

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7291079号

(P7291079)

(45)発行日 令和5年6月14日(2023.6.14)

(24)登録日 令和5年6月6日(2023.6.6)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/194 (2006.01)	A 6 1 K	31/194
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22

請求項の数 35 (全28頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-537043(P2019-537043)
(86)(22)出願日	平成29年9月21日(2017.9.21)
(65)公表番号	特表2019-529559(P2019-529559 A)
(43)公表日	令和1年10月17日(2019.10.17)
(86)国際出願番号	PCT/US2017/052718
(87)国際公開番号	WO2018/057737
(87)国際公開日	平成30年3月29日(2018.3.29)
審査請求日	令和2年9月18日(2020.9.18)
(31)優先権主張番号	62/398,319
(32)優先日	平成28年9月22日(2016.9.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者	519098752 キャッシュ, アラン ビー. アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, パレー センター ドライブ 3 8 3 0, スイート 7 0 5 - 5 6 1, シーノオー テラ バイオロ ジカル エルエルシー
(74)代理人	110002077 園田・小林弁理士法人
(72)発明者	キャッシュ, アラン ビー. アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, パレー センター ドライブ 3 8 3 0, スイート 7 0 5 - 5 6 1, シーノオー テラ バイオロ ジカル エルエルシー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P M S の症状を軽減する方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

個体における月経前症候群 ( P M S ) の 1 つ又は複数の症状を治療するための医薬であって、オキサロアセテート、オキサロ酢酸又はオキサロアセテート塩の有効量を含み、ここで、P M S の 1 つ又は複数の症状が、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、不眠症、気分変動又はけいれんのうちの 1 つ又は複数を含む、医薬。

## 【請求項 2】

個体における月経前不快気分障害 ( P M D D ) を治療するための医薬であって、オキサロアセテート、オキサロ酢酸又はオキサロアセテート塩を含む組成物の有効量を含む、医薬。

10

## 【請求項 3】

請求項 2 に記載の医薬であって、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、不眠症、気分変動及びけいれんからなる群から選択される P M D D の 1 つ又は複数の症状を軽減する、医薬。

## 【請求項 4】

a ) 前記オキサロアセテート又はオキサロ酢酸が無水エノール - オキサロアセテートである、かつ / 又は

b ) 医薬が、薬学的送達剤をさらに含む、かつ / 又は

c ) 薬学的送達剤が、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する、かつ / 又は

20

d) 医薬が、pH調整剤をさらに含む、  
請求項1から3のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項5】

医薬が、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される薬学的送達剤をさらに含む、請求項1から4のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項6】

pH調整剤をさらに含み、前記pH調整剤が炭酸カルシウムである、請求項4又は5に記載の医薬。

【請求項7】

a) 医薬が100又は200、300又は400mgのオキサロアセテートを含む、かつ／又は  
b) 医薬が1日、2日、3日、4日又は5日の期間にわたって投与される、かつ／又は  
c) 医薬が月経の1日前、2日前、3日前、4日前又は5日前に個体に投与される、かつ／又は  
d) 医薬の投与がPMSの1つ又は複数の症状の検出時に開始される、かつ／又は  
e) 医薬が鎮痛剤と組み合わせて投与される、かつ／又は  
f) 医薬が抗鼓腸剤と組み合わせて投与される、

請求項1から6のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項8】

医薬が鎮痛剤と組み合わせて投与され、鎮痛剤が、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである、請求項1から7のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項9】

医薬が500mgのアセトアミノフェン、400mgのイブプロフェン、又は220mgのナプロキセンと組み合わせて投与される、請求項1から8のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項10】

医薬が抗鼓腸剤と組み合わせて投与され、抗鼓腸剤がマレイン酸ピリラミン又はパマプロムである、請求項1から7のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項11】

医薬が15mgのマレイン酸ピリラミン又は25mgのパマプロムと組み合わせて投与される、請求項1から10のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項12】

個体における月経前症候群(PMS)又は月経前不快気分障害(PMDD)の1つ又は複数の症状を治療することにおける使用のための組成物であって、オキサロアセテート、オキサロ酢酸又はオキサロアセテート塩、及び抗鼓腸剤又は鎮痛剤を含む、組成物。

【請求項13】

抗鼓腸剤がマレイン酸ピリラミン若しくはパマプロムである、又は、鎮痛剤がアセトアミノフェン、イブプロフェン若しくはナプロキセンである、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

15mgのマレイン酸ピリラミン、25mgのパマプロム、500mgのアセトアミノフェン、400mgのイブプロフェン、又は220mgのナプロキセンを含む、請求項12又は13に記載の組成物。

【請求項15】

a) 前記オキサロアセテートが無水エノール-オキサロ酢酸である、かつ／又は  
b) 組成物が、薬学的送達剤をさらに含む、かつ／又は  
c) 薬学的送達剤が、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する、かつ／又は  
d) 組成物が、pH調整剤をさらに含む、  
請求項12に記載の組成物。

【請求項16】

10

20

30

40

50

カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される薬学的送達剤をさらに含む、請求項 12 から 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

pH調整剤をさらに含み、前記 pH調整剤が炭酸カルシウムである、請求項 15 又は 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

組成物が 10 mg のオキサロアセテートから 1000 mg のオキサロアセテートを含む、請求項 12 から 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

PMS の治療において使用するための医薬であって、10 mg から 1000 mg のオキサロアセテートを含むオキサロアセテートの単位用量、及び鎮痛剤又は抗鼓腸剤の単位用量を含む、医薬。

【請求項 20】

鎮痛剤が、アセトアミノフェン、イブプロフェン若しくはナプロキセンである、又は抗鼓腸剤が、マレイン酸ピリラミン若しくはパマプロムである、請求項 19 に記載の医薬。

【請求項 21】

鎮痛剤又は抗鼓腸剤の単位用量が、500 mg のアセトアミノフェン、400 mg のイブプロフェン、220 mg のナプロキセン、15 mg のマレイン酸ピリラミン、又は 25 mg のパマプロムを含む、請求項 19 又は 20 に記載の医薬。

【請求項 22】

オキサロアセテートの単位用量が 200 mg のオキサロアセテートを含む、請求項 19 から 21 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 23】

a) 前記オキサロアセテートが、無水エノール - オキサロアセテートである、  
b) 医薬が、薬学的送達剤をさらに含む、  
c) 医薬が、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する薬学的送達剤をさらに含む、かつ / 又は  
d) 医薬が、pH調整剤をさらに含む、  
請求項 19 から 22 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 24】

医薬が、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される薬学的送達剤をさらに含む、請求項 19 から 23 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 25】

pH調整剤をさらに含み、前記 pH調整剤が炭酸カルシウムである、請求項 23 又は 24 に記載の医薬。

【請求項 26】

PMS が PMDD である、請求項 19 から 25 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 27】

PMS の治療において使用するためのオキサロアセテートの製造品であって、  
a) オキサロアセテートを含む組成物と鎮痛剤を含む組成物、又は  
b) オキサロアセテート及び鎮痛剤を含む組成物、又は  
c) オキサロアセテートを含む組成物と抗鼓腸剤を含む組成物、又は  
d) オキサロアセテート及び抗鼓腸剤を含む組成物、  
を含む、製造品。

【請求項 28】

鎮痛剤が、アセトアミノフェン、イブプロフェン若しくはナプロキセンであり、又は抗鼓腸剤が、マレイン酸ピリラミン若しくはパマプロムである、請求項 27 に記載の製造品。

【請求項 29】

10

20

30

40

50

鎮痛剤が、500mgのアセトアミノフェン、400mgのイブプロフェン、若しくは220mgのナプロキセンである、請求項27又は28に記載の製造品。

【請求項30】

抗鼓腸剤が、15mgのマレイン酸ピリラミン又は25mgのパマプロムである、請求項27から29のいずれか1項に記載の製造品。

【請求項31】

10mgから1000mgのオキサロアセテートを含む、請求項27から30のいずれか1項に記載の製造品。

【請求項32】

a) 前記オキサロアセテートが無水エノール - オキサロアセテートである、かつ / 又は

10

b) 組成物が、薬学的送達剤をさらに含む、かつ / 又は

c) 薬学的送達剤が、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する、かつ / 又は

d) 組成物が、pH調整剤をさらに含む、

請求項27から31のいずれか1項に記載の製造品。

【請求項33】

組成物が、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される薬学的送達剤をさらに含む、請求項27から32のいずれか1項に記載の製造品。

【請求項34】

組成物がpH調整剤をさらに含み、前記pH調整剤が炭酸カルシウムである、請求項32又は33に記載の製造品。

20

【請求項35】

製造品が、水分に対して不浸透性である、かつ / 又は防湿剤をさらに含む、請求項27から34のいずれか1項に記載の製造品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願とのクロスリファレンス

本出願は、2016年9月22日に出願された米国仮特許出願第62/398319号の利益を主張し、その内容は出典明示によりその全体が本明細書に援用される。

30

【0002】

技術分野

本出願は、概して、オキサロアセテート(oxaloacetate)を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、月経前不快気分障害(PMDD)を含む月経前症候群(PMS)の症状を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

月経前症候群(PMS)は、月経周期の黄体期における月経の約7日から14日前に周期的に始まる身体的及び精神的症状の一群である。月経は、年齢が約12歳から13歳(平均)からおよそ50歳までの女性に起こる。月経周期は、多少の変動はあるが、平均約28日である。一般的なPMSの症状は、筋肉痛、鼓腸、けいれん、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、「手に負えない」という感情、不眠症、及び気分の急激な変動(気分変動)が含まれ、自殺念慮も時々報告されている。症状は通常、月経の開始とともに消散する。身体的な不快感、ざ瘡、及び鼓腸のための市販の治療法はあるが、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、「手に負えない」という感情、自殺念慮、不眠症、及び気分の急激な変動(気分変動)に利用できる選択肢は少なくなる。

40

【0004】

月経前不快気分障害(PMDD)は、月経期の女性の3 - 8%が罹患する重症型のPM

50

Sである。PMSとPMDDの両方に関する追加情報は、アメリカ精神医学会によって編集された、精神障害の診断と統計マニュアル、第5版において見つけることができる。PMDDの多くの症状の治療は、セロトニン再取り込み阻害剤(SRI)を介して脳内のセロトニンレベルを調節する抗うつ薬によるところが大きい。これらはセロトニンの細胞外濃度の増加をもたらす。これらのSRIは、性機能障害や自殺行動を含む壊滅的な副作用を引き起こす可能性がある。さらなるSRIの副作用は、不眠症、発疹、頭痛、関節や筋肉の痛み、胃のもたれ、悪心、及び下痢が含まれ、それによってPMDD症状の一部を悪化させる。

