応してもよい。いくつかの実施形態では、上記組成物は単位用量である。

【００６６】
化合物Ａを含む薬学的に許容できる経口組成物の例としては、固体製剤（錠剤、カプセル、トローチ剤、糖剤（糖衣錠）、顆粒剤、散剤、ウエハ剤、多微粒子（多粒子剤）、及びフィルム等）、液体製剤（水溶液、エリキシル剤、チンキ剤、スラリー、懸濁剤、及び分散剤等）、並びにエアロゾル化製剤（ミスト及びスプレー剤等）が挙げられる。１つの実施形態では、化合物Ａの薬学的に許容できる経口組成物としては、小児用の懸濁剤又は顆粒剤が挙げられる。すべての上記の量の化合物Ａが、このような製剤に含まれてよく、例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、１０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ又は３５ｍｇの化合物Ａを含むカプセルが挙げられる。

【００６７】
化合物Ａの非経口投与に適した組成物の例としては、水性又は油性の調製物、特に水性調製物を含む、滅菌した注射用の溶液、懸濁液、又は分散液が挙げられる。いくつかの実施形態では、化合物Ａは、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液、緩衝水溶液、及び１，３－ブタンジオール等の混和性アルコールを含有する水溶液等の非経口的に許容できる希釈剤又は溶媒を含む注射可能な滅菌水性製剤において本明細書に記載される方法又は使用に従って投与される。化合物Ａの非経口製剤のためのさらなる適切な賦形剤としては、モノグリセリド又はジグリセリド；脂肪酸、例えばオレイン酸及びそのグリセリド誘導体；天然の薬学的に許容できる油、例えば、オリーブ油又はヒマシ油（これらのポリオキシエチル化物を含む）；カルボキシメチルセルロースを含むアルキルセルロース等の長鎖アルコール希釈剤又は分散剤；並びに界面活性剤、例えばＴｗｅｅｎ、Ｓｐａｎｓ及び

他の乳化剤又はバイオアベイラビリティ増強剤が挙げられる。

【００６８】

別の実施形態において、疼痛の治療のための化合物Ａの経口投与のためのキットが提供される。このようなキットは、化合物Ａの複数の経口単位剤形を、化合物Ａを経口投与するための説明書と組み合わせて含む。

【００６９】

本開示のさらなる実施形態及び例が本明細書に記載される。これらの実施形態及び例は例示的なものであり、請求項に係る発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【００７０】

疼痛のげっ歯類モデル（例えば、内臓痛の酢酸誘発マウスモデル及び神経因性疼痛のラット脊髄神経結紮／Ｃｈｕｎｇモデル）における化合物Ａの効果を判定するための試験を行った。許容できる疼痛モデルにおける化合物Ａの効果があれば、その効果を判定するために、さらなる試験を行う。

【００７１】

１．　実施例１．内臓痛の酢酸誘発マウスモデル

目的：酢酸テストを実施して、炎症性疼痛の酢酸ライジング（ａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ ｗｒｉｔｈｉｎｇ、ＡＡＷ）モデルにおける化合物Ａの潜在的有効性を評価した。ＡＡＷテストは、これまでに記載されたとおりに行った（Ｙｅｐｉｎｇ Ｂｉら、「Ｖｉｓｃｅｒａｌ ｈｙｐｅｒａｌｇｅｓｉａ ｉｎｄｕｃｅｄ ｂｙ ｆｏｒｅｂｒａｉｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｎａｔｉｖｅ Ｋｖ７／ＫＣＮＱ／Ｍ－ｃｕｒｒｅｎｔ ｉｎ ｍｉｃｅ」、Ｍｏｌ．Ｐａｉｎ ２０１１、７：８４；Ｇａｂｒｉｅｌａ Ｆ．Ｐａｖａｏ－ｄｅ－Ｓｏｕｚａら、「Ａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ－ ａｎｄ ｐｈｅｎｙｌ－ｐ－ｂｅｎｚｏｑｕｉｎｏｎｅ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｏｖｅｒｔ ｐａｉｎ－ｌｉｋｅ ｂｅｈａｖｉｏｒ ｄｅｐｅｎｄｓ ｏｎ ｓｐｉｎａｌ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ＭＡＰ ｋｉｎａｓｅｓ， ＰＩ３Ｋ ａｎｄ ｍｉｃｒｏｇｌｉａ ｉｎ ｍｉｃｅ」、Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｅｈａｖ． １０１（２０１２）３２０－３２８；Ｋａｚｕｆｕｍｉ Ｈｉｒａｎｏら、「Ｋｖ７．２－７．５ ｖｏｌｔａｇｅ－ｇａｔｅｄ ｐｏｔａｓｓｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ （ＫＣＮＱ２－５） ｏｐｅｎｅｒ， ｒｅｔｉｇａｂｉｎｅ， ｒｅｄｕｃｅ ｃａｐｓａｉｃｉｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｖｉｓｃｅｒａｌ ｐａｉｎ ｉｎ ｍｉｃｅ」、Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．Ｌｅｔｔ．４１３（２００７） １５９－１６２；Ｍｏｓａｄ Ａ． Ｇｈａｒｅｅｂら、「ＨＰＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳ／ＭＳ Ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ ｏｆ Ｐｏｌｙｐｈｅｎｏｌｉｃｓ ｏｆ ａ Ｌｅａｆ Ｅｘｔｒａｃｔｓ ｆｒｏｍ Ａｌｐｉｎｉａ ｚｅｒｕｍｂｅｔ （Ｚｉｎｇｉｂｅｒａｃｅａｅ） ａｎｄ Ｉｔｓ Ａｎｔｉ－Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ， Ａｎｔｉ－Ｎｏｃｉｃｅｐｔｉｖｅ， ａｎｄ Ａｎｔｉｐｙｒｅｔｉｃ Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ Ｉｎ Ｖｉｖｏ」、Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ２３（２０１８） ３２３８；及びＹａｒｏｓｌａｖ Ａ．Ａｎｄｒｅｅｖら、「Ａｎａｌｇｅｓｉｃ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ Ａｃｉｄ－Ｓｅｎｓｉｎｇ Ｉｏｎ Ｃｈａｎｎｅｌ ３ （ＡＳＩＣ３） Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ： Ｓｅａ Ａｎｅｍｏｎｅｓ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ Ｕｇｒ９－１ ａｎｄ ＡＰＥＴｘ２ ｖｅｒｓｕｓ Ｌｏｗ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｗｅｉｇｈｔ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ」、Ｍａｒ．Ｄｒｕｇｓ １６（２０１８）、５００）。

