

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6986521号
(P6986521)

(45) 発行日 令和3年12月22日 (2021. 12. 22)

(24) 登録日 令和3年12月1日 (2021. 12. 1)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/41 (2006. 01)
A 6 1 P 25/06 (2006. 01)

A 6 1 K 31/41
 A 6 1 P 25/06

請求項の数 30 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2018-560644 (P2018-560644)	(73) 特許権者	511206696
(86) (22) 出願日	平成29年5月18日 (2017. 5. 18)		エスケー バイオファーマスティカルズ
(65) 公表番号	特表2019-516726 (P2019-516726A)		カンパニー リミテッド
(43) 公表日	令和1年6月20日 (2019. 6. 20)		大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナム
(86) 国際出願番号	PCT/KR2017/005171		シ、プンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番
(87) 国際公開番号	W02017/200316	(74) 代理人	100145403
(87) 国際公開日	平成29年11月23日 (2017. 11. 23)		弁理士 山尾 憲人
審査請求日	令和2年5月15日 (2020. 5. 15)	(74) 代理人	100150500
(31) 優先権主張番号	10-2016-0061374		弁理士 森本 靖
(32) 優先日	平成28年5月19日 (2016. 5. 19)	(74) 代理人	100176474
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)		弁理士 秋山 信彦
		(72) 発明者	シン・ヘウォン
			大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナム
			シ、プンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番

最終頁に続く

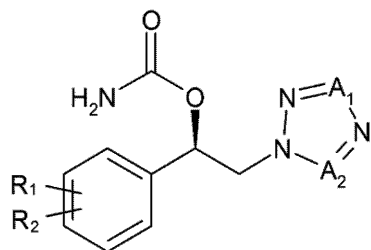
(54) 【発明の名称】 頭痛の予防的治療のためのカルバメート化合物の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療的有効量の下記一般式 (1)

【化 1】



(1)

(式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ - $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ チオアルコキシ及び $C_1 - C_8$ アルコキシからなる群から選ばれ、 A_1 及び A_2 の一方は CH であり、他方は N である。) のカルバメート化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を含む、頭痛の予防的治療のための薬剤。

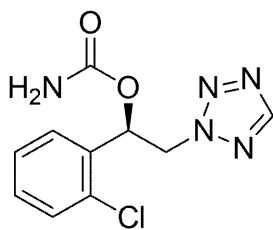
【請求項 2】

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン及び $C_1 - C_8$ アルキルからなる群から選ばれることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

一般式 (1) のカルバメート化合物が、下記一般式 (2)

【化 2】



(2)

10

のカルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - テトラゾール - 2 - イル) エチルエステルであることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 4】

頭痛が、皮質拡張性抑制 (C S D) に付随する頭痛であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 5】

頭痛が、慢性頭痛であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 6】

頭痛が、片頭痛であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 7】

片頭痛が、前兆を伴う片頭痛 (migraine with aura) であることを特徴とする請求項 6 に記載の薬剤。

20

【請求項 8】

哺乳類投与用であることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 9】

哺乳類が、ヒトであることを特徴とする請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 10】

一般式 (1) のカルバメート化合物の治療的有効量が、1 日 1 回の投与に基づいて、10 ~ 500 mg であることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 11】

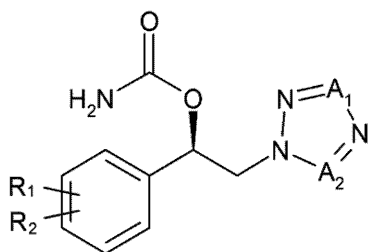
経口、非経口、静脈内、筋肉内、皮下又は直腸投与用であることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

30

【請求項 12】

治療的有効量の下記一般式 (1)

【化 3】



(1)

40

(式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ - $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ チオアルコキシ及び $C_1 - C_8$ アルコキシからなる群から選ばれ、 A_1 及び A_2 の一方は CH であり、他方は N である。) のカルバメート化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物；及び

薬学的に許容される担体；

を含む、頭痛の予防的治療のための医薬組成物。

【請求項 13】

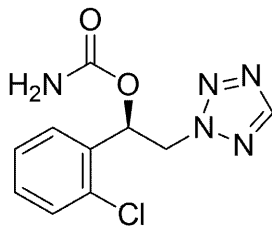
50

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン及び $C_1 - C_8$ アルキルからなる群から選ばれることを特徴とする請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

一般式 (1) のカルバメート化合物が、下記一般式 (2)

【化 4】



(2)