#### 【0005】

PMS及びPMDDについていくつかの治療法がある。米国特許第8680084号は、経口避妊薬を用いてPMS及びPMDDを治療する方法を提供している。米国特許第8338396号及び第7858605号もまたこの方法を提供している。

10

#### 【0006】

米国特許第8399432号は、ホスホリパーゼ-Dを使用するPMS及びPMDDのための薬学的/栄養学的組成物を使用する。

#### 【0007】

米国特許第8124598号は、PMSを治療するための7-ケトDHEAの使用を開示している。

#### 【0008】

米国特許第7897147号は、月経前障害の症状を治療するためにボツリヌス毒素を使用している。

20

#### 【0009】

米国特許第6987101号は、PMDDを治療するためにゲスターゲン(ドロスピレノン)を使用している。

#### 【0010】

米国特許第6322823号/6174542号/5612061号/5569459号/5498631号/5654011号/5707630号及び/5760630号はすべて、PMSの治療のためのビタミン、ミネラル、精油、及び栄養補助食品の混合物を含む。

#### 【0011】

米国特許第6057439号は、PMSを治療するためのステロイドの使用を提供する。

30

#### 【0012】

特許第74373426号は、PMSの治療のための、セロトニン及びノルエピネフリンの再取り込みを阻害する方法として酵母エキスを使用している。

#### 【0013】

米国特許第8772301号(Hardyら)は、PMS及びPMDDの治療のための、中枢神経系又は末梢における代謝調節型グルタミン酸受容体5(mGluR5)の活性を調節する化合物を提供している。

#### 【0014】

Gao, et al, "Shu-Yu capsule, a Traditional Chinese Medicine formulation, attenuates premenstrual syndrome depression induced by chronic stress constraint" Molecular Medicine Reports, 10:2942-2948 (2014) は、PMSのラットモデルにおけるグルタミン酸の抑制を軽減するための薬草製剤の有効性を示し、低いグルタミン酸レベルがPMSにおける問題であり得ることを示唆している。

40

#### 【0015】

オキサロアセテートは、ミトコンドリア内のクエン酸回路、糖新生、尿素回路、グリオキシル酸回路、アミノ酸合成、及び脂肪酸合成を含む、体内での多くの反応に関与する、高いバイオアベイラビリティを有する小分子ヒト代謝産物である。

#### 【0016】

オキサロアセテートは、以下の条件について調べられた：

50

- ・ カロリー制限の模倣物として (C a s h、特許第 2 0 0 5 3 1 6 2 9 5 号、オーストラリア)
- 人間の寿命を延ばすため (C a s h、特許第 5 2 6 8 3 6 2 号、日本)
- ・ がんに対して (C a s h、E P O 0 5 8 5 4 7 8 7 . 8 - 1 4 6 4、カナダ、第 2 5 8 9 9 9 5 号)
- ・ パーキンソン病及びアルツハイマー病に対して (C a s h、U S P T O 2 0 0 8 0 2 7 9 7 8 6)
- ・ A M P K を活性化するため (C a s h、U S P T O 2 0 1 3 0 1 4 3 9 3 0)
- ・ 糖尿病に対して (Yoshikawa, "Studies on Anti-diabetic Effect of Sodium Oxaloacetate" Tohoku J. exp. Med, 1968, 96, 127-141)
- ・ 閉鎖性頭部外傷に対して (Zlotnik, A et al, "The Neuroprotective Effects of Oxaloacetate in Closed Head Injury in Rats is Mediated by its Blood Glutamate Scavenging Activity", J Neurosurg Anesthesiol 21, 3 July 2009)
- ・ 農薬に対する防護に対して (Ruban, A et al, "Blood glutamate scavenging as a novel neuroprotective treatment for paraoxon intoxication" Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2014) 34, 221-227)
- ・ てんかん発作に対して Carvalho, et al, "Neuroprotective effect of pyruvate and oxaloacetate during pilocarpine induced status epilepticus in rats" Neurochemistry International 58 (2011 385-390、また、K r i e g l e r , S の米国特許出願第 2 0 0 6 0 2 1 7 3 0 3 号)
- ・ カイニン酸などのいくつかの毒に対する防護に対して (Yamamoto, et al, "Effect of alpha-ketoglutarate and oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by Kainic acid in mice" Toxicology Letters 143 (2003) 115-122)

【 0 0 1 7 】

特許出願及び刊行物を含む、本明細書に引用されたすべての参考文献は、出典明示によりその全体が援用される。

【発明の概要】

【 0 0 1 8 】

いくつかの態様において、本発明は、月経前症候群 ( P M S ) の症状を、オキサロアセテート ( a n o x a l o a c e t a t e )、オキサロアセテート塩 ( a n o x a l o a c e t a t e s a l t )、及び/又はオキサロ酢酸 ( a n o x a l o a c e t i c a c i d ) の群からの 1 つ又は複数のオキサロアセテート化合物 (以下、本明細書中では「オキサロアセテート」) を含む治療薬で治療する方法に関する。いくつかの態様において、本発明は、月経前不快気分障害 ( P M D D ) の症状を、オキサロアセテート、オキサロアセテート塩、及び/又はオキサロ酢酸の群からの 1 つ又は複数のオキサロアセテート化合物 (以下、本明細書中では「オキサロアセテート」) を含む治療薬で治療する方法に関する。これらの症状には、気分変動、怒り、不安、うつ状態、及び疲労が含まれる。

【 0 0 1 9 】

本発明のいくつかの実施態様において、P M S を治療する方法における使用のためのオキサロ酢酸は、無水エノール - オキサロ酢酸などの安定な形態であろう。本発明のいくつかの実施態様において、P M D D を治療する方法における使用のためのオキサロ酢酸は、無水エノール - オキサロ酢酸などの安定な形態であろう。

【 0 0 2 0 】

本発明のいくつかの実施態様において、オキサロアセテート化合物は、許容される薬学的担体をさらに含む。この担体は、ヒプロメロースカプセル又は他の低含水量カプセルなどの封入剤であり得る。あるいは、オキサロアセテートは、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、エリスリトール、植物性ステアリン酸、及びパルミチン酸アスコルビルなどの担体と共に錠剤に圧縮することができる。さらに、前記オキサロアセテートは、水又は他の水性液体が前記オキサロアセテートとは別に保持され、摂取直前にのみ混合される二相

10

20

30

40

50

系を介して送達することができる。なおさらに、前記オキサロアセテートは、低含水量経皮パッチに入れられて経皮送達することができる。またさらに、前記オキサロアセテートは、水及びpH緩衝液と混合され、次いで直ちに吸入システムを通して送達され得る。前記オキサロアセテートはまた、坐剤を介して、又は水性液体及びpH調整剤と混合した時に注射若しくは静脈内注入を介して、身体に送達することができる。

【0021】

本発明の別の実施態様において、前記オキサロアセテートは、PMSに関連するけいれん及び鼓腸のそれぞれの症状に対して、鎮痛剤及び/又は抗鼓腸剤と組み合わせることができる。本発明の別の実施態様において、前記オキサロアセテートは、PMDDに関連するけいれん及び鼓腸のそれぞれの症状に対して、鎮痛剤及び/又は抗鼓腸剤と組み合わせることができる。

10

【0022】

いくつかの実施態様において、オキサロアセテート化合物は、適切な有効期間を保証し、二酸化炭素及びピルビン酸への分解を防ぐために、化合物が大気中の水分を吸収するのを防ぐための水障壁を含む。

【0023】

いくつかの態様において、本発明は、個体における月経前症候群(PMS)の1つ又は複数の症状を治療する方法であって、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、又はオキサロアセテート塩を含む組成物の有効量を、それを必要とする個体に投与することを含む方法を提供し；ここで、PMSの1つ又は複数の症状は、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、不眠症、又はけいれんのうちの1つ又は複数を含む。いくつかの実施態様において、本方法は、個体におけるPMSの2つ以上の症状を治療するためのものであり、ここで、PMSの2つ以上の症状は、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、不眠症、又はけいれんのうちの2つ以上を含む。いくつかの実施態様において、本方法は、個体におけるPMSの3つ以上の症状を治療するためのものであり、ここで、PMSの3つ以上の症状は、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、不眠症、又はけいれんのうちの3つ以上を含む。いくつかの実施態様において、PMSの症状は、ざ瘡、鼓腸、疲労、易刺激性、不安、怒り、うつ状態、不眠症、又はけいれんを含む。いくつかの実施態様において、PMSの1つ又は複数の症状は、気分変動をさらに含む。

20

30

【0024】

上記の態様及び実施態様のうちのいくつかの実施態様において、オキサロアセテート又はオキサロ酢酸は、無水エノール-オキサロアセテートである。いくつかの実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらにpH調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。

40

【0025】

いくつかの態様において、本発明は、個体における月経前不快気分障害(PMD)を治療する方法であって、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、又はオキサロアセテート塩を含む組成物の有効量を、それを必要とする個体に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施態様において、本発明は、個体におけるPMDの1つ又は複数の症状を治療する方法であって、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、又はオキサロアセテート塩を含む組成物の有効量を、それを必要とする個体に投与することを含む方法を提供し；ここで、PMSの1つ又は複数の症状は、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、不眠症、又は

50

けいれんのうちの1つ又は複数を含む。いくつかの実施態様において、本方法は、個体におけるPMSの2つ以上の症状を治療するためのものであり、ここで、PMSの2つ以上の症状は、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、不眠症、又はけいれんのうちの2つ以上を含む。いくつかの実施態様において、本方法は、個体におけるPMSの3つ以上の症状を治療するためのものであり、ここで、PMSの3つ以上の症状は、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、不眠症、又はけいれんのうちの3つ以上を含む。いくつかの実施態様において、PMSの症状は、ざ瘡、鼓腸、疲労、易刺激性、不安、怒り、うつ状態、不眠症、又はけいれんを含む。いくつかの実施態様において、PMSの1つ又は複数の症状は、気分変動をさらに含む。

10

#### 【0026】

上記の態様及び実施態様のうちのいくつかの実施態様において、オキサロアセテート又はオキサロ酢酸は、無水エノール-オキサロアセテートである。いくつかの実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらにpH調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。

