

(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2017-508771

(P2017-508771A)

(43) 公表日 平成29年3月30日 (2017.3.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/515 (2006.01)	A 6 1 K 31/515	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2016-558746 (P2016-558746)	(71) 出願人	505258715
(86) (22) 出願日	平成27年3月20日 (2015.3.20)		ベーリンガー インゲルハイム フェトメ
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月23日 (2016.9.23)		ディカ ゲーエムベーハー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/055893		Boehringer Ingelheim
(87) 国際公開番号	W02015/144576		m Vetmedica GmbH
(87) 国際公開日	平成27年10月1日 (2015.10.1)		ドイツ国 55216 インゲルハイム
(31) 優先権主張番号	PCT/EP2014/055843		アム ライン ビンゲル シュトラーセ
(32) 優先日	平成26年3月24日 (2014.3.24)		173
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100086771
(31) 優先権主張番号	PCT/EP2014/059525		弁理士 西島 孝喜
(32) 優先日	平成26年5月9日 (2014.5.9)	(74) 代理人	100088694
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 弟子丸 健
(31) 優先権主張番号	14180415.3	(74) 代理人	100094569
(32) 優先日	平成26年8月8日 (2014.8.8)		弁理士 田中 伸一郎
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ネコ科動物 (f e l i n e) におけるてんかん性障害の治療における用途のためのイメピトイン

(57) 【要約】

【課題】獣医学、詳細には、ネコ科の動物 (f e l i n e a n i m a l) におけるてんかん性障害の治療および／または予防のための医薬を提供する。

【解決手段】本発明は、ネコ科の動物、好ましくはネコにおける１つもしくは複数のてんかん性障害を治療および／もしくは予防するための方法における、１ - (４ - クロロフェニル) - ４ - (４ - モルホリニル) - ２ , ５ - ジヒドロ - １ H - イミダゾール - ２ - オンまたはその生理学的に許容される塩の用途に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ネコ科の動物における 1 つもしくは複数のてんかん性障害を治療および / もしくは予防するための方法における用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

【請求項 2】

ネコ科の動物における 1 つもしくは複数のてんかん性障害を予防するための方法における請求項 1 に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

10

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、前記 1 つまたは複数のてんかん性障害が、特発性 (一次性、遺伝性) てんかん、症候性 (二次性、構造的 / 代謝性) てんかん、症候性の疑いのある (原因不明の、原因のわからない) てんかん、反応性てんかん発作から成る群から選択され、好ましくは特発性 (一次性、遺伝性) てんかんおよび症候性 (二次性、構造的 / 代謝性) てんかんおよび症候性の疑いのある (原因不明の、原因のわからない) てんかんであり、より好ましくは特発性 (一次性、遺伝性) てんかんである、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

20

【請求項 4】

請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬と組み合わせて、好ましくは、同時、逐次および / または時間差併用投与の形態で、より好ましくは同時併用投与にて、投与される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

30

【請求項 5】

請求項 4 に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、前記 1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬が、フェノバルビタール、ジアゼパム、臭化カリウム、クロラゼパート、レベチラセタム、ガバペンチン、ゾニサミド、プレガバリン、プロペントフィリン、タウリン、トピラメートから成る群から選択される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、前記 1 つまたは複数のてんかん性障害が、抗てんかん薬抵抗性または不応性のてんかん性障害、好ましくはフェノバルビタール抵抗性または不応性のてんかん性障害、より好ましくはフェノバルビタール抵抗性または不応性の特発性 (一次性、遺伝性) てんかんおよびフェノバルビタール抵抗性または不応性の症候性 (二次性、構造的 / 代謝性) てんかんおよびフェノバルビタール抵抗性または不応性の症候性の疑いのある (原因不明の、原因のわからない) てんかん、最も好ましくはフェノバルビタール抵抗性または不応性の特発性 (一次性、遺伝性) てんかんである、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

40

50

【請求項 7】

請求項 1 から 3 および 6 のいずれか 1 項に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、単独療法の形態で、すなわち、1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬と、例えば、同時、逐次および / または時間差併用投与で組み合わせることなく、投与される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、1 日当たり 1 回、2 回または 3 回、好ましくは 1 日当たり 1 回または 2 回、より好ましくは 1 日当たり 2 回、投与される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩が、体重に対して 0.5 または 1 ~ 150 mg / kg、好ましくは体重に対して 5 ~ 100 mg / kg、より好ましくは体重に対して 5 ~ 50 mg / kg、さらにより好ましくは体重に対して 20 ~ 100 mg / kg、さらにより好ましくは体重に対して 20 ~ 60 mg / kg、最も好ましくは体重に対して 25 ~ 40 mg / kg の用量で投与され、好ましくは、そのような用量が、1 日当たり 1 回、2 回または 3 回、より好ましくは 1 日当たり 1 回または 2 回、最も好ましくは 1 日当たり 2 回、投与される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

20

【請求項 10】

請求項 9 に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、前記投与される用量が、体重に対して 20 ~ 60 mg / kg、好ましくは体重に対して 25 ~ 40 mg / kg であり、好ましくはそのような用量が 1 日当たり 2 回投与される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩。

30

【請求項 11】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オン (イメピトイン) またはその生理学的に許容される塩の高い初回 / 開始用量が、発作の効果的なコントロールおよび / または予防、好ましくは適度または良好な発作コントロール、より好ましくは発作の完全な予防 (発作消失) を維持しながら、治療の過程において減量され、好ましくは、前記初回 / 開始用量が、体重に対して 15 mg / kg 以上であり、より好ましくは体重に対して 20 ~ 60 mg / kg であり、より好ましくは体重に対して 25 ~ 40 mg / kg であり、さらにより好ましくは体重に対して 15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg、40 mg / kg、45 mg / kg、50 mg / kg、55 mg / kg または 60 mg / kg であり、さらにより好ましくは体重に対して 20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg、40 mg / kg、45 mg / kg、50 mg / kg、55 mg / kg または 60 mg / kg であり、最も好ま

40

50

しくは体重に対して25mg/kg、30mg/kg、35mg/kgまたは40mg/kgであり、前記初回/開始用量が、治療の開始後は、体重に対して0.5～60mg/kg、好ましくは体重に対して1～30mg/kg、より好ましくは体重に対して5～20mg/kg、さらにより好ましくは体重に対して1mg/kg、2mg/kg、5mg/kg、8mg/kg、10mg/kg、12.5mg/kg、15mg/kg、18mg/kg、20mg/kg、22mg/kg、25mg/kgまたは30mg/kgに、最も好ましくは体重に対して5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kgまたは25mg/kgという、より低い維持用量に減量され、好ましくは、すべてのそのような用量が、1日当たり1回、2回または3回、より好ましくは1日当たり1回または2回、最も好ましくは1日当たり2回、投与される、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩。

10

【請求項12】

請求項1から11までのいずれか1項に記載の用途のための1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩であって、経口的または非経口的に、好ましくは経口的に投与される、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩。

【請求項13】

請求項1から12までのいずれか1項に記載の用途のための1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩であって、好ましくは体重に対して15mg/kg以上の用量で、より好ましくは体重に対して20～60mg/kgの用量で、より好ましくは体重に対して25～40mg/kg、さらにより好ましくは体重に対して15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgまたは60mg/kg、さらにより好ましくは体重に対して20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgまたは60mg/kg、最も好ましくは体重に対して25mg/kg、30mg/kg、35mg/kgまたは40mg/kgの用量での1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩の投与が、所与の観察期間における発作消失(発作の完全な予防)をもたらす、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩。