10

のカルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - テトラゾール - 2 - イル) エチルエステルであることを特徴とする請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

頭痛が、皮質拡張性抑制 (CSD) に付随する頭痛であることを特徴とする請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

頭痛が、慢性頭痛であることを特徴とする請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

頭痛が、片頭痛であることを特徴とする請求項 12 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 18】

片頭痛が、前兆を伴う片頭痛 (migraine with aura) であることを特徴とする請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

哺乳類投与用であることを特徴とする請求項 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

哺乳類が、ヒトであることを特徴とする請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

一般式 (1) のカルバメート化合物の治療的有効量が、1 日 1 回投与に基づいて、10 ~ 500 mg であることを特徴とする請求項 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

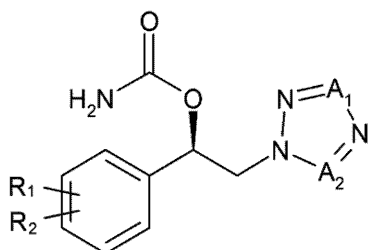
【請求項 22】

経口、非傾向、静脈内、筋肉内、皮下又は直腸投与用であることを特徴とする請求項 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

頭痛の予防的治療のための医薬の製造における、下記一般式 (1)

【化 5】



(1)

40

(式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ - $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ チオアルコキシ及び $C_1 - C_8$ アルコキシからなる群から選ばれ、 A_1 及び A_2 の一方は CH であり、他方は N である。)

50

のカルバメート化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用。

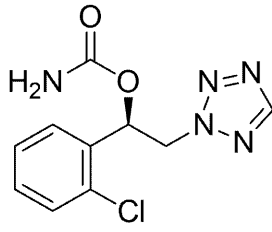
【請求項 2 4】

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン及び $C_1 - C_8$ アルキルからなる群から選ばれることを特徴とする請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

一般式 (1) のカルバメート化合物が、下記一般式 (2)

【化 6】



10

のカルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - テトラゾール - 2 - イル) エチルエステルであることを特徴とする請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 6】

頭痛が、皮質拡延性抑制 (CSD) に付随する頭痛であることを特徴とする請求項 2 3 に記載の使用。

20

【請求項 2 7】

頭痛が、慢性頭痛であることを特徴とする請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 8】

頭痛が、片頭痛であることを特徴とする請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 9】

片頭痛が、前兆を伴う片頭痛 (migraine with aura) であることを特徴とする請求項 2 8 に記載の使用。

【請求項 3 0】

一般式 (1) のカルバメート化合物が、1 日 1 回投与に基づいて、10 ~ 500 mg の量で使用されることを特徴とする請求項 2 3 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

30

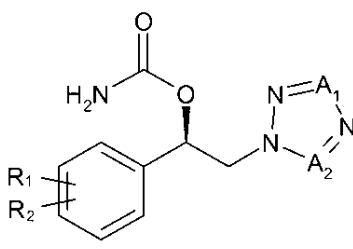
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、下記一般式 (1) のカルバメート化合物を含む医薬組成物を投与することにより、片頭痛を含む頭痛の発生を予防する目的のための使用に関する：

【化 1】



40

(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 及び A_2 は、本明細書で定義されたものと同義である。)

【背景技術】

【0002】

片頭痛は、世界的な有病率が 8 ~ 18 % の一般的な疾患である。それは、男性よりも女性でより頻繁に起こり、小児と成人の両方で起こり得る。片頭痛の症状は、頭痛だけでなく、吐き気、嘔吐、光過敏性、聴覚過敏性、臭覚過敏性などの付随症状も含まれ、身体活動の障害要因となる。このような片頭痛関連障害は、全世界的に社会経済的損失を引き起

50

こし、生活の質を著しく損害する（非特許文献 1、2）。

【0003】

現在まで、片頭痛の病理学的機序は、完全に理解されていないが、様々な環境的及び内在的因子に起因する脳神経の過剰興奮性による脳内の電気化学的不均衡が片頭痛の原因となると考えられている。その電気化学的不均衡は、三叉神経系を刺激する皮質拡延性抑制（CSD）を誘発し、頭痛を誘発すると考えられている神経周辺部の炎症及び髄膜の血管拡張をもたらす（非特許文献 3、4）。