20

#### 【0027】

上記の態様及び実施態様のうちのいくつかの実施態様において、組成物は、約100又は約200、約300又は約400mgのオキサロアセテート（例えば、無水オキサロアセテート）を含む。いくつかの実施態様において、1日当たり約200mgのオキサロアセテートが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、約1日、2日、3日、4日又は5日の期間にわたって投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、月経の約1日前、2日前、3日前、4日前又は5日前に個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物の投与は、PMSの1つ又は複数の症状の検出時に開始される。

#### 【0028】

いくつかの実施態様において、組成物は、鎮痛剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、約500mgのアセトアミノフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約400mgのイブプロフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約220mgのナプロキセンナトリウムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、抗鼓腸剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、抗鼓腸剤は、マレイン酸ピリラミン又はパマブロムである。いくつかの実施態様において、約15mgのマレイン酸ピリラミンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約25mgのパマブロムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、鎮痛剤と共に、及び抗鼓腸剤と共に投与される。

30

40

#### 【0029】

いくつかの態様において、本発明は、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、又はオキサロアセテート塩、及び抗鼓腸剤を含む組成物を提供する。いくつかの実施態様において、抗鼓腸剤は、マレイン酸ピリラミン又はパマブロムである。いくつかの実施態様において、組成物は、約15mgのマレイン酸ピリラミンを含む。いくつかの実施態様において、組成物は、約25mgのパマブロムを含む。いくつかの態様において、本発明は、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、又はオキサロアセテート塩、及び鎮痛剤を含む組成物を提供する。いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、組成物は、約500mgのアセトアミノフェンを含む。いくつかの実施態様において、組成物は、約400mgのイブ

50



プロフェンを含む。いくつかの実施態様において、組成物は、約 220 mg のナプロキセンナトリウムを含む。いくつかの実施態様において、組成物は、オキサロアセテート、鎮痛剤、及び抗鼓腸剤を含む。いくつかの実施態様において、オキサロアセテート又はオキサロ酢酸は、無水エノール - オキサロアセテートである。いくつかの実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらに pH 調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH 調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。いくつかの実施態様において、組成物は、約 10 mg のオキサロアセテートから約 1000 mg のオキサロアセテートを含む。いくつかの実施態様において、組成物は、約 100 mg 又は約 200 mg のオキサロアセテートを含む。

10

**【0030】**

いくつかの態様において、本発明は、個体における月経前症候群 (PMS) の 1 つ又は複数の症状を治療する方法であって、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、又はオキサロアセテート塩を含む組成物の有効量を、それを必要とする個体に投与することを含む方法を提供し；ここで、PMS の 1 つ又は複数の症状は、怒り、不安、うつ状態、又は易刺激性のうちの 1 つ又は複数を含む。いくつかの実施態様において、本方法は、個体における月経前症候群 (PMS) の 2 つ以上の症状を治療するためのものであり、ここで、PMS の 2 つ以上の症状は、怒り、不安、うつ状態、又は易刺激性の 1 つ又は複数を含む。いくつかの実施態様において、本方法は、個体における月経前症候群 (PMS) の 3 つ以上の症状を治療するためのものであり、ここで、PMS の 3 つ以上の症状は、怒り、不安、うつ状態、又は易刺激性の 3 つ以上を含む。いくつかの実施態様において、本方法は、怒り、不安、うつ状態、又は易刺激性を治療するためのものである。いくつかの実施態様において、PMS の 1 つ又は複数の症状は、気分変動をさらに含む。いくつかの実施態様において、PMS は PMDD である。いくつかの実施態様において、オキサロアセテート又はオキサロ酢酸は、無水エノール - オキサロアセテートである。いくつかの実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらに pH 調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH 調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。いくつかの実施態様において、オキサロアセテートを含む組成物は、鎮痛剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、約 500 mg のアセトアミノフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約 400 mg のイブプロフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約 220 mg のナプロキセンナトリウムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、オキサロアセテートを含む組成物は、抗鼓腸剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、抗鼓腸剤は、マレイン酸ピリラミン又はパマプロムである。いくつかの実施態様において、約 15 mg のマレイン酸ピリラミンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約 25 mg のパマプロムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、鎮痛剤と共に、及び抗鼓腸剤と共に投与される。

20

30

40

**【0031】**

いくつかの態様において、本発明は、個体における月経前症候群 (PMS) の 1 つ又は複数の症状を治療する方法であって、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、又はオキサロアセテート塩を含む組成物の有効量を、それを必要とする個体に投与することを含む方法を提供し；ここで、PMS の 1 つ又は複数の症状は、疲労又はけいれんである。いくつかの実施態様において、PMS は PMDD である。いくつかの実施態様において、オキサロアセテート又はオキサロ酢酸は、無水エノール - オキサロアセテートである。いくつかの

50

実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらにpH調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。いくつかの実施態様において、オキサロアセートを含む組成物は、鎮痛剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、約500mgのアセトアミノフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約400mgのイブプロフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約220mgのナプロキセンナトリウムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、オキサロアセートを含む組成物は、抗鼓腸剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、抗鼓腸剤は、マレイン酸ピリラミン又はパマプロムである。いくつかの実施態様において、約15mgのマレイン酸ピリラミンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約25mgのパマプロムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、鎮痛剤と共に、及び抗鼓腸剤と共に投与される。

#### 【0032】

いくつかの態様において、本発明は、個体における月経前症候群(PMS)の2つ以上の症状を治療する方法であって、オキサロアセート、オキサロ酢酸、又はオキサロアセート塩を含む組成物の有効量を、それを必要とする個体に投与することを含む方法を提供し；ここで、PMSの1つ又は複数の症状は、怒り、不安、うつ状態、又は易刺激性のうちの1つ又は複数を含み、かつPMSの1つ又は複数の症状は、疲労及びけいれんである。いくつかの実施態様において、PMSはPMDである。いくつかの実施態様において、オキサロアセート又はオキサロ酢酸は、無水エノール-オキサロアセートである。いくつかの実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらにpH調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。いくつかの実施態様において、オキサロアセートを含む組成物は、鎮痛剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、約500mgのアセトアミノフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約400mgのイブプロフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約220mgのナプロキセンナトリウムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、オキサロアセートを含む組成物は、抗鼓腸剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、抗鼓腸剤は、マレイン酸ピリラミン又はパマプロムである。いくつかの実施態様において、約15mgのマレイン酸ピリラミンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約25mgのパマプロムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、鎮痛剤と共に、及び抗鼓腸剤と共に投与される。

#### 【0033】

上記の態様及び実施態様のうちのいくつかの実施態様において、組成物は、約100又は約200、約300又は約400mgのオキサロアセート(例えば、無水オキサロアセート)を含む。いくつかの実施態様において、1日当たり約200mgのオキサロアセートが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、約1日、2日、3日、4日又は5日の期間にわたって投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、月経の約1日前、2日前、3日前、4日前又は5日前に個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物の投与は、PMSの1つ又は複数の症状の検出時に開始され

10

20

30

40

50

る。いくつかの実施態様において、組成物は、鎮痛剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、約500mgのアセトアミノフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約400mgのイブプロフェンが個体に投与される。いくつかの実施態様において、約220mgのナプロキセンナトリウムが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、抗鼓腸剤と組み合わせて投与される。

#### 【0034】

いくつかの態様において、本発明は、PMSを治療するためのオキサロアセテートの単位用量を提供し、該単位用量は約10mgから約1000mgのオキサロアセレート及び鎮痛剤を含む。いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、単位用量は、約500mgのアセトアミノフェンを含む。いくつかの実施態様において、単位用量は、約400mgのイブプロフェンを含む。いくつかの実施態様において、単位用量は、約220mgのナプロキセンナトリウムを含む。いくつかの態様において、本発明は、PMSを治療するためのオキサロアセテートの単位用量を提供し、該単位用量は約10mgから約1000mgのオキサロアセレート及び抗鼓腸剤を含む。いくつかの実施態様において、抗鼓腸剤は、マレイン酸ピリラミン又はパマブロムである。いくつかの実施態様において、単位用量は、約15mgのマレイン酸ピリラミンを含む。いくつかの実施態様において、単位用量は、約25mgのパマブロムを含む。いくつかの実施態様において、単位用量は、オキサロアセレート、鎮痛剤、及び抗鼓腸剤を含む。いくつかの実施態様において、単位用量は、約100mg又は約200mgのオキサロアセレートを含む。いくつかの実施態様において、単位用量は、約200mgのオキサロアセレートを含む。いくつかの実施態様において、オキサロアセレート又はオキサロ酢酸は、無水エノール-オキサロアセレートである。いくつかの実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらにpH調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。いくつかの実施態様において、PMSはPMDDである。

#### 【0035】

いくつかの態様において、本発明は、PMSを治療するためのオキサロアセテートの製造品を提供し、該製造品はオキサロアセレートを含む組成物及び鎮痛剤を含む組成物を含む。いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、組成物は、約500mgのアセトアミノフェンを含む。いくつかの実施態様において、製造品は、約400mgのイブプロフェンを含む。いくつかの実施態様において、製造品は、約220mgのナプロキセンナトリウムを含む。いくつかの態様において、本発明は、PMSを治療するためのオキサロアセテートの製造品を提供し、該製造品はオキサロアセレート及び鎮痛剤を含む組成物を含む。いくつかの態様において、本発明は、PMSを治療するためのオキサロアセテートの製造品を提供し、該製造品はオキサロアセレート及び抗鼓腸剤を含む組成物を含む。いくつかの態様において、本発明は、PMSを治療するためのオキサロアセテートの製造品を提供し、該製造品はオキサロアセレート及び抗鼓腸剤を含む組成物を含む。いくつかの実施態様において、抗鼓腸剤は、マレイン酸ピリラミン又はパマブロムである。いくつかの実施態様において、製造品は、約15mgのマレイン酸ピリラミンを含む。いくつかの実施態様において、製造品は、約25mgのパマブロムを含む。いくつかの実施態様において、製造品は、オキサロアセレート、鎮痛剤、及び抗鼓腸剤を含む。いくつかの実施態様において、製造品は、約10mgから約1000mgのオキサロアセレートを含む。いくつかの実施態様において、オキサロアセレートを含む組成物は、約100

