

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4098832号  
(P4098832)

(45) 発行日 平成20年6月11日(2008.6.11)

(24) 登録日 平成20年3月21日(2008.3.21)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/197	(2006.01)	A 6 1 K 31/197
A 6 1 K 31/662	(2006.01)	A 6 1 K 31/662
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00

請求項の数 10 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平10-514581	(73) 特許権者	アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(86) (22) 出願日	平成9年9月15日(1997.9.15)		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(65) 公表番号	特表2001-501604(P2001-501604A)		ーデルテイエ
(43) 公表日	平成13年2月6日(2001.2.6)	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉
(86) 国際出願番号	PCT/SE1997/001555		
(87) 国際公開番号	W01998/011885	(74) 代理人	弁理士 西村 公佑
(87) 国際公開日	平成10年3月26日(1998.3.26)	(72) 発明者	アンドルーズ, ポール・エル・アール
審査請求日	平成14年5月23日(2002.5.23)		イギリス国ロンドン エス・ダブルユー2
(31) 優先権主張番号	9603408-7		4ティー・ダブルユー, ストリートハム
(32) 優先日	平成8年9月18日(1996.9.18)		ヒル, ウェイヴァートゥリーコート72
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 逆流抑制剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制のための医薬品を製造するための、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは製薬上許容し得る塩または前記GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの光学異性体の使用であって、該GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが4-アミノ-3-(4-クロロフェニル)ブタン酸(バクロフェン)である使用。

【請求項2】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制のための医薬品を製造するための、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは製薬上許容し得る塩または前記GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの光学異性体の使用であって、該GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが(3-アミノプロピル)メチルホスフィン酸である使用。

10

【請求項3】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制のための医薬品を製造するための、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは製薬上許容し得る塩または前記GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの光学異性体の使用であって、該GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)メチルホスフィン酸である使用。

【請求項4】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制のための医薬品を製造するための、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは製薬上許容し得る塩または前記GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの光学異性体の使用であって、該GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが(3-アミノ-2-(4-クロロフェニル)プロピ

20

ル)スルフィン酸である使用。

【請求項5】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制のための医薬品を製造するための、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは製薬上許容し得る塩または前記GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの光学異性体の使用であって、該GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが(3-アミノプロピル)(ジフルオロメチル)ホスフィン酸である使用。

【請求項6】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制のための医薬品を製造するための、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは製薬上許容し得る塩または前記GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの光学異性体の使用であって、該GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが(3-アミノ-2-オキソ-プロピル)メチルホスフィン酸である使用。

10

【請求項7】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制のための医薬品を製造するための、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは製薬上許容し得る塩または前記GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの光学異性体の使用であって、該GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが4-アミノ-3-(5-クロロチエン-2-イル)ブタン酸である使用。

【請求項8】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制のための医薬品を製造するための、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは製薬上許容し得る塩または前記GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの光学異性体の使用であって、該GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが(3-アミノプロピル)亜ホスホン酸である使用。

20

【請求項9】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制が胃食道逆流疾患の治療である請求項1~8のいずれか1項記載の使用。

【請求項10】

一過性下部食道括約筋弛緩の抑制が乳児の吐き戻しの治療である請求項1~8のいずれか1項記載の使用。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は一過性下部食道括約筋弛緩を抑制し、胃食道逆流疾患を治療し、そして(または)乳児の吐き戻しを治療するためのGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの使用に関する。

30

背景技術

逆流

人によっては、下部食道括約筋(LES)が他の人よりも頻繁に弛緩しやすいことがある。その結果、その時点では機械的バリエーションが一時的に失われるので、胃からの液体が食道の中を通過し得るようになり、この結果を以下「逆流」(“reflux”)と称する。

胃食道逆流疾患(GERD)は最もありふれた上部胃腸管の疾患である。現在の治療法は、胃酸分泌の減少を目的としているか、または食道のクリアランス、下部食道括約筋の緊張および胃内容排出を増進させることによる食道での酸との接触を低減することに向けられている。逆流の背後にある主要なメカニズムは低張性の下部食道括約筋によるものと考えられてきた。しかしながら、近年の研究(例えば、Holloway & Dent (1990) Gastroenterol . Clin . N . Amer . , 19 , 517-535)によれば、ほとんどの逆流発生は一過性下部食道括約筋弛緩(TLESR)の過程で起こること、すなわち弛緩がえん下によって誘発されるものではないことが明らかとなった。胃酸分泌は通常GERDを有する患者では正常であることもわかった。

