

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3877961号
(P3877961)

(45) 発行日 平成19年2月7日(2007.2.7)

(24) 登録日 平成18年11月10日(2006.11.10)

(51) Int.C1.

F 1

C07J 9/00	(2006.01)	C07J 9/00
A61K 31/57	(2006.01)	A61K 31/57
A61P 15/00	(2006.01)	A61P 15/00
A61P 25/06	(2006.01)	A61P 25/06
A61P 25/08	(2006.01)	A61P 25/08

請求項の数 5 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-535346 (P2000-535346)
 (86) (22) 出願日 平成11年3月10日 (1999.3.10)
 (65) 公表番号 特表2002-506034 (P2002-506034A)
 (43) 公表日 平成14年2月26日 (2002.2.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP1999/001496
 (87) 國際公開番号 WO1999/045931
 (87) 國際公開日 平成11年9月16日 (1999.9.16)
 審査請求日 平成16年4月8日 (2004.4.8)
 (31) 優先権主張番号 09/037,869
 (32) 優先日 平成10年3月11日 (1998.3.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500424005
 ベクストルム, トルビエーン
 スウェーデン, エス-907 38 ウー
 メオ, ソフィエヘムスヴェーゲン73エー
 (73) 特許権者 500424016
 ワン, ミンーデ
 スウェーデン, エス-906 27 ウー
 メオ, カルンヴェーゲン123
 (74) 代理人 100105991
 弁理士 田中 玲子
 (74) 代理人 100106840
 弁理士 森田 耕司
 (72) 発明者 ベクストルム, トルビエーン
 スウェーデン, エス-907 38 ウー
 メオ, ソフィエヘムスヴェーゲン73エー
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】CNS疾患の治療におけるエピアロプレグナノロン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンを含む、3 - ヒドロキシ - 5 -
 ステロイドまたは3 - ヒドロキシ - 5 - ステロイドにより誘導されるCNS疾患を治
 療および/または予防するための医薬組成物。

【請求項2】

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンを以下の投与経路: 静脈内、経鼻、
 直腸内、鞘膜内、経皮および経口、のいずれかにより投与するための、請求項1記載の医
 薬組成物。

【請求項3】

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンを静脈内に投与するための請求項1
 記載の医薬組成物。

【請求項4】

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンを経鼻的に投与するための請求項1
 記載の医薬組成物。

【請求項5】

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンを含む、ステロイド麻酔を制御し終
 了させるための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ステロイド誘導性気分障害および中枢神経系（CNS）の疾患の治療、および特にこの目的のための新規な医薬に関する。

【0002】

発明の背景

プレグナノロンとして知られるプロゲステロン代謝産物は種々の研究の主題であり、哺乳動物における神経学的シグナル系におけるその役割は、少なくとも部分的には解明されてきた。命名法は分野により幾分異なるが、プレグナノロン群は一般に以下の化合物：アロプレグナノロン、プレグナノロン、エピアロプレグナノロン、およびエピプレグナノロン（表1）を包含すると考えられている。

【表1】

表1：プレグナノロン群の命名法

10

IUPAC-命名法	一般的命名法
3 α -OH-5 α -プレグナン-20-オン	アロプレグナノロン
3 α -OH-5 β -プレグナン-20-オン	プレグナノロン
3 α -OH-5 α -プレグナン-21-オール-20-オン	アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン
3 α -OH-5 β -プレグナン-21-オール-20-オン	テトラヒドロデオキシコルチコステロン
3 β -OH-5 α -プレグナン-20-オン	エピアロプレグナノロン
3 β -OH-5 β -プレグナン-20-オン	エピプレグナノロン