10

20

30

40

50

mg又は約200mgのオキサロアセテートを含む。いくつかの実施態様において、オキサロアセテートを含む組成物は、約100mgのオキサロアセテートを含む。いくつかの実施態様において、オキサロアセテート又はオキサロ酢酸は、無水エノール - オキサロアセテートである。いくつかの実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらにpH調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。いくつかの実施態様において、製造品は水分に対して不浸透性である。いくつかの実施態様において、製造品は防湿剤をさらに含む。いくつかの実施態様において、PMSはPMDDである。

10

#### 【0036】

いくつかの態様において、本発明は、個体における自殺念慮とうつ状態の組み合わせを治療する方法であって、オキサロアセテート、及びオキサロ酢酸、又はオキサロアセテート塩を含む組成物の有効量を、それを必要とする個体に投与することを含む方法を提供する。いくつかの態様において、個体は、PMSの症状を経験している。いくつかの実施態様において、PMSはPMDDである。いくつかの実施態様において、前記オキサロアセテート又はオキサロ酢酸は、無水エノール - オキサロアセテートである。いくつかの実施態様において、組成物はさらに薬学的送達剤を含む。いくつかの実施態様において、前記薬学的送達剤は、カプセル剤、コーティング剤、封入剤、経皮パッチ、溶解トローチ剤、坐剤、及び二相性送達系の群の中から選択される。いくつかの実施態様において、薬学的送達剤は、オキサロアセテートの水への曝露を防止又は低減する。いくつかの実施態様において、組成物はさらにpH調整剤を含む。いくつかの実施態様において、pH調整剤は、水酸化ナトリウム又は炭酸カルシウムである。いくつかの実施態様において、組成物は、約100又は約200、約300又は約400mgのオキサロアセテートを含む。いくつかの実施態様において、1日当たり約200mgのオキサロアセテートが個体に投与される。いくつかの実施態様において、組成物は、約1日、2日、3日、4日又は5日の期間にわたって投与される。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0037】

【図1】図1は、オキサロアセテートによるPMSの情動的症狀についての無作為化、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を評価した臨床試験の結果を示す。

30

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0038】

本発明の一態様に従って、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、無水エノール - オキサロアセテート又はオキサロアセテート塩を、それを必要とする人に投与することによる、PMS及びPMDDの症状の治療方法が提供される。前記オキサロアセテート、オキサロ酢酸、無水エノール - オキサロアセテート又はオキサロアセテート塩と、鎮痛剤若しくは抗鼓腸剤のいずれか、又はそれらの組み合わせとを組み合わせた組成物も提供される。

#### 【0039】

PMS及びPMDDの症状は、筋肉痛、鼓腸、けいれん、ざ瘡、圧痛のある乳房、鼓腸、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、「手に負えない」という感情、不眠症、及び気分の急激な変動（気分変動）の症状の群を含む。自殺念慮も時々報告されている。症状は通常、月経の開始とともに消散する。いくつかの実施態様において、本方法は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物の形態における、オキサロアセテート、オキサロアセテート塩、オキサロ酢酸、及び/又は無水エノール - オキサロアセテートの投与を含む。いくつかの症状に対して、組成物は、鎮痛剤及び/又は抗鼓腸剤を添加して使用される。

40

#### 【0040】

オキサロアセテートは、ミトコンドリア内のクエン酸回路、糖新生、尿素回路、グリオ

50

キシル酸回路、アミノ酸合成、及び脂肪酸合成など、体内での多くの生化学反応に関与している。

【 0 0 4 1 】

本出願人は、無水エノール - オキサロアセテートの 3 つの異なる送達系 ; ヒプロメロースカプセル剤において経口で、トローチ形態で、及び静脈内注射により、オキサロアセテートを介した患者におけるグルタミン酸の減少を見ている。

【 0 0 4 2 】

PMS 及び PMDD の症状と相関する黄体後期の間に小脳におけるグルコース需要の増加があり、より低い血糖を促進する化合物により血糖値を低下させるとこれらの症状を悪化させるはずである。臨床試験において、オキサロアセテートは糖尿病患者の空腹時血糖値を低下させることが示されているので (Yhoshikawa, K, Studies on Anti-diabetic Effect of Sodium Oxaloacetate, Tohoku J Exp Med, 1968, 96, 127-141 を参照) 、オキサロアセテート化合物を使用しないことが技術的に教示されている。

10

【 0 0 4 3 】

驚くべきことに、脳内のグルタミン酸レベル及び血流中のグルコースレベルを低下させていたとしても、経口又は舌下のいずれかで服用される 100 から 300 mg のオキサロアセテートの投与により、PMS 及び PMDD の症状において有意な変化が見られた。当業者は、グルタミン酸レベル及びグルコースレベルの減少と共に症状が軽減するのではなく、これらの低いレベルが PMS 及び PMDD の症状と関連しているので、症状がより急性になると予想するであろう。

20

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施態様において、オキサロアセテート、オキサロアセテート塩、オキサロ酢酸、及び / 又は無水エノール - オキサロアセテートは、PMS 及び PMDD に関連し、通常これらの女性の月経時にのみ消散する、ざ瘡、圧痛のある乳房、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、「手に負えない」という感情、不眠症、けいれん、及び気分の急激な変動の症状の治療において非常に有効である。鎮痛剤又は抗鼓腸剤の添加により、鼓腸のさらなる症状が消散され、圧痛のある乳房及びけいれんがさらに軽減される。

【 0 0 4 5 】

患者における PMS 及び PMDD の認識については、精神障害の診断と統計マニュアル、第 5 版、及び例えば、Liang, Bryan MD, " Recognizing and Treating Premenstrual Dysphoric Disorder ", Hospital Physician, August 2003 pp 45-57 に教示されるような雑誌の記事に取り上げられている。

30

【 0 0 4 6 】

オキサロ酢酸、オキサロアセテート、及びオキサロアセテート塩

いくつかの実施態様において、本発明は、オキサロアセテートを含む組成物の投与を含む、PMS の症状を治療する方法、並びに PMS 及び PMDD の症状を治療する方法を提供する。オキサロ酢酸は、水に溶解すると、オキサロアセテートにイオン化する。オキサロアセテートは、溶液の pH に依存して 3 つの形態をとることができる。低い pH ( < 1 . 5 ) 及び低い温度 ( < 4 ) では、オキサロアセテートは水和する。より高い pH では、水中のオキサロ酢酸は 3 つの形態、1 ) 水和型、2 ) ケト型、及び 3 ) エノール型で生じる。水溶液を除いて、固体形態のオキサロアセテートは、主にエノール型である。オキサロ酢酸及びイオンのオキサロアセテートのすべての形態は、体内に吸収される。水和型は、それが、腸管を除く、体のより高い pH に入ると、大部分がケト及びエノールの形態に変換される。具体的な例として、6 . 9 の pH において、水中のオキサロ酢酸は、水和型で 5 %、ケト型で 84 %、及びエノール型で 11 % から構成される。エノール - オキサロアセテートは、ヒトの体全体に遍在する酵素である、酵素エノール - ケト互変異性化酵素によりケト - オキサロアセテートに変換される。

40

【 0 0 4 7 】

オキサロ酢酸は 3 つの形態のいずれかで与えられて有効であり得るが ( その形態が異な

50

る pH 条件及び酵素活性と共に変化するため)、治療薬としての化合物の商品化を妨げてきた安定性に関する重大な問題が存在する。(Cash、米国特許第 9050306 号を参照)。ケト - オキサロ酢酸は、自発的にピルビン酸と二酸化炭素に脱炭酸し、どちらの分解の副生成物も PMS 及び PMDD の症状を軽減するのに有効ではない。オキサロ酢酸の安定性の問題は文献に詳しく記載されている(米国特許第 9050306 号及びそこに記載されている参考文献を参照)。オキサロ酢酸の安定性の欠如は、市販品の製造における困難さの原因となっている(Yoshikawa, K, Tohoku J. Exp. Med, (1968) 96:127-141)。

#### 【0048】

オキサロ酢酸のエノール及びケト型は互変異性体であり、水中では化学平衡を形成する。6.9 の pH において、水中のオキサロ酢酸は、水和型で 5 %、ケト型で 84 %、及びエノール型で 11 % から構成される。ケト - オキサロアセテートは速やかにピルビン酸に脱炭酸する。ケト - オキサロアセテート型が脱炭酸に起因して消失すると、エノール及び水和型は、ケト - オキサロアセテートに変換し、次いで、すべてのオキサロアセテートが消費されるまで、二酸化炭素とピルビン酸に脱炭酸する。オキサロアセテート脱炭酸の副生成物である、二酸化炭素及びピルビン酸のいずれも、PMS 及び PMDD の症状を治療することにおいて有効ではないことに留意されたい。液体中に二価の陽イオンがある場合、これは非常に一般的であるが、オキサロ酢酸の脱炭酸は 1 日以内に起こり得る。Yoshikawa の教示にもかかわらず、オキサロ酢酸の塩は、試験されておりそしてまた安定ではない。オキサロ酢酸の水和型は、それを非常に低い pH に維持することによって安定にすることができるが、8 を超えない温度では 1 週間未満の間だけである。しかしながら、このことは、オキサロ酢酸の補給による PMS 及び PMDD の症状の治療を必要とする人々への製品の商品流通を可能にしない。

#### 【0049】

安定なオキサロ酢酸、オキサロアセテート、及びオキサロアセテート塩

いくつかの実施態様において、本発明は、1 年以上の合理的な有効期間を可能にする、PMS 及び PMDD の症状の治療のための安定なオキサロ酢酸を使用する。(Cash、米国特許第 9050306 号を参照)。いくつかの実施態様において、PMS 及び PMDD の症状を治療するための方法及び組成物は、室温で 1 年を超える期間安定である無水エノール - オキサロ酢酸を使用する。エノール - オキサロ酢酸は自発的に脱炭酸せず、従って乾燥状態に保たれているならば安定である。水は、エノール - とケトオキサロ酢酸との間の平衡反応を触媒する。ケト型のオキサロ酢酸が、ピルビン酸と二酸化炭素に自発的に脱炭酸するが、エノール型は脱炭酸しないことに留意のこと。エノールとケト型の間にはエネルギーギャップがあり、これは化合物が水にさらされたときに埋められるが、この同じエネルギーギャップは生成物が乾燥状態に保たれるときにエノールのケト型への変換を妨げる。ひとたびケト型への変換が起こると、水の凝固点を超える温度で脱炭酸が自発的に生じる可能性がある。従って、2 % 未満の含水量を有するオキサロアセテートを製造し、オキサロ酢酸を湿気密封剤及び/又は湿気吸収剤の使用を通して固体状態で乾燥状態に保つことによって、室温においてさえも、市販の常温保存可能なエノール - オキサロアセテート形態を作り出す。乾燥の有効性は、乾燥時間を長くし、真空下で乾燥させることによって、残りの水を吸収するためにイソプロピルアルコール又はエチルアルコールの無水洗浄液を使用することによって(次いでアルコールを蒸発させる)、あるいは、典型的にはアルコール洗浄後に、水を物理的に除去するためにヘキサン又は非水溶性溶媒による複数回の洗浄を行うことによって、高めることができる。次いで、非水溶性溶媒を蒸発させるであろう。オキサロ酢酸中に残っている少量の非水溶性溶媒洗浄液は非毒性であり、水分が粉末に入るのを防ぎ、さらに有効期間を延ばすことに役立つ。ヘキサンは、カフェイン抜きのコヒーを含む多くの市販食品における残留溶媒であり、少量では有毒ではない。あるいは、含水量を減らすために、最終洗浄は、液化プロパン、液化ブタン、酢酸エチル、エタン、二酸化炭素、又は亜酸化窒素を用いて行うことができる。