20

30

【請求項14】

請求項1から13までのいずれか1項に記載の用途のための1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩であって、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩の投与が、「重大な有害事象」、例えば、重度の鎮静、重度かつ長期に及ぶ傾眠(すなわち3時間を超える)、肝中毒症、肝壊死、肝不全、腎損傷、腎不全、薬物中毒、白血球減少、血小板減少、リンパ節腫脹、凝固障害および/または死をもたらさない、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩。

40

【請求項15】

請求項1から14までのいずれか1項に記載の用途のための1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩であって、前記ネコ科の動物がネコである、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オンまたはその生理学的に許容される塩。

50

【請求項 16】

請求項 1 から 15 までのいずれか 1 項に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、獣医学、詳細には、ネコ科の動物 (feline animal) におけるてんかん性障害の治療および / または予防に関する。

【背景技術】

10

【0002】

ネコにおける臨床的特徴および抗てんかん薬 (AED) での治療は、イヌおよび他の種と根本的に異なる。治療選択肢は限定的であり、入手可能なデータはごく限られている (Platt 2001)。「国際抗てんかん連盟」(ILAE、International League Against Epilepsy) は、ヒト治療のための試験を 4 つの試験品質カテゴリーに格付けしている。適切な対照群を置いたランダム化二重盲検試験であり多数例を用いたものに与えられるクラス I から、専門家の意見および逸話的な症例報告に与えられるクラス IV までの 4 つである。ネコにおけるてんかん治療に関する知見は、最低グレードの証拠 (クラス IV) といえる。

したがって、当業者がネコにとっての適切な治療選択肢を選ぶことは非常に難しい。加えて、ネコは大半の AED に対してイヌおよび他の種とは異なる形で反応する、ということを実証する十分な一連の証拠が存在する (Pakozdy et al. 2014)。多くの AED は、ネコにおいては、薬物動態学的特性が望ましくない、または有効性が低いもしくは証明されていない、または有毒作用すら有する、という状況であることから、詳細に後述するように、AED の使用可能性は限定的となっている。

20

【0003】

経口ジアゼパムの排泄半減期は、ネコの場合 (15 ~ 20 時間) の方がイヌの場合 (3 ~ 4 時間) より長く、ネコは、ラット、マウス、イヌおよびヒトを含む他の種とは対照的に、この薬物に対する機能耐性を獲得しない。鎮静、多尿および煩渴多飲などの非致死性の有害事象の他、経口ジアゼパムは、致死性の可能性がある特異体質性の肝中毒症 (hepatotoxicosis)、肝壊死および肝不全と関連付けられている。そのため、経口ジアゼパムはネコにおいて禁忌とされている (Smith Bailey 2009)。この状況は、他のベンゾジアゼピン、例えばクロラゼパートなどと同様である。有効性という点でベンゾジアゼピン系完全アゴニスト (full benzodiazepine agonist) は非常に有効な治療薬とされているが、生命を脅かす副作用が発現する可能性があることから使用されない。

30

ブロム剤も十分に効果的とは考えられない。その理由は、治療したネコの約 35 % において発作がコントロールされているにすぎないこと、および、ブロム剤はネコにおいては重度の副作用を伴うこと、特に、治療したネコの 35 ~ 42 % において特異体質性のアレルギー性肺炎が生じていることによる。この有害事象は生命を脅かす可能性があるため、ブロム剤も、イヌとは対照的に、ネコにおいては治療選択肢にならない (Boothe et al. 2002)。

40

【0004】

フェノバルビタールは現時点での最適な治療薬であり、その根拠は、低価格であること、排泄時間が相対的に長いこと、長期使用薬としての歴史が長い (long history of chronic use) こと、および、許容可能な忍容性を有することである。しかし、安全性プロファイルおよび薬物動態は、イヌおよび他の種とは異なる。イヌとは対照的に、フェノバルビタールは、肝障害および薬物耐性獲得と関連付けられていない。ネコにおいては、鎮静、運動失調、多尿、煩渴多飲、白血球減少、血小板減少、リンパ節腫脹、皮膚発疹および凝固障害が有害事象であると記載されてきている。最近の研

50

究では、全治療例のうち40%超において鎮静が報告され、致死事象も2例発生した(1匹は、フェノバルビタールにより発作がコントロールされず重度の鎮静がもたらされたため安楽死させ、もう1匹には、重度の鎮静に起因する致死的事故が生じた)(Pakozdy et al. 2013)。加えて、フェノバルビタールは、強い中毒作用を有する。フェノバルビタールは多くの場合において効果的であるものの、反応が不十分でてんかん発作の割合は依然としてきわめて高い(約30%)ようである。

20mg/kg用量のゾニサミドの投与を受けている健康なネコのほぼ半数が、食欲不振、下痢、嘔吐、傾眠および運動失調などの有害反応を経験しており、十分な有効性は、納得いく形では実証されていない。

【0005】

レベチラセタムは、ある試験において、不応性てんかんを有するフェノバルビタール治療下のネコにおけるアドオン療法としていくらか効果的であることが示されたが、これは、わずか10匹のネコにおいて、また、方法論的弱点のある試験において示されたものであった。レベチラセタムに起因すると考えられる副作用は、鎮静、食欲不振および過流涎であった。他の薬物は、ネコにおいては逸話的に使用されたにすぎず、それらが臨床現場において慣例的に使用されていることを支持するデータはない(Pakozdy et al. 2014)。

Barnes HL et al. (JAVMA 2004, 225(11): 1723-1726)は、発作を起こすネコ17匹における臨床徴候、根底原因および転帰について考察している。

Fromm GHら(Fromm et al. 1985)は、実験的な抗てんかん薬であるγ-アミノ酪酸(GABA)アゴニスト薬プロガビドがネコの三叉神経複合体(trigeminal complex)に及ぼす効果を、既存の抗てんかん薬の効果ならびに多様なGABAアゴニストおよびアンタゴニストの効果と比較した。彼らの実験は、おそらくプロガビドには抗てんかん特性があるがTHIPやムシモールにはない、ということを示していた。しかし、3種類のGABAアゴニストの効果に差がある理由は解明されないままであった。

【0006】

Morimoto Kら(Morimoto K et al. 1993)は、GABAアゴニストがネコ科動物における扁桃核または海馬のキンドリング発作(kindled seizure)に及ぼす抗痙攣効果の比較試験を行った。彼らは、プロガビド、SKF89976Aおよびγ-ビニルGABAが、部分発作の発症(partial onset)および二次性全般性辺縁系発作(secondarily generalized limbic seizure)に対する強力な抗痙攣効果を有することを示した。しかし、選択的GABA受容体アゴニストであるバクロフェンは、キンドリング発作のいかなるパラメーターに対しても抗痙攣効果を示さなかった。

Quesnel AD et al. (JAVMA 1997, 210(1): 72-77)は、発作性障害を有するネコの臨床管理および転帰について、30例を用いて考察している。

Schwartz-Porsche D et al. (Feline Epilepsy. In: Inderi RJ ed. Problems in Veterinary Medicine. Vol. 1, No. 4., Philadelphia, PA, Lippincott, 1989: 628-649)は、ネコ科動物のてんかんについての総説を提出している。