【００７２】

試験設計：簡潔に述べると、酢酸を、６～７週齢のＣＤ１マウスに０．４％濃度で腹腔内注射した。酢酸の注射後、動物をチャンバーに入れ、その後のライジング（もがき）行動をビデオ記録した。もがきは、身体の伸長及び後肢の拡張又は体幹の回転を伴う腹筋の収縮として定義する。酢酸の注射後５～１５分の間にもがきを計数した。

【００７３】

酢酸用量の選択：ＣＤ１マウスにおける酢酸の濃度応答（０．２～０．８％）に基づい

て、ＥＣ７５濃度（０．４％）を、最適なライジング応答を生じるように選択した。ジクロフェナクを酢酸モデルにおける陽性対照として使用した。

【００７４】

結果：第１の試験（図１、試験１）は、侵害受容事象の数の用量応答性減少が、用量群（ビヒクル、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、及び１０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ）を通して観察されたことを示す。第２の試験（図１、試験２）は、１０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａで侵害受容事象の数が減少することを示す。脳及び血漿中の化合物Ａの濃度と観察された有効性との間でＰＫ／ＰＤとの間の相関が示された（図１、ＰＫ／ＰＤ相関）。EC_{50}（侵害受容事象の５０％減少をもたらすための有効濃度）は、血漿及び脳においてそれぞれ０．２５μＭ及び０．４μＭであった。

【００７５】

２．　実施例２．ラットにおける神経因性疼痛の脊髄神経結紮誘発モデル

目的：化合物Ａの有効性を、神経因性疼痛のラット脊髄神経結紮（ｓｐｉｎａｌ　ｎｅｒｖｅ　ｌｉｇａｔｉｏｎ、ＳＮＬ）／Ｃｈｕｎｇモデルを使用して評価した。ラットにおけるＳＮＬモデルを、これまでに記載されたとおりに開発した（Ｃｈｕｎｇ　ＪＭ、Ｋｉｍ　ＨＫ、Ｃｈｕｎｇ　Ｋ．「Ｓｅｇｍｅｎｔａｌ　ｓｐｉｎａｌ　ｎｅｒｖｅ　ｌｉｇａｔｉｏｎ　ｍｏｄｅｌ　ｏｆ　ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ　ｐａｉｎ」、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．　９９（２００４）　３５－４５）。

【００７６】

【表１】

表１．ＳＮＬモデルの材料

物質	外観	処方	投与経路	Ptt[a]	用量表現	投与量
(ビヒクル)	-	蒸留水中の0.5% (w/v) CMC-Na塩及び0.1% (v/v) Tween 80	経口	14日目から18日目まで１日１回(14日目及び18日目の最初のテストの120分前)	供給された物質のmg/kg	5 mL/kg体重
化合物Ａ	白色粉末	蒸留水中0.5% (w/v)カルボキシメチル-セルロース(CMC)-Na塩及び0.1% (v/v) Tween 80に分散	経口	14日目から18日目まで１日１回(14日目及び18日目の最初のテストの120分前)	供給された物質のmg/kg	5 mL/kg体重
レチガビン (Selleckchem (セレックケム))	白色粉末	蒸留水中0.5% (w/w)メチルセルロース及び0.2% (v/v) Tween 80に分散	経口	14日目から18日目まで１日１回(14日目及び18日目の最初のテストの120分前)	供給された物質のmg/kg	5 mL/kg体重
モルヒネ塩酸塩 (Caesar Loretz GmbH (カエサル・ロレッツ))	白色粉末	蒸留水に溶解	経口	14日目及び18日目の最初のテストの60分前(15日目から17日目まで蒸留水を１日１回投与した)	塩のmg/kg	5 mL/kg体重

[a] 前処置時間.

【００７７】

試験設計：簡潔に述べると、０日目に、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙテスト及びコールドプレートテストを、それぞれ接触性アロディニア及び冷感アロディニアのベースライン測定に使用した。ベースライン測定後、ラット（１７１～２０９ｇの雄Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙ）を麻酔し、Ｌ４－Ｓ２レベルでの切開を実施して、左Ｌ５神経を露出させた。結紮糸をＬ５神経の周りにしっかりと結んだ（Ｃｈｕｎｇら；Ｒ．Ｄｏｓｔら、「Ｔｈｅ ａｎｔｉ－ｈｙｐｅｒａｌｇｅｓｉｃ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ Ｒｅｔｉｇａｂｉｎｅ ｉｓ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｂｙ ＫＣＮＱ ｐｏｔａｓｓｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ」、Ｎａｕｎｙｎ－Ｓｃｈｍｉｅｄｅｂｅｒｇ’ｓ Ａｒｃｈ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３６９（２００４）３８２－３９０；Ｇｏｒｄｏｎ Ｂｌａｃｋｂｕｒｎ－Ｍｕｎｒｏら、「Ｔｈｅ ａｎｔｉｃｏｎｖｕｌｓａｎｔ ｒｅｔｉｇａｂｉｎｅ ａｔｔｅｎｕａｔｅｓ ｎｏｃｉｃｅｐｔｉｖｅ ｂｅｈａｖｉｏｒｓ ｉｎ ｒａｔ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｐｅｒｓｉｓｔｅｎｔ ａｎｄ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ」、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４６０（２００３）１０９－１１６；及びＷｕ ＹＪら、「Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ （Ｓ，Ｅ）－３－（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）－Ｎ－（１－（３－（ｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌｏｘｙ）ｐｈｅｎｙｌ）ｅｔｈｙｌ）－ａｃｒｙｌａｍｉｄｅ ａｓ ａ ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ ｅｆｆｉｃａｃｉ