#### 【0050】

実際には、PMS及びPMDDの症状の治療における使用のための、大気中の水からのオキサロ酢酸の隔離は、オキサロ酢酸を封入した後にボトルを密封するか又は個々のカプセルをプラスチックのブリスターパックに入れることによって容易に達成できる。水分含有量を、大気から隔離することにより2%未満又は1%未満に減らすと、オキサロアセテートはエノール型に保たれ、脱炭酸を防ぐであろう。脱炭酸を防ぐためのさらなる手段は、エノール-オキサロアセテートを含む容器内における乾燥剤の使用、オキサロ酢酸の重量当たり10%から90%の無水アスコルビン酸の添加、又はいくつかの実施態様において、オキサロ酢酸の重量当たり50%の無水アスコルビン酸の添加が挙げられる。アスコルビン酸は電子受容体として作用し、脱炭酸の速度を低下させる。いくつかの実施態様において、無水アスコルビン酸を添加すること、容器を密封すること、及び1%の水分レベル未満のエノール型オキサロ酢酸を使用することの組み合わせにより、30 にて1年を超える製品の有効期間をもたらす。

10

#### 【0051】

いくつかの実施態様において、PMS及びPMDDの症状を治療するための方法及び組成物は、安定化オキサロ酢酸ナトリウム（及びオキサロ酢酸の他の塩、溶液及び緩衝溶液）を含む。安定化は、二相性封じ込め系によって達成することができる。商業用途のためのオキサロ酢酸ナトリウムは、固体の無水エノール型を使用し、それを水と水酸化ナトリウム（NaOH）の溶液又は必要に応じて他の塩基性溶液と混合することによって製造することができる。これは、2つの別々の区画を有する容器の形態であり得、1つは塩基性溶液を含み、もう1つは破れやすい障壁によって分離された無水エノール-オキサロアセテートを含む。オキサロ酢酸ナトリウム（又は他の塩）が必要とされるときに、塩基性溶液と無水オキサロアセテートとの間の障壁が破られ、オキサロアセテート塩が溶液中において急速に形成される。水中におけるオキサロ酢酸の溶解度は100mg/mlであり、無水エノール-オキサロ酢酸の迅速な分解を可能にする。いくつかの実施態様において、二相性封じ込め系は、水酸化ナトリウム溶液と固体無水エノール-オキサロアセテートとの間の内部シールを破るために手又は歯によって圧縮することができるゲルキャップなどの柔らかいカプセルを含む。他の実施態様において、二相性封じ込め系は、2つの区画を有する静脈注射（IV）バッグを含み、1つはIV液体を含み、他方は壊れやすい障壁によって分離されている無水エノール-オキサロ酢酸を含む。必要に応じて、壊れやすい障壁が破裂し、2つの成分が混合される。IV流体は、緩衝溶液、非緩衝溶液、酸性溶液、塩基性溶液又は中性溶液であり得る。さらに別の実施態様において、二相性封じ込め系は2つの別々の容器を有し；1つは固体のオキサロ酢酸用、もう1つは液体用である。2つの別々の容器は、液体容器を異なる温度に保ちながら、固体オキサロ酢酸を0 未満の貯蔵庫に入れることを可能にするであろう。乾燥オキサロ酢酸を-20 で貯蔵することは、調製物の追加の乾燥工程なしに、一般に入手可能な市販のオキサロ酢酸の使用を可能にする。再び必要に応じて、2つの容器が連結され、オキサロアセテート塩の溶液を得るために混合される。

20

30

#### 【0052】

##### 薬学的組成物及び投与方法

オキサロアセテートは、PMS及びPMDDの症状の治療のために治療上有効量で個体に投与することができる。いくつかの実施態様において、オキサロアセテートは、自殺念慮及びうつ状態の治療のために個体に投与される。

40

#### 【0053】

本明細書で使用されるように、「オキサロアセテート」は、緩衝溶液中のオキサロ酢酸、その酸の塩、又はオキサロアセテート、並びにそれらの混合物を含む。本発明のいくつかの実施態様において、オキサロ酢酸は、無水エノール-オキサロ酢酸の形態であり得る。

#### 【0054】

##### 有効量

治療上有効量とは、PMS及びPMDDに関連する症状の改善などの所望の効果をもたらすのに十分なオキサロアセテートの量を指す。いくつかの実施態様において、用量は、

50

約 100 mg のオキサロアセテートから約 1000 mg のオキサロアセテートである。いくつかの実施態様において、用量は、約 100 mg のオキサロアセテートから約 300 mg のオキサロアセテートである。いくつかの実施態様において、用量は、約 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、又は 1000 mg のいずれか以下である。オキサロアセテートは、オキサロアセテート、オキサロ酢酸、オキサロアセテート塩又は無水エノール - オキサロアセテートの形態であり得る。

#### 【0055】

例えば、LD<sub>50</sub>（集団の50%に致命的な用量）及びED<sub>50</sub>（集団又はPMS若しくはPMDD患者の50%に治療上有効な用量）を決定するために、PMS又はPMDDの治療における使用のためのオキサロアセテートの毒性及び治療効果は、細胞培養又は実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。毒性効果と治療効果の間の用量比が治療指数であり、それは比LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>として表すことができる。オキサロアセテートのLD<sub>50</sub>は、5 g/kg体重を超える。90日間の垂慢性ラット試験における「無有害作用量」（NOAEL）は、500 mg/kg（試験における最高用量）であった。オキサロアセテートは、あらゆる細胞のクエン酸回路に關与する化学物質から予想され得るように、非常に低い毒性を有する。

#### 【0056】

本発明のいくつかの実施態様において、トローチ剤によって投与されるオキサロアセテートの有効量は、PMS及び/又はPMDDの症状の治療のための、体重1 kgあたりのオキサロアセテート約0.2 mgから約50 mgである。いくつかの実施態様において、オキサロアセテートの有効量は、体重1 kgあたり約1 mgから約4 mgの間である。化合物の酸性度のために、有効量はpHバランスがとれていなければならない。いくつかの実施態様において、有効経口投与量は、体重1 kgあたりのオキサロアセテート約0.2 mgから約50 mgの範囲である。いくつかの実施態様において、有効投与量は、体重1 kgあたりのオキサロアセテート約1 mgから約4 mgの範囲である。例えば、体重が約70 kgの成人女性には、1日当たり約70 mgから約280 mgのオキサロアセテートが経口投与されるであろう。経皮的には、約0.2から16 mMの濃度のオキサロアセテートを含む局所製剤が有効であるが、しかしまた、含水量が極端に低い経皮システムにおいて（オキサロアセテートの分解を防ぐため）pHバランスがとれている必要がある。

#### 【0057】

##### 製剤

本発明に従った使用のための薬学的組成物は、1つ又は複数の生理学的に許容される担体又は賦形剤を使用して、従来の方法で製剤化され得る。従って、オキサロアセテート及びその生理学的に許容される塩及び溶媒和化合物は、吸入又は吹送（口又は鼻のいずれかを介して）又は経口、口腔内、局所、経皮、非経口、又は直腸投与による投与用に製剤化され得る。吸入の場合、オキサロアセテートの投与は、投与されるオキサロアセテートの投与量が生物体全体に利益をもたらすのに必要とされる量より少ない場合でさえも、肺組織に直接老化の利益をもたらすであろう。

#### 【0058】

オキサロアセテートは、水中におけるpHが約2.3で酸性である。胃の内部状態もまた非常に酸性であるため（約1.0）、酸性度が、有益な量の化合物を摂取する生物体に影響を与える可能性は低い。酸性度は、オキサロアセテートの直接適用の送達を可能にし得る、皮膚又は肺を含むがこれらに限定されない他の組織に影響を及ぼし得る。従って、別の実施態様において、組成物は、オキサロアセテートを緩衝溶液若しくは基剤と混合することによって作り出すことができ、又は送達された化合物が苛性ではないように、オキサロアセテートの塩として使用することができる。これは、特にオキサロアセテートが経口摂取によって送達されない場合、より高濃度のオキサロアセテートを生物体に安全に送達することを可能にする。

#### 【0059】



PMS及び/又はPMDDの症状の治療のための経口投与のために、薬学的組成物は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース又はリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン又はデンプングリコール酸ナトリウム）；又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤を用いて従来の手段によって調製された錠剤又はカプセル剤の形態をとり得る。錠剤は、当技術分野で周知の方法によってコーティングすることができる。経口投与用の液体製剤は、例えば、非水溶液、シロップ若しくは懸濁液の形態をとり得るか、又はそれらは使用直前に水若しくは他の適切なビヒクルと構成するための乾燥製品として提供され得る（脱炭酸の懸念のため）。水は触媒として作用し、これにより、固体のエノール-オキサロ酢酸の、自発的にビルビン酸と二酸化炭素に脱炭酸する液体のケト-オキサロアセテート型への変換を可能にする。そのような非水性液体調製物は、薬学的に許容される添加剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は硬化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチン又はアラビアゴム）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール又は分別植物油）；保存剤（例えば、メチル若しくはプロピル-p-ヒドロキシ安息香酸又はソルビン酸）を用いて従来の手段によって調製され得る。製剤はまた、必要に応じて緩衝塩、香味剤、着色剤、及び甘味剤を含み得る。

