

(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2005-531557**(P2005-531557A)**

(43) 公表日 平成17年10月20日(2005.10.20)

| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
|-----------------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 45/00 | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 31/137 | A 6 1 K 31/137 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/337 | A 6 1 K 31/337 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 31/40 | A 6 1 K 31/40 | |
| A 6 1 K 31/439 | A 6 1 K 31/439 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2004-505050 (P2004-505050) | (71) 出願人 | 591032596 |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年4月28日 (2003. 4. 28) | | メルク パテント ゲゼルシャフト ミツト |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年1月14日 (2005. 1. 14) | | ベシュレンクテル ハフトング |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2003/004428 | | Merck Patent Gesell |
| (87) 国際公開番号 | W02003/097051 | | schaft mit beschræ |
| (87) 国際公開日 | 平成15年11月27日 (2003.11.27) | | nkter Haftung |
| (31) 優先権主張番号 | 02011047.4 | | ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ |
| (32) 優先日 | 平成14年5月17日 (2002. 5. 17) | | ルムシュタット フランクフルター シュ |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | トラーセ 250 |
| | | | Frankfurter Str. 25 |
| | | | O, D-64293 Darmstadt |
| | | | , Federal Republic o |
| | | | f Germany |
| | | (74) 代理人 | 100102842 |
| | | | 弁理士 葛和 清司 |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物の使用

(57) 【要約】

本発明は、選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物、摂食疾患および消化器疾患、とりわけ心因性摂食疾患から選択される疾患の診断および/または処置に対する薬剤の製造のための使用、胃腸緊張をモジュレートするのに効果的な薬剤の製造のための使用、および1種または2種以上の前記モジュレーター化合物、および食欲抑制薬として効果的な1種または2種以上の化合物を含む薬剤組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物の、診断および/または疾患の処置に対する薬剤の製造のための使用であって、前記疾患が摂食障害および消化器疾患から選択される前記使用。

【請求項 2】

受容体モジュレーターが受容体アゴニストであることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

受容体モジュレーターが受容体に対して末梢選択的であることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

オピエート受容体がカップ - オピエート受容体である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の使用。

【請求項 5】

化合物が、アルピモパン、ロペラミド、アシマドリン、フェドトジン、ペンタゾシン、U 6 2 0 6 6 E、ICI 2 0 4 4 4 8、U - 5 0 4 8 8 H、ADL 1 0 - 0 1 0 1、ADL 1 0 - 0 1 1 6 および ADL 1 - 0 3 9 8 からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 6】

疾患が、病的に不均衡な食欲の調節、悪液質、食欲不振、拒食症、ジスポンデローシス、脂肪過多症、過食症、肥満症、胃不全麻痺、胃アトニー、胃麻痺、および胃腸管の狭窄から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 に記載の使用。

【請求項 7】

胃腸緊張をモジュレートするのに効果的な薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 8】

1 種または 2 種以上の食欲抑制薬として効果的な薬剤と共に用いられる薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 9】

食欲抑制薬として効果的な薬剤が交換神経作用薬であることを特徴とする、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

食欲抑制薬として効果的な薬剤が、フェニルプロパノールアミン、カチン、シブトラミン、アンフェプラモン、エフェドリン、ノルシュードエフェドリンから選択されることを特徴とする、請求項 8 または 9 に記載の使用。

【請求項 11】

選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な、1 種または 2 種以上の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、および食欲抑制薬として効果的な 1 種または 2 種以上の化合物を含む薬剤組成物。

【請求項 12】

選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な少なくとも 1 種の化合物が、アルピモパン、ロペラミド、アシモドリン、フェドトジン、ADL 1 0 - 0 1 1 6、および ADL 1 - 0 3 9 8 からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 11 に記載の薬剤組成物。

【請求項 13】

食欲抑制薬として効果的な少なくとも 1 種の化合物が、フェニルプロパノールアミン、カチン、シブトラミン、アンフェプラモン、エフェドリン、およびノルシュードエフェドリンからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 11 または 12 に記載の薬剤組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

病的に不均衡な食欲の調節、悪液質、食欲不振、拒食症、ジスポンデローシス、脂肪過多症、過食症、肥満症、胃不全麻痺、胃アトニー、胃麻痺、および胃腸管の狭窄から選択される疾患の処置のための、請求項 11 ~ 13 のいずれかに記載の薬剤組成物の使用。

【請求項 15】

選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な 1 種または 2 種以上の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、食欲抑制薬として効果的な 1 種または 2 種以上の請求項 8 ~ 10 のいずれかに記載の化合物、および任意に、1 種または 2 種以上の賦形剤、および/または 1 種または 2 種以上の補助剤を共に混合し、投与に好適な薬剤組成物へと変換することを特徴とする、請求項 11 ~ 13 のいずれかに記載の薬剤組成物の製造方法。

10

【請求項 16】

選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な少なくとも 1 種の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、および食欲抑制薬として効果的な少なくとも 1 種の請求項 8 ~ 10 のいずれかに記載の化合物の治療有効量を含むことを特徴とする薬剤組成物。

【請求項 17】

(a) 選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な 1 種または 2 種以上の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、および/またはそれらの塩および/または溶媒和物、および

(b) 食欲抑制薬として効果的な 1 種または 2 種以上の請求項 8 ~ 10 のいずれかに記載の化合物、および/またはそれらの塩および/または溶媒和物の分離パックを含むセット。

20

【請求項 18】

1 種または 2 種以上の選択的オピエート受容体モジュレーターを、そのような処置を必要とする患者に高用量で投与することを特徴とする、肥満症の処置方法。

【請求項 19】

用量が 1 日当たり約 2.0 mg/kg ~ 1 日当たり約 10 mg/kg の範囲であることを特徴とする、請求項 18 に記載の処置方法。

【請求項 20】

1 種または 2 種以上の選択的オピエート受容体モジュレーターを、そのような処置を必要とする患者により低い用量で投与することを特徴とする、食欲不振の処置方法。

30

【請求項 21】

用量が 1 日当たり約 0.1 mg/kg ~ 1 日当たり約 1.9 mg/kg の範囲であることを特徴とする、請求項 20 に記載の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物の、疾患の診断、予防および/または処置に対する薬剤の製造のための使用（該疾患は、摂食疾患および消化器疾患、とりわけ心因性摂食疾患から選択される）、胃腸緊張をモジュレートするのに効果的な薬剤の製造のための使用、および 1 種または 2 種以上の前記モジュレーター化合物、および食欲抑制薬として効果的な 1 種または 2 種以上の化合物を含む薬剤組成物に関する。

40

【0002】

文明社会では、労働環境および生活環境が、あらゆる種類のストレスとますます関連してきており、それが多くの場合にストレス関連疾患を引き起こす。現代の生活環境およびそれらに関連するストレスにより、少なくとも部分的に誘発または影響されると考えられている疾患の 1 つの主要なグループは、摂食疾患および消化器疾患、とりわけ心因性の摂食疾患および消化器疾患からなるグループである。通常、この疾患は心理療法および/または医薬品で処置され、それは中枢神経系に作用する。そのような医薬品による処置は、習慣性および依存症などの深刻な副作用をもたらす得る。

50

【0003】

従って、本発明の目的は、摂食疾患および消化器疾患、とりわけ心因性摂食疾患および心因性消化器疾患の成功する処置のために用いることができる、薬学的に活性な化合物を利用可能にすることである。これらの薬学的に活性な化合物は、従来のもより有利であるべきであり、特に、それらで処置された患者の中樞神経系に対しほとんど相互作用しないか、または全く相互作用しないべきである。

【0004】

驚くべきことに、選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物、およびとりわけ末梢選択的な受容体モジュレーターとして効果的な化合物が、摂食疾患および消化器疾患の処置にうまく用いられることができることを見出した。もっと驚くべきことに、これらの化合物は、高い有効性で、とりわけGI手術後に、これらで処置された患者の胃腸(GI)管の緊張をモジュレートできることを見出された。さらに驚くべきことに、患者のGI管の緊張のモジュレートは、有利に用量依存的に制御できること、すなわち、GI管を望み通り弛緩させることまたは活性化することは、それぞれ患者に投与されたそれぞれの化合物の用量に依存して達成できることを見出された。

10

【0005】

従って、本発明の主題は、選択的オピエート受容体モジュレーター、好ましくは、選択的オピエート受容体アゴニストとして効果的な化合物の、疾患の診断および/または処置に対する薬剤の製造のための使用であり、前記疾患は、摂食疾患および消化器疾患から選択される。好ましくは、前記受容体モジュレーターは、受容体に末梢選択的である。とり

20

【0006】

従って、本発明の好ましい面は、末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物の、疾患の診断および/または処置に対する薬剤の製造のための使用に関し、前記疾患は摂食疾患および消化器疾患から選択される。本発明のより好ましい面は、化合物が末梢選択的なオピエート受容体アゴニストとして効果的であることを特徴とする、前記使用に関する。本発明のさらに好ましい面は、化合物が末梢選択的なカップ-オピエートアゴニストとして効果的であることを特徴とする前記使用に関する。

【0007】

本発明の使用のための化合物は、好ましくは、1つまたは2つ以上の以下の有利な性質を示す：

30

- ・ 本発明の使用のための化合物は、GI管の緊張をモジュレートするのに効果的であり；とりわけ、それらはGI管の弛緩または活性化を誘発するために用いることができ；一般的に、GI管の緊張のモジュレートは用量依存である；
- ・ 本発明の使用のための化合物は、飽満および/または食後の症状、すなわち例えば、膨満の量、および膨満感、吐き気および/または食物摂取後の疼痛をモジュレートするのに効果的である；

【0008】

- ・ 飽満および/または食後の症状に対する効果は、好ましくは、用量依存性であり；一般により高い用量は症状を増大させることができるのに対して、より低い用量は症状の低減をもたらす；
- ・ 本発明の使用のための化合物は、GI管、およびとりわけ結腸の空腹の容積(fasting volume)および/またはコンプライアンスをモジュレートするのに効果的であり；例えば、空腹の容積は、非投与と比較して、低用量から中用量の投与により、著しく増大させることができる；
- ・ 一般的に、GI管の機能上のパラメータ、例えば、GI通過時間、胃内容排出、腸内容排出および結腸内容排出に関連する効果は観察することができない；この効果は、好ましくは用量依存性でないか、またはほとんど用量依存性でない；従って、モジュレート化合物の投与は、GI管の自然な機能に影響を与えず、従って、望ましくない副作用を誘発する傾向もほとんど示さない；

40

50

・ 好ましくは、本発明の化合物は、より高い用量で、胃膨満の症状の重大さを増大させ、従って、肥満患者の欠落したシグナルを修正する。すなわち患者はより低い摂取容積で満腹のシグナルを受け取り、従って減食する。