【0004】

片頭痛の薬物治療は、急性期治療（acute abortive treatment）と予防的治療（preventive treatment又はprophylactic treatment）に分かれる。急性期治療は、片頭痛発症時の症状軽減のために用いられる。急性期治療に使用される薬物は、軽度の片頭痛発作の場合には、非ステロイド抗炎症剤（NSAID）などの単純な鎮痛剤が使用され、患者が単純な鎮痛剤に反応しない場合には、トリプタン（triptans）等の片頭痛特定薬の使用を考慮する必要がある。

【0005】

急性期治療に薬物を使用する場合は、薬物の過剰摂取を避けるように注意する必要がある。トリプタンは、心臓血管系を収縮するため、心血管系疾患の患者にはほとんど処方されない。予防的治療は、投薬中の片頭痛発作の頻度又は強度を低減させる目的で使用される。予防的治療は、以下の場合に適用されるべきである：急性期治療にもかかわらず、反復片頭痛発作によって日常生活が中断された場合；1週間に2回以上頻繁で頭痛の発生又は頻繁な頭痛のために急性期薬物の過度の使用が懸念される場合；患者が急性期の薬物に対して重度の副作用を示す場合、又は急性期の薬物が禁忌である場合；患者が予防治療を好む場合；患者の頭痛の持続時間が長い場合、又は片麻痺性片頭痛、基底型片頭痛、遷延性前兆片頭痛、片頭痛性脳梗塞のような稀な片頭痛に罹患している場合である（非特許文献 5）。片頭痛を予防するためにバルプロエートが使用されてきたが、肝の損傷、先天性奇形発病などの副作用があることが知られている。

【0006】

片頭痛治療又は予防のために様々な薬物が使用されているが、満足できるレベルの薬効反応が得られないか、又は副作用のため、それらの使用には依然として限界がある。したがって、薬効と副作用が改善された新薬の必要性が依然として存在する。特に、頻繁な片頭痛発作や重度の症状を有する患者では、発生する症状を緩和するのではなく、片頭痛の完全な排除又は持続的な予防によって片頭痛を予防する必要がある、重篤な副作用がないように予防する必要がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】Krymchantowski et al., New and emerging prophylactic agents for migraine, CNS Drugs, 2002.

【非特許文献 2】Jackson et al., A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headaches, PLOS ONE, 2015.

【非特許文献 3】Nosedá et al., Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Pain, 2013.

【非特許文献 4】Edvinsson et al., Basic mechanisms of migraine and its acute treatment, Pharmacol Ther., 2012.

【非特許文献 5】J.L. Jackson et al., A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headaches, PLOS ONE, 2015.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

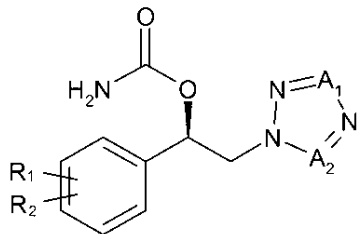
【0008】

本発明は、頭痛、より詳細には、皮質拡張性抑制（ＣＳＤ）に起因する頭痛、特に片頭痛を含む慢性頭痛の予防的治療のための方法を提供することを目的とする。

【０００９】

また、本発明は、頭痛、より詳細には、皮質拡張性抑制（ＣＳＤ）に起因する頭痛、特に片頭痛を含む慢性頭痛の予防的治療のための、下記一般式（１）のカルバメート化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用を提供することを目的とする。

【化２】



(1)

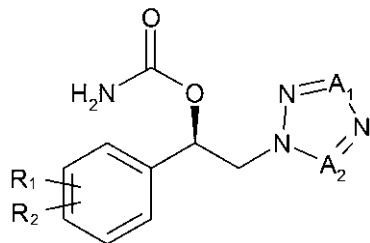
（式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 及び A_2 は、本明細書で定義されたものと同義である。）

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明は、治療的有效量の下記一般式（１）

【化３】



(1)

（式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ - $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ チオアルコキシ及び $C_1 - C_8$ アルコキシからなる群から選ばれ、 A_1 及び A_2 の一方は CH であり、他方は N である。）のカルバメート化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を含む、頭痛の予防的治療のための薬剤を提供する。

【００１１】

また、本発明の治療的有效量の前記一般式（１）のカルバメート加藤物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物、及び薬学的に許容される担体を１種以上含む、頭痛の予防的治療用医薬組成物を提供する。

【００１２】

また、本発明は、治療的有效量の前記一般式（１）のカルバメート化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を対象体に投与することを含む、対象体における頭痛を予防的に治療する方法を提供する。本発明の一具体例によれば、治療的有效量の前記一般式（１）のカルバメート化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を対象体に投与することを含む、対象体における頭痛の頻度又は強度を低減又は排除する方法を提供する。