【0007】

国際公開第2013/024023号には、味をマスキングした医薬組成物が開示されている。

要約すれば、AEDは、ネコにおいては、イヌとは大きく異なる有害事象プロファイルを示す。

薬物耐性の獲得は、イヌ、ヒトおよび齧歯類においてはフェノバルビタールおよびベンゾジアゼピンに対してよくみられるが、ネコにおいてはそれほど関係ないようである。鎮静は、先述のとおり、ネコに使用されるすべての抗てんかん薬においてよくみられる副作用である。このことは、罹患したネコのクオリティー・オブ・ライフの低下に関わるといえ、飼い主とネコとのふれあいの点でも不利である。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、本発明の根底にある目的は、ネコ科の動物におけるてんかん性障害を予防および／または治療するための医薬であって、先行技術の課題を克服する医薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

一態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、ネコ科の動物における１つもしくは複数のてんかん性障害を治療および／もしくは予防するための方法における用途のための１ - (４ - クロロフェニル) - ４ - (４ - モルホリニル) - ２, ５ - ジヒドロ - １ H - イミダゾール - ２ - オン (イメピトイン) またはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

10

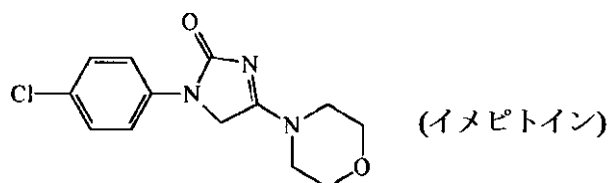
必要があるネコ科の動物における１つまたは複数のてんかん性障害の予防および／または治療の対応する方法、ならびに、ネコ科の動物における１つまたは複数のてんかん性障害を予防および／または治療するための医薬組成物／医薬品の調製のための使用も本発明の範囲内にあることを意図している。

イメピトイン (AWD 131 - 138 または E L B 138 ; １ - (４ - クロロフェニル) - ４ - (４ - モルホリニル) - ２, ５ - ジヒドロ - １ H - イミダゾール - ２ - オン) は、新しい抗てんかん薬 (A E D) に関する E I L A T I V、V および X I 会議の場で発表された新しい化学的実体である (Bialer et al., 1999, 2001, 2013)。

20

【0010】

【化１】



イメピトインは、一連のイミダゾリノンから 1990 年代に開発された。さらに、イメピトインは、N I N D S がスポンサーとなった抗痙攣薬スクリーニングプロジェクト (A S P、A n t i c o n v u l s a n t S c r e e n i n g P r o j e c t) にてテストされた。イメピトインは、抗痙攣活性のスペクトルが広く、治療指数が高く、抗不安効果について予測するテストにおいて有効性が示されたことから、さらなる開発の対象として選択された。イメピトインは、第 I 相臨床試験にかけられたが、ヒト向けのさらなる臨床開発は中止された。しかし、イヌにおいては興味深い知見が得られたことから、イメピトインをイヌ科動物のてんかん向けの新しい A E D として開発することが決定された。イメピトインの齧歯類、イヌおよび霊長類における抗痙攣薬としての有効性を考察している広範な文献が存在する (Loscher W et al., 2004 ; Rieck S et al., 2006 ; Loscher W et al., 2013 ; Penderis J et al., 2013 ; Rundfeldt C et al., 2014 ; 国際公開第 2004 / 032938 号)。

30

40

【0011】

別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、ネコ科の動物における１つもしくは複数のてんかん性障害を予防するための方法における本明細書に記載の用途のための１ - (４ - クロロフェニル) - ４ - (４ - モルホリニル) - ２, ５ - ジヒドロ - １ H - イミダゾール - ２ - オン (イメピトイン) またはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

【0012】

別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための１ - (４ - クロロフェニル) - ４ - (４ - モルホリニル) - ２, ５ - ジヒドロ - １ H - イ

50

ミダゾール - 2 - オン (イメピトイン) またはその生理学的に許容される塩であって、該 1 つまたは複数のてんかん性障害が、特発性 (一次性、遺伝性) てんかん、症候性 (二次性、構造的 / 代謝性) てんかん、原因不明の (原因のわからない、症候性の疑いのある) てんかん、反応性てんかん発作から成る群から選択され、好ましくは特発性 (一次性、遺伝性) てんかんおよび症候性 (二次性、構造的 / 代謝性) てんかんおよび原因不明の (原因のわからない、症候性の疑いのある) てんかんであり、より好ましくは特発性 (一次性、遺伝性) てんかんである、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オン (イメピトイン) またはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

この文脈において、また、本発明に関して、用語「特発性てんかん」、「一次性てんかん」および「遺伝性てんかん」は、互換的に用いる。用語「症候性てんかん」、「二次性てんかん」および「構造的 / 代謝性てんかん」についても同様であり、これらも互換的に用いる。最後に、用語「症候性の疑いのあるてんかん」、「原因不明のてんかん」および「原因のわからないてんかん」も互換的に用いる。

【0013】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬と組み合わせ、好ましくは、同時、逐次および / または時間差併用投与 (chronologically staggered co-administration) の形態で、より好ましくは同時併用投与にて、投与される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

【0014】

好ましくは、そのような1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬は、フェノバルビタール、ジアゼパム、臭化カリウム、クロラゼパート、レベチラセタム、ガバペンチン、ゾニサミド、プレガバリン、プロペントフィリン (propentophyllin)、タウリン、トピラメートから成る群から選択される。

より好ましくは、ネコ科の動物は、フェノバルビタール、ジアゼパム、臭化カリウム、クロラゼパート、レベチラセタム、ガバペンチン、ゾニサミド、プレガバリン、プロペントフィリン、タウリン、トピラメートから成る群から選択される1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬で、好ましくはフェノバルビタールで最初に治療されており、その後で、治療薬が、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩に切り替えられる。

【0015】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、単独療法の形態で、すなわち、1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬と、例えば、本明細書において開示する抗てんかん薬、とりわけフェノバルビタールと、例えば、同時、逐次および / または時間差併用投与で組み合わせることなく、投与される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

誤解を避けるために、この文脈においては、「単独療法」は、抗てんかん薬のみで治療することを指す。つまり、そのような単独療法による抗てんかん治療の過程においては、他の抗てんかん薬はネコ科の動物に一切与えない。ただし、1 つまたは複数の他の薬物、すなわち抗てんかん薬以外の薬物を、例えば同時、逐次および / または時間差併用投与の形でネコ科の動物に併用投与することによって1 つまたは複数のてんかん性障害ではない1 つまたは複数の他の疾患を治療および / または予防することは場合によりあり得るおよび / または好ましくすらあり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、該 1 つまたは複数のてんかん性障害が、抗てんかん薬抵抗性または不応性のてんかん性障害、好ましくはフェノバルビタル抵抗性または不応性のてんかん性障害、より好ましくはフェノバルビタル抵抗性または不応性の特発性 (一次性、遺伝性) てんかんおよびフェノバルビタル抵抗性または不応性の症候性 (二次性、構造的 / 代謝性) てんかんおよびフェノバルビタル抵抗性または不応性の症候性の疑いのある (原因不明の、原因のわからない) てんかん、最も好ましくはフェノバルビタル抵抗性または不応性の特発性 (一次性、遺伝性) てんかんである、 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

10

【 0 0 1 7 】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、 1 日 1 回、 2 回または 3 回、好ましくは 1 日当たり 1 回または 2 回、より好ましくは 1 日当たり 2 回、投与される、 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