40

従って、TLESRの発生率を低下させ、よって逆流を防止する化合物が必要とされている。理想的には、このような化合物は約12時間の効果持続時間を有しているべきである。その理由は、ほとんどの逆流は日中に、また食後に起きるからである。

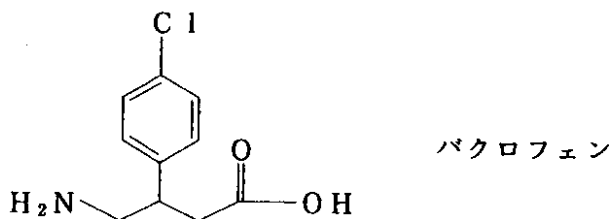
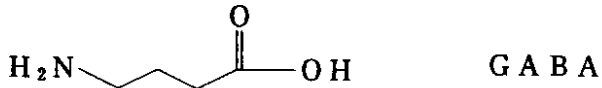
局所麻酔剤を包含する下部食道括約筋の弛緩の抑制に適した医薬組成物がWO 87 / 04077およびUS 5,036,057に開示されている。

GABA<sub>B</sub>受容体アゴニスト

50

GABA (4 - アミノブタン酸) は中枢および末梢神経系での内因性神経伝達物質である。GABAの受容体は伝統的にGABA<sub>A</sub>およびGABA<sub>B</sub>受容体サブタイプに分類されている。GABA<sub>B</sub>受容体 (さらに検討するには、Kerr, D.I.B.およびOng, J. (1995) Pharmac. Ther., 67巻, 187-246頁を参照されたい) はG - タンパク質結合受容体のスーパーファミリーに属するものである。GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストは例えば脊髄痙直での筋弛緩のようなCNS障害、心血管障害、喘息、過敏性腸症候群のような消化管運動障害の治療に使用し得る旨、またプロカイネティック剤 (prokinetic) および鎮咳剤である旨記載されている。GABA<sub>A</sub>受容体アゴニストはまた嘔吐の治療に有用であることも開示されている (WO 96/11680)。GABA<sub>B</sub>受容体アゴニスト、パクロフェン (4 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) ブタン酸) (スイス特許番号CH 449,046) がGABA類似体のうちで最もよく研究されている。

10



20

その他のGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストまたは不完全アゴニストはEP 0356128 ; EP 0181833 ; EP 0399949 ; EP 0463969 ; およびFR 2,722,192に開示されている。GABA<sub>B</sub>モジュレーターの化学について検討するには、Froestl, W.およびMickel, S.J. : The GABA Receptors, 271-296頁 (S.J. EnnaおよびN.G. Bowery編、Humana Press Inc., Totowa, NJ, U.S.A. 1997) を参照されたい。

クローン化受容体遺伝子をトランスフェクションした細胞を用いることにより、薬物のスクリーニングを改善し得ることが当該技術分野で知られている。このようなトランスフェクションされた細胞は伝統的なスクリーニングにまさる利点をいくつももたらすことができ、最も重要なのは多分選択性にあるものと考えられる。トランスフェクションされた細胞の別の利点は、これらの細胞がクローン化ヒト受容体に対する薬物活性の評価を可能とするところにある。それで、GABA<sub>B</sub>受容体が近年になってクローン化された事実 (Kaupman等、Nature 386 (6622), 239-246, 1997年3月20日) は、GABA<sub>B</sub>受容体に作用するさらに特異的な薬物を開発する機会を提供するものである。上述した報文には、GABA<sub>B</sub>R1aおよびGABA<sub>B</sub>R1bと称するラットからの受容体の二種のサブタイプが開示されているが、いくつかのその他のサブタイプを単離し得ることが極めて明確となった。

30

#### 発明の開示

意外にも、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが一過性下部食道括約筋弛緩の抑制に使用することができ、よって胃食道逆流疾患の治療に使用し得ることが見いだされた。

従って、本発明によれば、一過性下部食道括約筋弛緩 (TLESR) の抑制のため、または、さらに具体的には、胃食道逆流疾患の治療のための医薬品を製造するためのGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの使用が提供される。本発明の目的のためには、用語「アゴニスト」は完全アゴニストおよび不完全アゴニストの両者を包含しているものと解すべきであり、ここで「不完全アゴニスト」とはGABA<sub>B</sub>受容体を完全にではなくて、不完全に活性化し得る化合物と解すべきである。