【００１３】

また、本発明は、前記一般式（１）のカルバメート化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の頭痛の予防的治療のための使用を提供する。

【００１４】

本発明の一具体例によれば、前記一般式（１）において、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン及び $C_1 - C_8$ アルキルからなる群から選ばれる。

10

20

30

40

50

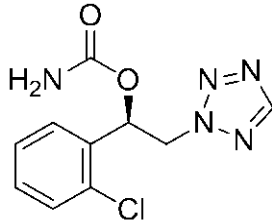
【 0 0 1 5 】

一具体例で、ハロ C₁ - C₈ アルキルはペルフルオロアルキルである。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の具体例によれば、前記一般式 (1) のカルバメート化合物は、下記一般式 (2)

【 化 4 】



(2)

10

のカルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - テトラゾール - 2 - イル) エチルエステルである。

【 0 0 1 7 】

前記一般式 (1) 及び (2) のカルバメート化合物の製造は、当業界で化合物合成に関する通常の知識を有した者であれば、公知の化合物又はそれから容易に製造できる化合物を用いて製造することができる。特に、前記一般式 (1) の化合物の製造方法は、国際公開番号 WO 2 0 0 6 / 1 1 2 6 8 5 A 1、WO 2 0 1 0 / 1 5 0 9 4 6 A 1 及び WO 2 0 1 1 / 0 4 6 3 8 0 A 2 に詳細に記載されており、これらの文献は本明細書に参考として引用される。本願化合物は、前記文献に記載された方法のいずれかによって化学的に合成することができるが、単なる例示に過ぎなく、必要に応じて単位操作の順序などを選択的に変更してもよい。従って、本発明の範囲を制限することを意図するものではない。

20

【 0 0 1 8 】

本発明の一具体例によれば、前記本願化合物は、皮質拡延性抑制 (C S D) に付随する及び / 又は皮質拡延性抑制に起因する頭痛及び / 又は状態、特に、片頭痛のような慢性頭痛の予防に使用することができる。

【 0 0 1 9 】

皮質拡延性抑制 (C S D) は、脳神経が過度に興奮することによって引き起こされる 2 次現象であり、片頭痛を含む慢性頭痛を引き起こす誘因現象として知られている。従って、皮質拡延性抑制 (C S D) の阻害は、片頭痛を含む慢性頭痛の発生を予防することができる。実験動物において、人工的に誘導された皮質拡延性抑制 (C S D) を予防できる薬物が、ヒト片頭痛、特に、前兆を伴う片頭痛 (migraine with aura) 及び慢性頭痛を予防しようと、いくつかの報告で立証されている (Ayata et al., Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis, Ann Neurol. 2006; Mathew, Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications, Headache. 2011; Akerman & Goadsby, Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura, Neuroreport. 2005; Hoffmann et al., Oxcarbazepine does not suppress cortical spreading depression, Cephalalgia. 2011)

30

40

【 0 0 2 0 】

「慢性日常性頭痛 (C D H) 」とは、長時間持続性頭痛と短時間持続性頭痛の 2 つの主なカテゴリーからなり、それぞれには、以下の臨床サブタイプが含まれる。長時間持続性頭痛 (即ち、4 時間以上の発病の持続時間) には、変形性片頭痛 (T M)、慢性緊張型頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、持続性片側頭痛 (hemicrania continua) 及び鎮痛性頭痛 (analgesic round headache) が含まれる。短時間持続性頭痛 (即ち、4 時間未満の発病期間) には、慢性群発頭痛 (chronic cluster headache)、慢性発作性片頭痛 (chronic paroxysmal hemicrania)、睡眠時頭痛 (hypnic headache) 及び特発性刺様頭痛 (idiopathic stabbing headache) が含まれる (Mathew, Cephalalgia 13 (suppl 12):78-83 (1993))。

50

【 0 0 2 1 】

用語「片頭痛 (migraine)」は、本明細書において、国際頭痛学会 (International Headache Society) によって定義された片頭痛の医学的定義による頭痛疾患、障害及び／又は状態を示すために最も広い意味で使用される。従って、前記用語は、いわゆる一般的な片頭痛 (通常、前兆 (aura) を伴わない片頭痛) ; 古典型片頭痛 (前兆が伴った片頭痛) ; 慢性片頭痛 (より長い時間の間隔にわたって生じる片頭痛) ; いわゆる血管性頭痛 ; 重症の片頭痛、群発性頭痛、片麻痺性片頭痛 (hemiplegic migraine)、基底型片頭痛 ; 慢性日常性頭痛 (chronic daily headache) ; 全ての片頭痛症候群 (例えば、疼痛、吐き気、音声恐怖症、光恐怖症) ; 網膜性片頭痛 ; 小児片頭痛 ; 片頭痛持続状態 (status migrainosus) ; 変形性片頭痛 ; 薬物誤用頭痛 ; 片頭痛前駆症 (prodrome) ; 及び当業者に一般的に知られた任意の他の再発性及び／又は慢性頭痛又は頭痛症状を含む。片頭痛は片側性又は両側性であり得る再発性頭痛である。