20

【 0 0 1 8 】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩が、体重に対して 1 ~ 1 5 0 m g / k g 、好ましくは体重に対して 5 ~ 1 0 0 m g / k g 、より好ましくは体重に対して 5 ~ 5 0 m g / k g 、さらにより好ましくは体重に対して 2 0 ~ 1 0 0 m g / k g 、さらにより好ましくは体重に対して 2 0 ~ 6 0 m g / k g 、最も好ましくは体重に対して 2 5 ~ 4 0 m g / k g の用量で投与され、そのような用量が、好ましくは、 1 日当たり 1 回、 2 回または 3 回、より好ましくは 1 日当たり 1 回または 2 回、最も好ましくは 1 日当たり 2 回、投与される、 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

30

【 0 0 1 9 】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、該投与される用量が、体重に対して 2 0 ~ 6 0 m g / k g 、好ましくは体重に対して 2 5 ~ 4 0 m g / k g であり、好ましくはそのような用量が 1 日当たり 2 回投与される、 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

40

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、経口的または非経口的に、好ましくは経口的に投与される、 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

【 0 0 2 0 】

50

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、該ネコ科の動物がネコである、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供することにより解決された。他のネコ科動物向け抗てんかん薬薬物療法 (feline antiepileptic drug medication) とは対照的に、イメピトインは、有利なことに、より高用量で、例としては体重に対して 20 ~ 60 mg / kg、好ましくは体重に対して 25 ~ 40 mg / kg で投与した場合でも、例えば、体重に対して 20 ~ 60 mg / kg、好ましくは体重に対して 25 ~ 40 mg / kg を 1 日当たり 1 回、2 回または 3 回投与した場合でも、ネコ科の動物において鎮静その他の重大な副作用を生じさせない。

【0021】

さらに、ベンゾジアゼピン結合部位の部分アゴニストであるというその作用様式を考えれば、イメピトインには他のベンゾジアゼピンと同様に致死性の可能性がある副作用があると予想されるのではないと思われる。ところが驚くべきことに、イメピトインは、肝臓に対する有毒作用も他のベンゾジアゼピン様の有害事象も生じさせない。

【0022】

さらに、また、予想外なことに、イメピトインは、ネコにおけるてんかん発作のコントロールに高度に効果的である。フェノバルビタール治療下では発作がコントロールされないまたは継続するネコが、イメピトイン単独療法による治療に移行した後は発作フリー (seizure free) になったが、このことは、アドオン療法のみが効果的であったとする限定的なレベチラセタムデータに対して優位である。このことは、イヌにおける状況とはきわめて対照的である。イヌにおいては、イメピトインは、フェノバルビタールと同程度の有効性しかもたず、フェノバルビタールに不応性の症例、すなわち、フェノバルビタール抵抗性または不応性のてんかん性障害に罹患している患者にとっての代替薬にはならない。

【0023】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、該ネコ科の動物が、フェノバルビタール、ジアゼパム、臭化カリウム、クロラゼパート、レベチラセタム、ガバペンチン、ゾニサミド、プレガバリン、プロペントフィリン、タウリン、トピラメートから成る群から選択される 1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬での治療下、好ましくはフェノバルビタールでの治療下ではコントロールされないまたは継続する発作を有する、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

【0024】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩であって、好ましくは体重に対して 15 mg / kg 以上の用量で、より好ましくは体重に対して 20 ~ 60 mg / kg の用量で、より好ましくは体重に対して 25 ~ 40 mg / kg、さらにより好ましくは体重に対して 15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg、40 mg / kg、45 mg / kg、50 mg / kg、55 mg / kg また

は 60 mg / kg、さらにより好ましくは体重に対して 20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg、40 mg / kg、45 mg / kg、50 mg / kg、55 mg / kg または 60 mg / kg、最も好ましくは体重に対して 25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg または 40 mg / kg の用量での 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - オン (イメピトイン) またはその生理学的に許容される塩の投与が、発作の完全な予防 (発作消失 (seizure freedom)) をもたらす、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - オン またはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。

【0025】

さらに別の態様において、本発明の目的は、驚くべきことに、本明細書に記載の用途のための 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - オン またはその生理学的に許容される塩であって、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - オン (イメピトイン) またはその生理学的に許容される塩の高い初回 / 開始用量が、発作の効果的なコントロールおよび / または予防、好ましくは適度または良好な発作コントロール、より好ましくは発作の完全な予防 (発作消失) を維持しながら、治療の過程において減量される、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - オン またはその生理学的に許容される塩を提供することにより解決された。好ましい初回 / 開始用量は、体重に対して 15 mg / kg 以上、より好ましくは体重に対して 20 ~ 60 mg / kg の用量、より好ましくは体重に対して 25 ~ 40 mg / kg、さらにより好ましくは体重に対して 15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg、40 mg / kg、45 mg / kg、50 mg / kg、55 mg / kg または 60 mg / kg、さらにより好ましくは体重に対して 20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg、40 mg / kg、45 mg / kg、50 mg / kg、55 mg / kg または 60 mg / kg、最も好ましくは体重に対して 25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg または 40 mg / kg の用量である。初回 / 開始用量は、治療の開始後は、体重に対して 0.5 ~ 60 mg / kg、好ましくは体重に対して 1 ~ 30 mg / kg、より好ましくは体重に対して 5 ~ 20 mg / kg、さらにより好ましくは体重に対して 1 mg / kg、2 mg / kg、5 mg / kg、8 mg / kg、10 mg / kg、12.5 mg / kg、15 mg / kg、18 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg または 30 mg / kg、最も好ましくは体重に対して 5 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg または 20 mg / kg という、より低い維持用量に減量することができる。好ましくは、そのような用量は、1 日当たり 1 回、2 回または 3 回、より好ましくは 1 日当たり 1 回または 2 回、最も好ましくは 1 日当たり 2 回、投与される。初回 / 開始用量は、より低い維持用量より高くあるべきである。初回 / 開始用量 (治療の開始) からより低い維持用量への切替えは、治療開始の 1 日後以降、治療のどのタイミングでも、好ましくは治療開始の 2 日後から 9 カ月後の間、より好ましくは治療開始の 3 日後から 6 カ月後の間、最も好ましくは治療開始の 3 日後から 3 カ月後の間に、実施することができる。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図 1】雄ネコ (M) および雌ネコ (F) にイメピトイン 30 mg / kg を初回経口投与した場合の、第 0 日、第 14 日および第 29 日時点におけるイメピトインの平均血漿中濃度 - 時間曲線 (片対数目盛り) を示すグラフである。

【図 2】肝機能を判定し肝臓病理を診断するために慣例的に用いられる、血液中の酵素についての臨床化学的検査の結果を示す図である (A = 非治療 / 対照; B = イメピトインを体重に対して 30 mg / kg で 1 日 2 回)。

【図 3】イメピトインを体重に対して 40 mg / kg もしくは 80 mg / kg の用量で 1 日 2 回またはプラセボを投与してから行った血清中アルカリホスファターゼ (AP) の測

10

20

30

40

50

定値を示す図である。APは、肝機能を判定し肝臓病理を診断するために慣例的に用いられ、APの上昇は、さまざまな疾患の指標となる。ここで測定されたすべての値は、生理学的範囲内であり、ばらつきは正常である。第0日は、治療開始前の測定値を表している。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明の実施形態をさらに詳細に記載する前に、本明細書および添付の「特許請求の範囲」において用いる場合、単数形「a」、「an」および「the」には、文脈によりそうでないことが明確に述べられていない限り、複数指示が含まれることに注意するものとする。