ｏｕｓ ＫＣＮＱ２ （Ｋｖ７．２） ｏｐｅｎｅｒ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ」、Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ． ２３（２０１３）６１８８－９１）。次いで、創傷を縫合し、ラットを回復させた。１３日目に、手術後の接触性アロディニア及び冷感アロディニアのベースラインを測定して、神経因性疼痛を検証した。術後ベースラインスコアに基づいて、動物を処置群に割り当てた。表２及び図２は、ビヒクル、化合物Ａ、レチガビン又はモルヒネによる処置前の１３日目のラットにおける接触性アロディニアｖｏｎ Ｆｒｅｙテストの結果を示す。

【００７８】

【表２】

表２．１３日目の処置前テスト：電子ｖｏｎ Ｆｒｅｙテスト

予定された処置	足引っ込めを誘発する力 (g)		
	損傷していない足	損傷した足	
	平均 ± s.e.m.	平均 ± s.e.m.	平均 ± s.e.m.
ビヒクル (経口)	91.2 ± 3.7	22.7 ± 1.5	-75% ***
化合物Ａ (8 mg/kg 経口)	87.7 ± 6.4	23.0 ± 1.0	-74% ***
化合物Ａ (16 mg/kg 経口)	85.8 ± 5.7	21.8 ± 1.0	-75% ***
化合物Ａ (24 mg/kg 経口)	83.8 ± 4.4	22.1 ± 1.7	-74% ***
レチガビン (20 mg/kg 経口)	82.8 ± 4.3	22.7 ± 1.7	-73% ***
モルヒネ (128 mg/kg 経口)	90.1 ± 2.4	22.6 ± 1.6	-75% ***

対応のあるスチューデントｔ検定：ＮＳ＝有意でない；*＝ｐ＜０．０５；**＝ｐ＜０．０１；***＝ｐ＜０．００１

【００７９】

投与：有効性試験のために、化合物Ａを１４日目から１８日目まで５日間連続して１日１回経口投与した。１４日目及び１８日目に、化合物Ａの投与の２時間後、接触性アロディニア及び熱アロディニアについて動物を再度評価した。モルヒネを陽性対照として使用した。表３は、試験期間にわたるラットの体重を示す。

【００８０】

【表３】

表３．体重

14日目から18日目まで１日１回の処置[a]	体重 (g) (平均 ± s.e.m.)						
	0日目	13日目	14日目	15日目	16日目	17日目	18日目
ビヒクル (経口)	194.4 ± 2.0	309.4 ± 4.1	314.5 ± 3.7	327.1 ± 3.8	335.2 ± 4.2	345.6 ± 4.5	351.6 ± 4.7
化合物Ａ (8 mg/kg 経口)	194.6 ± 2.4	307.4 ± 6.6	311.5 ± 6.7	327.8 ± 7.8	338.2 ± 7.6	347.0 ± 8.2	354.0 ± 8.0
化合物Ａ (16 mg/kg 経口)	190.6 ± 2.5	296.8 ± 4.0	300.2 ± 5.1	314.9 ± 5.3	320.2 ± 5.2	330.1 ± 6.7	334.9 ± 6.4
化合物Ａ (24 mg/kg 経口)	192.2 ± 1.8	296.8 ± 4.5	301.4 ± 5.1	319.8 ± 5.7	328.3 ± 5.5	334.2 ± 6.4	339.1 ± 5.5
レチガビン (20 mg/kg 経口)	190.6 ± 3.3	297.8 ± 5.0	300.8 ± 4.8	312.6 ± 5.1	321.1 ± 5.2	330.6 ± 5.3	336.8 ± 5.7
モルヒネ (128 mg/kg 経口)	188.4 ± 2.0	293.9 ± 4.7	295.9 ± 4.6	312.8 ± 5.5	302.0 ± 5.4	298.9 ± 5.4	306.7 ± 5.2

[a] モルヒネで処置した群については、１４日目及び１８日目に１回の処置.

【００８１】

２．１　電子ｖｏｎ　Ｆｒｅｙテストを用いた接触性アロディニア評価

ラットをグリッド床上の反転アクリルプラスチックボックスの下に置いた。次いで、電子ｖｏｎ　Ｆｒｅｙプローブの先端を、力を増大させながら手術した後足に当て、足引っ込めを誘発するのに必要な力を自動的に記録した。この手順を３回行い、平均足引っ込め力を計算した。実験者は処置に対して二重盲検であった。

【００８２】

結果：表４～５及び図３は、１４日目及び１８日目の接触性アロディニアｖｏｎ　Ｆｒｅｙ評価の結果を示す。モルヒネと比較して、化合物Ａもレチガビンも、接触性アロディニアエンドポイントにあまり影響を及ぼさなかった。これは、Ｋｖ７．２機構については驚くべきことではなかった（Ｂｌａｃｋｂｕｒｎ－Ｍｕｎｒｏ及びＪｅｎｓｅｎ、ＥｕｒＪ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ、４６０（２－３）：１０９－１１６（２００３）を参照）。

【００８３】

【表４】

表４．１４日目の接触性アロディニア評価：損傷した足に対する電子ｖｏｎ　Ｆｒｅｙテスト

14日目から18日目まで１日１回の処置[a]	足引っ込めを誘発する力(g)					
	14日目のベースライン	14日目の2時間	14日目の2時間: ベースラインからのΔ			
	平均±s.e.m.	平均±s.e.m.	平均±s.e.m.	ビヒクル（経口）との比較		
				c	d	Δ
ビヒクル(経口)	22.9±1.2	23.2±1.7	+0.3±1.4			
化合物Ａ(8 mg/kg 経口)	21.5±1.6	28.5±3.4	+7.0±2.5	NS	-	+6.7
化合物Ａ(16 mg/kg 経口)	19.9±1.9	25.2±1.9	+5.4±2.1		-	+5.1
化合物Ａ(24 mg/kg 経口)	22.4±1.4	29.9±2.9	+7.5±3.1		-	+7.2
レチガビン(20 mg/kg 経口)	22.5±1.6	26.5±2.5	+4.0±2.2		-	+4.0
モルヒネ(128 mg/kg 経口)[b]	23.0±1.8	50.6±5.0	+27.7±5.6	***		+27.4

群間比較：ＮＳ＝有意でない；*＝ｐ＜０．０５；**＝ｐ＜０．０１；***＝ｐ＜０．００１．

[a] モルヒネで処置した群については、１４日目及び１８日目に１回の処置.