10

【 0 0 2 2 】

本願で使用される用語「予防 (prevention又はprophylaxis)」又は「予防的治療 (prophylactic treatment)」は、頭痛又は片頭痛を有する患者に薬物を投与することによって頭痛又は片頭痛の頻度又は強度を低減又は排除することを意味するか、又はそのような疾患又は状態に罹り易い傾向のあるヒトにおいて、疾患又は状態が起こることを抑制することを意味する。

【 0 0 2 3 】

このような予防的療法は、片頭痛患者の鋭敏な脳と血管の興奮性を低くさせて、片頭痛発作の閾値を上昇させて皮質拡延性抑制 (CSD) の発生を防止し、神経系を安定化させ、三叉神経血管系の活性化を阻害し、抗疼痛系を強化し、神経炎症をブロックし、中枢性感作 (central sensitization) を防止する。これらの作用機序は、片頭痛発作の頻度、疼痛の強度及び持続時間を減少させ、急性期薬物に対する反応を改善し、患者の生活の質を向上させることができる。

20

【 0 0 2 4 】

前記疾患の予防的治療のための本願化合物の投与量は、通常的に疾患の重篤度、対象の体重及び代謝状態に応じて変わり得る。個々の患者に対する「治療的有效量 (therapeutically effective amount)」は、所望の薬理学的効果、即ち、予防的治療効果を達成するのに十分な活性化化合物又は医薬製剤の量を意味する。本願化合物の治療的有效量は、ヒトに投与時、1日1回投与に基づいて、好ましくは10～500mg、より、好ましくは20～300mg、50～500mg、50～400mg、又は50～300mg、より好ましくは50～200mgである。

30

【 0 0 2 5 】

本発明の化合物は、経口、非経口、静脈内、筋肉内、皮下又は直腸投与のような治療剤の投与のために使用される通常の方法で投与することができる。

【 0 0 2 6 】

本発明の一具体例に係る薬剤又は医薬組成物は、本願化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれる化合物の治療的有效量を含んでいてもよい。

40

【 0 0 2 7 】

前記一般式 (1) のカルバメート化合物の薬学的に許容される塩には、例えば、独立して、アセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビタルトラート、カルシウムアセテート、カンシラート、カーボネート、シトラート、エデタート、エジシラート、エストレート、エシレート、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコロイルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロゲンカーボネート、ヒドロキシナフトアート、ヨージド、イセチオナート、ラクテート、ラクトビオナート、マレエート、マレート、マンデラート、シレート、メチルニトラート、メチルスルフェート、ムカート、ナプシラート、ニトラート、パモアート (エンボナート)、パントテナート、ホスフェート/ジホスフェート、ポリガ

50

ラクツロナート、サリチル酸塩、ステアレート、サブアセテート、スクシナート又はヘミ - スクシナート、スルフェート又はヘミ - スルフェート、タンネート、タルトラート、オキサレート (oxalate) 又はヘミ - タルトラート、テオクレート、トリエチオジド、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛などが含まれる。

【0028】

本発明の一具体例に係る薬剤又は医薬組成物は、経口的又は非経口的に投与することができる。非経口投与としては、静脈内注射、皮下注射、筋肉注射、腹腔注射、内皮投与、局所投与、鼻腔内投与、腔内投与、肺内投与及び直腸内投与などが挙げられる。経口投与の場合、本発明の一具体例に係る医薬組成物は、活性薬剤がコーティングされるか、又は胃の分解から保護されるように製剤化することができる。また、前記組成物は、活性物質を標的細胞に移すことができる任意の装置によって投与することができる。投与経路は、治療対象の一般的な状態及び年齢、治療状態の性質及び選ばれる有効成分に依存して変わり得る。