10

【0028】

特に定義しない限り、本明細書において用いるすべての専門用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に通常理解される意味と同じ意味を有する。所与の範囲および値はすべて、別に指示があるか、または、別の形で当業者に知られているのでない限り、1~5%変動し得る。したがって、用語「約」は、本明細書および「特許請求の範囲」からは多くの場合省略してある。本発明の実行または試験に際しては、本明細書に記載するものと類似または等価の任意の方法および材料を使用できるが、好ましい方法、手段および材料をこれ以降に記載する。本明細書において言及するすべての刊行物は、本発明に関連して使用できる可能性のある、その刊行物において報告されている物質、賦形剤、担体および方法論を記載し開示する目的で、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書におけるいかなる内容も、本発明が、先行発明を理由に当該開示に先行して権利を有さないことを認めると解釈されるべきではない。

20

以下、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)は、本発明の化合物とも呼ぶ。

【0029】

本発明の化合物は、例えば第二級または第三級アミンなどの十分に塩基性の基を有している場合には、無機酸および有機酸を用いて塩に変換させることができる。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好ましくは、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、スルホ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、ラセミ酸、リンゴ酸、エンボン酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、タウロコール酸、グルタル酸、ステアリン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸を用いて形成される。形成される塩は、とりわけ、塩酸塩、塩化物塩、臭化水素酸塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシル酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ギ酸塩、酢酸塩、スルホ酢酸塩、トリフレート(triflate)、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、エンボン酸塩、マンデル酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、グルタル酸塩、ステアリン酸塩、アスパラギン酸塩およびグルタミン酸塩である。本発明の化合物から形成される塩の化学量論(stoichiometry)は、さらに、1の整数倍または非整数倍であり得る。

30

【0030】

本発明の化合物は、例えばカルボキシ基、スルホン酸基、リン酸基またはフェノール基などの十分に酸性の基を含有する場合には、無機塩基および有機塩基を用いてその生理学的に忍容性のある塩に変換させることができる。適当な無機塩基の例は、アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムであり、有機塩基の例は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、t-ブチルアミン、t-オクチルアミン、デヒドロアビエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミンおよびリジンである。本発明の化合物から形成される塩の化学量論は、さらに、1の整数倍または非整数倍である可能性がある。

40

本発明の化合物がその溶媒和物の形態、とりわけ、例えば、溶媒または水溶液からの結晶化によって得ることができる水和物の形態であることも、同様に可能である。さらに、

50

1つ、2つ、3つまたは任意の数の溶媒和物または水分子を本発明の化合物と化合させて溶媒和物および水和物とすることも可能である。用語「溶媒和物」とは、結晶化により得られた水和物、アルコレート他の溶媒和物の意味である。

【0031】

本発明に関しては、（抗てんかん）薬抵抗性または不応性のてんかん性障害、好ましくはフェノバルビタール抵抗性または不応性のてんかん性障害は、忍容性があり適切に選ばれ使用される1つまたは2つの抗てんかん薬（AED）の投与計画（単独療法であるか併用であるかを問わない）の妥当な試行が失敗であり持続的な治療的成功（例えば、発作消失または発作頻度の有意な低減）が達成できないことを指す。

ネコ科の動物

本明細書において、ネコ科の動物とは、科としてはネコ科（*Felidae*）に属する動物（すなわち、ネコ科動物（*felid*））である。したがって、ネコ科の動物は、亜科としてはネコ亜科（*felinae*）またはヒョウ亜科（*pantherinae*）のいずれかに属し得る。用語「ネコ科の動物」は、用語「ネコ」、例えば、飼いネコを包含する。用語「飼いネコ」は、用語「ネコ（*Felis catus*）」および「イエネコ亜種（*Felis silvestris catus*）」を包含する。

【0032】

投与量

本発明による本発明の化合物の投与法は、当然ながら、既知の因子、例えば、特定の薬剤の薬力学的特徴ならびにその投与様式および投与経路；被投与者の種、年齢、性別、健康状態、医学的状态および体重；症状の性質および程度；併用治療の種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに所望の効果などによって異なる。

医師または獣医師は、障害の進行を予防、防止または阻止するために必要な薬物の有効量を決定および処方することができる。

加えて、本発明の放射性同位体標識化合物（例えば^{99m}Tc）を使用することで、本発明の化合物の分布および体内におけるその潜在的な代謝産物を調べることができる。

【0033】

現在入手可能な科学的データに基づき、本発明の化合物の用量は、ここに示されている効果を得るために使用する場合、体重に対して0.5または1～150mg/kg、好ましくは体重に対して5～100mg/kg、より好ましくは体重に対して5～50mg/kg、さらにより好ましくは体重に対して20～100mg/kg、さらにより好ましくは体重に対して20～60mg/kg、最も好ましくは体重に対して25～40mg/kgの範囲である。個々の用量の例は、体重に対して1mg/kg、2mg/kg、5mg/kg、8mg/kg、10mg/kg、12.5mg/kg、15mg/kg、18mg/kg、20mg/kg、22mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、好ましくは体重に対して10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgまたは60mg/kg、より好ましくは体重に対して20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgまたは60mg/kg、最も好ましくは体重に対して25mg/kg、30mg/kg、35mg/kgまたは40mg/kgである。これらの用量は、好ましくは1日当たり1回、2回または3回、好ましくは1日1回または2回/1日当たり1回または2回、より好ましくは1日当たり2回、投与される。また、1日に2回または3回治療する場合は、等しい用量を投与することも異なる用量を投与することもできる。

【0034】

あるいは、投与量は、1回分の用量を2日に1回投与～1回分の用量を週に1回投与の間のいかなる形にも分ける/減量することができる。治療は、急性、慢性いずれの状況で

10

20

30

40

50

も、臨床的に明らかな症例において行うことが推奨される。

投与

適当な投与形態は、例えば、本発明の化合物の非経口または経口投与、好ましくは経口投与である。

本発明の化合物は、例えば、固体、好ましくは錠剤製剤の形態で、または、液体製剤の形態で、製剤化することができる。

【0035】

有効性

有効性は、所与の観察期間にわたって、例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、またはさらに長い期間にわたって発作消失（発作の完全な予防）を達成する動物の割合を根拠とする。そのような発作消失は、好ましくは、例えば体重に対して15mg/kg以上の用量、例としては体重に対して20～60mg/kgの用量または体重に対して25～40mg/kgの用量、例えば体重に対して15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgまたは60mg/kg、好ましくは体重に対して20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgまたは60mg/kg、より好ましくは体重に対して25mg/kg、30mg/kg、35mg/kgまたは40mg/kgの本発明の化合物で、重大な有害事象を伴うことなく達成することができる。

10

20

【0036】

治療過程において、初回/開始用量は、ここに示されている本明細書に記載の効果を達成する、より低い維持用量に減量することができる。この、より低い維持用量は、好ましくは体重に対して0.5～60mg/kg、より好ましくは体重に対して1～30mg/kg、さらにより好ましくは体重に対して5～20mg/kgの範囲である。個々の用量の例は、体重に対して1mg/kg、2mg/kg、5mg/kg、8mg/kg、10mg/kg、12.5mg/kg、15mg/kg、18mg/kg、20mg/kg、22mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、最も好ましくは、体重に対して5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kgまたは25mg/kgである。これらの用量も、好ましくは1日当たり1回、2回または3回、好ましくは1日1回または2回/1日当たり1回または2回、より好ましくは1日当たり2回、投与される。

30

【0037】

この文脈において、また、本発明の文脈において、「発作消失」（発作の完全な予防）または「発作フリー」とは、所与の動物が、それぞれの観察期間において、好ましくは1年のうちに、1回または複数回の発作を示さないことを意味する。

本発明の文脈において、「良好な発作コントロール」または「発作の良好なコントロール」とは、所与の動物が、それぞれの観察期間において、好ましくは1年のうちに、1～5回の発作を示すのみであることを意味する。本発明の文脈において、「適度な発作コントロール」または「発作の適度なコントロール」とは、所与の動物が、それぞれの観察期間において、好ましくは1年のうちに、6～10回の発作を示すのみであることを意味する。本発明の文脈において、「不十分な発作コントロール」または「発作の不十分なコントロール」とは、所与の動物が、それぞれの観察期間において、好ましくは1年のうちに、10回を超える発作を示すのみであることを意味する。

40

【0038】

重大な有害事象

本発明の化合物は、本明細書に記載されている用量および投与法をネコ科の動物に施す際、有利にかつ好ましくは、重大な有害事象を生じさせない/引き起こさない。この文脈

50

において、また、本発明の文脈において、「重大な有害事象」とは、重度の鎮静、重度かつ長期に及ぶ傾眠（すなわち3時間を超える）、肝中毒症、肝壊死、肝不全、腎損傷、腎不全、薬物中毒、白血球減少、血小板減少、リンパ節腫脹、凝固障害および/または死を指す。

【実施例】

【0039】

以下の例は、本発明をさらに例証するのに役立つが、本明細書において開示する本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0040】

（実施例1）

薬物動態

好ましい用量、例えば体重に対して30mg/kgを1日2回（体重に対して60mg/kgが1日用量である）という用量でイメピトインを経口投与すると、中央値にして投与後1時間（範囲は0.5～3時間である）、ほとんどの場合は1時間のうちに最高血漿中濃度（ t_{Max} ）に到達する。この血漿中濃度は、次の24時間にわたって急速に低下し、半減期時間（half-life time） $t_{1/2}$ は1.5時間である。

イメピトインの最も高い C_{max} 値は、投薬初日（第0日）、初回用量が与えられてから1～3時間後に観察される。平均 C_{max} 値は、雄（ $n=3$ ）については7050ng/mL、雌（ $n=3$ ）については6643ng/mLである。対応するAUC_{0-6h}値は、それぞれ28001ng・時/mL、24467ng・時/mLである。1日2回投薬を開始して14日後および29日後、イメピトインへの曝露量が、初回投薬日に比してわずかに低下していることが観察されるが、このことは、長期にわたるBID投薬を行った際に蓄積が起こらないことを示している。

【0041】

最後の測定可能濃度は18時間を超えてからみられるが、このことは、長期の治療を通じて永続的な血漿中レベルを確保するには12時間の投薬間隔（1日2回）が妥当であることを示している。

時間の経過に伴うイメピトインの血清血漿中濃度（serum plasma concentration）を図1に示す。

結論として、薬物動態学的データは、ネコ科の動物に投与するものとして望ましいプロファイルを示している。

【0042】

（実施例2）

安全性1

ランダム化対照二重盲検試験において、臨床的に健康な雌雄のネコを用いて反復経口投与を30日間行ってからイメピトインの耐性を調査する。

体重範囲が2.8～4.4kgである1～3歳の雌雄の短毛家ネコ12匹を本試験に割り当てる。動物を、1群当たり雄3匹および雌3匹の2群にランダムに割り付ける。被験物質（イメピトイン）を、第II群の動物に、体重1kgに対してイメピトイン30mgの標的用量で1日2回、8～12時間の間隔で第0日～第29日に経口投与する。第I群は、非治療のまま対照とする。

死亡は観察されない。イメピトインの反復投与がネコに対して体重増加（body weight development）、食餌および水の消費量、心拍数、呼吸数の点で、ならびに臨床検査（すなわち、血液学的検査、臨床化学的検査および尿検査）のパラメーターの点で明らかな効果を及ぼしたという証拠は見出されない。いずれの動物においても鎮静は観察されない。

【0043】

肝臓に関しては、肝酵素測定値により示されるように、イメピトインで治療した動物と非治療（対照）の動物との間に差はない（図2Aおよび図2B）。

一時的な嘔吐も窒息も、治療群の6匹のうち3匹においては、治療第2週以降認められ

10

20

30

40

50

ない。非治療の対照群のうち雄2匹も、一度嘔吐を示している。ネコにおいては、投与される物質に関係なく、経口投与後に時々嘔吐が観察されることは、注目に値する。

結論として、イメピトインは、好ましい高用量では、ネコ科の動物において望ましい安全性プロファイルを示す。

(実施例3)

安全性2

体重範囲が2.3~4.9kgである生後9カ月の雌雄の短毛家ネコ18匹を本試験に割り当てる。動物は、擬似ランダム体重層化法(pseudo-random body weight stratification procedure)を用いて3つの被験群に割り付ける。これにより、平均体重がほぼ等しく1群当たり雄3匹および雌3匹の群が得られた。被験物質(イメピトイン)を、動物に、体重1kgに対してイメピトイン40mgおよび体重1kgに対してイメピトイン80mgの標的用量で1日2回、8~12時間の間隔で第0日~第30日に経口投与する。第3の群には、プラセボ群の特定を避けるために、視覚的に同一のプラセボ錠剤を与える。

10

【0044】

治療開始の1日前および試験の第7日、第14日および第30日に行う理学的検査には、体温(直腸体温)、視覚系(ocular system)、筋骨格系、心血管系、生殖器系、リンパ系、行動、神経系、外皮系、呼吸器系、泌尿器系および胃腸系が含まれる。加えて、血液サンプルおよび尿サンプルを、治療前および30日後に分析する。

臨床的に健康な雌雄のネコに、体重1kgに対してイメピトイン40mgおよび80mgという高用量でイメピトインを1日2回30日間にわたって行う反復経口投与は、試験途中で死亡した動物が皆無であり重大な有害事象も観察されていないことから、すべてのネコに対して忍容性良好である。行動の変化や鎮静は、試験の過程を通じて認められない。このランダム化対照二重盲検試験において、治療第2週および第3週に催吐が間欠的に観察されており、このことは、催吐は高用量の場合にみられる一過性の影響であることを示している。血液検査においては血液学的異常や生化学的異常は認められず(例えば図3を参照のこと)、尿分析は生理学的な結果を示す。

20

【0045】

予想外にも、イメピトインは、きわめて高用量であっても、ネコ科の動物において望ましい安全性プロファイルを示す。他の抗てんかん薬とは対照的に、重度の鎮静、重度かつ長期に及ぶ傾眠(すなわち3時間を超える)、肝中毒症、肝壊死、肝不全、腎損傷、腎不全、薬物中毒、白血球減少、血小板減少、リンパ節腫脹、凝固障害および/または死は、観察されなかった。

30

(実施例4)

有効性1

他の既知の抗てんかん薬は大半がネコにおいて鎮静を生じさせ、特にフェノバルビタールではそれがかなり際立っている。このことは、ヒトと動物とのふれあい(ペットの飼い主/動物)にとって深刻な難題である。