[b] 投与１時間後のテスト.

[c] 被験物質処置群について：因子として群を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ.

[d] 一元配置ＡＮＯＶＡが有意である場合のダネット（Ｄｕｎｎｅｔｔ）検定.

【００８４】

【表５】

表５．１８日目の接触性アロディニア評価：損傷した足に対する電子ｖｏｎ　Ｆｒｅｙテスト

14日目から18日目まで１日１回の処置[a]	足引っ込めを誘発する力 (g)					
	14日目のベースライン	18日目の2時間	18日目の2時間:ベースラインからのΔ			
	平均 ± s.e.m.	平均 ± s.e.m.	平均 ± s.e.m.	ビヒクル（経口）との比較		
				c	d	Δ
ビヒクル (経口)	22.9 ± 1.2	25.7 ± 1.8	+2.8 ± 2.1			
化合物Ａ (8 mg/kg 経口)	21.5 ± 1.6	32.1 ± 3.6	+10.6 ± 3.5	NS	-	+7.8
化合物Ａ (16 mg/kg 経口)	19.9 ± 1.9	25.2 ± 2.0	+5.4 ± 2.1		-	+2.6
化合物Ａ (24 mg/kg 経口)	22.4 ± 1.4	33.8 ± 3.6	+11.5 ± 3.0		-	+8.7
レチガビン (20 mg/kg 経口)	22.5 ± 1.6	31.8 ± 2.2	+9.2 ± 2.1		-	+6.4
モルヒネ (128 mg/kg 経口)[b]	23.0 ± 1.8	50.0 ± 4.5	+27.1 ± 4.6	***		+24.3

群間比較：ＮＳ＝有意でない；*＝ｐ＜０．０５；**＝ｐ＜０．０１；***＝ｐ＜０．００１．

[a] モルヒネで処置した群については、１４日目及び１８日目に１回の処置.

[b] 投与１時間後のテスト.

[c] 被験物質処置群について：因子として群を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ.

[d] 一元配置ＡＮＯＶＡが有意である場合のダネット検定.

【００８５】

２．２　コールドプレートテストを用いた熱アロディニア評価

コールドプレート装置を４±１℃に維持し、アクリルガラス製の囲いによって囲んだ。ラットをこのプレート上に５分間置いた。最初の足引っ込めまでの潜時、足引っ込めの総数、及び引っ込め反応の総継続時間を、手術した後足について記録した。

【００８６】

結果：表６～７及び図４～９は、１４日目及び１８日目の熱アロディニアｖｏｎ　Ｆｒｅｙ評価の結果を示す。図７～９は、１６ｍｇ／ｋｇ及び２４ｍｇ／ｋｇの両方において、化合物Ａが熱アロディニアエンドポイントにおいてモルヒネ（１２８ｍｇ／ｋｇ）を上回ったことを示す。

【００８７】

【表６】

表６．１４日目の熱アロディニア評価：損傷した足に対するコールドプレートテスト

14日目から18日目まで１日１回の処置[a]	最初の足引っ込めまでの潜時 (s)				引っ込め反応の数				引っ込め反応の総継続時間 (s)			
	14日目の2時間											
	平均 ± s.e.m.	ビヒクル（経口）との比較			平均 ± s.e.m.	ビヒクル（経口）との比較			平均 ± s.e.m.	ビヒクル（経口）との比較		
		C	d	Δ%		c	d	Δ%		c	d	Δ%
ビヒクル (経口)	130.0 ± 25.5				10.1 ± 3.1				2.2 ± 1.0			
化合物Ａ (8 mg/kg 経口)	226.8 ± 29.4	***	*	+74	2.1 ± 0.8	**	**	-79	3.4 ± 3.4	NS	-	+55
化合物Ａ (16 mg/kg 経口)	214.9 ± 29.2		NS	+65	3.0 ± 1.7		*	-70	0.8 ± 0.7		-	-64
化合物Ａ (24 mg/kg 経口)	280.0 ± 20.0		***	+115	0.9 ± 0.9		**	-91	0.0 ± 0.0		-	-100
レチガビン (20 mg/kg 経口)	272.7 ± 20.1		***	+110	1.5 ± 1.3		**	-85	0.3 ± 0.3		-	-86
モルヒネ (128 mg/kg 経口)[b]	201.3 ± 35.8	NS		+55	7.9 ± 2.8	NS		-22	4.9 ± 2.4	NS		+123

群間比較：ＮＳ＝有意でない；*＝ｐ＜０．０５；**＝ｐ＜０．０１；***＝ｐ＜０．００１．

[a] モルヒネで処置した群については、１４日目及び１８日目に１回の処置.

[b] 投与１時間後のテスト.

[c] 被験物質処置群について：因子として群を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ．比較処置群について：対応のないスチューデント検定.

[d] 一元配置ＡＮＯＶＡが有意である場合のダネット検定.

【００８８】

【表７】

表７．１８日目の熱アロディニア評価：損傷した足に対するコールドプレートテスト

14日目から18日目まで１日１回の処置[a]	最初の足引っ込めまでの潜時 (s)				引っ込め反応の数				引っ込め反応の総継続時間 (s)			
	18日目の2時間											
	平均 ± s.e.m.	ビヒクル（経口）との比較			平均 ± s.e.m.	ビヒクル（経口）との比較			平均 ± s.e.m.	ビヒクル（経口）との比較		
		C	d	Δ%		c	d	Δ%		c	d	Δ%
ビヒクル (経口)	94.2 ± 25.6				10.9 ± 3.5				10.8 ± 4.3			
化合物Ａ (8 mg/kg 経口)	180.4 ± 26.5	***	NS	+92	7.7 ± 2.8	**	NS	-29	1.3 ± 0.9	NS	-	-88
化合物Ａ (16 mg/kg 経口)	257.0 ± 23.5		***	+173	1.3 ± 2.8		**	-88	0.0 ± 0.0		-	-100
化合物Ａ (24 mg/kg 経口)	263.8 ± 24.3		***	+180	0.6 ± 0.5		**	-94	0.0 ± 0.0		-	-100
レチガビン (20 mg/kg 経口)	209.3 ± 36.1		*	+122	3.4 ± 1.3		NS	-69	27.3 ± 23.5		-	+153
モルヒネ (128 mg/kg 経口)[b]	235.8 ± 33.2	**		+150	4.6 ± 2.8	NS		-58	3.8 ± 2.7	NS		-65

群間比較：ＮＳ＝有意でない；*＝ｐ＜０．０５；**＝ｐ＜０．０１；***＝ｐ＜０．００１．

[a] モルヒネで処置した群については、１４日目及び１８日目に１回の処置.