10

【0029】

本発明の一具体例に係る薬剤又は医薬組成物の適切な投与量は、製剤化方法、投与方法、患者の年齢、体重、性別、病的状態、食事、投与時間、投与経路、排泄速度及び反応感受性などの要因に応じて変わり、通常の熟練した医師は、所望の治療又は予防に効果的な投与量を容易に決定及び処方することができる。一具体例に係る前記薬剤又は医薬組成物は、1回又は複数回の投与で、例えば、1日1回～4回投与することができる。一具体例に係る前記医薬組成物は、一般式(1)の化合物を50～500mg、好ましくは50～400mg、より好ましくは50～300mg、さらに好ましくは50～200mg含むことができる。

20

【0030】

本発明の一具体例に係る薬剤又は医薬組成物は、当業者が容易に実施することができる方法に従って、薬学的に許容される担体及び/又は賦形剤を用いて製剤化して、単位用量形態で製造されるか、又は多用量容器に含まれるように製造できる。前記製剤は、油性又は水性媒体の溶液、懸濁液又は乳化液形態、抽出剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤又はカプセル剤の形態であってもよく、分散剤又は安定化剤をさらに含んでもよい。また、医薬組成物は、座薬、スプレー、軟膏、クリーム、ゲル、吸入剤又は皮膚パッチの形態で投与することができる。医薬組成物は、哺乳類投与のために、より好ましくはヒト投与のために製造することができる。

30

【0031】

薬学的に許容される担体は、固体又は液体であってもよく、賦形剤、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、分散剤、吸着剤、界面活性剤、結合剤、防腐剤、崩壊剤、甘味剤、香味剤、滑沢剤、放出調節剤、湿潤剤、安定化剤、懸濁化剤及び潤滑剤から選ばれる1種以上であってもよい。また、薬学的に許容される担体は、食塩水、滅菌水、リンガー液、緩衝食塩水、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノール及びこれらの混合物から選ばれていてもよい。

40

【0032】

一具体例において、適切な賦形剤 (filler) は、糖 (例えば、デキストロース、スクロース、マルトース及びラクトース)、デンプン (例えば、トウモロコシデンプン)、糖アルコール (例えば、マンニトール、ソルビトール、マルチトール、エリトリトール及びキシリトール)、デンプン加水分解物 (例えば、デキストリン及びマルトデキストリン)、セルロース又はセルロース誘導体 (例えば、微結晶セルロース) 又はこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0033】

一具体例において、適切な結合剤 (binder) は、ポビドン、コポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシ

50

プロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン、ガム類、スクロース、デンプン又はこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0034】

一具体例において、適切な防腐剤は、安息香酸、ナトリウムベンゾエート、ベンジルアルコール、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、クロルブトール、ガレート (gallate)、ヒドロキシベンゾエート、EDTA 又はこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0035】

一具体例において、適切な崩壊剤は、デンプングリコラートナトリウム塩 (sodium starch glycolate)、架橋されたポリビニルピロリドン、架橋されたカルボキシメチルセルロース、デンプン、微結晶質セルロース又はこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

10

【0036】

一具体例において、適切な甘味剤は、スクラロース、サッカリン、ナトリウム又はカリウム又はカルシウムサッカリン、アセスルファムカリウム又はナトリウムシクラメート、マンニトール、フルクトース、スクロース、マルトース又はこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0037】

一具体例において、適切な滑沢剤は、シリカ、コロイド性シリコーンジオキシド、タルクなどを含むが、これらに限定されない。

20

一具体例において、適切な潤滑剤は、長鎖脂肪酸及びその塩、例えば、マグネシウムステアレート及びステアリン酸、タルク、グリセリドワックス又はこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書で使用される用語「対象体」は、予防又は治療の対象となる動物、好ましくは哺乳類 (例えば、霊長類 (例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど)、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【発明の効果】

【0039】

本発明に係る薬剤及び医薬組成物は、頭痛、より詳細には、片頭痛を含む皮質拡張性抑制に付随する慢性頭痛を効率的に予防することができる。また、本発明に係る薬剤又は医薬組成物は、正常な脳血流循環又はシナプス伝達に影響を与えない。

30

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】製造例で製造されたカルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - テトラゾール - 2 - イル) エチルエステル (以下、'試験化合物' という) と陽性対照群化合物トピラマート (topiramate) とを3週間投与したラットに皮質拡張性抑制 (CSD) を誘導した後、全脳血流量 (CBF) 増加イベントの回数の変化を測定し、ビヒクル投与陰性対照群と比較した結果である。

【図2】試験化合物と陽性対照群化合物トピラマートとを3週間投与したラットに皮質拡張性抑制を誘導した後、全脳血流量増加程度の変化を測定し、ビヒクル投与陰性対照群と比較した結果である。

40

【図3】試験化合物と陽性対照群化合物トピラマートとを3週間投与したラットに皮質拡張性抑制を誘導した後、直流電位差 (direct current potential, DC potential) の発生回数の変化を測定し、ビヒクル投与陰性対照群と比較した結果だ。

【図4】試験化合物と陽性対照群化合物トピラマートとを3週間投与したラットに皮質拡張性抑制を誘導した後、直流電位差の振幅の大きさの程度を測定し、ビヒクル投与陰性対照群と比較した結果である。

【図5】試験化合物と陽性対照群化合物トピラマートとを3週間投与したラットに皮質拡張性抑制を誘導した後、直流電位差の発生持続時間を測定し、ビヒクル投与陰性対照群と

50

比較した結果である。

【発明を実施するための形態】

【0041】

以下で、実施例によって本発明をより詳細に説明する。しかし、以下の実施例は、一つ以上の具体例を説明することのみを意図しており、本発明の範囲を限定するものではない。

【0042】

製造例：カルバミン酸(R)-1-(2-クロロフェニル)-2-テトラゾール-2-イル)エチルエステルの製造

カルバミン酸(R)-1-(2-クロロフェニル)-2-テトラゾール-2-イル)エチルエステルを、国際公開番号WO2010/150946号の製造例50に記載された方法に従って製造した。

【0043】

実施例：皮質拡延性抑制(CSD)に起因する片頭痛疾患動物モデルを用いた皮質拡延性抑制(CSD)防止効果及び片頭痛予防薬理効果実験

全ての動物実験は、実験用動物の保護及び使用のための国立衛生研究所(NIH)ガイドラインに従って実施され、フィンランドの国立動物実験委員会によって承認された。体重250~350gの合計48匹の成体雄性ウィスターラットをチャールズリバー社(ドイツ)から購入し、本実験に使用した。動物は周囲温度(22 ± 1)で食物と水は自由に摂取させ、照明が調節される環境(午前7時から午後8時まで照明される)下で飼育した。

動物を以下の4つの群に分けた：

- ・陰性対照群として投与ビヒクルの30%PEG400のみを(5mL/kg)、3週間、1日1回腹腔投与した12匹のラット

- ・試験化合物を10mg/kgの用量で3週間、1日1回腹腔投与した12匹のラット
- ・試験化合物を30mg/kgの用量で3週間、1日1回腹腔投与した12匹のラット
- ・陽性対照群としてトピラマート(topiramate)を80mg/kgの用量で3週間、1日1回腹腔投与した12匹のラット

【0044】

前記化合物及びビヒクル(30%PEG400)の3週間投与の最後の日に、ラットを5%イソフルラン(70%N₂O及び30%O₂を含む、投与速度300mL/min)で麻酔し、定位固定フレーム(stereotactic frame)に固定し、以下の手術を行った。手術中、麻酔剤の濃度は1~1.5%に低下され、直腸内温度は恒温ブランケットシステム(homeothermic blanket system)を利用して 37.0 ± 1.0 に保持した。

【0045】

ラット頭部の皮膚を切開して両側に傾け、開いた頭蓋骨の右半球をドリルで3個の穴を開けて穿孔しており、その位置は以下の通りであり、ブレグマからmm距離で示される；(1)後頭皮質では、後面に4.5、側面に2.0の位置；(2)頭頂皮質では、後面に0.5、側面に2.0の位置；(3)前頭皮質では、前面に2、側面に2の位置である。全脳血流量(CBF)をモニタリングするためのレーザードップラーフロープローブ(laser Doppler flow probe)(Oxyflow, Oxford Optronics, UK)と直流電位差(DC potential)の変化測定用侵襲性(invasive)Ag/AgCl電極を、頭頂(parietal)及び前頭(frontal)皮質にそれぞれ穿孔された穴の非損傷の硬膜(dura)上、そして皮質内に配置した。

【0046】

前記レーザードップラーフロープローブは、大きな軟膜及び硬膜血管のない領域に位置させ、信号に対する大血管(large-vessel)の干渉を最小化した。前記直流電位差の測定のために、参照電極(reference electrode)は首に固定した。後頭皮質の上に位置した硬膜を注意深く除去し、出血が最小限に抑えるように注意した。手術後、15分間食塩水で洗浄することによって皮質部位を回復させた。球状(2mm直径)のコットンに1MKCl溶液で濡らし、軟膜上に載置し、乾燥しないように15分毎に5μLのKCl溶液