40

上述したTLESRの抑制は、上述した化合物を乳児の吐き戻しの治療に使用し得ることも包含している。乳児での吐き戻しの有効な管理は、吐き戻した胃内容物の吸引による肺疾患の管理の重要な手段であり、また摂取した栄養物の過度の損失による成長不全を管理するための重要な手段である。

本発明の好ましい態様では、上述したGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストは酸性ヘッドがカルボン酸

50

基、ホスフィン酸基、亜ホスホン酸基またはスルフィン酸基である置換アミノプロピル酸誘導体である。

GABA<sub>B</sub>受容体に対してアゴニストまたは不完全アゴニスト親和性を有し、それにより本発明で使用し得る化合物の例は次のとおりである：

- 4 - アミノブタン酸 (GABA)、
- 4 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) ブタン酸 (バクロフェン)、
- 4 - アミノ - 3 - フェニルブタン酸、
- 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸、
- 4 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシフェニルブタン酸、
- 4 - アミノ - 3 - (チエン - 2 - イル) ブタン酸、
- 4 - アミノ - 3 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) ブタン酸、
- 4 - アミノ - 3 - (5 - プロモチエン - 2 - イル) ブタン酸、
- 4 - アミノ - 3 - (5 - メチルチエン - 2 - イル) ブタン酸、
- 4 - アミノ - 3 - (2 - イミダゾリル) ブタン酸、
- 4 - グアニジノ - 3 - (4 - クロロフェニル) ブタン酸、
- 3 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ニトロプロパン、
- (3 - アミノプロピル) 亜ホスホン酸、
- (4 - アミノブタ - 2 - イル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノ - 2 - メチルプロピル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノブチル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシプロピル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロピル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノ - 2 - フェニルプロピル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) 亜ホスホン酸、
- (E) - (3 - アミノプロペン - 1 - イル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノ - 2 - シクロヘキシルプロピル) 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノ - 2 - ベンジルプロピル) 亜ホスホン酸、
- [3 - アミノ - 2 - (4 - メチルフェニル) プロピル] 亜ホスホン酸、
- [3 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プロピル] 亜ホスホン酸、
- [3 - アミノ - 2 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] 亜ホスホン酸、
- [3 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] 亜ホスホン酸、
- (3 - アミノプロピル) メチルホスフィン酸、
- (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) メチルホスフィン酸、
- (3 - アミノプロピル)(ジフルオロメチル) ホスフィン酸、
- (4 - アミノブタ - 2 - イル) メチルホスフィン酸、
- (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) メチルホスフィン酸、
- (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル)(ジフルオロメチル) ホスフィン酸、
- (E) - (3 - アミノプロペン - 1 - イル) メチルホスフィン酸、
- (3 - アミノ - 2 - オキソ - プロピル) メチルホスフィン酸、
- (3 - アミノプロピル) ヒドロキシメチルホスフィン酸、
- (5 - アミノペンタ - 3 - イル) メチルホスフィン酸、
- (4 - アミノ - 1,1,1 - トリフルオロブタ - 2 - イル) メチルホスフィン酸、
- (3 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピル) スルフィン酸、
- 3 - アミノプロピルスルフィン酸。

好ましくは、GABA<sub>B</sub>受容体に対してアゴニストまたは不完全アゴニスト親和性を有する上述した化合物は以下の化合物のいずれか一つである：

- 4 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) ブタン酸 (バクロフェン)、
- (3 - アミノプロピル) メチルホスフィン酸、
- (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) メチルホスフィン酸、

4 - アミノブタン酸 (GABA)、  
 (3 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピル)スルフィン酸、  
 (3 - アミノプロピル)(ジフルオロメチル)ホスフィン酸、  
 (3 - アミノ - 2 - オキシ - プロピル)メチルホスフィン酸、  
 4 - アミノ - 3 - (5 - クロロチエン - 2 - イル)ブタン酸、  
 (3 - アミノプロピル)亜ホスホン酸。

上述した目的のためにGABA<sub>B</sub>リガンドの製薬上許容し得る塩の使用も本発明に包含される。最もよく知られているGABA<sub>B</sub>リガンド例えばバクロフェン、(3 - アミノプロピル)メチルホスフィン酸および(3 - アミノ - 2 - (S) - ヒドロキシプロピル) - メチルホスフィン酸は両性を有し、内部塩の形態で存在し得る。これらは酸付加塩および塩基との塩を形成することもできる。このような塩は特に製薬上許容し得る酸付加塩および塩基で形成される製薬上許容し得る塩である。このような塩を形成するのに適当な酸は、例えば鉱酸例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸または有機酸例えば有機スルホン酸および有機カルボン酸を包含する。塩基とのGABA<sub>B</sub>リガンドの塩は、例えばアルカリ金属塩例えばナトリウムまたはカリウム塩またはアルカリ土類金属塩例えばカルシウムまたはマグネシウム塩、ならびにアンモニウム塩例えばアンモニアまたは有機アミンとの塩である。