#### 【0060】

経口投与用製剤は、活性化化合物の放出制御を与えるように適切に製剤化され得る。口腔内投与のために、組成物は従来の方法で製剤化された錠剤又はトローチ剤の形態をとり得る。吸入による投与のために、本発明に従った使用のための化合物は、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガスを使用して、加圧パック又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で都合よく送達される。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって決定され得る。吸入器又はインサフレーターにおける使用のための、例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトース又はデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含有して製剤化することができる。

#### 【0061】

経皮パッチ又はクリームを介した局所適用は、PMS及びPMDDの症状を治療するためのオキサロアセテートの投与のためのさらに別の実施態様である。本発明の局所用薬学的組成物は、多種多様な製品の種類へ製造することができる。これらには、限定されないが、ローション、クリーム、ピーチオイル、ゲル、スティック、スプレー、軟膏、ペースト、及びムースが含まれる。これらの製品の種類は、溶液、エマルジョン、ゲル、及び固体を含むがこれらに限定されない、いくつかの種類の薬学的担体系を含み得る。溶液として製剤化された本発明の局所用薬学的組成物は通常、薬学的に許容される有機溶媒を含む。用語「薬学的に許容される有機溶媒」は、その中にオキサロアセテートを溶解させることができ、かつ許容される安全性特性（例えば、刺激作用及び感作特性）を有する溶媒を指す。適切な薬学的に許容される有機溶媒の例には、例えば、エタノールなどの一価アルコール、及びグリコールなどの多価アルコールが含まれる。本開示の局所用薬学的組成物がエアロゾルとして製剤化され、スプレー式として皮膚に適用される場合、噴射剤が溶液組成物に添加される。

#### 【0062】

いくつかの実施態様において、PMS及び/又はPMDDの症状を治療することにおける使用のためのオキサロアセテートは、溶液担体系から製剤化することができ、クリーム又は軟膏である。いくつかの実施態様において、クリーム又は軟膏は、非水性クリーム又は軟膏である。軟膏は、動物油若しくは植物油又は半固体炭化水素（油性）の単純な基剤を含むことができる。軟膏は、約0.1%から約2%の増粘剤を含むことができる。適切な増粘剤の例には、セルロース誘導体（例えば、メチルセルロース及びヒドロキシプロピ

10

20

30

40

50

ルメチルセルロース)、合成高分子量ポリマー(例えば、カルボキシビニルポリマー及びポリビニルアルコール)、植物親水コロイド(例えば、カラヤゴム及びトラガcantゴム)、粘土増粘剤(例えば、コロイド状ケイ酸アルミニウムマグネシウム及びベントナイト)、及びカルボキシビニルポリマー(CARBOPOL S(登録商標); B. F. Goodrich Companyによって販売されており、そのようなポリマーは、1975年7月2日に発行されたBrownの米国特許第2798053号に詳細に記載されている)が挙げられる。本明細書において有用な増粘剤のより完全な開示は、Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 72-73 (1972)に記載されている。担体がエマルジョンとして製剤化される場合、担体系の約1%から約10%、例えば、約2%から約5%が乳化剤を含む。適切な乳化剤としては、非イオン性、アニオン性又はカチオン性乳化剤が挙げられる。例示的な乳化剤は、例えば、McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pages 317-324 (1986)に開示されている。いくつかの実施態様において、乳化剤は、アニオン性又は非イオン性であるが、他の種類も使用することができる。

#### 【0063】

PMS及び/又はPMS Sの症状の治療のための局所用薬学的組成物に有用なエマルジョン担体系は、マイクロエマルジョン担体系である。そのような系は、約9%から約15%のスクアラン; 約25%から約40%のシリコンオイル; 約8%から約20%の脂肪アルコール; 約15%から約30%のポリオキシエチレンソルビタンモノ脂肪酸(Tweensの商品名で市販されている)又は他の非イオン性化合物; 及び約7%から約20%の水を含む。この担体系は、水以外の部分に担持されているオキサロアセテートと共に上記の治療薬と組み合わせられる。

#### 【0064】

PMS及び/又はPMD Dの症状の治療のための局所用薬学的組成物はまた、安全かつ有効量の浸透促進剤を含むことができる。他の従来のスキンケア製品添加物もまた本発明の組成物に含まれ得る。例えば、コラーゲン、エラスチン、加水分解物、プリムローズ油、ホホバ油、表皮増殖因子、ダイズサポニン、ムコ多糖、及びそれらの混合物が使用され得る。様々なビタミンもまた、本発明の組成物に含めることができる。例えば、ビタミンA、及びその誘導体、ビタミンB2、ビオチン、パントテン酸、ビタミンD、及びそれらの混合物を使用することができる。

#### 【0065】

本発明のなおさらなる実施態様において、局所的に送達されるオキサロアセテートは、オキサロアセテートの皮膚組織への、次いでさらに深い細胞組織へのより速い移入を可能にする、ジメチルスルホキシド(DMSO)、スクロース脂肪酸エステルとスルホキシド若しくは無水リン酸との組み合わせ、又はオイゲノールなどの浸透促進剤と混合することができる。

#### 【0066】

いくつかの実施態様において、開示された化合物は、PMS及びPMD Dの症状の治療のための局所用送達系を通して投与される。有効成分がゆっくり放出される移植可能又は注射可能なポリマーマトリックス、及び経皮製剤もまたよく知られており、開示された方法において使用することができる。上記の放出制御成分は、開示された化合物を送達するための手段として使用することができる。組成物はさらに、保存剤、抗酸化剤、皮膚浸透促進剤、及び徐放性材料などの、適用製剤の安定性又は有効性を改善するように構成される成分を含むことができる。そのような成分の例は、出典明示により本明細書に援用される以下の参考文献に記載されている: Martindale--The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) 及びMartin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences。

#### 【0067】

放出制御調製物は、オキサロアセテートを複合体化又は吸収するためのポリマーの使用によって達成することができる。制御送達は、ポリエステル、ポリアミノ酸、ポリビニル

ピロリドン、エチレン酢酸ビニル、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及び硫酸プロタミンなどの適切な高分子を選択することによって行うことができ、これらの高分子の濃度並びに取り込み方法が活性化合物の放出を制御するために選択される。

【 0 0 6 8 】

別の実施態様において、PMS及び/又はPMDDの症状の治療のためのオキサロアセテートを送達するために、経皮パッチ、不浸透性裏当て材と膜面との間に挟まれた定常状態リザーバー、及び経皮製剤を使用することもできる。経皮投与システムは、当技術分野において周知である。活性剤の皮膚又は粘膜への投与のための閉塞性経皮パッチは、米国特許第5972848号、第4573996号、第4597961号及び第4839174号に記載されており、これらは出典明示により本明細書に援用される。経皮パッチの一種は、活性剤がポリマーマトリックスに溶解しているポリマーマトリックスであって、それを通して活性成分が皮膚に拡散するポリマーマトリックスである。そのような経皮パッチは、米国特許第5972848号、第4839174号、第4908213号及び第4943435号に開示されており、これらは出典明示により本明細書に援用される。一実施態様において、定常状態リザーバーは、1日当たり約2mgから40mgの用量でオキサロアセテートの用量を保有する。

10

【 0 0 6 9 】

現在の経皮パッチシステムは、より長い期間にわたって、最大で数日及び数週間にわたってより少ない用量を送達するように設計されている。放出速度を制御するために、速度制御外側微孔膜、又はシリコーンポリマーマトリックス全体に分散された、開示されたオキサロアセテートのマイクロポケットを使用することができる。そのような速度制御手段は、米国特許第5972848号に記載されており、これは出典明示により本明細書に援用される。別の実施態様において、オキサロアセテートは、約20 - 30分以内にパッチから患者の皮膚に放出される。

20

【 0 0 7 0 】

これらの経皮パッチ及び製剤は、ジメチルスルホキシド(DMSO)、スクロース脂肪酸エステルとスルホキシド若しくは無水リン酸との組み合わせ、又はオイゲノールなどの浸透促進剤の使用の有無にかかわらず使用することができる。電解経皮パッチの使用もまた、本明細書に開示された方法の範囲内である。電解経皮パッチは、米国特許第5972948号に記載されており、その全内容は出典明示により本明細書に援用される。

30

【 0 0 7 1 】

オキサロアセテートは、注射による、例えばボーラス注射又は持続注入による、PMS及び/又はPMDDの症状の治療のための非経口投与用に製剤化され得る。注射されるオキサロアセテートは、抗生物質及び他の薬物、食塩水、血漿、及び他の流体を含むがこれらに限定されない他の有益な薬剤と注射前に混合することができる。たとえオキサロアセテートの量が生物体全体に対して年齢に関連した利益を提供するには不十分であっても、高レベルのオキサロアセテートと血管系細胞との直接の接触は、動脈の硬化などの年齢に関連した疾患の減少をもたらすであろう。注射用製剤は、単位投与形態として、例えば、アンプル中において又は多回投与用容器中において、添加された保存剤と共に、提供され得る。組成物は、油性若しくは非水性ビヒクル中において懸濁液、溶液又はエマルジョンのような形態であってもよく、懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤などの調合剤(formulatory agent)を含み得る。あるいは、活性成分は、即時使用の前に、適切なビヒクル、例えば、滅菌パイロジェンフリー水と共に構成するための粉末形態であり得る。

40

【 0 0 7 2 】

オキサロアセテートはまた、例えば、カカオバター又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤又は停留浣腸などの直腸用組成物に製剤化され得る。

【 0 0 7 3 】

前述の製剤に加えて、オキサロアセテートはまた、デポ製剤として製剤化され得る。そのような長時間作用型製剤は、移植(例えば、皮下又は筋肉内)によって、又は筋肉内注射によって投与され得る。従って、例えば、化合物は、適切なポリマー材料若しくは疎水

50

性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）又はイオン交換樹脂と共に、又は例えば難溶性塩などの難溶性誘導体として、製剤化され得る。

【0074】

PMS及び/又はPMDDの症状の治療のための組成物は、所望される場合、活性成分を含有する1つ又は複数の単位投与形態を含み得るパック又はディスペンサー装置において提供され得る。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属又はプラスチックホイルを含み得る。パック又はディスペンサー装置には、投与のための説明書が添付され得る。

【0075】

本発明の別の実施態様において、PMS及びPMDDに生じるけいれん痛、頭痛、又は筋肉痛を軽減するために、オキサロアセテートを鎮痛剤と組み合わせることができる。前記鎮痛剤としては、イブプロフェン、アセトアミノフェン、アスピリン、インドメタシン、オキシフェンブタゾン、及びナプロキセンを挙げることができる。PMS及びPMDDのための製剤に使用される鎮痛剤の例並びにそれらの投与量は、Jonesらによる米国特許第5155105号に見出すことができ、製剤に使用される他の鎮痛剤は当技術分野において公知である。