[b] 投与１時間後のテスト.

[c] 被験物質処置群について：因子として群を用いた一元配置分散分析．比較処置群について：対応のないスチューデント検定.

[d] 一元配置ＡＮＯＶＡが有意である場合のダネット検定.

【００８９】

３．　実施例３．薬物動態分析を伴う交差試験

健常な右利き男性ヒト被験者における化合物Ａの単回投与の薬物動態（ＰＫ）、安全性、及び忍容性を、無作為化二重盲検プラセボ対照経頭蓋磁気刺激（ＴＭＳ）交差試験において検討した。

【００９０】

この試験の目的は、健常な男性被験者における単回用量の化合物Ａの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価することであった。

【００９１】

２０人の健常な右利き男性被験者を登録し、盲検様式で無作為化して、１日目に２０ｍｇの化合物Ａ又はプラセボの単回経口用量（１：１の無作為化比）に供し、次いで、７日

目に他方の処置の単回用量を受けるように交差させた。

【００９２】

被験者は、１日目の試験に入る２７日前以内にスクリーニングした。期間１については、被験者を試験ユニットに入院させ、１日目に投薬し、２日目に退院させた。期間２については、６日間のウォッシュアウト後、同じ被験者を再び試験ユニットに入院させ、７日目に投薬し、８日目に退院させた。すべての被験者は、１４日目に外来患者訪問のために臨床ユニットに戻され、３７日目にフォローアップ電話を受けた。

【００９３】

被験者は摂食条件で投与されたが、食事に対する投与のタイミングは試験中に変更され、投与の２時間前又は３０分前に食べた高脂肪食又は標準食と、投与の１時間後又は２．５時間後に食べた高脂肪食又は標準食との間で変化した。

【００９４】

ＰＫ変数には、最大血漿濃度（C_{max}）、最大血漿濃度の時間（T_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λｚ）、０時間から２４時間までの曲線下面積（AUC_{0-24h}）、時間ゼロから最後の定量可能な濃度までの曲線下面積（$AUC_{0-tlast}$）、時間ゼロから無限大までの曲線下面積（AUC_{0-inf}）、ｔｌａｓｔから無限大までの外挿に起因するＡＵＣのパーセンテージ（$\%AUC_{extrap}$）、経口投与後の見かけの全身クリアランス（ＣＬ／Ｆ）、体重によって正規化したＣＬ／Ｆ、時間ゼロから最後の定量可能な濃度までの平均滞留時間（MRT_{last}）、無限大まで外挿した平均滞留時間（MRT_{inf}）、終末期の間の見かけの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）、及び体重で正規化したＶｚ／Ｆが含まれていた。

【００９５】

３．１．　薬物動態分析

この試験についてのＰＫパラメータを２つの方法で要約した。第一に、可能であれば、期間１及び期間２について、各２４時間のサンプリング期間中に収集したＰＫ試料を別々に使用して、ＰＫパラメータを計算した。第二に、２４時間のサンプリング期間を超える（すなわち、７／８日目及び／又は１４日目から）試料を用いてＰＫパラメータを決定した。第１の期間に化合物Ａを投与された被験者について、プラセボ処置の前に採取したＰＫ試料は、２４時間を超える追加のＰＫ時間点を提供した。第２の期間に化合物Ａを投与された被験者については、１４日目のＰＫ試料を追加するまで、２４時間を超えるＰＫ時間点はなかった。従って、１４日目の追加のＰＫ試料の実施前に登録された第２の期間に化合物Ａを受けるように無作為化された被験者は、２４時間を超えるＰＫデータを有さなかった。完全なＰＫプロファイルデータセットは、投与後２４時間を超えてＰＫ試料を採取した１６人の被験者からなる。以下のＰＫパラメータの考察では、全ＰＫプロファイルデータセットを概して使用した。その理由は、そうすることで、ＰＫパラメータのより正確な推定が可能なったからである。

【００９６】

最初に、高脂肪食の２時間後に被験者に投与し、投与の１時間後に比較的高脂肪の昼食を与えた。最初の８人の被験者におけるＰＫプロファイルを盲検で検討した後、T_{max}までの時間を短縮しようとして、昼食の脂肪含有量を減少させた。加えて、用量に対する食事のタイミングを、用量の２時間前から３０分前に変更し、その後、朝食の脂肪含有量を減少させた。各被験者についての食事のタイミング及び種類を表８に特定する。全体として、用量に対する食事の組成及びタイミングの変化にもかかわらず、C_{max}又はT_{max}に明らかな差はなかった。従って、ＰＫデータは、食事内容又は食事の相対的タイミングに従って分類することなく提示される。

【００９７】

【表８】

表８．投与に対する食事の種類及びタイミング

被験者	用量前の食事		用量後の食事	
	種類	タイミング	種類	タイミング
901, 908, 910, 907	高脂肪[a]	用量の 2 時間前	高脂肪	用量の 1 時間後
912, 919, 914, 918	高脂肪	用量の 2 時間前	標準	用量の 1 時間後
927, 925, 928, 924	高脂肪	用量の 0.5 時間前	標準	用量の 2.5 時間後
930, 934, 933, 937, 938, 941, 940, 942	標準	用量の 0.5 時間前	標準	用量の 2.5 時間後

[a] 例外被験者９１０は、投与前に標準朝食を摂っていた

【００９８】

３．１．１．　血漿濃度

完全なＰＫプロファイルについての経時的な血漿濃度を記録した。２時間、４時間及び６時間の時間点において、平均±ＳＤ血漿濃度は、それぞれ１５．９±２１．４ｎｇ／ｍＬ、３０．２±２１．１ｎｇ／ｍＬ及び４２．１±１９．１ｎｇ／ｍＬであった。

【００９９】

期間のあいだで平均C_{max}又はT_{max}に差はなかった（表９）。ピーク血漿濃度までの全時間は１．９～１２時間の範囲にあり、中央値（メジアン）時間は７．８時間であった。

【０１００】

期間２においてプラセボを受けた被験者は、プラセボ処置期間の開始時に低いが測定可能な化合物Ａレベルを有しており、平均C_{max}は５．８４ｎｇ／ｍＬ（３．３４～９．６１ｎｇ／ｍＬの範囲）であった。

【０１０１】

【表９】

表９．期間別、全体、及び完全ＰＫプロファイルについての薬物動態パラメータ

パラメータ	統計量	20 mg 化合物Ａ			
		期間 1 (N=10)	期間 2 (N=10)	全体 (N=20)	完全 PK プロファイル (N=16)
C_{max} (ng/mL)	平均 ± SD	60.2 ± 17.3	58.3 ± 9.94	59.2 ± 13.8	60.1 ± 14.9
	範囲	29.9 - 77.1	46.2 - 79.4	29.9 - 79.4	29.9 - 79.4
T_{max} (h)	中央値	6.94	7.83	7.83	6.83
	範囲	1.92 - 12	1.92 - 8.15	1.92 - 12	1.92 - 12
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	平均 ± SD	693 ± 184	681 ± 142	687 ± 160	692 ± 151
	範囲	383 - 951	358 - 869	358 - 951	383 - 951
C_{last} (ng/mL)	平均 ± SD	16.4 ± 5.61	16.4 ± 3.87	16.4 ± 4.69	4.52 ± 1.82
	範囲	10.1 - 27.8	7.1 - 21.3	7.1 - 27.8	1.33 - 7.67
T_{last} (h)	平均 ± SD	23.8 ± 0.375	23.8 ± 0.213	23.8 ± 0.299	235 ± 81.5
	範囲	23.1 - 24.3	23.5 - 24.1	23.1 - 24.3	142 - 360
$T_{1/2}$ (h)	平均 ± SD	11.4 ± 2.6	10.6 ± 2.9	11.1 ± 2.6	127 ± 84.6
	範囲	8.46 - 14.9	8.01 - 14.3	8.01 - 14.9	48.2 - 306

【０１０２】

３．１．２．　完全ＰＫプロファイルについての他の薬物動態パラメータ

他のＰＫパラメータの概要を表１０に提示する。平均ＡＵＣ$_{last}$は２３７０ｎｇ＊ｈ／ｍＬであり、これは、入手可能な場合、フォローアップ来院からのＰＫ試料を含んだ。同じデータセットからのＡＵＣ$_{inf}$は３１５５ｎｇ＊ｈ／ｍＬであり、中央値（範囲）外挿面積は１９．９％（範囲１０．６～４０．５％）であった。一部の被験者におけるこの比較的高いレベルの外挿面積は、λｚ（半減期、ＭＲＴ$_{inf}$、クリアランス、及び分布容積等）から計算されるパラメータが注意して分析されるべきであり、それらの計算においてより高い固有分散を有しうるということを示唆する。

【０１０３】

１６．３Ｌ／ｋｇの平均正規化分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は、７２．３ｋｇの平均体重については全血液量をはるかに上回り、これは、上記薬物が血漿から周囲組織に分布することを示す。

【０１０４】

体重正規化クリアランス（ＣＬ／Ｆ）は９７．５ｍＬ／ｈ／ｋｇ（約１．６ｍＬ／分／ｋｇに相当）であった。この値は血漿クリアランスであり、血液クリアランスではない。しかしながら、ヘマトクリットを調整しても、それは１７ｍＬ／分／ｋｇの総肝血流量（Ｃａｒｌｉｓｌｅら、Ｇｕｔ　１９９２、３３：９２－９７）をはるかに下回っており、

これは、低抽出薬物を示唆している。

【０１０５】

【表１０】

表１０．薬物動態パラメータ（完全ＰＫデータセット）

パラメータ	20 mg 化合物Ａ 完全 PK プロファイルデータセット (N=16)	
	平均 ± SD	範囲
AUC_{last} (ng*h/mL)	2370 ± 680	1583 － 4400
AUC_{inf} (ng*h/mL)	3155 ± 1341	1923 － 7393
Vz/F 正規化 (L/kg)	16.3 ± 9.06	6.4 － 33.8
$t_{1/2}$ (h)	127 ± 84.6	48.2 － 306
MRT_{last} (h)	77.4 ± 23.7	48.2 － 122
MRT_{inf} (h)	102 ± 84.8	33 － 304
CL/F 正規化 (mL/h/kg)	97.5 ± 25.7	40.3 － 136

【０１０６】

３．２．　薬物動態についての結論

化合物Ａは、２０ｍｇの経口投与後にゆっくりと吸収され、ピーク血漿濃度の中央値は、投与の約８時間後に生じた。化合物Ａは、吸収後、血漿から周囲組織に分布し、肝血流量をはるかに下回る速度で体循環からゆっくりと除去され、これは、最小限の肝臓抽出（代謝）を示す。化合物Ａは、１２７時間の平均半減期（４８．２～３０６時間の範囲）及び１０２時間の平均滞留時間（３３～３０４時間の範囲）を示した。これらの数値は、過小評価である可能性がある。というのも、多くの被験者が２０％超及び４０％の高さの％ＡＵＣｅｘｔｒａｐ値を有していたためである。

【０１０７】

期間のあいだのウォッシュアウトは、期間２においてプラセボを投与された被験者において化合物Ａレベルが定量限界を下回ることを可能にするほどには充分長くなかった（平均３．１ｎｇ／ｍＬ、１．３～６．８ｎｇ／ｍＬの範囲）。