20

30

【0003】

アロプレグナノロンまたは3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンは、重要な特異的GABA-A { - アミノ酸 (A) } レセプターエンハンサーである。これは、GABA-A レセプターのアルファ - および / またはベータ - ユニットに存在する特異的結合部位を有する。これは、GABA-A レセプターの開放頻度および開放持続時間に対するGABAの影響を増強することにより作用する。これは、ベンゾジアゼピンおよびバルビツレートの両方に類似する効果を有するが、これらの化合物のいずれとも異なる結合部位を有する。効果はGABA-A レセプター上に特異的であり、GABA-アンタゴニストであるピクロトキシンによりブロックされる。アロプレグナノロンは、CNS - 抑制効果を有しており、高い薬理学的用量で感覚脱失を誘導することが可能である。これは、抗癲癇物質、睡眠薬として、および抗偏頭痛効果としても用いることができる。これはまた動物実験において抗不安薬効果を示している。これらはすべて高濃度かつ高用量におけるものである。

40

【0004】

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン（プレグナノロン）、3 - OH - 5 - プレグナン - 21 - オール - 20 - オン（アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン）および3 - OH - 5 - プレグナン - 21 - オール - 20 - オン（テトラヒドロデ

50

オキシコルチコステロン)は、上述したステロイドと類似の効果を有するが、より抗力が低い。これらはわずかに異なる薬理遺伝学特性を有し、このことは、GABA-Aレセプター上にはステロイドの結合部位が2つ存在することを示唆する。

【0005】

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン(エピアロプレグナノロン)。このプロゲステロン代謝産物は、本発明に関連するステロイドであり、以下により詳細に説明する。

【0006】

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン(エピプレグナノロン)。このステロイドは、上述の沈静薬ステロイドのブロッカーとしてもアンタゴニストとしても効果を有しないように見える。本発明者らは、4位と5位の炭素原子の間に二重結合を有し、5 - 還元のないステロイドである3 - ヒドロキシ - プレグネノロンも試験した。このステロイドは、アゴニストまたはブロッカーまたはアンタゴニストとしてのいずれの効果も有しない。明らかに、プレグナノロン類は、それらの構造的類似性にもかかわらず、哺乳動物の神経化学的環境において、あるとしても非常に異なる作用モードを有する。

10

【0007】

ステロイド誘導性気分障害は、女性の間で、特に月経周期の黄体期の間に頻繁に生ずる問題である。これに関連して、いくつかの経口避妊薬は、気分障害などの、CNSに対する負の影響を有することが示されている。さらに、多くの他のCNS疾患が、ステロイド誘導性であると考えられている。最後に、ステロイドに基づく麻酔薬の開発には、有効な抗20
麻醉薬が入手可能であることが必要である。

20

【0008】

従来技術

PrinceおよびSimmons(Europarmacology, vol. 32, no. 1, pp. 59 - 63, 1993)は、雄ラット全脳の膜画分のモデルを用いている。彼らは、この全脳モジネットのサブ画分において、ステロイドの効果およびGABA-Aレセプターのコンフォメーション変化のモデルとして、ベンゾジアゼピン、3H - フルニトラゼパムの結合を用いた。この試験は、GABA-Aレセプターのアロステリック調節の指標であることが示唆されている。GABA刺激下におけるフルニトラゼパム(FNZ)結合の変化と塩素流動の変化との間の相関関係は不確実であり、結合の変化がGABA-Aレセプターを介する塩素流動の変化またはGABA-Aレセプター機能の変化の証拠であると考えることはできない。塩素流動の変化は重要な効果である。

30

【0009】

中心となる疑問、すなわち、FNZ結合の変化とニューロンの興奮性との間に相関があるか否かという疑問はさらに不明確であり、FNZ結合の結果からはそのような結論を導き出すことができない。FNZ結合特性の変化または結合特性にそのような変化がないことは、ニューロンの活性またはGABA-A介在性塩素流動の変化または変化がないことを意味しない。

【0010】

GABA-Aレセプターが、多様な方法で組み合わせができるいくつかのサブユニットを含むこともまたよく知られている。ある種の組み合わせは、ステロイド認識部位を欠失していることが知られている。また、痙攣性物質であるTbps(t - ブチルビシクロ - ホスホチオエート)の結合に及ぼすステロイドの影響は、脳の異なる領域で異なることが知られている。さらに、雌ラットにおいては、Tbpsの結合は発情サイクルによって変化することが知られており、卵巣ホルモン産生に関連した効果の変化を示唆する。発情サイクルに関連するこれらの変化は、PrinceおよびSimmons(上掲)の研究において用いられた雄ラットにおいては認められない。