【0076】

いくつかの実施態様において、鎮痛剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンである。いくつかの実施態様において、約100mgから約1000mgのアセトアミノフェンが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、又は1000mgのアセトアミノフェンのいずれかが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約500mgのアセトアミノフェンが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約100mgから約1000mgのイブプロフェンが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、又は1000mgのイブプロフェンのいずれかが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約400mgのイブプロフェンが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約100mgから約500mgのナプロキセン（例えば、ナプロキセンナトリウム）が、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約100mg、140mg、180mg、220mg、260mg、又は300mgのナプロキセンのいずれかが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約220mgのアセトアミノフェンが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。

【0077】

本発明のさらに別の実施態様において、オキサロアセテートは、体内の周期的な水分貯留又は蓄積を低減するために、利尿剤又は抗鼓腸化合物と組み合わせることができる。そのような利尿薬は、薬理学的及び/又は栄養学的薬草化合物の両方を含むことができる。前記利尿薬は、カリウム化合物（例えば、クエン酸カリウム）、パマプロム、マレイン酸ピリラミン、カフェイン、及びヒドロクロロチアジドを含むことができる。典型的には、カリウム化合物は、1用量あたり100mg未満のカリウムを送達するように制限されている。他の利尿薬の投与量及び使用は、Jonesらによる米国特許第5155105号に見出すことができる。薬草栄養剤も、利尿効果を有し得る。これらは、限定されないが、タンポポの根と葉、ジュニパーベリー、クランベリー粉末（果実）、ハイビスカスエキス（花）、カモミール（花）、ブドウ種子粉末、パセリ、赤いキイチゴの粉末（葉）、アキノキリンソウ、ウワウルシエキス（葉）、ブッコノキ（*Agathosma betulina*）（葉）、コンブ（*Fucus vesiculosus*）、マンゴー種子粉末、及びパプリカを含むであろう。他の栄養及び薬理学的利尿薬が当技術分野において公知

10

20

30

40

50

である。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施態様において、抗鼓腸剤は、マレイン酸ピリラミン又はパマブロム（2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールと8 - プロモテオフィリネートの1 : 1混合物）である。いくつかの実施態様において、約5 mg から約25 mg のマレイン酸ピリラミンが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、又は25 mg のマレイン酸ピリラミンのいずれかが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約15 mg のマレイン酸ピリラミンが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約10 mg から約50 mg のパマブロムが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg 又は500 mg のパマブロムのいずれかが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、約25 mg のパマブロムが、オキサロアセテート治療と組み合わせて個体に投与される。

10

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施態様において、オキサロアセテートは、鎮痛剤及び抗鼓脹剤と組み合わせて個体に投与される。例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、又はナプロキセンのうちの1つ又は複数、及びマレイン酸ピリラミン又はパマブロムのうちの1つ又は複数。

20

【 0 0 8 0 】

鼓脹、並びに頭痛、筋肉痛、及びけいれん痛を含むPMS及びPMDDの症状のいくつかに対処するために、当業者は、鎮痛剤と利尿剤とを組み合わせているが（米国特許第5155105号など）、これらの組み合わせは、本発明におけるオキサロアセテートの補給によって影響を受ける、気分変動、うつ状態、不安、疲労、及び怒りには影響を及ぼさなかった。オキサロアセテートと鎮痛剤及び利尿剤との組み合わせは、PMS及びPMDDの情動的側面にも対処するため、PMS及びPMDDの問題に対するより効果的な全面的解決法を提供する。

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用されるように、「治療」は、有益な又は所望される臨床結果を得るためのアプローチである。本発明の目的のために、有益な又は所望される臨床結果には、限定されないが、PMS及びPMDDの症状の軽減、PMS及びPMDDの症状の減弱、並びにPMS及びPMDDの症状の安定化（例えば、悪化しない）が含まれる。

30

【 0 0 8 2 】

本明細書における「約」値又はパラメータへの言及は、その値又はパラメータそれ自体を対象とする変動を含む（かつ説明する）。例えば、「約X」に言及する記述は、「X」の記述を含む。

【 0 0 8 3 】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形の「a」、「又は」、「及び」、「the」は、文脈が明らかにそうでないことを指示しない限り、複数の指示対象を含む。本明細書に記載の本発明の態様及び変形は、「からなる」及び/又は「から本質的になる」態様及び変形を含むことが理解される。

40

【 0 0 8 4 】

本発明は、その例示的な実施態様を参照して具体的に示され説明されてきたが、当業者には、以下の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細において様々な変更がなされ得ることが理解されるであろう。

【 実施例 】

【 0 0 8 5 】

以下はいくつかの症例研究と人体試験であり、どちらも症状の著しい改善を示している。ざ瘡は、検査によって測定することができるが、他の症状は患者の内面的感情に依存し

50

ている。圧痛のある乳房、疲労、集中力の低下、衝動制御の低下、易刺激性、不安、緊張、怒り、うつ状態、自殺念慮、「手に負えない」という感情、不眠症、けいれん、及び気分の急激な変動に対処する症状を測定するために、当業者は患者の解釈を信頼しなければならない。これは、医師などの専門家との面談を通じて、又は具体的にこれらの症状に対処する検証済みの調査用紙を通じて行うことができる。独立した臨床試験によって検証されているこれらの用紙の例は次のとおりである。

- ・ Buss - Perry 攻撃性質問紙 (怒り)
- ・ 臨床的怒り尺度 (Clinical Anger Scale) (怒り)
- ・ Cohen の知覚されたストレス尺度 (Cohen - Perceived - Stress Scale) (不安) 10
- ・ 全般性不安尺度 (Generalized - Anxiety - Scale) (不安)
- ・ 全般性不安障害 7 項目 (GAD - 7) (Generalized Anxiety Disorder 7 - item (GAD - 7)) 尺度 (不安)
- ・ Beck のうつ病自己評価尺度 (Beck's Depression Inventory) (うつ状態)
- ・ 抑うつ状態自己評価尺度 (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) (うつ状態)
- ・ 病院不安及びうつ尺度 (Hospital Anxiety and Depression Scale) (不安及びうつ状態)
- ・ 月経前評価用紙 (Premenstrual Assessment Form) (怒り、うつ状態、疲労、及び不安) 20
- ・ 気分カレンダーの追跡 (Mood Calendar Tracking) (怒り、うつ状態、疲労、及び不安)

#### 【0086】

##### 実施例 1

臨床試験において、PMS を有する 30 人の女性が最初に PMS について評価され、次いで栄養補助食品「benaGene」(100mg の無水エノール - オキサロアセテートと 150mg の無水アスコルビン酸の薬学的に許容される賦形剤)を与えられた。1 人の患者のみが実質的な改善を報告しておらず、97% の陽性奏効率を示している。通常、1 日 1 回、1 から 2 カプセルを服用してから 30 - 60 分以内に、PMS の症状の多く又はすべてが完全に消散するか、又は大幅に軽減される。患者らは、彼女らが PMS の症状を経験した日々の間にのみ栄養補助食品を摂取し、月の残りの日には摂取しないであろう。3 つのカプセルは、2 つのカプセルに対して優れた応答をもたらさなかった。

#### 【0087】

##### 実施例 2

28 歳の女性が、毎月、彼女の期間の直前に、月 1 日、激しい怒りとうつ状態を経験した。彼女はその日に、100mg の無水エノール - オキサロアセテートを 2 カプセル服用した。彼女は、怒りとうつ状態は完全には消散していないが、それらはその症状を容易に管理できる程度まで強さが低下したと報告した。

#### 【0088】

##### 実施例 3

PMDD と診断された女性は、極度のけいれん (疼痛レベル 10)、自殺念慮、及び怒りと不安の障害の既往歴を有していた。けいれんは、ミドル又はアスピリンによって軽減されなかった。女性は、この期間中の彼女の行動に対する罪悪感のために、彼女の PMDD の症状が去った後でさえ、意気消沈していた。彼女は、ヒプロメロースカプセル担体中のオキサロアセテート 200mg を服用し、すべての症状からの即座の緩和を経験した。彼女は、そのことが彼女の肩から 1000 ポンドの重りが取り除かれているようであると報告した。

#### 【0089】

##### 実施例 4

実施例 3 の女性は、その後 3 ヶ月間、毎月オキサロアセテートを服用し続け、彼女の進行がモニターされた。彼女は、彼女の期間の約 10 日前からピルを 1 錠服用し、PMS の最初の徴候まで毎日 1 錠を服用し続け、彼女は彼女の期間の 2 日目まで 1 日当たり 2 カプセルに投薬量を増やした。PMDD の症状は完全に消散した。彼女は、「私はもはや毎月自滅的な、精神的に異常な気の狂った人ではない。そして、これは PMDD を伴わずに 3 ヶ月目になるであろうし、かつ偶然ではないので、補助栄養食品によると分かっている」と報告した。

【0090】

#### 実施例 5

ある女性は、13 歳のときから重度の PMDD を示した。彼女は現在 26 歳である。典型的には、その患者は毎月のうち 3 日間仕事を休み、彼女は人と一緒にいることができないので自己を隔離しなければならなかった。彼女は、2 カプセルの *benagene* (それぞれ 100 mg の無水エノール - オキサロアセテートと許容される薬理的担体を含む) の服用を開始した。すべての症状は消散し、彼女はもはや仕事を休む必要はない。無水エノール - オキサロアセテートによる改善は、この患者で 2 年以上も続いている。

10

【0091】

#### 実施例 6

25 歳の女性が、月経前の週の間に激しい不安発作と疲労を示した。これらのパニック発作の開始時又は極度の疲労時に、彼女は、適当な pH 調整剤及び薬学的担体を含む、100 mg の無水エノール - オキサロアセテートの 2 つのトローチ剤を舌下に 5 分間置いた。パニック発作は 5 分以内に鎮まり、疲労は大幅に軽減された。

20

【0092】

#### 実施例 7

無作為化、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を、有効成分として 1 日当たり 200 mg のオキサロアセテート、プラセボ成分として米粉を用いて行った。治験審査委員会 (IRB) が臨床計画を承認し、患者はヒトの同意書に署名した。