上述した目的のためにGABA<sub>B</sub>リガンドの光学異性体の使用も本発明に包含される。多くの既知のGABA<sub>B</sub>リガンド例えばバクロフェンおよび(3 - アミノ - 2 - (S) - ヒドロキシプロピル)メチルホスフィン酸は不斉炭素原子の存在によるキラル化合物である。不斉原子の存在に基づいて、GABA<sub>B</sub>リガンドは異性体の混合物、特にラセミ体の形態または純粋な異性体、特に鏡像異性体の形態であってよい。

別の特徴では、本発明により、先に定義したとおりのGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの有効量を一過性下部食道括約筋弛緩の治療を必要とするヒトを包含する哺乳動物に投与することを特徴とする上記弛緩の抑制方法が提供される。

本発明には、一過性下部食道括約筋弛緩を抑制するために使用するための医薬組成物も包含される。さらに具体的には、上述した医薬組成物は胃食道逆流疾患の治療および(または)乳児の吐き戻しの治療に有用である。上述した医薬組成物の有効成分は先に定義したとおりのGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストのいずれか一つであってよい。

#### 一日量

TLESRの抑制剤として、また逆流抑制剤として使用するために、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストは、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが有用であることが知られているその他の状態に適した用量で使用することができる。活性物質の典型的な一日量は広い範囲内で変化し、そして例えば各々の患者の個別の要件や投与経路のような様々な要因で左右される。一般に、投与量は1 μg ~ 100mg / 日 / kg体重、好ましくは10 μg ~ 10mg / 日 / kg体重の範囲にある。

#### 製剤

臨床上的使用のために、本発明の化合物は経口、経腸、非経口投与様式またはその他の投与様式のための製剤に処方される。製剤は製薬上許容し得る成分一種または二種以上と組み合わせられた本発明の化合物を含有している。担体は固体、半固体または液体希釈剤あるいはカプセルの形態であってよい。これらの製剤は本発明のさらに他の目的である。通常活性化合物の量は製剤の0.1 ~ 95重量%であり、非経口用の製剤では好ましくは0.2 ~ 20重量%、また経口投与用製剤では好ましくは1 ~ 50重量%である。

経口投与のための投与量単位の形態で本発明の化合物を含有する製剤を調製するに当たり、選択された化合物を固体粉末成分例えば乳糖、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチンまたはその他の適当な成分と、また崩壊剤および滑沢剤例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスと混和することができる。次に、混合物をプレスして顆粒剤または錠剤とする。

軟ゼラチンカプセル剤は本発明の活性化合物の一種または二種以上、植物油、油脂または軟ゼラチンカプセル剤に適したその他のビヒクルの混合物を含有するカプセルで調製することができる。硬ゼラチンカプセル剤は活性化合物の顆粒を含有することができる。硬ゼ

10

20

30

40

50

ラチンカプセル剤は固体粉末成分例えば乳糖、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと組み合わせられた活性化合物を含有することもできる。

経腸投与のための投与量単位は、(i)中性油脂基剤と混和した活性物質を含む坐剤の形態；(ii)植物油、パラフィン油またはゼラチン経腸カプセル剤に適したその他のビヒクルとの混合物で活性物質を含むゼラチン経腸カプセル剤の形態；(iii)既製マイクロ浣腸剤の形態；または(iv)投与直前に適当な溶剤で再構成されるドライマイクロ浣腸剤処方物の形態で調製することができる。

経口投与用の液体製剤はシロップまたは懸濁液の形態で、例えば有効成分0.2~20重量%を含有しそして残りが糖または糖アルコールおよびエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールの混合物からなる溶液または懸濁液の形態で調製することができる。所望により、このような液体製剤は着色剤、着香剤、サッカリンおよびカルボキシメチルセルロースまたはその他の粘稠化剤を含有していてもよい。経口投与用の液体製剤は使用前に適当な溶剤で再構成されるドライ・パウダーの形態で調製することもできる。

非経口投与のための液剤は、製薬上許容し得る溶剤中の本発明の化合物の溶液として、好ましくは0.1~10重量%の濃度で調製することができる。これらの液剤は安定化成分および(または)緩衝化成分を含有していてもよく、アンプルまたはバイアルの形態で単位用量に分配されている。非経口投与用の液剤は使用前に適当な溶剤で即時再構成されるドライ製剤として調製することもできる。

#### TLESRに対して活性化化合物のスクリーニング

本発明にはさらに、一過性下部食道括約筋弛緩の抑制剤を同定するために、スクリーニングの目的でGABA<sub>B</sub>受容体をコードしているヌクレオチド配列をトランスフェクションされた細胞の使用が包含される。前記GABA<sub>B</sub>受容体は例えばGABA<sub>B</sub>R1aまたはGABA<sub>B</sub>R1bのようなGABA<sub>B</sub>受容体サブタイプ遺伝子あるいはGABA<sub>B</sub>受容体のこれまでにクローン化されていないサブタイプのいずれか一つであってよい。前記ヌクレオチド配列はいずれの種から誘導されてもよいが、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトから誘導されたものである。

従って、本発明はさらに、GABA<sub>B</sub>受容体をコードしているヌクレオチド配列の使用を特徴とする一過性下部食道括約筋弛緩の抑制剤である化合物をスクリーニングする方法を包含している。好ましい態様では、この方法は、(a)GABA<sub>B</sub>受容体をコードしているヌクレオチド配列を培養細胞にトランスフェクションし、それによりGABA<sub>B</sub>受容体が細胞の表面に発現し；(b)前記細胞と供試化合物とを接触させ；そして(c)供試化合物がGABA<sub>B</sub>受容体に結合しそして(または)GABA<sub>B</sub>受容体を活性化しているか否かを測定する各工程からなるものである。前記GABA<sub>B</sub>受容体は例えばGABA<sub>B</sub>R1aまたはGABA<sub>B</sub>R1bであってよい。

#### 実施例

##### 材料および方法

体重20~30kgの雄、雌両方(雄5頭、雌3頭)のラブラドル・レトリバー成犬を使用した。挿管を可能とするために頸部での食道造ろうを形成した。回復期間後に、安定した信頼性のあるコントロール反応が得られるまで、犬をコントロール実験に使用した。犬にGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストを投与する前に、犬をその他の実験に使用したが、犬を常にその間、薬物を投与しない少なくとも二日間のウォッシュ・アウト期間においた。各々の犬での四回目毎の実験が、結果の安定性および再現性を確実なものとするコントロール実験であった。

実験はほぼ午前8時に開始し、この時点で動物は約17時間絶食させておいた。犬はあらかじめ慣らしておいたPavlovスタンドに入れた。末端開口部を有する細いシリコーンカテーテルを食道造ろうを通して咽頭中に逆行して導入してえん下を記録した。カテーテルを約2ml/分の空気で灌流した。マルチルーメン・アッセンブリー(multilumen assembly)をとりつけて胃基底部分、LESまた食道末端の四つの部位での圧力を記録するようにした。アッセンブリーを長さ6cmのスリーブで取り付けてLES圧の測定を信頼し得るものとした。胃内およびLESチャンネルを蒸留し、脱ガスした水を0.45ml/分で灌流し、そして食道チ

10

20

30

40

50

チャンネルを0.1ml / 分で灌流した。低コンプライアンスの空気油圧ポンプを用いて最適の灌流状態とした。外部圧力トランスジューサーでルーメン内の圧力を測定した。信号をLab windows / CVIソフトウェア（バージョン3.1）を用いて増幅し、捕捉した。圧力トランスジューサーの若干下の位置においたマルチルーメン・アッセンブリーで0 mmHgおよび100 mmHgで圧力の検量線作成を行った。犬を平均胃内(i.g.)圧力が0 mmHgに近づくように配置した。アンチモンpH電極をLESの上部縁に3 cm口部に向かって配置し、そして上述の如くして信号を捕捉した。捕捉した信号の解析はLab windowsソフトウェアを用いて行った。ベースライン測定を少なくとも10分間行い、次いでビヒクル(0.9%NaCl ; 0.5ml / kg)またはGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストを2分間かけて静脈内(i.v.)投与した。投与完了後10分で、栄養剤を100ml / 分(30ml / kg)の速度でマルチルーメン・アッセンブリーを介して胃内に注入した。GABAは栄養剤投与前10分に開始した連続i.v.注入として投与し；そしてR,S - バクロフェンは栄養剤投与前30分の場合によっては胃内投与した。栄養剤は10%ペプトン(w / v)、5 % Intralipid(v / v)および5 % D - グルコース(w / v)を含有し、そしてHClでpH3.0に酸性化した。注入直後に、空気を40ml / 分で注入して栄養剤注入開始から始めて合計時間90分とした。犬を抜管し、そしてベースライン測定を行ってドリフトが生じていないことを確実なものとした。

TLESRは次の分類基準で同定した；LESとi.g.圧力との間の差が2 mmHg未満であり、持続時間が0.5秒より長く、かつ弛緩が原発性ぜん動(すなわち、咽頭シグナル)によって惹起されなかった。圧力低下速度は10mmHg / 秒よりも大であった。全部ではないが、ほとんどのTLESRは食道造ろうでの特徴のあるノイズ(すなわち、おくび)により聴覚で検知することもできた。最初の45分間および全実験期間(90分)についてTLESRの総数を算出した。GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの効果は個々のコントローラデータに関連して表わした(n / 5)。

各々のアゴニストについて少なくとも二頭の異なった犬で試験した。

#### 結果および考察

TLESRは絶食状態では実際には全く生じなかったが、栄養剤注入および空気注入後は常に生じた。TLESRの発生率は犬同士では有意に変化したが、個々の動物内での変動は低いものであった。

GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストはTLESRの発生率を用量に依存して低減させた。45分での抑制は全実験期間(90分)に対する計算値よりも大であった。胃の拡張はTLESRに対する主要な刺激であるので、抑制化合物を投与したとき45分値が最も適切な尺度であることが明白であり；TLESRの低減によって、ガス誘起される胃の拡張が増大されることになり、そのために新しい閾値が得られる。この交絡効果は実験の初期には左程顕著なものではない(以下参照)。

TLESRに対するGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの抑制効果は行動上の副作用が存在しない場合には認められたが、高用量のR,S - バクロフェンは例外であって、この場合投与後約1時間で消失する多少の鎮静が誘起された。

コントロール実験で、i.g.圧力は栄養剤注入 / 空気注入の間に0から約4 mmHgに増加した。TLESRのほぼ完全な抑制を生じるGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの用量には、i.g.圧力のさらに大きな増加が伴っていた(10 ~ 13mmHg)。このような高いi.g.圧力は実験の終期には時として嘔吐を生じた。これらはTLESRが終わったときに犬が胃からガスを排出できないことから生じたものである。

結果(表1)は、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストが液体の食事次いで空気を注入した後のTLESRの発生を抑制することを示している。効果は鎮静また傾眠に副次的なものではない。GABA<sub>B</sub>受容体に対して親和性を有する化合物は胃食道逆流疾患の治療に有用な治療剤であり得ると結論できる。

表 1

種々のGABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの犬でのTLESRに対する効果(平均±SEM);  
化合物はいずれも他に記載のない限り静脈内投与した。

化 合 物	用量(mg/kg)	45分でのコント ロールの%	90分でのコント ロールの%	
R,S-バクロフェン	0.3	47±6	66±8	10
	1.5	11±6	43±19	
R,S-バクロフェン (胃内投与)	1.5	12±6	54±12	
R-バクロフェン	0.3	36±10	40±11	
S-バクロフェン	1.5	76±10	92±10	
(3-アミノプロピル) メチルホスフィン酸	0.003	57±12	76±5	20
	0.01	32±8	39±7	
	0.03	25±4	50±17	
	0.1	5±5	33±9	
(3-アミノ-2(S)- ヒドロキシプロピル) メチルホスフィン酸	0.03	53±7	65±10	
	0.3	0±0	38±6	
GABA	1.8 <sup>1</sup>	62±2	61±3	30
	5.1 <sup>1</sup>	57±6	54±10	

(注) 1 : 100分にわたって、すなわち栄養剤および空気刺激前10分に  
わたって、またこの刺激の間に静脈内注入により投与。

---

フロントページの続き

(72)発明者 レーマン, アンダーシュ

スウェーデン国エス 4 2 1 6 6 ヴェーストラフレールンダ . ボルイハムンスガータン 1 4

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 米国特許第 0 5 0 3 6 0 5 7 ( U S , A )

Brain Research Bulletin, 1995, Vol.38, No.6, pp.587-594

J. Med. Chem., 1995, Vol.38, No.17, pp.3297-3312

メルクマニュアル, (有)メディカルブックサービス, 1995年 5月 1日, 第16版, 7  
16 - 717

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)