を追加した。K C Iによって誘導される皮質拡張性抑制（C S D）の発生を2時間測定した。

【0047】

全脳血流量（C B F）と直流電位差（DC potential）をK C I処理5分前から持続的にモニタリングした。最後の薬物投与は、K C I溶液処理30分前に行った。分析されたパラメーターは、（1）直流電位差の発生回数、発生持続時間、振幅の大きさ、（2）全脳血流量変化イベント回数及び変化幅の大きさであった。全ての値を平均±標準誤差として示し、データが $P < 0.05$ の差を有するとき、統計的有意性が認められた。統計分析は、StatsDirect統計ソフトウェアで対応のないt - 検定を用いて行った。

【0048】

前記化合物及びビヒクルの投与が完了したラットに、皮質拡張性抑制（C S D）を誘導した後、全脳血流量（C B F）の変化を測定した結果を図1及び図2に示し、直流電位差（DC potential）の変化を測定した結果を図3、図4及び図5に示した。

【0049】

試験化合物は、ビヒクル投与群（陰性対照群）（図1）と比較して、30 mg / kgの用量で増加した全脳血流のイベント数を有意的に減少させた。これはトピラマートの高用量80 mg / kgで示された全脳血流量増加イベント数に対する減少効果と同様の水準であった。反面、全脳血流量増加程度には有意的な効果を示さず、正常な脳血流循環に対する影響を与えない示していた（図2）。また、試験化合物は30 mg / kgの用量でビヒクル投与群対比直流電位差の発生回数を有意的に減少させ、この効果はトピラマート80 mg / kgによる効果と同様の水準であった（図3）。しかし、直流電位差のイベントの振幅の大きさと発生持続時間には有意的な影響を及ぼさず、正常なシナプス伝達に影響しないことを示した（図4及び図5）。

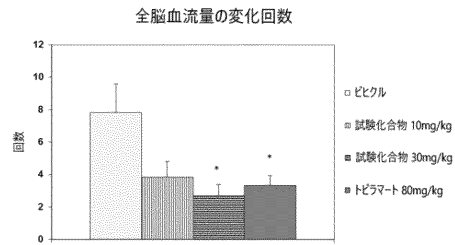
【0050】

前記の結果は、本願化合物（試験化合物）が、片頭痛疾患モデルでトピラマート対比低い用量で片頭痛指標での改善及び皮質拡張性抑制現象を予防するのに十分な薬効を示すことによって、片頭痛の予防薬として有用であることを確認することができた。

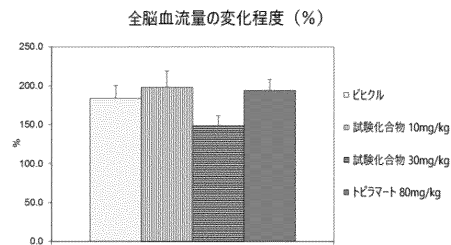
10

20

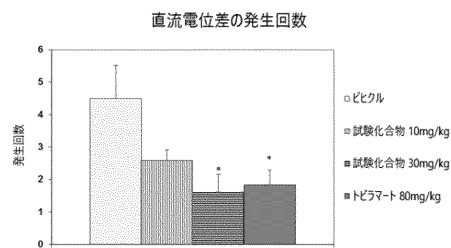
【図 1】



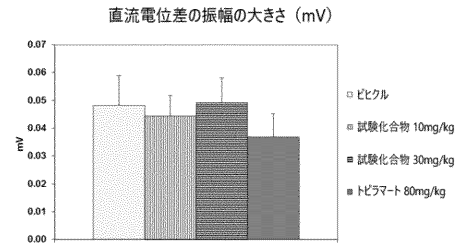
【図 2】



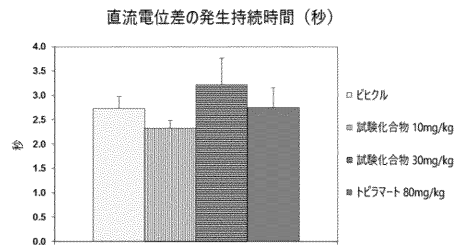
【図 3】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

(72)発明者 パク・ユンギョン

大韓民国 13494キョンギド、ソンナムシ、プンダング、パンギョヨクロ221番

審査官 一宮 里枝

(56)参考文献 特表2008-538557(JP,A)

PLoS ONE, 2015年, Vol.10, No.7, e0130733

PNAS, 2001年, Vol.98, No.8, p.4687-4692

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)