【０１０８】

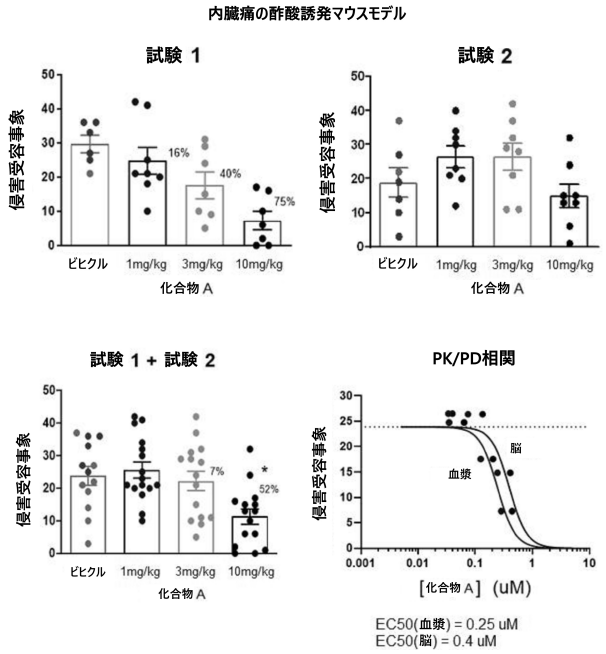
２０１９年１２月６日出願の米国仮出願第６２／９４５，０９３号及び２０１９年８月１３日出願の米国仮出願第６２／９４８，０１０号を含めて本明細書で言及される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、及び非特許刊行物はすべて、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０１０９】

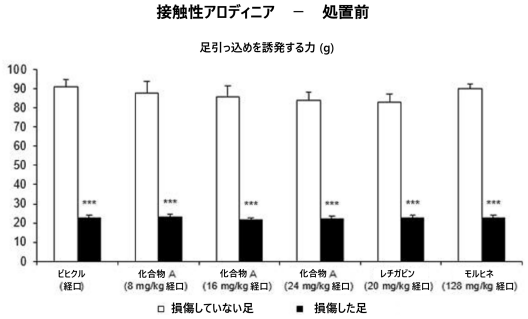
上述の組成物、方法、及び使用は、理解を容易にするためにある程度詳細に記載されているが、添付の特許請求の範囲の射程内で特定の変更及び改変が実施されてもよいことは明らかであろう。従って、説明された実施形態は、限定的ではなく例示的であると見なされるべきであり、請求項に係る発明は、本明細書に与えられる詳細に限定されず、添付の特許請求の範囲の射程内及び均等物内で改変されてもよい。

【図面】

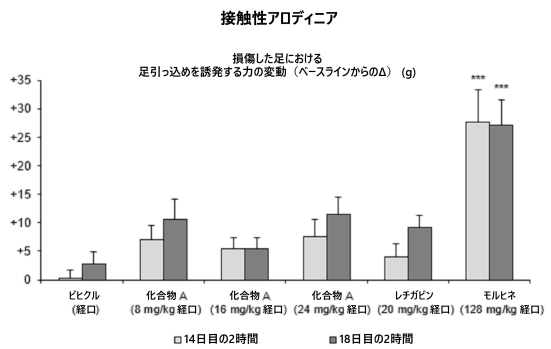
【図１】


内臓痛の酢酸誘発マウスモデル
試験 1
試験 2
侵害受容事象
16%
40%
75%
ビヒクル
1mg/kg
3mg/kg
10mg/kg
化合物 A
試験 1 + 試験 2
7%
52%
PK/PD相関
脳
血漿
[化合物 A] (uM)
EC50(血漿) = 0.25 uM
EC50(脳) = 0.4 uM

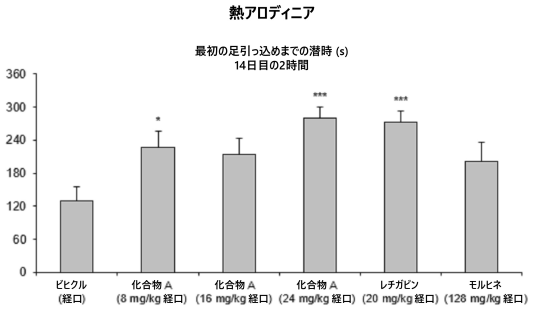
【図２】


接触性アロディニア　－　処置前
足引っ込めを誘発する力 (g)
ビヒクル (経口)
化合物 A (8 mg/kg 経口)
化合物 A (16 mg/kg 経口)
化合物 A (24 mg/kg 経口)
レチガビン (20 mg/kg 経口)
モルヒネ (128 mg/kg 経口)
□ 損傷していない足
■ 損傷した足

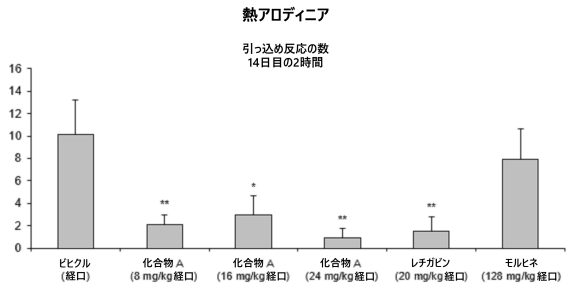
【図３】


接触性アロディニア
損傷した足における
足引っ込めを誘発する力の変動（ベースラインからのΔ） (g)
ビヒクル (経口)
化合物 A (8 mg/kg 経口)
化合物 A (16 mg/kg 経口)
化合物 A (24 mg/kg 経口)
レチガビン (20 mg/kg 経口)
モルヒネ (128 mg/kg 経口)
□14日目の2時間
■18日目の2時間

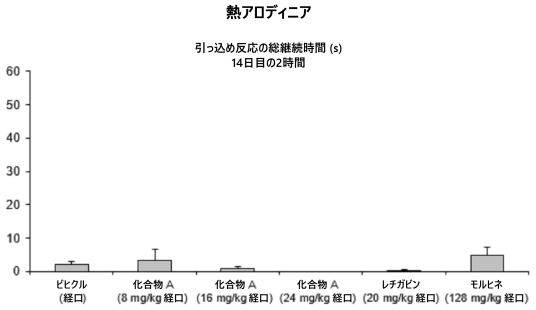
【図４】


熱アロディニア
最初の足引っ込めまでの潜時 (s)
14日目の2時間
ビヒクル (経口)
化合物 A (8 mg/kg 経口)
化合物 A (16 mg/kg 経口)
化合物 A (24 mg/kg 経口)
レチガビン (20 mg/kg 経口)
モルヒネ (128 mg/kg 経口)

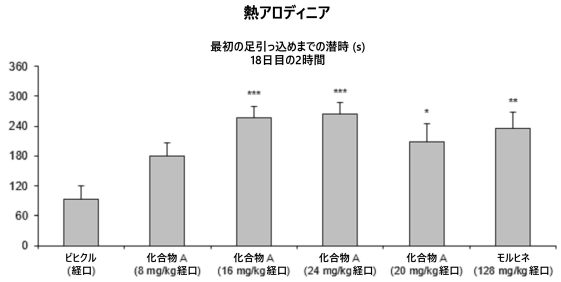
【図５】


熱アロディニア
引っ込め反応の数
14日目の2時間
ビヒクル (経口)
化合物 A (8 mg/kg 経口)
化合物 A (16 mg/kg 経口)
化合物 A (24 mg/kg 経口)
レチガビン (20 mg/kg 経口)
モルヒネ (128 mg/kg 経口)

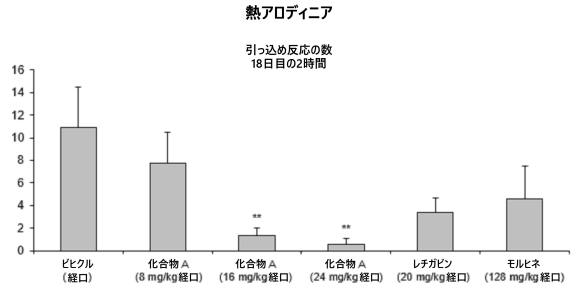
【図６】


熱アロディニア
引っ込め反応の総継続時間 (s)
14日目の2時間
ビヒクル (経口)
化合物 A (8 mg/kg 経口)
化合物 A (16 mg/kg 経口)
化合物 A (24 mg/kg 経口)
レチガビン (20 mg/kg 経口)
モルヒネ (128 mg/kg 経口)

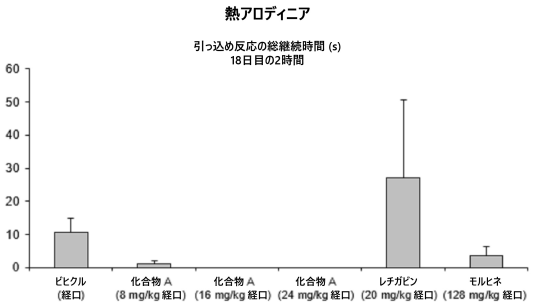
【図７】


熱アロディニア
最初の足引っ込めまでの潜時 (s)
18日目の2時間
ビヒクル (経口)
化合物 A (8 mg/kg 経口)
化合物 A (16 mg/kg 経口)
化合物 A (24 mg/kg 経口)
化合物 A (20 mg/kg 経口)
モルヒネ (128 mg/kg 経口)

【図８】


熱アロディニア
引っ込め反応の数
18日目の2時間
ビヒクル (経口)
化合物 A (8 mg/kg 経口)
化合物 A (16 mg/kg 経口)
化合物 A (24 mg/kg 経口)
レチガビン (20 mg/kg 経口)
モルヒネ (128 mg/kg 経口)

【図９】


熱アロディニア
引っ込め反応の総継続時間 (s)
18日目の2時間
ビヒクル (経口)
化合物 A (8 mg/kg 経口)
化合物 A (16 mg/kg 経口)
化合物 A (24 mg/kg 経口)
レチガビン (20 mg/kg 経口)
モルヒネ (128 mg/kg 経口)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/063471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/135 A61K31/137 A61K31/216 A61K31/472 A61K31/485
A61P25/02 A61P25/04 A61P25/06
ADD.
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)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/003850 A1 (VERNIER JEAN-MICHEL [US] ET AL) 6 January 2011 (2011-01-06) paragraphs [0007], [00329], [0330], [0336] - [0337], [0525] - [0527], [0546]; claims 1-2	1-96
Y	US 2019/343823 A1 (BEATCH GREGORY N [CA]) 14 November 2019 (2019-11-14) abstract; claims 1-61	1-96
Y	WO 2013/067591 A1 (RELEVARE AUSTRALIA PTY LTD [AU]; NIELSEN KATHY [AU]) 16 May 2013 (2013-05-16) abstract; claims 1-9 paragraph [0043]	1-96

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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	Date of mailing of the international search report
3 March 2021	10/03/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Ansaldo, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/063471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011003850 A1	06-01-2011	AU 2011209731 A1	23-08-2012
		BR 112012019199 A2	17-01-2017
		CA 2788712 A1	04-08-2011
		CN 102869250 A	09-01-2013
		EA 201290748 A1	30-04-2013
		EP 2531024 A1	12-12-2012
		JP 5844285 B2	13-01-2016
		JP 2013518815 A	23-05-2013
		KR 20120123695 A	09-11-2012
		SG 182799 A1	27-09-2012
		US 2011003850 A1	06-01-2011
		WO 2011094186 A1	04-08-2011
US 2019343823 A1	14-11-2019	AU 2019265002 A1	03-12-2020
		BR 112020022713 A2	02-02-2021
		CA 3099292 A1	14-11-2019
		CN 112384216 A	19-02-2021
		CO 2020015476 A2	29-01-2021
		EP 3790548 A1	17-03-2021
		SG 11202011102T A	30-12-2020
		US 2019343823 A1	14-11-2019
		WO 2019217924 A1	14-11-2019
WO 2013067591 A1	16-05-2013	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
A61P 29/00 (2006.01)	A61P	29/00	
	A61P	43/00	121

,RW,SD,SL,ST,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＳＰＡＮ

弁理士　岩池 満

(74)代理人　100185269

弁理士　小菅 一弘

(72)発明者　ジョンソン ジェイアール ジェームズ フィリップ

カナダ国 ブリティッシュコロンビア州 ヴィ５エヌ ２エー１ バンクーバー イースト １２番 アベニュー １３５１

(72)発明者　ビーチ グレゴリー エヌ.

カナダ国 ブリティッシュコロンビア州 ヴィ７ダブリュー ２エイチ８ ウエスト バンクーバー ハイクロフト ロード ６９９４

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC27 BC30 CB23 MA01 MA02 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA08 ZB11 ZC41 ZC75