【0046】

2匹のネコは、てんかんと診断されており、重度の全般性発作を有している。双方を、体重に対して30mg/kgの開始用量で1日2回、イメピトインで治療する。

40

1匹目のネコは14歳のヨーロピアンショートヘア品種のネコで、重度の全般性発作を2回起こしたことがある。2回とも2分前後続き、ネコは意識を失い、発作後は失見当識状態であった。加えて、線維肉腫および甲状腺機能亢進症と診断されていた。このネコを、100mgのイメピトインで1日に2回治療した。これは、体重に対して25mg/kgの用量であった。ネコは、治療に即座に反応し、さらなる発作は示さなかった。重大な有害事象は観察されなかった。当初、薬物施用の1~1.5時間後にネコは倦怠感を示し、この状態が約2時間続いた。倦怠感は、治療を開始してから10日が経過すると自然に解消された。3カ月が経過すると、先述したのと同じように倦怠感が再度みられた。そのため、用量を体重に対して20mg/kgに減量すると、倦怠感は消失した。6カ月の観

50

察期間終了時までネコは発作を一度も示さなかった。これにより、6カ月間の完全な発作消失が実証された。

【0047】

2匹目のネコは7歳であり、連続する2日間に2回の全般性発作を経験し、原因のわからないてんかんと診断された。このネコは、1回目の発作が起きる前の時点で、眠そうな様子であった。このネコも、体重に対して30mg/kgのイメピトインでの1日に2回の治療に即座に反応したが、治療開始後は、すでに1匹目のネコにおいて観察された倦怠感を示した。用量を、体重に対して10mg/kg、1日2回に減量すると、倦怠感は解消されたが、この用量では、ネコは再度発作を経験した。用量を、体重に対して20mg/kgのイメピトイン、1日2回に増量すると、ネコは、2.5カ月の観察期間にわたり完全な発作消失を示した。この最終的な用量では、倦怠感他の有害事象は観察されなかった。

10

【0048】

驚くべきことに、イヌとは対照的に、高用量のイメピトインを用いると、てんかんを有するネコにおいて発作消失がもたらされるが、発作消失は低用量では達成されない。予想外にも、重大な有害事象は観察されなかった。

(実施例5)

有効性2

診断時点での非治療状態に比して、発作の頻度および重症度は有意に低減し、ネコ科動物患者に、標的用量、例えば体重1kgに対して30mgのイメピトインを1日2回、8~14時間の間隔で投与すると、少なくとも40%のネコが、発作消失までも達成する。当該ネコは、重大な有害事象も経験しない。他のネコの大半においては、発作の頻度および重症度は有意に低減する。

20

【0049】

動物の中には、現在の標準ケア法であるフェノバルビタールでの治療が効果的でなく、高用量治療を行っても重度の発作を高頻度で起こすものがある。イメピトインを好ましい用量で、例えば体重に対して20~60mg/kg、好ましくは例えば体重に対して25mg/kg~体重に対して50mg/kg、より好ましくは例えば体重に対して25mg/kg~体重に対して40mg/kgで1日2回または3回投与すると、発作の頻度および/または重症度は有意に低減し、最良の場合には完全な発作消失に至る。

30

【0050】

(実施例6)

有効性3

てんかん性障害を有するネコ2群を、体重に対して30mg/kgという好ましい用量のイメピトインで1日2回、または、体重に対して3.5mg/kgという一般的な用量のフェノバルビタールで1日2回のいずれかで治療する。フェノバルビタール群においては、治療したネコのうち65%が少なくとも1つの有害事象を経験し、治療したネコすべてのうちおよそ40%が副作用として鎮静を経験する。これに対して、イメピトイン治療群においては、有害事象の発生は大きくかつ有意に低減し、すべてのネコのうち約30%が少なくとも1つの有害事象を経験する。

40

フェノバルビタール群においては、治療したネコのうち30%はコントロールが不十分と考えられ、70%においては、てんかんは十分コントロールされた。イメピトインの場合、ネコのうち約15%においては、治療しても疾患を十分にコントロールできない。ネコのうち85%においては、発作は十分にコントロールされ、そのうち大半は、発作消失に至った。

【0051】

(実施例7)

有効性4

てんかん性障害を有するネコを、漸増用量のフェノバルビタールで治療する。用量は、体重に対して3mg/kgを1日2回から開始して最大耐用量まで増量する。この治療プ

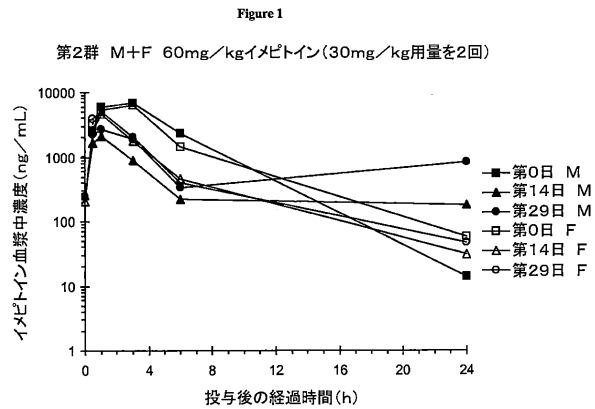
50

ロトコールを用いた場合には、発作頻度の持続的かつ有意な低下を得ることはできず、発作はコントロールが不十分なままである。この治療が失敗であったことから、これは薬物抵抗性てんかん性障害である。そこで、薬物抵抗性てんかんを有するこれらのネコの治療薬をイメピトインに変更する。ただしこのとき、高用量、例としては体重に対して30 mg / kg を1日2回などとする。これらのネコの発作頻度は、ほとんどの場合において少なくとも50%、有意に低減する。

参考文献

- (1) Barnes HL et al., JAVMA 2004, 225(11): 1723-1726
- (2) Bialer M et al., Epilepsy Research 1999, 34: 1-41
- (3) Bialer M et al., Epilepsy Research 2001, 43: 11 -58
- (4) Bialer M et al., Epilepsy Research 2013, 103: 2-30
- (5) Boothe DM et al., JAVMA 2002, 221(8): 1131-1135
- (6) Fromm GH et al., Epilepsia 1985, 26(6): 672-681
- (7) Löscher W et al., Epilepsia 2004, 45(10): 1228-1239
- (8) Löscher W et al., Pharmacological Research 2013, 77: 39-46
- (9) Morimoto K et al., Epilepsia 1993, 34(6): 1123-1129
- (10) Pakozdy A et al., Journal of Feline Medicine and Surgery 2013, 15(4): 267-273
- (11) Pakozdy A et al., J Vet Intern Med 2014, 28(2):255-263
- (12) Penderis J et al., Veterinary Record 2013, 173: 323-324
- (13) Platt SR, Journal of the American Animal Hospital Association 2001, 37: 515-517
- (14) Quesnel AD et al., JAVMA 1997, 210(1): 72-77
- (15) Rieck S et al., The Veterinary Journal 2006, 172: 86-95
- (16) Rundfeldt C et al., CNS Drugs 2014, 28: 29-43
- (17) Schwartz-Porsche D et al., Feline Epilepsy. In: Inderi RJ ed. Problems in Veterinary Medicine. Vol. 1, No. 4., Philadelphia, PA, Lippincott, 1989: 628-649
- (18) Smith Bailey K et al., Journal of Feline Medicine and Surgery 2009, 11: 385-394
- (19) WO 2004/032938
- (20) WO 2013/024023