40

【0011】

従来、エピアロプレグナノロンがそれ自体インビトロまたはインビボで測定可能なCNS - 活性変化を引き起こすという指摘はない。これに対し、実際には知見は矛盾している。

50

【0012】**発明の概要**

本発明は、添付の特許請求の範囲にしたがい、エピアロプレグナノロン(3-OH-5-プレグナン-20-オン)の、ステロイド誘導性CNS疾患、気分障害、記憶障害の治療用の医薬としての、および、抗麻酔薬および抗沈静薬としての実用的な使用を初めて開示する。

【0013】**発明の記載**

本発明は、3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン(エピアロプレグナノロン、3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン(アロプレグナノロン、3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン(プレグナノロン、3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンのCNS抑制効果を阻害する。エピアロプレグナノロンは、それ自体GABA-Aレセプターに対して影響を有さず、入手可能な文献によれば、これまでインビトロ実験またはインビオ実験においてそれ自体何らかの効果を有していることは示されていない。したがって、その効果は、沈静薬である3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンおよび3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンの効果をブロックし競合することである。10 20

【0014】

したがって、3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンはステロイド-誘導性沈静のブロッカーとして特異的な効果を有すると結論づけることが可能である。これは驚くべき知見であり、本発明の基礎をなすものである。

【0015】

3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンの類似体を作成することが可能である。このステロイドのプレドラッグは、3位に硫酸基を有する5-OH還元型ステロイドでありうる。これらは体内において容易に3-OH-ヒドロキシステロイドに変換されるであろう。ステロイド分子の17位のエタニル基もまた、そのようなステロイドの生体利用可能性を高めるであろう。30

【0016】

ある種のステロイドがアゴニストまたはアンタゴニスト効果を有するか否か、またはそれを治療用物質として用いることができるか否かを発見することを可能とするためには、それがインビオで、ブロックされるべきステロイドにより誘導される一般的CNS機能をブロックしうることを示さなければならない。

【0017】

3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンは、ラットにおいて3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンの効果を阻害することが本発明者らにより示されている。また、3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンは、黄体期において死亡した女性からの脳においては、それと釣り合う閉経後女性からの脳におけるより高いことが示されている。3-OH-5-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンはまた、血漿中において、黄体期の間は小胞期におけるより高い。黄体期は、陰性気分、月経前症候群における記憶変化、および癲癇を有するある女性における癲癇性発作の変化の存在に関して、ヒトの卵巣サイクルの非常に重要な期である。40

【0018】

FNZ-結合を研究することによっては、インビオで神経活性において同じ効果がみられると想定することはできない。これはまた、PrinceおよびSimmonsの論文(上掲)においても主張されていない。彼らは、ステロイドの結合部位の意味、およびそれらが同じであるか否かについてのみ議論している。これは新規な議論ではなく、ステロイドのいくつかの結合部位についての議論は、先に別の論文において示されている。彼らによって得られた唯一の結論、および彼らの実験設計およびモデルを用いて得ることが可能な結論は、ステロイドがFNZの結合を異なるように変化させ、FNZ-結合にある程度50

の相互作用を有するということである。PrinceおよびSimmonsの結果からは、神経活性または臨床的意味に及ぼす影響については何の結論も得ることができない。しかし、本発明の発明者らにより報告されたラットにおけるインビボの知見からは、そのような結果を導くことができる。

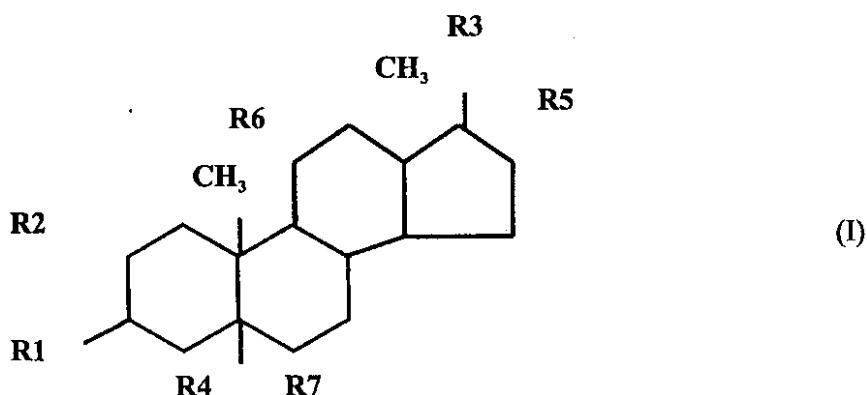
【0019】

月経前症候群の治療における $3\alpha,5\beta$ の作用の可能なメカニズムは、GABA-Aレセプターのダウンリギュレーションを阻害し、このことによりGABA-A系の感受性を維持し、黄体期の間のより感受性の低い状態の発達を阻害することであろう。ラットにおいては、ラットにおける慢性的プロゲステロン処置の間にGABA-Aレセプターが変化することが示されている。このことは、プロゲステロンの投与中止後にリバウンド効果を有する、ベンゾジアゼピン、 $3\alpha,5\beta$ および $3\alpha,5\beta$ に対する感受性を低下させるであろう。この効果は $3\alpha,5\beta$ の濃度に関連しており、プロゲステロンからの $3\alpha,5\beta$ の合成をブロックすることによりこの効果をブロックすることができる。同様の状況は、黄体期の間GABA-A機能の感受性が低下した月経前症候群のヒトにおいても認められた。1つの仮説は、PMS患者におけるGABA-A系の感受性の低下は、卵巣の黄体により産生される $3\alpha,5\beta$ によるGABA-Aレセプターのダウンリギュレーションに起因するというものである。このダウンリギュレーションは、 $3\alpha,5\beta$ に対するアンタゴニストにより妨げられるかもしれません、 $3\alpha,5\beta$ がこれに当たる。そのような状況においては、 $3\alpha,5\beta$ は月経前症候群の治療薬である。

【0020】

本発明にしたがう化合物は次式(I)：

【化1】



[式中、置換基は以下のとおりである：

R1は、- 3α -OH、- 3α -SO₄、および-NaO₃SOのいずれかであり、
 R2は、-H、-メチル、-エチル、-エチル-エーテル、-2-4-モルホリニル、
 -CH₃CH₂O、および-CH₃CH₂CH₂Oのいずれかであり、
 R3は、-ケト、- 1β -OH、-COCH₃、-COCH₂Cl、-CHOHCH₃、
 -COH(CH₃)₂、-COCF₃、-CH₂COOH、-COCH₂OH- 1β -OH
 、 1β -エチニル、-COH₂CO-アセテート、- 1β -エン、-COH₂CO-ヘミ
 スクシネート、-COH₂CO-メタンスルホン酸、-COH₂CO-リン酸-二ナトリウ
 ム塩、-COH₂CO-トリメチル酢酸、-COH₂CO-プロピオン酸、および-COH
₂CBrのいずれかであり、

R4は、-H、および-Hのいずれかであり、

R5は、- 1β -OH、-エチニル、-スルホキシアセチル、-アセトキシ、-メチレン
 、ベンゾエート、および-O-吉草酸のいずれかであり、

R6は、-H、-ケト、-OH、-メチル、-エチル、 11β -アルファ-ジアルキルアミ
 ノ、 $11\beta,18\beta$ -ヘミアセタール、-O-酢酸、および-NaO₃SOのいずれかであり

、

10

20

30

40

50

R₇はH、-C₁、-F、-CH₃、-CH₃、および6-エチル-エーテルのいずれかである]
を有する。

【0021】

本発明は、ヒト患者におけるステロイド誘導性気分障害の治療および/または予防のための方法に関する。該方法によれば、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンを前記患者に投与する。投与の適当な経路としては、例えば以下のものが挙げられる：静脈内、経鼻、直腸内、鞘膜内、経皮および経口。特に、経鼻投与は、容易であるという利点および患者による自己投与の可能性を提供するため、有望な代替法である。徐放粘着薬剤パッチを用いる経皮投与は、投与の別の可能な形態であり、同様に自己投薬法に適している。これらの投与の経路のいずれにおいても、有効な医薬を選択された経路に適した化学的形態で、慣用的に用いられているアジュバントおよびベヒクルとともに含む組成物の処方に対して、特別の考慮が払われなければならない。10

【0022】

しかし、多くのCNS疾患の治療のためには、および抗麻酔薬としての使用のためには、有効化合物を静脈内投与することが好ましい。

【0023】

本発明にしたがう静脈内投与での適当な用量は、体重1kgあたり0.2-20mgの間隔(interval)の用量である。

【0024】

さらに、本発明は、ヒト患者におけるCNS疾患の治療および/または予防の方法を包含する。該方法によれば、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン(エピアロプレグナノロン)を前記患者に投与する。ステロイド誘導性であると考えられるそのような疾患の例としては、以下のものが挙げられる：癲癇、月経周期依存性癲癇、鬱病、ストレス関連性鬱病、偏頭痛、疲労および特にストレス関連性疲労、月経前症候群、月経前不快症、月経周期連鎖性気分変化、月経周期連鎖性記憶変化、ストレス関連性記憶変化、アルツハイマー性痴呆、月経周期連鎖性集中困難、月経周期連鎖性睡眠障害および疲労。20

【0025】

多くの女性を悩ます問題に対処する本発明の1つの好ましい態様は、ヒト患者における閉経後治療の副作用の治療および/または予防の方法である。該方法によれば、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンを前記患者に投与する。30

【0026】

本発明の別の好ましい態様は、ヒト患者における経口避妊薬の副作用の治療および/または予防である。該治療においては、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンを前記患者に投与する。この適用においては、有効な組成物である3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンを、患者が摂取する経口避妊薬と同時に投与することが好ましい。経鼻および経皮投与もまた適当な投与経路である。

【0027】

さらに、ヒト患者におけるステロイド麻酔薬の制御および終了は、本発明にしたがって、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンを前記患者に投与することにより適切に実施される。静脈内投与が好ましい投与経路であるが、他の経路も企図することができる。40

【0028】

本発明に従って、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンをヒト患者に投与することにより、ヒト患者における疲労を治療および/または予防することができる。

【0029】

一般に、本発明は、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンを治療薬として使用すること、特に、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンをステロイド誘導性気分障害の治療のために使用することを初めて開示するものである。さらに、本発明は、3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンをCNS疾患の治療のために使用す50

ることを包含する。

【0030】

1つの好ましい態様は、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンの閉経後治療の副作用の治療および予防のための使用、ならびに3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンの経口避妊薬の副作用の治療および予防のための使用である。

【0031】

本発明は、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンの、以下のいずれかの疾患の治療または予防のための使用を開示する：癲癇、月経周期依存性癲癇、鬱病、ストレス関連性鬱病、偏頭痛、疲労および特にストレス関連性疲労、月経前症候群、月経前不快症、月経周期連鎖性気分変化、月経周期連鎖性記憶変化、ストレス関連性記憶変化、アルツハイマー性痴呆、月経周期連鎖性集中困難、月経周期連鎖性睡眠障害および疲労。10

【0032】

以上のことから、本発明は、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンのステロイド誘導性気分障害の治療用の医薬の製造のための使用、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンのCNS疾患の治療用の医薬の製造のための使用、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンの閉経後治療の副作用の治療および予防用の医薬の製造のための使用、および3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンの経口避妊薬の副作用の治療および予防用の医薬の製造のための使用を包含する。

【0033】

一般に、本発明は、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンの、以下のいずれかの疾患の治療または予防用の医薬の製造のための使用を包含する：癲癇、月経周期依存性癲癇、鬱病、ストレス関連性鬱病、偏頭痛、疲労および特にストレス関連性疲労、月経前症候群、月経前不快症、月経周期連鎖性気分変化、月経周期連鎖性記憶変化、ストレス関連性記憶変化、アルツハイマー性痴呆、月経周期連鎖性集中困難、月経周期連鎖性睡眠障害および疲労。20

【0034】

実施例

本発明は、予備的研究において3₅（エピアロプレグナノロン）の3₅（アロプレグナノロン）に対するブロッキング効果を確認するために実施されたインビボ実験に基づく。20%シクロデキストリン中に溶解した3₅を、3.0mg/kg/minに近い用量速度で雄スプラグ・ドーリーラットに静脈内注入した。これは、3₅についての最適用量速度である。3₅および3₅をシクロデキストリンを50/50%で含む水溶液に溶解した。対照溶液は、3₅のみを含有していた。感覚脱失の基準である沈黙期を得るのに必要な3₅の量は、組み合わせ溶液を用いた場合、3₅のみの場合と比較して21%高く、このことはインビボにおける3₅と3₅との間の相互作用を示す。3₅の組み合わせ溶液と対照溶液の影響の間には重複はなかった。30

【0035】

優先日以降に行われたさらなる研究において、本発明をインビボ実験において試験した。この実験においては、3₅の量を増加させて、深い感覚脱失を誘導するのに必要な3₅および3₅の用量を研究することにより、3₅のブロッキング効果を評価した。深い感覚脱失についてはEEG閾値法を用いた。この方法は、抑制薬、主として静脈内麻酔薬に対する中枢神経系(CNS)の感受性を判定するために開発されたものである。連續静脈内注入により尾部静脈に薬剤を投与し、その間、脳波(EEG)を記録する。EEG抑制の1秒間またはそれ以上の最初のバーストが認められたとき、ただちに注入を停止し、注入時間を記録した。これは、深い感覚脱失についての閾値基準である「沈黙期」(SS)である。SSの出現は、対光反射の消失より深い感覚脱失状態であると考えられる。閾値用量(mg/kg)は、SSを得るまでの時間に用量速度(mg/kg/min)を乗することにより計算される。試験した薬剤の閾値用量は、その相対的な麻酔薬効力を示す。閾値用量はまたCNS興奮性に関連する。CNS興奮性の増加または減少は4050

、麻酔薬の閾値用量の変化により測定することができる。最低閾値用量を与える用量速度が最適用量速度であると考えられる。3 5 および3 5 についての最適用量速度および感覚脱失閾値用量は、数回測定して決定した。最適用量速度は3 5 および3 5 の両方についてほぼ3 . 0 m g / k g / m i n である。感覚脱失閾値用量は、ラットの年齢および用いた溶媒により、3 5 については6 . 5 - 8 . 0 m g / k g であり、3 5 については9 - 1 1 m g / k g である。

【0036】

20 %シクロデキストリン中に溶解した3 5 および3 5 を、スプラグ・ドーリーラットに静脈内注入により最適用量速度で与えた。3 5 もまた20 %シクロデキストリン溶液に溶解し、3 5 の用量の100 %、123 %および143 % (n = 11) 、および3 5 の用量の70 %、100 %、123 %および143 % (n = 16) の用量で、同時に与えた。3 5 および3 5 注入に3 5 を加えることにより、3 5 および3 5 の感覚脱失効力は用量依存的様式で低下した。投与された3 5 の用量と、SSの基準を得るために必要な3 5 および3 5 の用量との相関関係は、非常に有意であった（図1および図2）。3 5 はそれ自身CNS活性には影響を有しないことは、いくつかのグループにより見いだされた結果であり、以前の報告により記載されている。

【0037】

図1は、静脈内注入で同時に与えられた3 5 の用量 (m g / k g、X - 軸) の増加に対する、SSの基準に到達するために必要な3 5 の用量 (m g / k g、Y - 軸) を示す。3 5 の用量と3 5 の用量との間には明確な直線関係があることに注目されたい。相関係数r = 0 . 90 ; p < 0 . 001 、df = 9 、回帰線 $3\bar{5} = 0 . 43 \times 3\bar{5} + 6 . 9$ 、直線の傾きはx - 軸である0とは有意に異なっている (p < 0 . 001)。

【0038】

図2は、静脈内注入で同時に与えられた3 5 の用量 (m g / k g、X - 軸) の増加に対する、SSの基準に到達するのに必要な3 5 の用量 (m g / k g、Y - 軸) を示す。3 5 の用量と3 5 の用量との間には明確な直線関係があることに注目されたい。相関係数r = 0 . 78 ; p < 0 . 001 、df = 14 、回帰線 $3\bar{5} = 0 . 46 \times 3\bar{5} + 9 . 1$ 、直線の傾きは、x - 軸である0とは有意に異なっている (p < 0 . 001)。

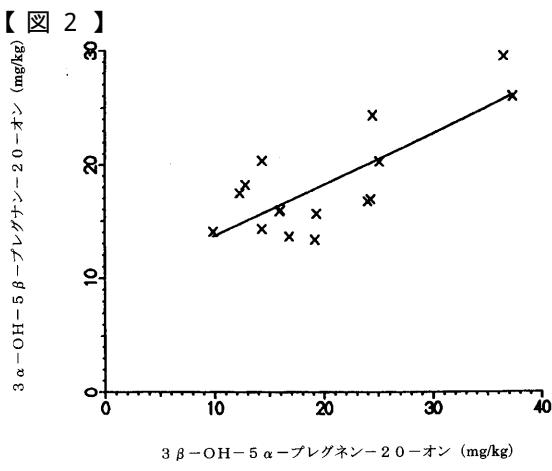
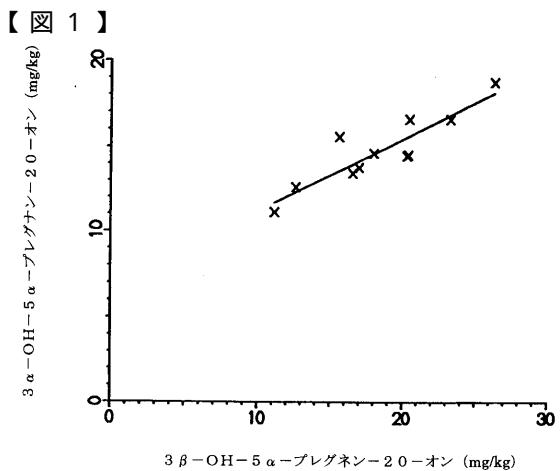
【0039】

本発明をその好ましい態様に関して説明してきたが、これは本発明者らが現在知っているベストモードを構成する。特許請求の範囲に記載される本発明の範囲から逸脱することなく、当業者には自明である種々の変更および改変をなすことが可能であることを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、エピアロプレグナノロン (3 - OH - 5 - プレグナン - 20 - オン) (m g / k g、X - 軸) の用量を増加させたときの、深い感覚脱失についての「沈黙期 (silent second)」の閾値基準に到達するために必要なアロプレグナノロン (3 - OH - 5 - プレグナン - 20 - オン) (m g / k g、Y - 軸) の用量を示す。

【図2】 図2は、静脈内注入で同時に投与されたエピアロプレグナノロン (3 - OH - 5 - プレグナン - 20 - オン) (m g / k g、X - 軸) の用量を増加させたときの、深い感覚脱失についての「沈黙期」の閾値基準に到達するために必要なプレグナノロン (3 - OH - 5 - プレグナン - 20 - オン) (m g / k g、Y - 軸) の用量を示す。



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00
	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ワン , ミン - デ
スウェーデン , エス - 9 0 6 2 7 ウーメオ , カルンヴェーゲン 1 2 3

審査官 濱下 浩一

(56)参考文献 特表平10 - 509458 (JP, A)
MOLECULAR PHARMACOLOGY , 1993, Vol.44, No.15, pp.1077-1083

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J 9/00
A61K 31/57
A61P 15/00
A61P 25/06
A61P 25/08
A61P 25/20
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 43/00
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)