【0009】

本発明の使用のための化合物の投与の、GI管に与える効果の用量依存性は、当業者に既知の方法または類似方法、例えば、ここで記載される方法により、容易に決定することができる。本発明により、より低い用量は、多くの場合、1日当たり約0.001~約0.5mg/kg、好ましくは約0.01~約1.0mg/kg、とりわけ約0.1~約2.0mg/kgの範囲であり、例えば、1日当たり約0.3mg/kg、約0.75mg/kg、または約1.0mg/kgであり、より高い用量は、通常、1日当たり約2.0mg/kgを超え、好ましくは約2.25~約5mg/kg、とりわけ約2.5mg/kg~約10mg/kgの範囲であり、例えば、1日当たり約3mg/kg、約5mg/kg、または約8mg/kgである。

10

【0010】

従って、本発明は、選択的オピエート受容体モジュレーター、とりわけ末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物の、胃腸緊張をモジュレートするのに効果的な薬剤の製造のための使用に関する。

【0011】

さらに本発明は、選択的オピエート受容体モジュレーター、とりわけ末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物の、疾患の診断および/または処置に対する薬剤の製造のための使用に関し、前記疾患は、摂食疾患および消化器疾患、とりわけ心因性の摂食疾患および消化器疾患から選択される。

20

【0012】

本発明の摂食疾患および消化器疾患は、制限はしないが、例えば、妊娠、ガン、インフルエンザまたはHIVなどの感染症により誘発される、術後の副作用としての、もしくは異化代謝の結果としての病的に不均衡な食欲、食欲の喪失または減少した食欲の調節、悪液質、食欲不振、とりわけ拒食症、ジスポンデロシス(dysponderosis)、脂肪過多症、過食症、肥満症、胃不全麻痺、とりわけ神経性胃不全麻痺、糖尿病性胃不全麻痺、筋原性胃不全麻痺もしくは薬により誘発される胃不全麻痺、胃アトニー、胃麻痺もしくは腸不全麻痺(enteroparesis)、とりわけGI-手術後のもの、および胃腸管の狭窄、とりわけ幽門の狭窄を含む。

30

【0013】

従って、本発明の好ましい態様は、選択的オピエート受容体モジュレーター、とりわけ末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物の、病的に不均衡な食欲の調節、食欲不振、脂肪過多症、過食症、肥満症、胃不全麻痺、および胃腸管の狭窄、ならびにとりわけ拒食症、過食症、肥満症、糖尿病性胃不全麻痺、および幽門の狭窄から選択される疾患の処置に対する薬剤の製造のための使用に関する。

【0014】

選択的オピエート受容体モジュレーター、とりわけ末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物、またはより正確には、オピエート受容体、とりわけ末梢のオピエート受容体に対して選択的な活性を示す化合物は、当業者に既知であり、文献に広く記載されている。これらのモジュレーターは、通常、オピエート受容体アゴニストとオピエート受容体アンタゴニストに分けられる。長年の間、オピエート受容体の様々なサブタイプが見出され、詳細に研究され、カッパ-オピエート受容体(または κ -オピエート受容体)およびミュー-オピエート受容体(または μ -オピエート受容体)は、最も有名なものに属している。

40

【0015】

選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物、好ましくは、末梢選択的なオピエートモジュレーターとして効果的な化合物、より好ましくは、末梢選択的なオピエートアゴニストとして効果的な化合物、さらにより好ましくは、末梢選択的なカッパ

50

- またはミュー - オピエートアゴニストとして効果的な化合物、およびとりわけ好ましくは、末梢選択的なカップ - オピエートアゴニストとして効果的な化合物が、本発明の使用に好適である。これらの化合物は、以後、“本発明の使用のための化合物”または“モジュレート化合物”と称する。そのような様々なモジュレート化合物は、例えば、後述する文献から当該分野では既知である：

【0016】

DE-A1-3935371; DE 40 34 785, DE-A-4215231; EP-A-0569 802; EP 0 752 246; J. N. Sengupta et al., Pain 79 (1990) 175-185; Laurent Diop et al., European Journal of Pharmacology, 271 (1994) 65-71; Gottschlich et al., Chirality 6: 685-689 (1994); Gottschlich et al., Drugs Exptl. Clin. Res. XXI (5), 171-174 (1995); A. Barber et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327; および J. N. Junien, P. Riviere, Aliment. Pharmacol. Ther 1995, : 9: 117-126; ならびに上記の参照刊行物に記載される文献。これらはいずれも、引用して本発明の開示に援用される。

10

【0017】

上記した文献中に開示されるモジュレート化合物は、引用することで本出願に含まれる。従って、これらのモジュレート化合物の、本発明の薬剤の製造のための使用が、本発明の請求の範囲の主題である。

【0018】

さらに、本発明の使用のための化合物は、例えば、当該分野で既知で確立されている方法、またはこれらの方法と類似する方法、例えば、受容体結合アッセイ、ハイスループットスクリーニング、インビトロテストイングシステム、インビボテストイングシステム、動物モデルなどで、当業者が容易に決定することができる。本発明の使用のための化合物を同定するのに用いることができる方法の例は、以下に記載されている：

20

【0019】

Krimmer, E. C. et al., Fed. Proc. 1982 (5), 41(7): 2319-22; Spetea et al., Life Sciences 69 (2001), 1775-1782、および Lathi et al., European Journal Pharmacology 1985, 109: 281-284; ならびに上記の参照刊行物に記載される文献。これらはいずれも、引用して本発明の開示に援用される。

【0020】

化合物が、1種または2種以上のオピエート受容体、好ましくは、ミュー - およびカップ - オピエート受容体、より好ましくは、ミュー - またはカップ - オピエート受容体、とりわけカップ - オピエート受容体に親和性を示し、それが、 IC_{50} 値として、 $100 \mu mol$ またはそれ未満、好ましくは $10 \mu mol$ またはそれ未満、より好ましくは $3 \mu mol$ またはそれ未満、さらにより好ましくは $1 \mu mol$ またはそれ未満、および最も好ましくはナノモル範囲で決定される場合、一般的に、化合物は、本発明の使用のための選択的オピエート受容体モジュレーター、すなわちモジュレート化合物として好適としてみなされる。本明細書中で明示した、末梢選択的に作用するオピエート受容体モジュレーターが、本発明の使用のためとりわけ好ましい。多くの場合、与えられる範囲の下端の IC_{50} 値が有利で、ある場合には、 IC_{50} 値ができるだけ小さいことが望ましいが、一般的に、上記に与えられた上限と、 $0.0001 \mu mol$ 、 $0.001 \mu mol$ 、 $0.01 \mu mol$ またはさらに $0.1 \mu mol$ を超える範囲での下限との間にある IC_{50} 値が、所望の薬学的作用を誘発するのに充分である。

30

40

【0021】

化合物、好ましくは薬学的に活性な化合物、またはそのような化合物を含有する薬剤の末梢選択的な作用の意味は、当該分野では既知であり、既知の手続きにより容易に決定することができる。

【0022】

本発明の末梢選択的な化合物は、患者に投与され、患者の体、好ましくは神経系に相互作用するとき、末梢神経系に対して選択性を示す化合物を好ましくは意味する。従って、末梢選択的な化合物は、患者に投与した際、患者の中樞神経系に検知できるインパクトを

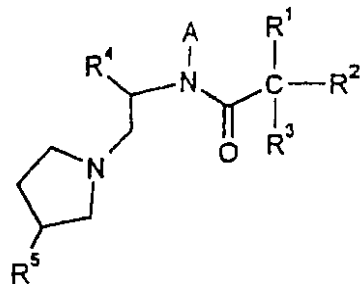
50

好ましくは、ほとんど示さないか、またはより好ましくは全く示さない。

【0023】

本発明の使用のための好ましい化合物は、式 I

【化 1】



10

(I)

ここで、

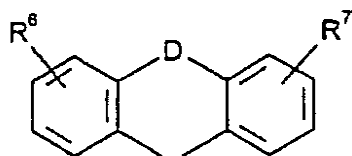
R^1 は、Ar、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、または4～8個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、

R^2 はArであり、

R^1 および R^2 はまた共に

20

【化 2】



であり、

R^3 は、H、OH、OAまたはAであり、

R^4 は、A、またはHal、OH、OA、 CF_3 、 NO_2 、 NH_2 、NHA、NHCOA、 $NHSO_2A$ もしくは NA_2 で任意に単置換または二置換され得るフェニルであり、

30

R^5 は、OH、 CH_2OH であり、

R^6 および R^7 は、それぞれ互いに独立して、H、Hal、OH、OA、 CF_3 、 NH_2 、NHA、 NA_2 、NHCOA、NHCONH₂、 NO_2 またはメチレンジオキシであり、

Aは、1～7個の炭素原子を有するアルキルであり、

Arは、N、OまたはS原子を任意に含有し得、およびA、Hal、OH、OA、 CF_3 、 NH_2 、NHA、 NA_2 、NHCOAおよび/またはNHCONH₂で単置換、二置換もしくは三置換されることが出来る単環式もしくは二環式芳香族基であり、

Dは、 CH_2 、O、S、NH、NA、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2-NA-$ または結合であり、

40

および

Halは、F、Cl、BrまたはIである、

で表される化合物、および/またはそれらの塩および/または薬学的に許容できる誘導体であり、およびとりわけ式 I、

ここで

Arはフェニルであり、

R^3 はHであり、

および

Aはメチルである、

50

で表される化合物、および/またはそれらの塩および/または薬学的に許容できる誘導体は、末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターとして本発明の使用に特に好適である薬学的に活性な化合物である。N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-((3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル]-2,2-ジフェニルアセトアミド(EMD 61753)、および/またはそれらの塩および/または薬学的に許容できる誘導体、好ましくは、薬学的に許容できる塩およびとりわけ塩酸塩が、式Iの化合物としてとりわけ好ましい。この化合物はアシマドリン(Asimadolin)として知られる。

【0024】

本発明の使用のための、他の好ましいモジュレート化合物は、アルビモパン(Alvimopan)(例えば、Am. J. Surg. 2001 Nov;182(5ASuppl):27S-38Sを参照)、ロペラミド(例えば、J Pharmacol Exp Ther 1999 Apr;289(1):494-502を参照)、スピラドリン(Spiradoline)(例えば、Pol. J. Pharmacol. 1994 Jan-Apr;46(1-2):37-41を参照)、フェドトジン(Fedotozine)(例えば、Expert Opin Investig Drugs. 2001 Jan;10(1):97-110を参照)、ペンタゾシン(Pentazocine)(例えば、Biol Pharm Bull. 1997 Nov;20(11):1193-8を参照)、ICI 204448(例えば、Br J Pharmacol. 1992 Aug;106(4):783-9を参照)、U-50488H(例えば、Life Sci. 2002 Mar 1;70(15):1727-40を参照)、ADL 10-0101(例えば、Pain 2002 Mar;96(1-2):13-22を参照)、ADL 10-0116(例えば、Pain 2002 Mar;96(1-2):13-22を参照)およびADL 1-0398(Adolor Corp., USAから)からなる群から選択される。

10

【0025】

本発明の一つの好ましい態様では、モジュレート化合物は、アルビモパン、ロペラミド、フェドトジンおよびアシマドリンからなる群から選択される。

20

本発明の他の好ましい態様では、モジュレート化合物は、ICI 204448、U-50488H、ADL 10-0101、ADL 10-0116およびADL 1-0398からなる群から選択される。

【0026】

本発明のより好ましい態様では、モジュレート化合物はアルビモパン、ロペラミド、アシマドリン、ADL 10-0116およびADL 1-0398からなる群から選択される。

アシマドリン、またはそれらの塩もしくは溶媒和物が、とりわけ本発明の使用のために好ましい。

30

【0027】

本発明によれば、"疾患の診断のための薬剤"の用語は、診断目的のために直接的に用いられる薬剤だけでなく、例えば、感受性とりわけ圧および疼痛に対する感受性、および/または胃腸管の緊張に影響を与えることにより、診断方法の適用を可能にするまたは容易にする薬剤をも含む。多くの場合、胃腸管の緊張に影響を与えることまたはこれをモジュレートすることは、胃腸管緊張の弛緩または活性化、および好ましくは一時的な胃腸管緊張の弛緩または活性化をもたらす。胃腸管緊張のモジュレートは、GI管に対する最も一般的な診断方法、例えば、内視鏡診断方法およびとりわけ、直腸鏡検査法、内視鏡バイオプシー、超音波内視鏡検査法、および内視鏡X線方法の適用に対して有利である。多くの場合、胃腸管緊張に影響を与えることは、また、GI管の手術を行うこと、とりわけ内視鏡方法が用いられる場合に有利である。

40

【0028】

したがって、例えば、裂肛、直腸肛門手術後およびとりわけ痔核切除術後からのGI管の損傷、外傷、または外科的な傷に対する支持療法の薬剤の製造のための、選択的オピエート受容体モジュレーター(上記のとおり)である化合物の使用が、本発明の主題である。

本発明の使用のための化合物は、それらが好ましくは血液脳関門を越えないとき、または関連のない小さい程度で越えるとき、加えて有利である。このことは、望まない副作用のリスクを最小限度に抑える。

さらに、本発明の使用のための化合物は、投与された患者の中樞神経系に作用しないか

50

、または関連のない小さい程度で作用する。

【0029】

本発明の使用のための化合物は、食後の症状を増大させるのに効果的であるから、とりわけより高い用量で投与されたとき、食欲抑制薬として用いることができる。

【0030】

本発明の使用のための化合物は、好ましくは、中枢神経系に作用しないので、食物の摂取過剰または摂食過剰に関連する疾患の処置、およびとりわけ肥満症または肥満の処置に、通常の食欲抑制薬、好ましくは中枢神経系に影響を与えることで効果的な食欲抑制薬、とりわけ交感神経作用薬を、それらと組み合わせることが非常に有利である。本発明の使用のための化合物および通常の食欲抑制薬の投与を含む併用療法は、2種または3種以上の分離された医薬製剤を投与することで実現することができ、それぞれは活性成分の1つの種類だけ、末梢神経系に影響を与えるモジュレート化合物か、または中枢神経系に影響を与える通常の食欲抑制薬を含む。他方で、併用療法は、活性成分の双方の種類、末梢神経系に影響を与える1種または2種以上のモジュレート化合物、および1種または2種以上の通常の食欲抑制薬、および所望の場合、付加的な活性成分、賦形剤、および補助剤からなる群から選択される1種または2種以上のさらなる成分を含有する1つの医薬組成物を投与することで実現することができる。

10

【0031】

したがって、本発明の他の面は、選択的オピエート受容体モジュレーター、とりわけ末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターとして効果的な化合物の、食欲抑制薬、好ましくは中枢神経系に影響を与える食欲抑制薬として効果的な1種または2種以上の薬剤と組み合わせて投与される薬剤の製造のための使用に関する。

20

【0032】

好ましい通常の食欲抑制薬は、フェニルプロパノールアミン、カチン (Cathin) シブトラミン (Sibutramin)、アンフェプラモン (amfetramon)、エフェドリンおよびノルシュードエフェドリン (Norpseudoephedrin) およびそれらの塩、とりわけ塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸カチン、塩酸シブトラミン、塩酸アンフェプラモン、塩酸エフェドリンおよび塩酸ノルシュードエフェドリンからなる群から選択される。上記した通常の食欲抑制薬は、一般的に交感神経作用薬と呼ばれる。

【0033】

本発明のこの面の好ましい態様は、アルビモパン、ロペラミド、アシマドリン、フェドトジン、ペントゾシン、ICI 204448、U-50488H、ADL 10-0101、ADL 10-0116 および ADL 1-0398 からなる群から選択される1種または2種以上の化合物の、およびとりわけ、アシマドリンの、好ましくは、フェニルプロパノールアミン、カチン、シブトラミン、アンフェプラモン、エフェドリンおよびノルシュードエフェドリンからなる群から選択される食欲抑制薬と組み合わせて用いられる薬剤の製造のための使用に関する。

30

【0034】

本発明の他の面は、選択的オピエート受容体モジュレーター、とりわけ末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターとして効果的な1種または2種以上の化合物、および食欲抑制薬として効果的な1種または2種以上の化合物、好ましくは1種または2種以上の通常の食欲抑制薬、とりわけ1種または2種以上の交感神経作用薬を含む薬剤組成物に関する。選択的オピエート受容体モジュレーターが、アルビモパン、ロペラミド、アシマドリン、フェドトジン、ペントゾシン、ICI 204448、U-50488H、ADL 10-0101、ADL 10-0116 および ADL 1-0398 からなる群から選択され、および/または通常の食欲抑制薬が、フェニルプロパノールアミン、カチン、シブトラミン、アンフェプラモン、エフェドリンおよびノルシュードエフェドリンまたはそれらの塩からなる群から選択される、上記の薬剤組成物が好ましい。選択的オピエート受容体モジュレーターが、アルビモパン、ロペラミド、アシマドリン、フェドトジン、ADL 10-0116 および ADL 1-0398 からなる群から選択され、およびとりわけアシマドリ

40

50

ンであり、および/または通常の食欲抑制薬が、フェニルプロパノールアミン、カチン、シブトラミン、アンフェプラモン、エフェドリンおよびノルシュドエフェドリン、またはそれらの塩からなる群から選択される、上記の薬剤組成物がとりわけ好ましい。

【0035】

本発明の特別に好ましい面は、アシマドリン、および少なくとも1種の食欲抑制薬、好ましくは通常の食欲抑制薬、およびとりわけ好ましくは少なくとも1種の交感神経作用薬を含む薬剤組成物に関する。

【0036】

本発明の他の面は、疾病の処置のための上記の薬剤組成物の使用に関し、前記疾病は、病的に不均衡な食欲の調節、悪液質、食欲不振、拒食症、ジスポンデローシス、脂肪過多症、過食症、肥満症、胃不全麻痺、胃アトニー、胃麻痺、および胃腸管の狭窄からなる群から選択される。この面で、該疾病は、好ましくは、病的に不均衡な食欲の調節、脂肪過多症、または肥満症からなる群から選択される。

10

【0037】

したがって、本発明は、請求項1~5のいずれかに記載の化合物の、食欲抑制薬として効果的な1種または2種以上の薬剤と組み合わせて用いられる(投与される)薬剤の製造のための使用に関する。

【0038】

ここで記載したすべての適応症の範囲において、モジュレート化合物として、およびしたがって薬剤として、または薬剤の活性成分として、特に、N-メチル-N-[(1S) - 1 - フェニル - 2 - ((3S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 2 - ジフェニルアセトアミド塩酸塩(アシマドリン)の使用が特に効果的であることが明らかになった。ここで記載したすべての適応症の範囲において、このアシマドリンの特に高い効果は、好ましくは全ての種類の製剤形態において維持される。

20

【0039】

本発明の使用のための化合物は、好ましくは、その構造のために血液脳関門を通過できない化合物から選択され、そして、したがって、依存症の可能性を示さない。また、現在まで、クレームされた適応症のための有利な作用の使用を何らかのかたちで制限し得る作用は、現在まで見出されていない。

本発明の使用のための化合物、および/またはそれらの生理学的に許容できる塩、および/またはそれらの生理学的に許容できる誘導体は、したがって、少なくとも1種の賦形剤または補助剤、および所望の場合、1種または2種以上のさらなる活性成分とともに、好適な用量形態とすることにより、薬剤組成物または医薬製剤の製造のために用いることができる。こうして得られる組成物または医薬製剤は、ヒト医薬または獣医薬の薬として用いることができる。好適な賦形剤は、経腸投与(例えば、経口または直腸)または非経腸投与に好適で、本発明の使用のための化合物と反応しない無機物質または有機物質であり、例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、および他の脂肪酸グリセリド、ゼラチン、大豆レシチン、乳糖またはデンプンなどの炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはセルロースである。

30

【0040】

経口投与には、特に、錠剤、被覆錠剤、カプセル、シロップ、果汁またはドロップが用いられる。腸溶コーティングまたはカプセル殻を有する被覆錠剤およびカプセルがとりわけ重要である。直腸投与には座剤が用いられ、および非経腸投与には、溶液、好ましくは油性または水性の溶液、さらに懸濁液、乳濁液またはインプラントが用いられる。

40

【0041】

本発明の使用のための化合物は、また、凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物を用いて、例えば注射製剤を製造する。

示した組成物または製剤は、滅菌することができ、および/または補助剤、例えば保存剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を改変するための塩、緩衝物質、着色剤および/または調味剤を含有することができる。所望の場合、1種または2種以上の他の

50

活性成分、例えば1種または2種以上のビタミン、利尿薬、抗炎症薬、またはGI管の緊張をモジュレートすることができ、選択的オピエート受容体モジュレーターでない他の化合物を含有することができる。

【0042】

本発明の使用のための化合物が塩基性を有する化合物である場合、それは通常、化合物の塩基またはフリー塩基と呼ばれる。フリーの塩基を、酸を用いて、例えば、塩基と酸の当量をエタノールなどの不活性溶媒中で反応させ、留去することにより、相応する酸付加塩に変換することが有利であり得る。この反応のための適切な酸は、特に、生理学的に許容できる塩を与えるものである。したがって、無機酸、例えば、硫酸、亜硫酸、ジチオン酸、硝酸、塩酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、リン酸、例えば、オルトリン酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に、脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、芳香族もしくは複素環式一塩基もしくは多塩基カルボン酸、スルホン酸もしくは硫酸、例えば、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、オクタン酸、デカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン-またはエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリメトキシ安息香酸、アダマンタンカルボン酸、p-トルエンスルホン酸、グリコール酸、エンボン酸(embonic acid)、クロロフェノキシ酢酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、グリオキシル酸、パルミチン酸、パラクロロフェノキシイソ酪酸、シクロヘキサンカルボン酸、グルコース1-リン酸、ナフタレンモノ-およびジスルホン酸、またはラウリル硫酸を用いることが可能である。生理学的に許容できない塩、例えばピクリン酸塩を伴う塩は、式Iの化合物を単離および/または精製するのに用いることができる。他方、式Iの化合物は、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム)を用いて、対応する金属塩、特にアルカリ金属塩、またはアルカリ土類金属塩、または対応するアンモニウム塩に変換することができる。好適な塩は、さらに置換されたアンモニウム塩、例えば、ジメチル-、ジエチル-およびジイソプロピルアンモニウム塩、モノエタノール-、ジエタノール-およびジイソプロパノールアンモニウム塩、シクロヘキシル-およびジシクロヘキシルアンモニウム塩、ジベンジルエチレンジアンモニウム塩、さらに例えば、アルギニンまたはリジンの塩である。

【0043】

代替的に、酸性である本発明の使用のための化合物は、塩基を用いて、例えば、酸性化合物と塩基の当量をエタノールなどの不活性溶媒中で反応させ、留去することにより、相応する塩基付加塩に変換することができる。好適な塩基の例は、生理学的に許容できるアミン、水酸化物または炭酸塩、例えば、エタノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸カリウムであって、本発明の使用のための化合物を、それぞれのアンモニウム塩または金属塩にするものである。

【0044】

他方、所望の場合、式Iまたは式IIのフリーの塩基は、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム)を用いて、それらの塩から遊離させることができる。

【0045】

本発明の使用のための化合物の薬学的に許容できる誘導体は、プロドラッグ、代謝産物などを含む。そのようなプロドラッグおよび/または代謝産物の例は、容易に分解/除去される基、例えば、アルキル基、アシル基および/または生体分解性ポリマーで修飾された本発明の使用のための化合物を含み、したがって、それぞれの誘導体から本発明の使用のための化合物を遊離させる。好適なバイオポリマーの例は、文献、例えば、Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)に記載されている。

【0046】

本発明は、さらに、上記した選択的オピエート受容体モジュレーターとして効果的な1種または2種以上の化合物、および上記した食欲抑制薬として効果的な1種または2種以

上の化合物を含む薬学的組成物に関する。

【0047】

本発明の薬学的組成物は、当該分野で既知の方法、またはこれらに類似の方法により得ることができ、または製造することができる。通常、本発明の薬学的組成物は、非化学的方法で製造され、例えば、活性成分、すなわち、1種または2種以上のモジュレート化合物（またはそれらの塩）、および/または食欲抑制薬として効果的な1種または2種以上の化合物（またはそれらの塩）を混合し、該混合物を所望の投与形態、例えば、成形方法により錠剤に変換したり、または活性成分を溶媒に溶解させることで溶液に変換する。一般的に、活性成分は、1種または2種以上の賦形剤、例えば、固体状、液体状、および/または半流動体状賦形剤、または1種または2種以上の補助剤と共に、および所望の場合、1種または2種以上の更なる活性成分と組み合わせて薬剤組成物に変換される。

【0048】

これらの製剤は、ヒト医薬または獣医薬として用いることができる。好適な賦形剤は、経腸（例えば経口）、非経腸または局所投与に適し、本発明の使用のための化合物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、三酢酸グリセロール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースまたはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはワセリンである。経口投与に好適なのは、特に、錠剤、ピル、被覆錠剤、カプセル、粉末、顆粒、シロップ、果汁またはドロップであり、直腸内投与に好適なのは、座剤であり、非経腸投与に好適なのは、溶液、好ましくは油を基剤とするまたは水性の溶液、さらに懸濁液、乳濁液またはインプラントであり、局所適用に好適なのは、軟膏、クリームまたは粉末である。本発明の使用のための化合物はまた、凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物を用いて、例えば注射製剤を製造する。示した製剤は、滅菌することができ、および/または補助剤、例えば潤滑剤、保存剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を改変するための塩、緩衝物質、着色剤および調味剤および/または複数の他の活性成分、例えば1種または2種以上のビタミンを含むことができる。

【0049】

吸入スプレーとしての投与には、活性成分を高圧ガスまたは高圧ガス混合物（例えばCO₂またはクロロフルオロカーボン）に溶解または懸濁させたスプレーを用いることが可能である。ここで活性成分は、微粉末化された形態で有利に用いられ、それぞれの場合、1種または2種以上の更なる生理学的に許容できる溶媒、例えばエタノールなどが存在することができる。吸入溶液を通常の吸入器を用いて投与することができる。

【0050】

本発明のモジュレート化合物は、一般的に、請求項に記載した適応症のための商業的に入手可能な他の既知製剤と同様に投与され、用量単位につき、好ましくは約0.001mg~50mg、特に0.01~30mgの用量である。1日当たりの用量は、好ましくは約0.02~20mg/kg、より好ましくは約0.05~10mg/kg、さらに好ましくは、約0.1~5mg/kg、および特に0.2~4.0mg/kg/体重kgである。多くの場合、約0.3mg/kg、約1.0mg/kg、約2.0mg/kg、約3.0mg/kg、または4.0mg/kg、特に約0.3mg/kg、約1.0mg/kg、または約3.0mg/kgの1日当たりの投与量が有利である。多くの場合、1日当たりの投与量が2つに分けて与えられ、それぞれが1日当たりの所定の投与量の半分の量を含む場合に有利である。一般的に、mgでのモジュレート化合物の投与量に関する記録は、薬学的に効果的な化合物それ自体に基づいており、該化合物が塩酸塩などの塩として投与される場合、その塩として化合物の重量に基づいている。mg/kgで与えられる投与量は、化合物が投与される患者のkgでの体重に基づいている。

【0051】

しかしながら、それぞれの患者の特定の用量は、広範囲の因子、例えば用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、健康の一般的状態、性別、食事、投与の時間および経路、排出速度、医薬の組み合わせおよび療法を適用する特定の疾患の重篤度に依存する。経口投与

が好ましい。

【0052】

アシマドリンの投与に対しては、以下の投与量が有効であると立証されている：

1日当たり0.1～2.0 mg/kg、好ましくは1日当たり0.3～1.5 mg/kg、およびとりわけ1日当たり0.75～1.5 mg/kg、例えば、1日当たり約1.0 mg/kg；この投与量は、本発明の“より低い用量”を意味する；

1日当たり1.75～6.0 mg/kg、好ましくは1日当たり2.0～4.5 mg/kg、およびとりわけ1日当たり2.5～3.5 mg/kg、例えば、1日当たり約3 mg/kg；この投与量は、本発明の“より高い用量”を意味する；

【0053】

本発明の面による処置または投与の対象は、そのような処置または投与を必要とするすべての患者であり、好ましくは動物、とりわけヒト以外の哺乳類、およびとりわけ好ましくは人間である。

【0054】

図面の説明：

図1は、試験パートA（3つのカラム、左から右へ：プラシーボ 1280 ml；0.15 mg/kgのアシマドリン 1425 ml；0.5 mg/kgのアシマドリン 1470 ml）、および試験パートB（2つのカラム、左から右へ：プラシーボ 1300 ml；1.5 mg/kgのアシマドリン 1390 ml）についての、アシマドリンの投与量に応じた膨満テストの結果（mlで表した摂取された最大容積）を示す。

【0055】

図2は、試験パートA（3つのカラム、左から右へ：プラシーボ VAS - スコア = 180；0.15 mg/kgのアシマドリン VAS - スコア = 187；0.5 mg/kgのアシマドリン VAS - スコア = 170）、および試験パートB（2つのカラム、左から右へ：プラシーボ VAS - スコア = 162；1.5 mg/kgのアシマドリン VAS - スコア = 192）についてのアシマドリンの投与量に応じた膨満テストにおいて摂取された容積の結果としての食後症状に対する総計値（VASスコア）を示す。

【0056】

図3は、試験パートA（3つのカラム、左から右へ：プラシーボ 1 ml；0.15 mg/kgのアシマドリン 8 ml；0.5 mg/kgのアシマドリン 21 ml）および試験パートB（2つのカラム、左から右へ：プラシーボ 6 ml；1.5 mg/kgのアシマドリン 24 ml）についてのアシマドリンの投与量に応じたバロスタットテストの結果としての、0 mmHg圧力における結腸の空腹容積（ml）を示す。

【0057】

図4は、バロスタットテストの結果としての、膨張を引き起こす圧力（mmHg）、およびアシマドリンの投与量に応じた、試験パートAおよびBに対しての膨張の感覚値（VASスコア）を示す（4つのグループで、それぞれは5つのカラムからなる；左から右へ：

- 8 mmHgで

プラシーボ（パートA） 37；

0.15 mg/kgのアシマドリン（パートA） 38；

0.5 mg/kgのアシマドリン（パートA） 26

プラシーボ（パートB） 20；

1.5 mg/kgのアシマドリン（パートB） 31；

【0058】

- 16 mmHgで

プラシーボ（パートA） 43；

0.15 mg/kgのアシマドリン（パートA） 37；

0.5 mg/kgのアシマドリン（パートA） 37；

プラシーボ（パートB） 23；

10

20

30

40

50

1.5 mg / kg のアシマドリン (パート B) 38 ;
 【0059】
 - 24 mmHg で
 ブラシーボ (パート A) 43 ;
 0.15 mg / kg のアシマドリン (パート A) 45 ;
 0.5 mg / kg のアシマドリン (パート A) 41 ;
 ブラシーボ (パート B) 42 ;
 1.5 mg / kg のアシマドリン (パート B) 41 ;
 【0060】
 - 32 mmHg で
 ブラシーボ (パート A) 54 ;
 0.15 mg / kg のアシマドリン (パート A) 53 ;
 0.5 mg / kg のアシマドリン (パート A) 47 ;
 ブラシーボ (パート B) 51 ;
 1.5 mg / kg のアシマドリン (パート B) 43 ;
 【0061】

図5は、バロスタットテストの結果としての、膨張を引き起こす圧力 (mmHg)、およびアシマドリンの投与量に応じた、試験パートAおよびBに対しての膨張の疼痛値 (VASスコア)を示す (4つのグループで、それぞれは5つのカラムからなる; 左から右へ

：

- 8 mmHg で
 ブラシーボ (パート A) 22 ;
 0.15 mg / kg のアシマドリン (パート A) 25 ;
 0.5 mg / kg のアシマドリン (パート A) 18 ;
 ブラシーボ (パート B) 14 ;
 1.5 mg / kg のアシマドリン (パート B) 30 ;
 【0062】
 - 16 mmHg で
 ブラシーボ (パート A) 33 ;
 0.15 mg / kg のアシマドリン (パート A) 28 ;
 0.5 mg / kg のアシマドリン (パート A) 28 ;
 ブラシーボ (パート B) 21 ;
 1.5 mg / kg のアシマドリン (パート B) 37 ;
 【0063】
 - 24 mmHg で
 ブラシーボ (パート A) 38 ;
 0.15 mg / kg のアシマドリン (パート A) 30 ;
 0.5 mg / kg のアシマドリン (パート A) 32 ;
 ブラシーボ (パート B) 30 ;
 1.5 mg / kg のアシマドリン (パート B) 40 ;
 【0064】
 - 32 mmHg で
 ブラシーボ (パート A) 48 ;
 0.15 mg / kg のアシマドリン (パート A) 42 ;
 0.5 mg / kg のアシマドリン (パート A) 38 ;
 ブラシーボ (パート B) 43 ;
 1.5 mg / kg のアシマドリン (パート B) 47 ;
 【0065】

明細書中で用いられる略称のリスト

10

20

30

40

50

| | | |
|--------------------|--------------------------------------|----|
| AC | 上行結腸 | |
| AE | 有害事象 | |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ | |
| ANCOVA | 共分散分析法 (統計的方法) | |
| ANOVA | 分散アプレットの分析法 (統計的方法) | |
| a.m. | ante meridiem; 朝に | |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ | |
| AUC _{0-t} | 0時間からt時間までの濃度時間曲線下面積 | |
| AUC ₀₋ | 濃度時間曲線下総面積 | |
| AUC | 定常状態での濃度時間下面積 | 10 |
| b.i.d. | bis in die; 1日2回 | |
| BMI | 体格指数 | |
| C | 摂氏 | |
| C _{av} | 平均血漿濃度 | |
| cc | 立方センチメートル | |
| CF | 結腸充填 | |
| CL/f | 血漿からの薬の見かけの全身クリアランス | |
| C _{max} | 最大濃度 | |
| COX2 | シクロ - オキシゲナーゼ 2 | |
| CNS | 中枢神経系 | 20 |
| CPMP | 医薬品委員会 | |
| C _{pre} | トラフ血漿濃度 | |
| CRDO | 臨床研究開発機関 | |
| CRF | 症例記録表 | |
| CV | 変動係数 | |
| CYP | シトクロムP | |
| DC | 下行結腸 | |
| dl | デシリットル | |
| 【0066】 | | |
| ECG | 心電図 | 30 |
| EMD | Merck KGaA、ダルムシュタット、ドイツの物質コード | |
| EMR | Merck KGaA、ダルムシュタット、ドイツの研究コード (臨床研究の | |
| スポンサー) | | |
| F | 華氏 | |
| FDA | 食品医薬品局 | |
| g | グラム | |
| G | 加速力 | |
| GC | 幾何中心 | |
| GCP | 優良臨床規範 | |
| GE | 胃内容排出 | 40 |
| GI | 胃腸 | |
| GMP | 適正製造基準 | |
| HADS | 病院不安および鬱病尺度 | |
| hrs | 時間 | |
| IBS | 過敏性腸症候群 | |
| IC ₅₀ | 50%抑制濃度 | |
| ICH | ハーモナイゼーション国際会議 | |
| IND | 新薬の試験免除 | |
| IRB | 施設内倫理委員会 | |
| | カップ | 50 |

| | | |
|--------------------|--|----|
| k c a l | キロカロリー | |
| k g | キログラム | |
| K G a A | 株式合資会社 | |
| L | リットル | |
| L C - M S | 液体クロマトグラフィー質量分析 | |
| μ m o l | マイクロモル | |
| μ m o l / l | 1リットル当たりのマイクロモル | |
| m C i | マイクロキュリー | |
| m E q / l | 1リットル当たりのミリ当量 | |
| m g | ミリグラム | 10 |
| 【 0 0 6 7 】 | | |
| m g / d l | 1デシリットル当たりのミリグラム | |
| m g / k g | 1キログラム当たりのミリグラム | |
| m g / m l | 1ミリリットル当たりのミリグラム | |
| m i n | 分 | |
| m l | ミリリットル | |
| m l / m i n | 1分当たりのミリリットル | |
| m m | ミリメートル | |
| m m H g | 水銀ミリメートル | |
| m R N A | 磁気共鳴 | 20 |
| μ | マイクロ | |
| N | ナンバー | |
| n o . | ナンバー | |
| N S A I D | 非ステロイド性抗炎症薬 | |
| P E T | ポジトロン放出型断層撮影 | |
| p H | 水素指数 | |
| p . m . | post meridiem ; 午後 / 晩に | |
| P M X - C T M | ランダム化のためのコンピュータープログラム | |
| Q T c | 修正QT間隔 | |
| R S | 直腸S状結腸 | 30 |
| | デルタ | |
| S A E | 重篤有害事象 | |
| S A S | SAS Institute, Inc.の登録商標である統計的分析システム(登録商標) | |
| T A T | 治療エリアチーム | |
| T C | 横行結腸 | |
| t _{max} | 最大血漿濃度に到達するまでの時間 | |
| T _{1/2} | 見かけの排出半減期 | |
| U / l | 1リットル当たりの単位 | |
| U K | 連合王国 | 40 |
| V A S | 視覚的アナログ尺度 | |
| V _z / f | 末期の見掛けの分布容 | |

【 0 0 6 8 】

例

単一施設、ランダム化、二重盲検、ブラシーボ対照、パラレルグループ第I相試験を行った。調査は、末梢選択的なオピエート受容体モジュレーターであるアシマドリン (N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル]-2,2-ジフェニルアセトアミド塩酸塩、EMD 61 753) の異なる2種の用量で、健常者に7日間処置したときの胃腸および結腸通過、ならびに感覚運動機能への効果を、ブラシーボと比較して評価する。

試験の特別の目的は、胃腸および結腸通過プロフィールを比較すること、ならびに：

- 1．膨張に反応する、結腸総計感覚スコア (colonic aggregate sensation score)
- 2．膨張に反応する、結腸の最初の感覚および疼痛の感覚に対するしきい値
- 3．空腹結腸コンプライアンス (fasting colonic compliance) および緊張、ならびに
- 4．標準的な食事摂取に対する食後の緊張反応 (tonic response)

への効果を比較することである。

【0069】

試験は、胃腸症状の経験のない60人の健常者、特に、過敏性腸症候群の徴候のないものを含み、ランダムに以下の処置群に分けた：

- 1．0.15 mgのアシマドリンを、b.i.d.で、7日間 20人の被験者
- 2．0.5 mgのアシマドリンを、b.i.d.で、7日間 20人の被験者
- 3．プラシーボを、b.i.d.で、7日間 20人の被験者

処置群における年齢および性別のバランスを確保するためのランダム割当が、標準的な方法により行われた。被験者（および1次調査員）は、処置割当が分からず、処置群は年齢および性別のバランスを保っている。

【0070】

すべての被験者は、投薬前および投薬中の膨満テスト、シンチグラフィによる胃および結腸通過テスト、および一晩の腸の前処置後、投薬前および投薬中の、結腸コンプライアンスおよび結腸感覚ならびに投薬中の標準的な食事に対する空腹結腸緊張および結腸反応を評価するバロスタットテストを受ける。

【0071】

試験における主要感覚エンドポイントは、（順序がランダムな）4相性の結腸膨張（8、16、24および32 mmHg）における、疼痛、ガス、および総計（疼痛およびガスの平均）感覚スコアである。試験の主要運動エンドポイントは、胃内容排出（2時間での胃内の残存%）、6時間での結腸充填（%）、24時間での幾何中心（GC）、および最大飽満容積である。

【0072】

副次的な分析変数は、ガスおよび疼痛、全体的なガススコア、全体的な疼痛スコア、ならびに全体的な総計スコア、結腸コンプライアンス、空腹結腸緊張、標準的な食事の摂取に対する結腸緊張反応、4時間および48時間でのGCにより集約される結腸通過、4時間での胃内の残存パーセントを含む。飽満テストにおいて、個々の症状スコア（膨満感、充満感、吐き気、疼痛）を記載した。安全性評価は、有害事象（AEs）の記録を含む。被験者は、また、完全な身体検査、ECG記録を受け、血液検体および尿検体を、臨床安全性テストのために提供する。加えて、血漿中のアシマドリンの定量的決定が行われる。

【0073】

この試験の特別な目的は、プラシーボと、上記したようなアシマドリンの3種の用量での7日間の処置の、以下についての比較である：

- ・ 栄養ドリンク (nutrient drink) の摂取後の飽満
- ・ 健常者の膨張に反応した結腸総計感覚スコア
- ・ 健常者の膨張に反応したガスおよび疼痛の結腸感覚に対するしきい値
- ・ 空腹結腸コンプライアンスおよび緊張
- ・ 標準的な食事摂取に反応した食後の緊張反応

【0074】

試験のさらなる目的は、7日の処置の間、胃腸通過プロフィールおよび結腸通過プロフィールを比較することであった。より低い用量の試験（プラシーボに対して、0.15 mg/kg、および0.5 mg/kg）は、パートAとして別々に遂行され、そしてより高い用量の試験（プラシーボに対して、1.5 mg/kg）は、パートBとして別々に遂行された（図1～5参照）。

以下の結果が得られた：

- a) 飽満テスト（図1および2参照）

10

20

30

40

50

- ・ 0.15 mg / kg のアシマドリンは、最大摂取容積をプラシーボに対してわずかに増加させる；
- ・ 0.5 mg / kg のアシマドリンは、最大摂取容積をプラシーボに対して顕著に増加させる；
- ・ 用量反応効果は、用量範囲の下端で確立された (0.15 mg / kg) ；
- ・ より高濃度で天井効果が確立された (1.5 mg / kg) ；
- ・ より高い摂取容積は、0.5 mg / kg の範囲の用量では症状の増加に関連しなかった；
- ・ 1.5 mg / kg の用量で、症状は、増大する摂取容積と共に増加した

【0075】

10

b) パロスタットテスト (図3 ~ 5 参照)

- ・ 空腹時の容積は、プラシーボに対し 0.5 mg / kg の用量で著しく高い；
- ・ 0.5 mg / kg の用量で、膨張の知覚は、低圧力 (8 mmHg) で著しく減少する；この効果は、増加する圧力により減少する；
- ・ 疼痛の知覚における顕著な減少は観察されなかった；
- ・ プラシーボに対し、より高い用量 (1.5 mg / kg) で、疼痛および感覚に対する顕著に高いスコアが観察された。

【0076】

結果は、アシマドリンが用量依存的な食欲の抑制に好適であることをはっきりと示す。より低い用量では、食物の増加した摂取を促進し、および食後の負の症状に影響を与えず、すなわち膨満感、充満感、吐き気、および/または疼痛を増大させることなく、摂取食物の容積を増大させる。

20

【0077】

挿管された結腸手順 (パロスタットテスト)腸の前処置

すべての被験者は、結腸洗浄溶液 (2 ~ 5 L のポリエチレングリコール 3350、および電解質溶液、NuLytely (登録商標)、Abbott Laboratories、Chicago, IL) で一晩腸の前処置をし、12時間絶食した後、3回目の訪問で Charlton 7 の General Clinical Research Center に行った。

【0078】

30

チューブの留置

柔軟性のある結腸鏡検査が遂行され、結腸の左側を評価し、およびテフロン (登録商標) ガイドワイヤを透視下で近位結腸に留置する。内視鏡を引き出す。

パロスタットカテーテルを、ガイドワイヤに沿って結腸内に挿入し、パロスタットバルーンを S 字結腸上部または下行結腸に置く。カテーテルは、堅いピストンを有する電気パロスタット (Mayo rigid barostat, Mayo Foundation Engineering Department, Rochester, MN) に連結した最大容積が 600 cc である、無限に追従する (infinitely compliant) 10 cm 長のバルーン (Hefty Baggies, Mobil Chemical Co., Pittsford, NY) を用いて、パロスタット機械につなげられる。マンメーター部分は、6個の水で灌流された (waterperfused) (0.4 ml / 分) 空気油圧 (pneumohydraulic) センサー、下行結腸に 3個 (センサーナンバー 1 ~ 3)、および S 字結腸に 3個 (センサーナンバー 4 ~ 6) を含む。第1センサーおよび第2センサーはそれぞれバルーンの 5 cm 経口側および、後方にある一方、マンメーターセンサーは 5 cm 離れている。バルーン容積に対する腹部内臓の効果を減少させるために、試験の全期間中、試験は半うつぶせの状態の被験者に行われる。

40

【0079】

結腸コンプライアンスおよび感覚

以前の試験は、20 mmHg への最初の "コンディショニング" 膨張が、その後のコンプライアンスおよび知覚の評価をより再現性のあるものにすることを示す [15.47.48]。コンディショニング膨張の後、結腸コンプライアンスおよび感覚しきい値が、0

50

から 44 mmHg まで 30 秒間の間隔のステップで、4 mmHg の増加を伴うランブインフレーション (ramp inflation) により測定される；最初の感覚および疼痛の感覚に対するしきい値は、従って、リミットの上昇 (ascending) 方法を用いて決定される。

結腸感覚の評価の直前に、アンカーポイント (anchor point) である“疲れ - 精力的”、“穏やか - 緊張”、および“心配 - リラックス”、および“活動的 - 無気力”を用いて、4 種の 100 mm 視覚的アナログ尺度 (VAS) スケールを、被験者が経験した覚醒、不安またはストレスのレベルを決定するために用いられる。これは、すでに内臓感覚スコアの評価における顕著な共変量であることが示されている。その後、動作圧力を越える 8、16、24、および 32 mmHg でのランダムな順序の相膨張が、ガスまたは疼痛の感覚を測定するために適用される。

10

知覚の評価のために、参加者は、標準時間である、膨張が開始した後の 20 秒での、腹部の疼痛およびガスの感覚に対する、2 つの分離された VAS に印を付けるように要求される。VAS は、“知覚できない”および“我慢できない”の記載により両端を固定されている。感覚の評価の間、被験者と調査員との間の言葉のやりとりは、最小限にする。

【0080】

結腸感覚の繰り返し測定

結腸感覚は、結腸コンプライアンスの測定中の、薬物投与前、および 1 時間後に評価される。これは、リミットの上昇方法を用いる連続圧力増加中の、最初の知覚および疼痛知覚についてのしきい値圧力を見出すことに相当する。このやり方は、ランダム階段法 (random staircase method) 方法を伴うトラッキング、または伴わないトラッキングと同じ

20

【0081】

標準的な食事に対する結腸反応

参加者は 15 分間休むことが許される。その後、空腹結腸緊張および相活性が 30 分記録される。結腸緊張は、バルーン内に一定作業圧力が存在するバルーン容積の変化を記録することにより、評価される。バッグの展開を確保するために、パロスタットバッグを 75 ml の容積まで一時的に膨張させた後に、これを収縮させ、そして圧力を 1 mmHg ずつ増加して膨張させる。作業圧力は、呼吸運動がパロスタットトレイシング (tracing) からはっきりと記録される最小膨張圧力 2 mmHg 上と定義され、または呼吸変動が明らかでない場合、それはバッグの容積が 25 ml の時の圧力である。

30

空腹結腸緊張の評価の後に、1,000 kcal (35% 炭水化物、53% 脂肪、および 12% タンパク質) を含有するチョコレートミルクシェイクを飲んだ後の結腸緊張を 90 分測定する。この標準的な液状の高脂肪食は、摂食 (feeding) に対する結腸反応を誘発するために投与される。

記録が終了すると、アセンブリはチューブを穏やかにけん引することで除去される。

【0082】

データ分析に供する測定

- ・ 結腸コンプライアンスは、投薬前および投薬中の 30 秒ごとの、4 mmHg の圧力の増加を用いるランブインフレーションにより測定される。
- ・ 投薬前および投薬中の最初の感覚および疼痛の感覚に対するしきい値
- ・ 投薬前および投薬中の 4 種の相膨張レベルにわたる、疼痛およびガスおよび総計症状スコア
- ・ 投薬中のみの空腹結腸緊張 (ml)
- ・ 投薬中のみの結腸緊張における食後の変化

40

【0083】

シンチグラフィック通過テスト [42 ~ 45]

手順

被験者は、5 回目の訪問で絶食した状態で Gastroenterology Research Unit に午前 7 時に到着する。前日に行われた妊娠テストの結果を再検討し、¹¹¹InCl₃ カプセルだけでなく試験薬をも投与する。典型的には 1 時間後に、朝食の ^{99m}Tc テスト食が投

50

与され、ガンマカメラ画像が、テスト食摂取後の数時間（以下参照）得られる。被験者は午後の終わりに試験センターを去る。彼/彼女は、次の2日間、6回目の訪問、7回目の訪問で更なる画像のために戻るように要求されている。

【0084】

胃内容排出通過

被験者は、一晚の絶食の後、5回目の訪問で試験される。1 (1.0) mCi ^{99m}Tc 硫黄コロイドを2つの生卵に、かき混ぜながら料理工程で加える。8オンスのコップ1杯のミルクと共に、卵はバター付きパンの一切れの上に置かれて出される（総カロリー：296 kcal、タンパク質32%、脂肪35%、炭水化物33%）。前部および後部のガンマカメラ画像が、5回目の訪問の食事摂取の、0、1、2、3、4、および6時間後にとられる。

10

胃内容排出のための画像スケジュール

【表1】

| 間隔 (時間) | ^{99m}Tc 食事 | 画像 | | | | | |
|---------|----------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 |
| 時刻 | 8:00 | 8:00 | 9:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 14:00 |

【0085】

結腸通過テスト

$^{111}\text{InCl}_3$ (0.10 mCi) は、5 mg の活性炭のスラリーと混合される。スラリーは、ホットプレート上90 で、乾燥するまで蒸発させ、乾燥炭は、サイズ1のゼラチンカプセル (Eli Lilly, Indianapolis, IN) 中に入れ、メタクリレート (Eudragit S100) で、以前の試験のように被覆される [43, 45, 46]。カプセルの位置を位置づけるために用いられるマーカーは、被験者の上前腸骨棘上に置かれる。カプセルは、3オンスのコップ1杯の水で投与される。カプセルが胃の中から排出されるのを画像で一旦確認すると（腸骨棘マーカーに対するカプセルの位置により確認される）、放射性標識された卵の食事が投与される。これは典型的には、1時間以内で起こる。まれにカプセルが空にならないことがある。このような状況では、試験薬の投与のタイミング、および試験薬の胃通過および小腸通過に与える影響を正確に評価する必要性から、食事はとにかく1時間後に投与される。前部および後部のガンマカメラ画像は、5回目、6回目および7回目の訪問で、 $^{111}\text{InCl}_3$ カプセルの摂取の、4、6、8、24、32および48時間後にとられる。

20

30

標準的な食事 (550 kcal, チキン、ポテトおよびプディング) は、放射性標識された食事摂取の4時間後に与えられる。他の全ての食事は無制限に摂取される。

結腸通過のための画像スケジュール

【表2】

| 間隔 (時間) | $^{111}\text{InCl}_3$ | 画像 | | | | | |
|---------|-----------------------|-------|-------|-------|------|-------|------|
| | | 4 | 6 | 8 | 24 | 32 | 48 |
| 時刻 | 7:00 | 11:00 | 13:00 | 15:00 | 7:00 | 15:00 | 7:00 |

40

【0086】

データ分析

データは、以前の試験に記載したように分析される [15, 16, 43, 45]。

対象となる胃の前部および後部領域のカウントの幾何平均は、2時間および3時間で空になる ^{99m}Tc の比を概算するために用いられる（胃内容排出）。6時間で結腸に至る ^{99m}Tc の比は、口盲腸 (orocaecal) 通過（小腸通過に対する代替）の測定としても概算される。

4時間、24時間、32時間および48時間での幾何中心は、上行結腸、横行結腸、下

50

行結腸および直腸S状結腸、ならびに排泄物におけるカウントの幾何平均（それぞれ1～5の係数により加重される）を用いて概算される。対象となる1次変数は、32時間での幾何中心である。

【0087】

幾何中心は、異なる結腸領域 [上行 (AC)、横行 (TC)、下行 (DC)、直腸 S 状 (RS)] および排泄物のカウントの加重平均である。常に、各々の結腸領域における結腸カウントの比は、以下の加重係数で乗算をする：

$$(\%AC \times 1 + \%TC \times 2 + \%DC \times 3 + \%RS \times 4 + \% \text{排泄物I} \times 5) / 100 = \text{幾何中心}$$

従って、高い幾何中心は、より速い結腸通過を意味する；例えば、1の幾何中心は、全てのアイソトープが上行結腸に存在することを意味し、および5の幾何中心は、全てのアイソトープが排泄物中に存在することを意味する。 10

【0088】

統計的方法論および分析

主要および副次目標変数

主要感覚エンドポイントは、8、16、24および32 mmHgの個々のバロスタット圧力下での疼痛、ガス感覚または総計感覚VASの実効値である。

主要運動エンドポイントは、2時間での胃内容排出、6時間での結腸充填、24時間での通過の結腸幾何中心、および標準的な食事摂取に対する結腸緊張反応である。

飽満テストにおける主要エンドポイントは、完全な飽満後30分の総計飽満スコアの基準に対する差である。 20

【0089】

副次エンドポイント：

- ・結腸コンプライアンス
- ・膨張に反応したガスおよび疼痛の結腸感覚に対するしきい値
- ・膨張に反応したガスおよび疼痛の結腸感覚に対するしきい値の基準との差
- ・8、16、24および32 mmHgの個々のバロスタット圧力のすべてにわたる平均としての疼痛、ガス感覚または総計感覚VASの値
- ・空腹結腸緊張
- ・標準的な食事摂取に対する結腸緊張反応
- ・4時間および48時間でのGCにより要約された結腸通過； 30
- ・4時間で胃から排出される%；
- ・完全な飽満で摂取された栄養飲料容積の基準との差
- ・完全な飽満後30分の個々の症状スコア（膨満感、充満感、吐き気、疼痛）における基準との差

全ての有効なエンドポイントは、記録された未加工データから、Mayo Clinic studyの統計学者によりコンピュータで計算される。

【0090】

薬物動態学的評価：

アシマドリンの濃度 - 時間データから決定された薬物動態学的パラメーターは、 C_{max} 、 C_{pre} 、 t_{max} および AUC_{0-t} である。 40

記述統計は、これらのパラメーターについて、Merck KGaAの臨床薬理学部門でおこなわれる。

【0091】

評価の定義

安全性

安全性の母集団は、積極的治療の少なくとも1つの用量を摂取した、全てのランダム化された被験者を含む。

包括解析

包括解析の母集団は、積極的治療の少なくとも1つの投与量を摂取し、およびフォローアップデータを1種または2種以上の有効な目標変数のために提供する全てのランダム化 50

された被験者を含む。

【0092】

パープロトコル

パープロトコル母集団は、プロトコルに従って処置され、以下の基準を満たす全ての被験者を含む：

- ・全ての包含/除外基準が満たされていること(ただし、いくつかの基準が撤回された場合を除く)
- ・処置の効果に影響を与えそうな要因に関して、関連するプロトコル違反の欠如
- ・十分な試験投薬コンプライアンス
- ・全ての訪問での大部分(>90%)の主要目標変数の測定

10

【0093】

統計分析の説明

この試験の主要目的は、3種の処置群(プラシーボ、0.15mgおよび0.5mg)の間で、反応(結腸感覚、胃内容排出(GE)、および結腸通過)を比較することである。全ての反応データがMayo Clinicの生物統計部門で構築されているSAS(登録商標)データベースで編集および記録されるまで、処置の割り当ては、1次調査員には分からないままである。

【0094】

処置効果の1次分析は、包括解析原理に基づく全てのランダム化された被験者を含む。データ欠損を伴うランダム化された被験者には、これらの分析に対する適切な‘処置失敗’値が割り当てられる。反応データ(処置群ごとの)の追加の分析および要約は、完全なデータおよび十分な試験薬コンプライアンス(パープロトコル)を伴うそれらの被験者に焦点を合わせる。基準での被験者特性(例えば、年齢、性別、体格指数(BMI)、飽満テスト)の記述的要約は、処置群ごとにランダム化された全体的な被験者について蓄積される。

20

【0095】

結腸感覚(ガス、疼痛、および総計[ガスおよび疼痛の平均]スコア)の評価は、共分散の反復測定分析に基づいている。複合対称構造が保証されていない場合、4個の反復値(8、16、24、および32mmHgでのスコア)に対する無構造の分散共分散行列が用いられる。この分析は、ガス、疼痛、および総計スコアで別々になされる；反応エンドポイント(異なるスコア)の複合的なタイプのためのアルファレベル(0.05)における調整はなされない。この分析の可能な共変量は、年齢、性別、体格指数、プレドラッグ(predrug)感覚スコア、対応する膨張容積、ならびに評価の日に記録される不安および緊張のレベルを含む。

30

【0096】

主要運動エンドポイント(2時間での胃内残存パーセント、6時間での結腸充填(CF)パーセント、および24時間での結腸幾何中心)および最大飽満容積(5日で)の分析は、一元配置分散分析または共分散分析方法に基づいている。比(2時間でのGEおよび6時間でのCF)は、処置群間の変動を安定化するために、分析の前に、変形(例えば、 \sin^{-1})を必要とするかも知れない。飽満容積の分析は、BMIに加えて、共変量としての基準値を組み入れる；または代替的に、相対的变化($\log[5日の容積/基準容積]$)が共変量としてBMIと共に分析される。

40

【0097】

副次反応変数(結腸コンプライアンス、空腹結腸緊張[すなわち、容積]、標準的な食事の摂取に反応する結腸容積の相対的变化、ガスおよび疼痛の結腸感覚に対するしきい値の相対的变化、4時間でのGE、ならびに4時間および48時間でのGC値)の分析も、一元配置分散分析または共分散法に基づいており、必要に応じて適切な変形を用いる。

【0098】

1次分析および2次分析の双方で、3つの群の間での単純なノンパラメトリック比較(クラスカル・ワリス検定)も、上記した分析を補完するために検討される。分散の実質的

50

な不均一性が示されない限り、処置群間での平均反応値の差は、分散または共分散結果の分析から変動の（プールされた）概算を用いて、95%信頼区間を経て概算される。全ての統計テストは、0.05の両側アルファレベルを使用する。如何なるエンドポイントに対しても処置群間の多重（二つ一組の）比較が、0.017のアルファレベルでなされても（すなわち3種の二つ一組の比較に対するボンフェローニ調整）、複合（タイプ）エンドポイントに対するアルファレベルに調整はなされない。加えて、グループの平均値における差に対する95%信頼区間も、コンピューターで計算され、未調整の二つ一組の比較を提供するために報告される。

【0099】

有効な分析は、Mayo Clinic Rochesterの生物統計学部門の試験統計学者 Alan Zinsmeisterの責任である。 10

有害事象の発生率、タイプ、および重篤度、関連する臨床検査値、および他の安全性に関するデータの要約は、Merck KGaA, Darmstadt, Department Corporate Biometricsにより蓄積される。

【0100】

サンプルサイズ

提案されたサンプルサイズ（処置群ごとに $N = 20$ ）は、以下に示す、単純な2標本t-検定に基づく2群間のエフェクトサイズを検知するために、検出力80%（90%）を提供する。分散（または共分散）の分析は、それらのパターンに依存して、多少小さい（全体的な）差に対する同様なパワーを提供する。 20

【表3】

| 反応 | CV* (%) | 検知できるエフェクトサイズ(%)*: | |
|-----------|---------|--------------------|----------|
| | | 検出力 80 % | 検出力 90 % |
| 2 時間での GE | 43 % | 38 % | 44 % |
| 24時間での GE | 38 % | 34 % | 39 % |
| 6 時間での CF | 51 % | 45 % | 52 % |
| 飽満テスト | 25 % | 22 % | 26 % |
| 空腹結腸緊張 | 41 % | 36 % | 42 % |
| 結腸の食事反応 | 43 % | 38 % | 44 % |
| 4 時間での GC | 65 % | 58 % | 67 % |

30

【0101】

個々のバロスタット圧力および全体的なガス、疼痛、および総計スコアに対する、以前の試験の結果からのエフェクトサイズの概算は、 $N = 20$ 対 $N = 20$ 、および $N = 20$ 対 $N = 40$ （例えば、プラシーボ対薬全体）に対する検出力80%および90%に対応する以下の表において示される：

【表 4】

| 反応 | CV (%) ² | 検知できるエフェクトサイズ (%) ¹ : | | | |
|------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|----------|---------------------|
| | | 検出力 80 % | | 検出力 90 % | |
| | | N = 20 | N = 40 ³ | N = 20 | N = 40 ³ |
| ガス 8 mmHg | 103 % | 91 % | 79 % | 106 % | 91 % |
| ガス 16 mmHg | 80 % | 71 % | 61 % | 82 % | 71 % |
| ガス 24 mmHg | 80 % | 71 % | 61 % | 82 % | 71 % |
| ガス 32 mmHg | 75 % | 66 % | 58 % | 77 % | 67 % |
| 疼痛 8 mmHg | 92 % | 82 % | 71 % | 94 % | 82 % |
| 疼痛 16 mmHg | 90 % | 80 % | 69 % | 92 % | 80 % |
| 疼痛 24 mmHg | 78 % | 69 % | 60 % | 80 % | 69 % |
| 全体的なガススコア ⁴ | 73 % | 65 % | 56 % | 75 % | 65 % |
| 全体的な疼痛スコア ⁴ | 71 % | 63 % | 54 % | 73 % | 63 % |
| 全体の総計スコア ⁴ | 61 % | 54 % | 47 % | 63 % | 54 % |

10

20

¹ 全体平均のパーセンテージとしての群間の差

² 変動の係数

³ N = 20 (プラシーボ) 対 N = 40 (薬全体) の分析

⁴ 8、16、24および32 mmHg にわたる平均値

30

この試験におけるばらつきを減少させるため、処置群は、試験に加わる前に、年齢 (50 ~ 60 歳の間の年齢)、および性別で均衡を保っている。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 0 2 】

【 図 1 】 膨満テストの結果を示した図である。

【 図 2 】 V A Sスコアの結果を示した図である。

【 図 3 】 0 圧力での結腸の空腹容積を示した図である。

【 図 4 】 膨張に対する感覚値 (V A Sスコア) を示した図である。

【 図 5 】 膨張に対する疼痛値 (V A Sスコア) を示した図である。

40

【 図 1 】

摂取最大容積 / ml (高い方がより良い)

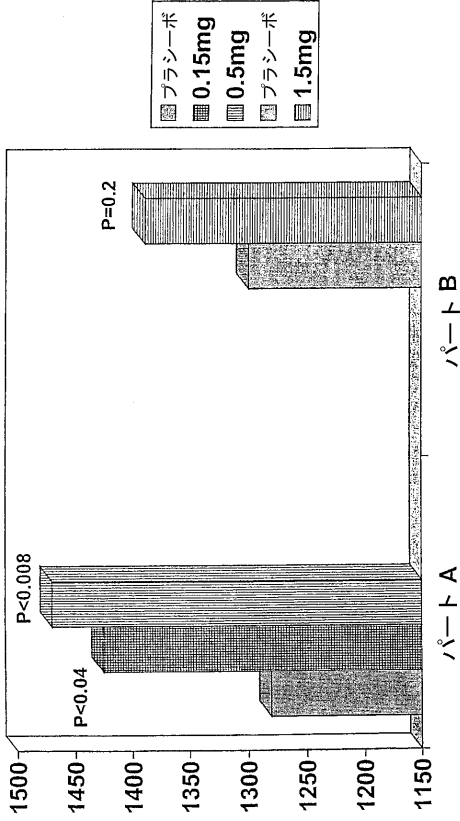


図 1

【 図 2 】

VAS 値 (低い方がより良い)

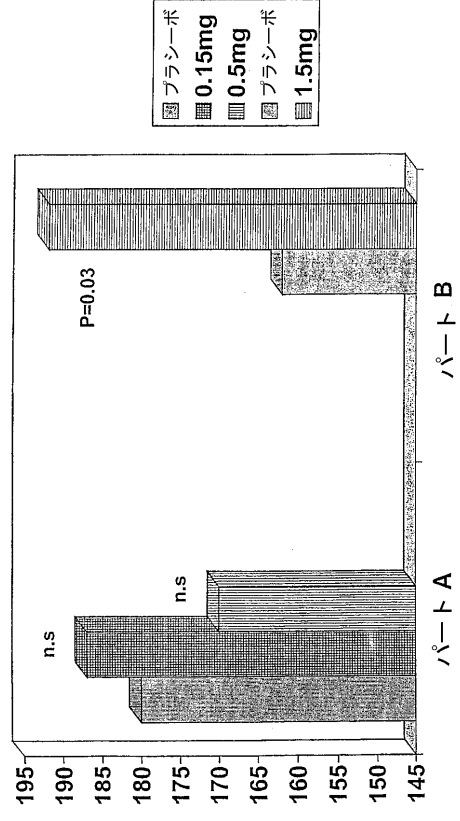


図 2

【 図 3 】

0圧力での結腸容積 / ml (高いものは弛緩していることを示す)

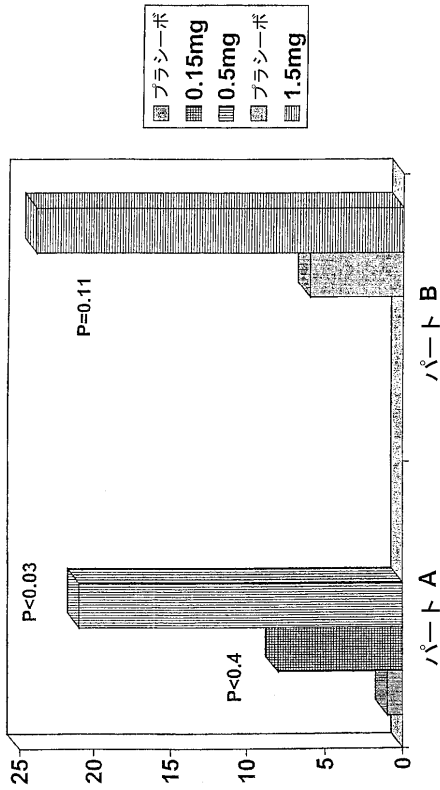


図 3

【 図 4 】

VAS/mm (低い方がより良い)

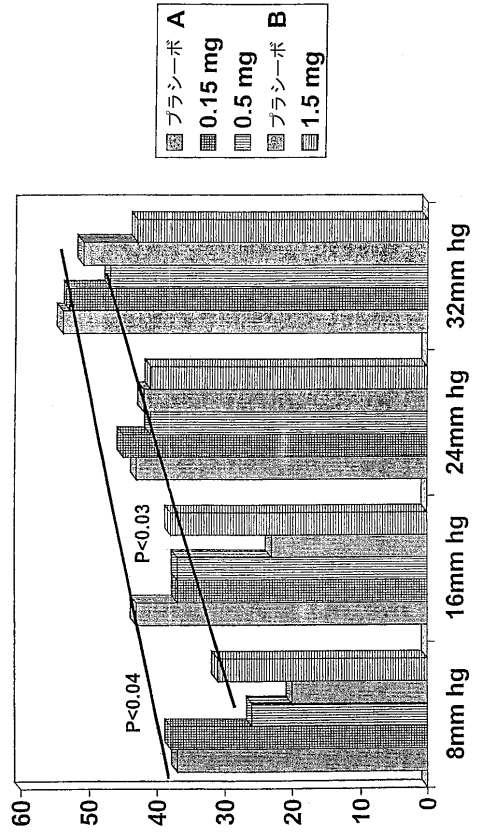
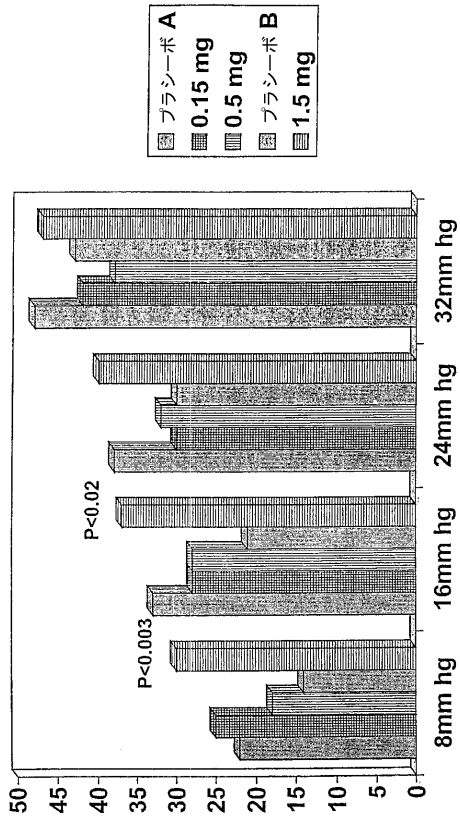


図 4

【 図 5 】

図 5

VAS/mm: (低い方がより良い)



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04428

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/445 A61K31/40 A61K31/485 A61K31/135 A61P3/04 | | |
|---|---|---|
| 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 7 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 02 13801 A (CPD LLC) 21 February 2002 (2002-02-21) | 1-3, 5, 18 |
| Y | claims 1, 5, 15 | 1-7, 18, 19 |
| X | US 4 889 860 A (RZESZOTARSKI WACLAW J ET AL) 26 December 1989 (1989-12-26) | 1-3, 6, 18 |
| Y | claims 1, 11, 21 column 1, line 14 - line 15 | 1-7, 18, 19 |
| X | WO 01 98267 A (FENWICK ASHLEY EDWARD ; GETHIN DAVID MORRIS (GB); GIBSON STEPHEN PA) 27 December 2001 (2001-12-27) | 1, 2, 6, 18-21 |
| Y | page 1, line 3 - line 8 | 1-7, 20, 21 |
| | --- -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents: | | |
| *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 23 October 2003 | | Date of mailing of the international search report 31/10/2003 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Beranová, P |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 03/04428

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| E | WO 03 048113 A (SENANAYAKE CHRIS HUGH ;CURRIE MARK (US); GROVER PAUL T (US); FANG) 12 June 2003 (2003-06-12) * page 2, paragraph '0006! * * page 8, paragraph '0023! * | 1,2,6, 18-21 |
| E | US 6 569 449 B1 (SWAAN PETER W ET AL) 27 May 2003 (2003-05-27) claim 1 column 1, line 10 | 1-6, 18-21 |
| X | MORLEY J E ET AL: "EFFECT OF BUTORPHANOL TARTRATE ON FOOD AND WATER CONSUMPTION IN HUMANS" AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION, vol. 42, no. 6, 1985, pages 1175-1178, XP008022098 ISSN: 0002-9165 | 1,2,6,20 |
| Y | * page 1177, left-hand column, last paragraph to right-hand column, 1st paragraph * | 1-6,20, 21 |
| X | MENDELSON SCOTT D: "Treatment of anorexia nervosa with tramadol." AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY, vol. 158, no. 6, June 2001 (2001-06), pages 963-964, XP008022097 ISSN: 0002-953X page 963, right-hand column, paragraph 1 page 964, left-hand column, paragraph 1 | 1-3,6,20 |
| A | JOHNSON R D: "OPIOID INVOLVEMENT IN FEEDING BEHAVIOUR AND THE PATHOGENESIS OF CERTAIN EATING DISORDERS" MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 45, no. 5, November 1995 (1995-11), pages 491-497, XP008016540 ISSN: 0306-9877 * entire document * | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/04428

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 03 04428

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1 - 4, 6 - 9, 11, 12, 14 - 21 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "selective opiate receptor modulator", "receptor agonist", "appetite depressant" and "sympathomimeticum". The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the the following compounds: Alvimopan, Loperamide, Asimadoline, Fedotozine, Pentazocine, U62066E, ICI204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116, ADL 1-0398, Phenylpropanolamin, Cathin, Sibutramin, Amfepramon, Ephedrin and Norpseudoephedrin.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04428

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | |
|--|------------------|-------------------------|------------------|------------|
| WO 0213801 | A | 21-02-2002 | US 6262062 B1 | 17-07-2001 |
| | | | AU 7695201 A | 25-02-2002 |
| | | | WO 0213801 A2 | 21-02-2002 |
| | | | US 2003036546 A1 | 20-02-2003 |
| | | | US 2003149076 A1 | 07-08-2003 |
| | | | US 2002045636 A1 | 18-04-2002 |
| US 4889860 | A | 26-12-1989 | US 4760069 A | 26-07-1988 |
| | | | AU 6223986 A | 07-04-1987 |
| | | | EP 0238507 A1 | 30-09-1987 |
| | | | JP 63501500 T | 09-06-1988 |
| | | | WO 8701703 A1 | 26-03-1987 |
| WO 0198267 | A | 27-12-2001 | AU 6259101 A | 02-01-2002 |
| | | | BG 107329 A | 31-07-2003 |
| | | | BR 0111867 A | 01-07-2003 |
| | | | CA 2412188 A1 | 27-12-2001 |
| | | | EP 1292574 A1 | 19-03-2003 |
| | | | HU 0301228 A2 | 28-08-2003 |
| | | | WO 0198267 A1 | 27-12-2001 |
| | | | NO 20026168 A | 18-02-2003 |
| | | | US 2002025948 A1 | 28-02-2002 |
| | | | WO 03048113 | A |
| US 6569449 | B1 | 27-05-2003 | NONE | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|---------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 K 31/451 | A 6 1 K 31/451 | |
| A 6 1 P 1/00 | A 6 1 P 1/00 | |
| A 6 1 P 3/04 | A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P 25/00 | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 35/00 | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |

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

(72) 発明者 ヴェーバー, フランク
ドイツ連邦共和国 6 3 1 2 8 ディーツェンバッハ/ヘクセンベルク、アルスフェルデル シュ
トラーセ 2

(72) 発明者 ヤコブ, ユッタ
ドイツ連邦共和国 5 6 3 2 3 ヴァルデッシュ、ビルケンヴェーク 1 5

(72) 発明者 バーバー, アンドリュウ
ドイツ連邦共和国 6 4 3 3 1 ヴァイテルシュタット、アム ピルガーグラベン 7

(72) 発明者 ゴツチュリッヒ, ルドルフ
ドイツ連邦共和国 6 4 3 5 4 ラインハイム、ブッシュェンヴェーク 1

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA17 NA05 NA14 ZA012 ZA662 ZA702 ZB262 ZC022
4C086 AA01 AA02 BA02 BC07 BC21 BC27 MA01 MA02 MA04 NA05
NA14 ZA01 ZA66 ZA70 ZB26 ZC02
4C206 AA01 AA02 FA08 FA10 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01
ZA66 ZA70 ZB26 ZC02