【図 1】



【図 2 A】

Figure 2A

群	動物 番号 性別	日	パラメーター				
			AST [U/L]	ALT [U/L]	AP [U/L]	GGT [U/L]	GLDH [U/L]
I	101 雄	-1	27	49	34	<7	4
		30	37	67	36	10	3
	104 雄	-1	25	34	16	<7	3
		30	20	40	17	<7	4
	105 雄	-1	37	49	38	10	4
		30	21	38	29	<7	<2
	110 雌	-1	22	43	18	<7	2
		30	23	41	17	11	<2
	112 雌	-1	18	35	24	<7	<2
		30	22	48	24	<7	<2
	113 雌	-1	28	38	34	<7	4
		30	28	59	31	<7	4

【図 2 B】

Figure 2B

群	動物 番号 性別	日	パラメーター				
			AST [U/L]	ALT [U/L]	AP [U/L]	GGT [U/L]	GLDH [U/L]
II	102 雄	-1	21	28	51	10	2
		15 ¹	25	44	42	<7	2
		30	14	28	43	12	<2
	103 雄	-1	28	33	31	<7	4
		15 ¹	45	50	26	<7	4
		30	21	35	26	16	2
	106 雄	-1	21	29	24	<7	<2
		15 ¹	44	71	20	11	4
		30	35	55	22	<7	3
	107 雌	-1	26	36	12	<7	2
		30	26	43	16	<7	3
	109 雌	-1	31	37	20	<7	<2
		30	32	52	20	<7	<2
	111 雌	-1	24	35	20	12	2
		30	34	80	18	<7	<2

¹ 個々の動物についてのさらなる検査

AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aminotransferase) GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ

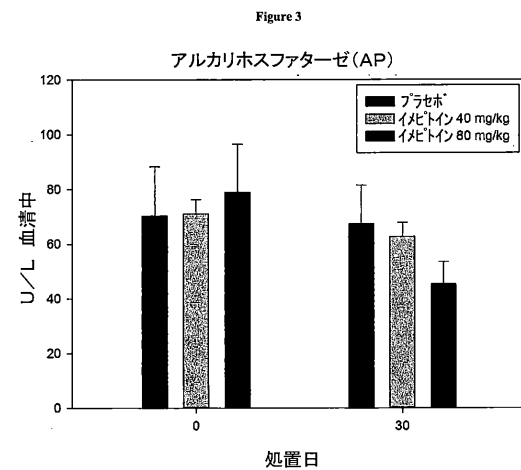
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ

GLDH = グルタミン酸デヒドロゲナーゼ

AP = アルカリホスファターゼ

注: 値が7未満(GGT)または2未満(GLDH)のサンプルは測定不可能であった(濃度が低すぎた)。評価のために、濃度を3.5(GGT)または1(GLDH)に設定した。

【図 3】



【手続補正書】

【提出日】平成28年9月23日(2016.9.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩を含む、ネコ科の動物における1つもしくは複数のてんかん性障害を治療および／もしくは予防するための医薬組成物。

【請求項 2】

ネコ科の動物における1つもしくは複数のてんかん性障害を予防するための請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記 1 つまたは複数のてんかん性障害が、特発性（一次性、遺伝性）てんかん、症候性（二次性、構造的／代謝性）てんかん、症候性の疑いのある（原因不明の、原因のわからない）てんかん、反応性てんかん発作から成る群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬と組み合わせて投与される、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬が、フェノバルビタール、ジアゼパム、臭化カリウム、クロラゼパート、レベチラセタム、ガバペンチン、ゾニサミド、プレガバリン、プロベントフィリン、タウリン、トピラメートから成る群から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 1 つまたは複数のてんかん性障害が、抗てんかん薬抵抗性または不応性のてんかん性障害である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

単独療法の形態で、すなわち、1 つまたは複数のさらなる抗てんかん薬と組み合わせることなく投与される、請求項 1 ～ 3 及び 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

1 日当たり 1 回、2 回または 3 回投与される、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩が、体重に対して 0.5 ～ 150 mg / kg または 1 ～ 150 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記投与される用量が、体重に対して 20 ～ 60 mg / kg である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オン（イメピトイン）またはその生理学的に許容される塩の高い初回／開始用量が、発作の効果的なコントロールおよび／または予防を維持しながら、治療の

過程において減量され、前記初回 / 開始用量が、治療の開始後は、体重に対して 0 . 5 ~ 6 0 m g / k g という、より低い維持用量に減量される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩が、経口的または非経口的に投与される請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩の投与が、所与の観察期間における発作消失（発作の完全な予防）をもたらす、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - オンまたはその生理学的に許容される塩の投与が、重大な有害事象をもたらさない、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記ネコ科の動物がネコである、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/055893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/5377 A61P25/08
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/024023 A1 (FOLGER MARTIN [DE] ET AL) 21 February 2013 (2013-02-21) cited in the application claims 71-73	1-16
Y	----- BAILEY K S ET AL: "The seizing cat. Diagnostic work-up and therapy", JOURNAL OF FELINE MEDICINE AND SURGERY, WB SAUNDERS, LONDON, GB, vol. 11, no. 5, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 385-394, XP026055673, ISSN: 1098-612X, DOI: 10.1016/J.JFMS.2009.03.006 [retrieved on 2009-04-21] cited in the application pages 389-392 ----- -/-	1-16

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

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2015

Date of mailing of the international search report

06/05/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Collura, Alessandra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/055893

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PAKOZDY A ET AL: "Epilepsy in cats: theory and practice.", JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE / AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE 2014 MAR-APR, vol. 28, no. 2, 17 January 2014 (2014-01-17), pages 255-263, XP002727385, ISSN: 1939-1676 cited in the application table 5 page 261, right-hand column, paragraph 1 -----	1-16
Y	RUNDFELDT CHRIS ET AL: "The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy.", CNS DRUGS JAN 2014, vol. 28, no. 1, January 2014 (2014-01), pages 29-43, XP009179146, ISSN: 1172-7047 cited in the application the whole document -----	1-16
Y	WOLFGANG LÖSCHER ET AL: "The novel antiepileptic drug imepitoin compares favourably to other GABA-mimetic drugs in a seizure threshold model in mice and dogs", PHARMACOLOGICAL RESEARCH, vol. 77, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 39-46, XP055114135, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1016/j.phrs.2013.09.003 cited in the application figure 1 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/055893

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013024023	A1	21-02-2013	
		AR 089645 A1	10-09-2014
		AR 089646 A1	10-09-2014
		AU 2012296925 A1	06-02-2014
		AU 2012296938 A1	13-02-2014
		CA 2841549 A1	21-02-2013
		CA 2843100 A1	21-02-2013
		CL 2014000297 A1	22-09-2014
		CN 103781468 A	07-05-2014
		CN 103796638 A	14-05-2014
		CO 6880066 A2	28-02-2014
		CO 6880067 A2	28-02-2014
		EP 2741735 A1	18-06-2014
		EP 2741736 A1	18-06-2014
		JP 2014521713 A	28-08-2014
		JP 2014521714 A	28-08-2014
		KR 20140053307 A	07-05-2014
		KR 20140057604 A	13-05-2014
		US 2013040937 A1	14-02-2013
		US 2013084332 A1	04-04-2013
		US 2014227351 A1	14-08-2014
		WO 2013024023 A1	21-02-2013
		WO 2013024036 A1	21-02-2013

フロントページの続き

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

(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 エンゲル オディロ ランドルフ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72)発明者 ミヒェル アンナレナ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72)発明者 デ フリース フレリッヒ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZA061 ZA062 ZC611

4C086 AA01 AA02 BC44 BC73 GA07 GA12 HA24 MA01 MA02 MA04

NA05 NA14 ZA06 ZC61