【0093】

患者は全米から来ていた。同意書と調査質問票は、オンラインで記入された。患者と主任研究者は、患者が活性又はプラセボのどちらの製品を受けているのか知らなかった。

【0094】

30

試験の選択基準：

- ・ インフォームドコンセントを与え、プロトコルごとの指示に従うことができる
- ・ PMS に関連した気分変動、不安又は抑うつ気分の既往歴を持つ女性
- ・ 試験開始時に年齢 21 から 50 歳
- ・ 妊娠していない

【0095】

試験の除外基準：

- ・ 大うつ病の正式な診断
- ・ 栄養補助食品として以前オキサロアセテートを摂取していた
- ・ ベースラインの前の 30 日以内に、他の薬物研究への参加又は他の臨床試験用医薬品の使用
- ・ 試験中に、PMS の調節を目的として服用した他の栄養補助食品の使用を中止したくない場合
- ・ 試験の追跡調査を順守する対象の能力を損なう可能性がある、不安定な又は臨床的に深刻な状態。
- ・ 月経前不快気分障害 (PMD) (PMS の重症型) の診断なし。

40

【0096】

ヒトの同意書に署名した後、患者は、PMS の間の彼女らの現在の情動状態を評価するために、4 つの異なる調査を受けた。

- ・ 女性の期間の前の週を調べるように修正された Beck のうつ病自己評価尺度 (2

50

1 問 )

- ・ 女性の期間の前の週を調べるように修正された C o h e n の知覚されたストレスの用紙 ( 1 0 問 ) 。
- ・ 女性の期間の前の週を調べるように修正された全般性不安障害 7 項目尺度 ( 7 問 ) 。
- ・ 女性の期間の前の週を調べるように修正された B u s s - P e r r y 攻撃性質問紙 ( 2 9 問 ) 。

【 0 0 9 7 】

各種の要素から成る 4 つの調査質問票に記入する時間は 3 0 分以内である。

【 0 0 9 8 】

質問票はオンラインで記入され、調査チームに利用できるようになる。試験中の女性たちは、以前に記入した質問票へアクセスできなかった。

【 0 0 9 9 】

女性により「ベースライン」の 4 つの調査質問票が記入された後、無作為に活性オキサロアセテート化合物 ( 2 0 0 m g のオキサロアセテート ) 又はプラセボ ( 2 0 0 m g の米粉 ) のいずれかが送られるであろう。女性は、受け取った化合物の 1 日用量を、月経期間から始めて次の月経期間まで毎日続けて、服用するであろう。それに続く月経期間で、女性は再び 4 つの調査質問票を記入するであろう。

【 0 1 0 0 】

臨床試験のこの時点で、女性は以前に試験していなかった製品の 2 回目の発送を受けていたであろう - オキサロアセテートを最初に受け取った人のための米粉カプセル、及び米粉カプセルを受け取った人のためのオキサロアセテートカプセル。これは「クロスオーバー」タイプの計画である。女性は、新製品を月経期間から開始して服用し、そして次の月経期間まで毎日それを服用し続ける。その後、再び 4 つの調査質問票を記入する。

【 0 1 0 1 】

この試験において、各女性は、ベースライン調査、及びオキサロアセテートについての約 2 8 日後の調査、及び米粉についての約 2 8 日後の調査を完了した。2 6 人の女性が試験を完了した。女性の半数がオキサロアセテートを最初に服用し、残りの半数が最初にプラセボを服用した。

【 0 1 0 2 】

表 1 はこの試験の結果を示す。図 1 は、結果をグラフで示す。P 値は、個人に対するデータのペアリングを伴う両側分布を用いて、スチューデント T - 検定を用いて計算した。表 1 オキサロアセテートを用いた P M S の情動性症状についての無作為化、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験の臨床結果。

	ベースラインからの軽減		ベースラインからの軽減		プラセボからの軽減	
	オキサロアセテート	P 値	プラセボ	P 値	オキサロアセテート	P 値
B e c k のうつ病自己評価尺度	50.88%	1.5E-06	34.01%	0.0034	25.57%	0.11
C o h e n の知覚されたストレス	34.35%	2.9E-08	20.46%	0.0054	16.51%	0.096
全般性不安障害	49.73%	1.9E-07	30.11%	0.0018	28.08%	0.042
B u s s - P e r r y 攻撃性尺度	15.10%	0.00016	6.49%	0.11	9.22%	0.1

【 0 1 0 3 】

結果から分かるように、1 日当たり 2 0 0 m g のオキサロアセテートの補給は、抑うつ気分、知覚されたストレス、不安及び攻撃性 ( 怒り ) の P M S 症状を軽減するのに非常に統計的に有意であった。オキサロアセテートの結果は、有意性を示す p 値と同様に、プラセボよりも一貫して改善された。

【 0 1 0 4 】



このデータのレビュー、並びに提出された動物及び細胞の研究に基づいて、米国 F D A は、オキサロアセテートのボトルに貼り付けることが許可されている以下の構造 / 機能の主張に同意した。

「オキサロアセテートは、月経前症候群（ P M S ）に関連する軽度から中等度の精神的及び / 又は行動的症状を軽減するのに役立つ可能性がある。」

【 0 1 0 5 】

#### 実施例 8

実施例 7 の臨床試験は、試験が一重盲検であったことを除いて、19 人の女性について繰り返された。プラセボは最初にすべての女性に対して送られ、有効なオキサロアセテートは 2 番目に送られた。前の試験では、オキサロアセテートの補給は、摂取時間を超えて有益な効果があると計算されたため、試験はこのように修正された。これは、オキサロアセテートが、製品の中止後数週間プラスの効果をもたらす可能性がある、遺伝子発現に対する有益な効果（カロリー制限代謝状態への移行）を及ぼすため、我々にとって完全な驚きではないはずである。従って、オキサロアセテートの効果をよりよく測定するために、この試験においてオキサロアセテートは 2 番目に与えられた。

【 0 1 0 6 】

この試験の結果は、最初の試験の結果を反映しており、オキサロアセテートが P M S の情動的症状を首尾よく軽減することを再び示している。

表 2 オキサロアセテートを用いた P M S の情動性症状についての無作為化、一重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験の臨床結果。

	ベースラインからの軽減		ベースラインからの軽減		プラセボからの軽減	
	オキサロアセテート	P 値	プラセボ	P 値	オキサロアセテート	P 値
Beck のうつ病自己評価尺度	54.42%	0.0000002	27.51%	0.0006	37.12%	0.012
Cohen の知覚されたストレス	36.67%	0.0000004	16.20%	0.0013	24.40%	0.00009
全般的な不安障害	54.23%	0.0000021	26.15%	0.015	38.02%	0.008
Buss-Per ry 攻撃性尺度	17.81%	0.0022	4.36%	0.18	14.06%	0.017

P 値は、個人に対するデータのペアリングを伴う両側分布を用いて、スチューデント T 検定を用いて計算した。

【 0 1 0 7 】

#### 実施例 9

実施例 7 及び実施例 8 の臨床試験では、Beck のうつ病自己評価尺度が使用された。Beck のうつ病自己評価尺度の一部は、「自殺念慮」（自殺についての考え）を特に扱っている。この調査では、次のように数値によるスコアリングによって自殺念慮の相対的な重症度が点数化される。

#### スコア値

- 0 私は自殺するという考えを持っていない。
- 1 私は自殺するという考えを持っているが、しかし私はそれを実行しない。
- 2 私は自殺したいと思う。
- 3 もし機会があれば、私は自殺するであろう。

【 0 1 0 8 】

臨床試験 1 及び 2 の結果は、この臨床試験に参加した女性の自殺念慮を調べるためにまとめられた。両試験における 45 人の女性のうち、31 人の女性がベースライン調査において 0 を超えるスコアを経験した。完了した試験において、ベースライン試験においてスコア 0 であった女性は、その自殺念慮スコアを増加させなかった。自殺念慮を統計的に調べるために、ベースライン調査でスコアが 0 の女性は分析から除外された。P 値は、個人

に対するデータのペアリングを伴う両側分布を用いて、スチューデント T 検定を用いて計算した。

表 3 オキサロアセテートは、初期ベースライン測定値に対して自殺念慮を軽減する

ベースラインからの軽減			
オキサロアセテート	P 値	プラセボ	P 値
47.90%	0.000038	35.40%	0.0025

#### 【 0 1 0 9 】

分かるように、オキサロアセテートは、自殺念慮をベースライン値に対して軽減させることにおいて非常に重要である。スコアリング及び p 値の両方において、改善はプラセボより優れている。この小規模な試験において特に興味深いのは、オキサロアセテートにより、「もし機会があれば、私は自殺するであろう」（3 点）と最初に答えた 3 人の女性のうちの 2 人は、「私は自殺するという考えを持っていない」（0 点）に答えを移したことであった。最初にスコア 3 であったもう一人の女性は、オキサロアセテートにより 1 点に減らし、「私は自殺するという考えを持っているが、しかし私はそれを実行しない」に軽減された。

10

#### 【 0 1 1 0 】

自殺念慮の軽減は、これらの女性の命を救うかもしれない。一般的に、うつ状態を弱める薬物は自殺念慮を増大させるので、オキサロアセテートが抑うつ気分を軽減し、自殺念慮も軽減したことは、予期しない新規なことである。

20

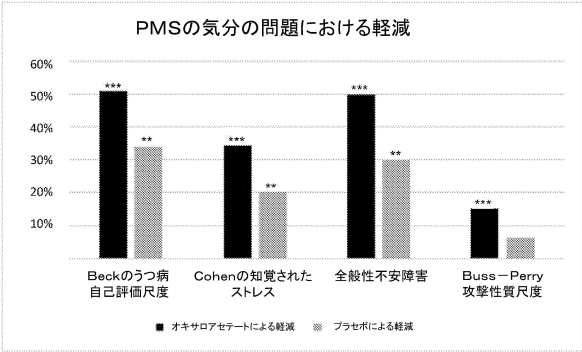
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/70 (2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/02 (2006.01)	A 6 1 K	9/02	
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/167 (2006.01)	A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/4402 (2006.01)	A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/522 (2006.01)	A 6 1 K	31/522	

審査官 井上 能宏

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 1 9 9 1 3 ( U S , A 1 )

国際公開第 1 9 9 9 / 0 2 1 5 6 5 ( W O , A 1 )

欧州特許出願公開第 0 3 0 5 6 1 9 9 ( E P , A 1 )

国際公開第 1 9 9 7 / 0 3 8 7 0 1 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 5 / 1 1 2 6 7 1 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )