

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6938465号  
(P6938465)

(45) 発行日 令和3年9月22日(2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月3日(2021.9.3)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/352	(2006.01)
A 61 K 47/18	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 1/08	(2006.01)
	A 61 K 31/352
	A 61 K 47/18
	A 61 P 25/00
	A 61 P 25/04
	A 61 P 1/08

請求項の数 15 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願2018-507796 (P2018-507796)
(86) (22) 出願日	平成28年4月19日(2016.4.19)
(65) 公表番号	特表2018-514589 (P2018-514589A)
(43) 公表日	平成30年6月7日(2018.6.7)
(86) 國際出願番号	PCT/IL2016/050414
(87) 國際公開番号	W02016/174661
(87) 國際公開日	平成28年11月3日(2016.11.3)
審査請求日	平成31年4月19日(2019.4.19)
(31) 優先権主張番号	62/154,144
(32) 優先日	平成27年4月29日(2015.4.29)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	517377949 エスシーアイ スパーク リミティド イスラエル国, 6702501 テルアビ ブ, アズリエリ センター 5, 27 フ ロア
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100123582 弁理士 三橋 真二
(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(74) 代理人	100114018 弁理士 南山 知広
(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンの組み合わせ

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

テトラヒドロカンナビノール(THC)又はその塩、及び少なくとも1つのN-アシルエタノールアミン又はその塩の治療有効量を含む医薬組成物であって、前記THC又はその塩と前記少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンのモル比が、約1:0.2～約1:2000の間である、医薬組成物。

## 【請求項2】

前記THC又はその塩と前記少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンのモル比が、

(a) 約1:0.2～約1:5の間；

(b) 約1:0.5～約1:2の間；

(c) 約1:15～約1:1800の間；

(d) 約1:25～約1:450の間；又は

(e) 約1:50～約1:100の間；

である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

(a) 約0.5～10mgのTHC又はその塩；

(b) 約1mgのTHC又はその塩；

(c) 約2.5mgのTHC又はその塩；

(d) 約5mgのTHC又はその塩；

(e) 約7.5mgのTHC又はその塩；又は

10

20

(f) 約10mgのTHC又はその塩、  
を含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

- (a) 約200～1800mgのN-アシルエタノールアミン又はその塩；
- (b) 約250mgのN-アシルエタノールアミン又はその塩；
- (c) 約500mgのN-アシルエタノールアミン又はその塩；
- (d) 約750mgのN-アシルエタノールアミン又はその塩；
- (e) 約1000mgのN-アシルエタノールアミン又はその塩；又は
- (f) 約1500mgのN-アシルエタノールアミン又はその塩、

を含む請求項2に記載の医薬組成物。

10

【請求項5】

前記N-アシルエタノールアミンが、N-パルミトイールエタノールアミン(PEA)、Me-パルミトイールエタノールアミド(Me-PEA)、パルミトイールシクロヘキサンアミド、パルミトイールブチルアミド、パルミトイールイソプロピルアミド、オレオイルエタノールアミン(OEA)、パルミトイールイソプロピルアミド(PIA)、それらの塩、及びそれら何れかの組み合わせ、からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記混合物が、THC又はその塩及びPEA又はその塩を含む、請求項1～5の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

20

前記混合物が、

- (a) 約0.5～10mgのTHC又はその塩及び約200～1800mgのPEA又はその塩；
  - (b) 約2.5～10mgのTHC又はその塩及び約250～1000mgのPEA又はその塩；又は
  - (c) 約2.5mg、約5mg、約7.5mg又は約10mgのTHC又はその塩及び約250mg、約500mg、約750mg又は約1000mgのPEA又はその塩、
- を含む請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記医薬組成物が、全身投与用に製剤化され、必要に応じて、経口、口腔粘膜、経鼻、舌下、吸入、局所、直腸、膣内、非経口、静脈内、筋肉内、又は皮下投与用に製剤化される、請求項7に記載の医薬組成物。

30

【請求項9】

請求項1に記載の医薬組成物を含む又はそれから成る投薬単位(dosage unit)。

【請求項10】

前記医薬組成物が、

- (a) 少なくとも1つのカンナビノイドによる予防又は治療に適した状態；
  - (b) トウレット障害の少なくとも1つの病状；
  - (c) 疼痛；
  - (d) 嘔吐；又は
  - (e) カンナビノイド摂取に関連する少なくとも1つの副作用、
- を予防又は治療するために用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

40

【請求項11】

- (a) 前記トウレット障害が、中程度から重度のトウレット障害に分類され；
  - (b) 前記トウレット障害の病状が、チックであり；
  - (c) 前記疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛又は神経性疼痛であり；
  - (d) 前記カンナビノイド摂取に伴う副作用が、食欲の増加及び/又は体重の上昇であり；
  - (e) 前記カンナビノイド摂取に伴う副作用が、混乱及び/又は方向感覚の喪失であり；又は
  - (f) 前記カンナビノイド摂取に伴う副作用が、不安症である、
- 請求項10に記載の医薬組成物。

50

**【請求項 1 2】**

前記状態が、THC又はその塩による予防又は治療に適している、又は前記副作用が、THCの摂取に関連する、請求項11に記載の医薬組成物。

**【請求項 1 3】**

(a) 前記医薬組成物の治療効力は、前記N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して増加し；

(b) 前記医薬組成物中の前記カンナビノイドの必要治療投与量は、前記N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して減少し；

(c) 前記カンナビノイドの少なくとも1つの前記副作用が、前記N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して減少し； 又は 10

(d) 前記カンナビノイドの治療域(therapeutic window)が、前記N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して拡大される、

請求項11又は12に記載の医薬組成物。

**【請求項 1 4】**

前記カンナビノイド及び前記N-アシルエタノールアミンの投与が、繰り返される、請求項13に記載の医薬組成物。

**【請求項 1 5】**

前記カンナビノイド又はその塩及び前記N-アシルエタノールアミン又はその塩の投与が

、  
(a) 治療前の対象と比較して、エールグローバルチック重症度スケール(YGTSS)に従 20  
つて前記対象の前記状態に有益な変化を達成すること；又は

(b) 治療前の対象と比較して、(i)臨床全般印象尺度(CGIS)、(ii)ジル・ドゥ・ラ・トゥレット障害-ライフ品質スケール(GTS-QOL) (iii)トゥレット障害病状リスト(TSSL)、(iv)イエール-ブラウン強迫スケール(Y-BOCS)、(v)ADHD評価スケール-IV(ADHD-RS)、及び(vi)ハミルトン不安評価スケール(HAM-A)、からなる群から選択される少なくとも1つのスケールについて前記対象の前記状態に有益な変化を達成すること、

に至るまで繰り返される、請求項14に記載の医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、カンナビス属植物から選択されたカンナビノイドの治療効果を増強するおよび/または副作用を低減するための組成物および方法に関する。本発明は、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンを含む医薬組成物、およびカンナビノイドによる治療に適した様々な兆候(indication)において、それらの使用方法を提供する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

カンナビノイドは、脳の中の神経伝達物質の放出を抑制する細胞上のカンナビノイド受容体に作用する多様な化合物のクラスである。カンナビノイド受容体は、Gタンパク質共役受容体スーパーファミリー下の細胞膜受容体のクラスである。Gタンパク質共役受容体の典型であるように、カンナビノイド受容体は、7つの膜貫通スパニングドメインを含む。現在、CB1およびCB2と呼ばれるカンナビノイド受容体の2つのサブタイプが知られており、より多くの証拠が得られている。CB1受容体は主に脳(中枢神経系)で発現するが、肺、肝臓および腎臓でも発現する。CB2受容体は、主に免疫系および造血細胞で発現される。CB1およびCB2受容体のタンパク質配列は、約44%類似する。

**【0 0 0 3】**

フィトカンナビノイド(カンナビス植物に由来するもの)としては、限定されないが: テトラヒドロカンナビノール(THC)、テトラヒドロカンナビノール酸(THCA)、カンナビジオール(CBD)、カンナビノール(CBN)、カンナビゲロール(CBG)、カンナビクロメン(CBC)、カンナビシクロール(CBL)、カンナビバリーン(CBV)、テトラヒドロカンナビバリーン(THCV)、カンナビジバリーン(CBDV)、カンナビクロムバリーン(CBCV)、カン

10

20

30

40

50

ナビゲロバリン(CBGV)およびカンナビゲロールモノメチルエーテル(CBGM)を含む。カンナビノイドが区別される主な方法は、精神作用度に基づく。例えば、CBG、CBCおよびCBDは心理学的に活性な薬剤であることは知られていないが、THC、THCA、CBNおよびCBDLは、他のいくつかのカンナビノイドと共に様々な精神作用度を有することが知られている。

#### 【0004】

最も注目すべきカンナビノイドは、カンナビス植物の主要な精神活性成分である植物カンナビノイド 9-テトラヒドロカンナビノール (THC) である。THCは、CB1およびCB2受容体に対してほぼ等しい親和性を有し、および、精神活性剤、鎮痛薬、筋弛緩薬、抗けいれん薬、気管支拡張薬、神経保護薬、抗酸化剤および抗搔痒剤としての活性を有する。

#### 【0005】

ドロナビノールは、THC、(-)-トランス- 9-テトラヒドロカンナビノールの純粋な異性体の国際一般名 (INN) である。合成されたドロナビノールはマリノールとして市販されている。マリノールは、エイズ患者の食欲不振症の治療、化学療法を受けている患者の難治性吐き気や嘔吐の治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) の認可を受けている。ドロナビノールのアナログである、制吐薬として、および神経障害性疼痛の補助鎮痛薬としての治療用途を有するスケジュールII薬であるナビロンは、カナダで商業的に入手可能であり、商品名はセサメット (Cesamet) である。セサメットはFDAの承認を受け、2006年に米国で販売を開始した。

#### 【0006】

サティベックスは、完全な市場承認を得た最初の天然カンナビス植物誘導体である。サティベックスは、多発性硬化症 (MS) に起因する神経因性疼痛、痙性、過活動膀胱および他の症状のための口腔スプレーである。各スプレーは、カンナビジオール (CBD) をTHCに対しほぼ1:1の比で、2.7mgのTHCおよび2.5mgのCBDの固定用量で送達する。

#### 【0007】

トウレット障害 (トウレットズ症候群 (Tourette's syndrome)、トウレットズ障害 (Tourette's disorder)、ジル・ドゥ・ラ トウレット障害 (Gilles de la Tourette Syndrome)、GTS、またはより一般的には単純にトウレットズ (Tourette's) またはTSとも呼ばれる) は、複数の身体的な (運動) チックおよび少なくとも1つの声帯 (声門) チックを特徴とする、小児期に発症した遺伝性神経精神障害である。トウレットズ (Tourette's) は、暫定的、一時的および持続的な (慢性) チックを含むチック障害のスペクトルの一部として定義される。

#### 【0008】

トウレット障害において、いくつかの事例報告は、マリファナがチックの抑制だけでなく、関連する行動問題の治療においても有効であるという証拠を提供した (Muller-Vahl KR, Behavioural Neurology, 2013, 27, 119-124)。現在のところ、TSの治療におけるTHCの効果を調べるために利用可能なコントロール試験は2つしかなく、両方の研究において、THCによる治療後にプラセボと比較して、チックの減少が観察され得る。第一の研究において、成人TS患者をプラセボの単回投与または5、7.5または10mgのTHCで治療した (Muller-Vahl KR, Behavioural Neurology, 2013, 27, 119-124)。自己評価スケールトゥーレット障害症状リスト (TSSL) を使用して、THC後にプラセボと比較して有意な全体的な改善が見られた ( $p=0.015$ )。しかしながら、7.5または10.0mgのTHCを受けた患者のみを含めると、データはより強固になり、より高い用量がより効果的であることが示唆された。第二の研究において、成人TS患者をプラセボまたはTHC 2.5mg/日で治療した。患者が最大用量に耐えられなかった場合、耐容用量が達成されるまで、薬剤を最大5.0mg/日まで減少し (Muller-Vahl KR et al, J. Clin. Psychiatry, 2003; 64(4): 459-65)。調査は6回の診察から成った (診察1=ベースライン、治療中の診察2~4、退院後の診察5および6)。診察3および4で、それぞれ臨床全般印象尺度 (Clinical Global Impression scale) (CGI-S) を用いて、THC群とプラセボ群との間に有意差 ( $p<0.05$ ) が見られた。

#### 【0009】

そのようなシステムと、図面を参照して本出願の残りの部分に記載される本発明のいく

10

20

30

40

50

つかの態様との比較から、従来 (conventional) および従来 (traditional) のアプローチのさらなる制限および欠点が、当業者に明らかになり得る。

【 0 0 1 0 】

N-アシルエタノールアミン (NAE) は、脂質由来シグナル伝達分子である。それらは、いくつかのタイプのアシル基の1つがエタノールアミンの窒素原子に結合すると形成される。N-アシルエタノールアミンの例には、アナンダミド (アラキドン酸 (20:4 - 6) およびエタノールアミンのアミド)、N-パルミトイルエタノールアミン (パルミチン酸 (16:0) およびエタノールアミンのアミド)、N-オレオイルエタノールアミン (オレイン酸 (18:1) およびエタノールアミンのアミド)、N-ステアロイルエタノールアミン (ステアリン酸 (18:0) およびエタノールアミンのアミド) および N-ドコサヘキサエノエタノールアミン (ドコサヘキサエン酸 (22:6) およびエタノールアミンのアミド) を含む。 10

【 0 0 1 1 】

パルミトイルエタノールアミド (PEA、N-(2-ヒドロキシエチル)ヘキサデカンアミド；ヒドロキシエチルパルミタミド；パルミドロール；N-パルミトイルエタノールアミン；およびパルミチルエタノールアミドなども知られる) は、核因子アゴニストのクラスに属する内因性脂肪酸アミドである。PEAは、細胞核 (核内受容体) の受容体に結合することが実証され、慢性疼痛および炎症に関連する様々な生物学的機能を発揮する。研究は、PEAが特異的な非CB1/CB2受容体と相互作用し、PEAがユニークな「平行」エンドカンナビノイドシグナル伝達系を利用することを示唆している。この概念は、PEAの生成および不活性化が、AEAおよび2-AGの生成および不活性化とは独立して起こりうるという証拠の増加によってさらに支持された。細胞に対するPEAの生物学的作用の多くは、PPARに対する親和性 (特にPPAR- $\alpha$  およびPPAR- $\gamma$ ) に起因する可能性がある。PEAは、カンナビノイド様G結合受容体GPR55およびGPR119ならびに一過性受容体ポテンシャルバニロイド1型受容体 (TRPV1) に対する親和性を有することが示された。PEAは、抗炎症性、抗侵害受容性、神経保護性、および抗けいれん性を有することが示されている。 20

【 0 0 1 2 】

S. Ben-Shabat達によって最初に記載された (Eur. J. Pharmacol., 1998, Vol. 353(1), pages 23-31)、「アントラージュ効果」の概念は、植物のカンナビノイドが一緒に作用するか、または相乗作用を有し、身体自体のエンドカンナビノイド系と同様の機構で身体に影響を及ぼすということである。この理論は、ある種の場合、植物全体の抽出が、個々のカンナビノイド抽出よりも優れた治療薬として役立つという、薬理学の中で多少議論の余地があるアイデアの基礎として有用である。近年、WagnerとUlrich-Merzenichによって「アントラージュ効果 (entourage effect)」理論は、植物抽出物相乗作用の4つの基本的メカニズムを以下のように：(a) 身体内の複数の標的に影響を及ぼす能力、(b) 活性成分の吸収を改善する能力、(c) 細菌防御機構を克服する能力、(d) 有害な副作用を最小限にする能力、の定義に拡張されている。 30

【 0 0 1 3 】

ヒトにおいて、カンナビノイドと、効力を増加させ、治療用量を減少させ、副作用を低減し、および/またはカンナビノイド、特にTHCの治療域 (therapeutic window) を延長することができる他の薬剤の組み合わせに関するカンナビノイド療法の必要性が依然として存在する。 40

【発明の概要】

【 0 0 1 4 】

本発明は、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの有益な組み合わせを含む医薬組成物を提供する。これらの組み合わせは、部分的に、それぞれの活性薬剤間の特定のモル比および/またはそれらの用量によって定義され、様々な方法で使用することができる。特に、本発明は、運動障害、例えばトウレット症候群および関連症状のようなカンナビノイド治療に応答する様々な状態を予防および/または治療するための方法を提供する。さらに、本発明は、体重増加、混乱、方向感覚の喪失および不安感などのカンナビノイド摂取に関連する状態を予防および/または治療するための方法を提供する。さらに、本 50

発明は、カンナビノイド摂取に関連する治療効果、例えば疼痛の予防または改善を増加させるための方法を提供する。

#### 【0015】

そのような組み合わせの提供は、カンナビノイドのみを利用する他の組成物および方法に対して大きな利点を提供する。例えば、本明細書中に提供される方法は、より有益な治療結果に臨床的に解釈され得る所定のカンナビノイドの治療効果、または所定の治療結果を得るためのより少ない用量のカンナビノイドの使用である、処方されたカンナビノイドの治療効果を増強する。本明細書で提供される方法は、大麻処方患者におけるカンナビノイド摂取に一般に関連する有害な副作用をさらに有利に排除または実質的に最小限に抑える。言い換えれば、本発明の原理によれば、カンナビノイドの治療域（または医薬域（pharmaceutical window））、すなわち毒性効果を有さず効果的に疾患を治療することができるカンナビノイド用量の範囲は、本明細書で提供される組み合わせによって拡大される（*expended*）。

#### 【0016】

本発明は、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの組み合わせが、インビボモデルにおけるカンナビノイド摂取に関連する様々な副作用を予防または改善することができ、これらの組み合わせは、鎮痛剤としてのカンナビノイドの効果をさらに増加させることができという驚くべき発見の一部に基づく。どのような理論やメカニズムにも縛られることなく、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンの同時投与は、カンナビノイドの効力を増加させ、関連する副作用を減少させるという仮説が立てられており、以前は「アントラージュ効果」と名づけられた現象である。

#### 【0017】

本発明は、一態様において、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩と少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩との混合物の治療有効量を含む医薬組成物を提供し、ここで、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンは、約1:0.2～約1:2000の間である。

#### 【0018】

特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:0.2～約1:5の間である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとのモル比は、約1:0.5～約1:2の間である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:15～約1:1800の間である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:25～約1:450の間である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:50～約1:100の間である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:50である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:100である。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0019】

特定の実施形態では、医薬組成物は、約0.5～10mgのカンナビノイドまたはその塩を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約1mg、約2.5mg、約5mg、または約10mgのカンナビノイドまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0020】

特定の実施形態では、少なくとも一つのカンナビノイドは、テトラヒドロカンナビノール（THC）、テトラヒドロカンナビノール酸（THCA）、カンナビジオール（CBD）、カンナビノール（CBN）、カンナビゲロール（CBG）、カンナビクロメン（CBC）、カンナビシクロール（CBL）、カンナビバリン（CBV）、テトラヒドロカンナビバリ（THCV）、カンナビジバリ（CBDV）、カンナビクロムバリ（CBCV）、カンナビゲロバリ（CBGV）およびカンナビゲロールモノメチルエーテル（CBGM）、その塩および、その何れかの組み合わせ、から選択される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。特定の実施形態において、少なくとも1つのカンナビノイドは、THCまたはその塩である。特定の実施形態において

10

20

30

40

50

、カンナビノイドは、THCまたはその塩からなる。特定の実施形態では、カンナビノイドはTHCからなる。

#### 【0021】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約200～1800mgのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む。特定の実施形態において、医薬組成物は、約250mg、約500mg、約750mg、約1000mgまたは約1500mgのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0022】

特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-パルミトイールエタノールアミン(PEA)、Me-パルミトイールエタノールアミド(Me-PEA)、パルミトイールシクロヘキサミド、パルミトイールブチルアミド、パルミトイールイソプロピルアミド、オレオイルエタノールアミン(OEA)、パルミトイールイソプロピルアミド(PIA)、それらの塩、およびそれらの何れかの組み合わせ、からなる群から選択される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、PEAまたはその塩である。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、PEAまたはその塩からなる。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、PEAからなる。

#### 【0023】

特定の実施形態において、混合物は、THCまたはその塩およびPEAまたはその塩を含む。特定の実施形態において、混合物はTHCまたはその塩、およびPEAまたはその塩からなる。特定の実施形態において、混合物は、THCおよびPEAを含む。特定の実施形態において、混合物はTHCとPEAからなる。特定の実施形態において、この混合物は、約0.5～10mgのTHCまたはその塩および約200～1800mgのPEAまたはその塩を含む。特定の実施形態において、混合物は、THCおよびPEAからなる。特定の実施形態では、混合物は、約2.5～10mgのTHCまたはその塩および約250～1000mgのPEAまたはその塩を含む。特定の実施形態において、混合物は、約2.5mg、約5mg、約7.5mgまたは約10mgのTHCまたはその塩および約250mg、約500mg、約750mgまたは約1000mgのPEAまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0024】

特定の実施形態において、医薬組成物は、全身投与のために製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、経口、粘膜、経鼻、舌下、吸入、局所、直腸、腔、非経口、静脈内、筋肉内、または皮下投与用に製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、経口、口腔粘膜、経鼻または舌下投与のために製剤化される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。特定の実施形態において、医薬組成物は、経口投与のために製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、経口粘膜投与のために処方される。特定の実施形態において、医薬組成物は、経鼻投与用に製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は舌下投与のために製剤化される。

#### 【0025】

本発明は、別の態様において、上記の医薬組成物を含むかまたはそれからなる投薬単位をさらに提供する。

#### 【0026】

特定の実施形態において、投薬単位は、上記の医薬組成物を含む。特定の実施形態において、投薬単位は上記の医薬組成物からなる。特定の実施形態において、投薬単位は、ゲル、粉末またはスプレーとして製剤化される。特定の実施形態において、投薬単位は粉末として製剤化される。特定の実施形態において、投薬単位はスプレーとして製剤化される。

#### 【0027】

本発明は、別の態様において、少なくとも1つのカンナビノイドによる予防または治療を受けやすい状態を予防または治療するための方法における使用のための、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

#### 【0028】

10

20

30

40

50

本発明は、別の態様において、トウレット障害の少なくとも1つの症状を予防または治療するための方法における使用のための、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

【0029】

特定の実施形態において、トウレット障害は、軽度のトウレット障害として分類される。特定の実施形態において、トウレット障害は、中度のトウレット障害として分類される。特定の実施形態において、トウレット障害は、重度のトウレット障害として分類される。特定の実施形態において、トウレット障害は、中度から重度のトウレット障害として分類される。特定の実施形態において、症状はチックである。特定の実施形態において、チックは運動チックである。特定の実施形態において、チックはフォニックチックである。特定の実施形態において、チックは口頭のチックである。特定の実施形態において、チックはボーカルチックである。特定の実施形態において、チックはシンプルな運動チックである。特定の実施形態において、チックは複雑な運動チックである。特定の実施形態において、チックはシンプルなフォニックチックである。特定の実施形態において、チックは複雑なフォニックチックである。

10

【0030】

本発明は、別の態様において、疼痛を予防または治療するための方法における使用のための、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

【0031】

特定の実施形態において、疼痛は急性疼痛である。特定の実施形態において、疼痛は慢性疼痛である。特定の実施形態において、疼痛は神経因性疼痛である。

20

【0032】

本発明は、別の態様において、嘔吐を予防または治療するための方法において使用するための、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

【0033】

本発明は、別の態様において、カンナビノイド摂取に関連する少なくとも1つの副作用を予防または治療するための方法における使用のための、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

【0034】

特定の実施形態において、副作用は食欲を増加させる。特定の実施形態において、副作用は体重増加である。特定の実施形態において、副作用は食欲および体重増加を増加させる。特定の実施形態において、副作用は意識障害である。特定の実施形態において、副作用は方向感覚の喪失である。特定の実施形態において、副作用は意識障害と方向感覚の喪失である。特定の実施形態において、副作用は不安感である。

30

【0035】

特定の実施形態において、その状態は、THCまたはその塩による予防または治療を受けやすい。特定の実施形態において、副作用はTHC摂取に関連する。

【0036】

特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して、カンナビノイドの治療効力を増加させる。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して、カンナビノイドの必要な治療用量を減少させる。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して、カンナビノイドの副作用の少なくとも1つを減少させる。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して、カンナビノイドの治療域を拡大する。特定の実施形態において、PEAまたはその塩は、PEAまたはその塩を含まない同じ医薬組成物と比較して、THCまたはその塩の治療効力を増加させる。特定の実施形態において、PEAまたはその塩は、PEAまたはその塩を含まない同じ医薬組成物と比較して、THCまたはその塩の必要な治療用量を減少させる。特定の実施形態において、PEAまたはその塩は、PEAまたはその塩を含まない

40

50

同じ医薬組成物と比較して、THCまたはその塩の副作用の少なくとも1つを減少させる。特定の実施形態において、PEAまたはその塩は、PEAまたはその塩を含まない同じ医薬組成物と比較して、THCまたはその塩の治療域を拡大する。

#### 【0037】

本発明は、別の態様において、それを必要とするヒト被験体における少なくとも1つのカンナビノイドによる予防または治療を受けやすい状態を予防または治療するための方法であって、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含む方法をさらに提供し、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:0.2~約1:2000であり、それにより状態を予防または治療する。

#### 【0038】

本発明は、別の態様において、それを必要とするヒト被験体におけるトウレット障害の少なくとも1つの症状を予防または治療するための方法であって、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩とを含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含む方法をさらに提供し、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:0.2~約1:2000の間であり、それによってトウレット障害の少なくとも1つの症状を予防または治療する。

#### 【0039】

本発明は、別の態様において、それを必要とするヒト被験体において疼痛を予防または治療するための方法であって、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含む方法をさらに提供し、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1:0.2~約1:2000であり、それにより疼痛を予防または治療する。

#### 【0040】

本発明は、別の態様において、それを必要とするヒト対象において嘔吐を予防または治療するための方法であって、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含む方法をさらに提供し、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1:0.2~約1:2000であり、それにより嘔吐を予防または治療する。

#### 【0041】

本発明は、別の態様において、それを必要とするヒト対象においてカンナビノイド摂取に関連する少なくとも1つの副作用を予防または治療するための方法であって、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含む方法をさらに提供し、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1:0.2~約1:2000であり、それにより少なくとも1つの副作用を予防または治療する。

#### 【0042】

上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンは同じ医薬組成物に含まれる。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンは、異なる医薬組成物に含まれる。

#### 【0043】

上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は1日3回繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は1日2回繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は1日1回繰り返される。

10

20

30

40

50

上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は2日に1回繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は3日に1回繰り返される。

#### 【0044】

上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、治療前の状態と比較して、イエール全般的チック重症度尺度 (YGTSS) による被験者の状態の有益な変化を達成するまで繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、治療前の状態と比較して、(i) 臨床全般印象尺度 (CGIS) (the Clinician Global Impression scale (CGIS))、(ii) ジル・ド・ラトゥレット障害-ライフ品質スケール (GTS-QOL) (the Gilles de la Tourette Syndrome-Quality Of Life scale (GTS-QOL))、(iii) トゥレット障害症状リスト (TSSL)、(iv) イエール - ブラウン強迫性スケール (Y-BOCS)、(v) ADHD 評価スケール-IV (ADHD-RS) および (vi) ハミルトン不安評価スケール (HAM-A) からなる群から選択される少なくとも1つのスケールに従って対象の状態の有益な変化を達成するまで繰り返される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0045】

本発明のさらなる実施形態および適用範囲の全範囲は、以下に示す詳細な説明から明らかになり得る。しかしながら、詳細な説明および特定の例は、本発明の好ましい実施形態を示しているが、例示のみのためのものであり、これは、本発明の本質および範囲内の様々な変更および修正が、この詳細な説明から当業者に明らかになり得るためである。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0046】

【図1A】図1Aは、試験中の体重増加の異なるグループの平均を示す棒グラフである。

【図1B】図1Bは、試験中の体重増加の異なるグループの平均を示す棒グラフである。

【図2】図2は、オープンフィールド試験における評価中の動物速度の異なるグループの平均を示す棒グラフである。

【図3】図3は、オープンフィールドテストでの評価中にアリーナの中心で費やされた合計時間の異なるグループの平均を示す棒グラフである。

【図4A】図4Aは、テールピンチ試験における反応待ち時間の異なるグループの平均を示す棒グラフである。

【図4B】図4Bは、テールピンチ試験における反応待ち時間の異なるグループの平均を示す棒グラフである。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0047】

大麻は、痛み、痙攣、喘息、不眠症、うつ病および食欲不振の治療のために、何百年もの間、多くの文化において医療目的で使用してきた。1960年代には、カンナビスサティバの主な精神活性成分であるデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (THC) の正確な化学構造が決定されている。カンナビノイドの医学的使用に関する研究は、カンナビノイドが特異的な受容体：主に中枢神経系に位置するCB1受容体、および主に免疫組織によって発現されるCB2受容体、を介して作用することが明らかになったときにさらに活気づけられた。現在、多くの国で、THCおよびCBDを含有するカンナビノイドTHCおよび大麻抽出物ナビキシモールは、癌化学療法、HIV/エイズにおける食欲不振および多発性硬化症に伴う嘔気および嘔吐の治療に臨床使用のために承認されている。カンナビノイドは、神経因性疼痛、痙攣および運動障害などの他の状態の治療にも有効であるという実質的な証拠がある (Muller-Vahl KR, Behavioural Neurology, 2013, 27, 119-124)。しかしながら、コントロールされた臨床試験において、より高い投薬量のTHC (7.5 ~ 10mg / 日) がより低い投薬量よりも有効であるが (Muller-Vahl KR et al., Pharmacopsychiatry, 2002; 35(2): 57-61)、一部の患者は最大用量に耐えられず、耐容用量が達成されるまでTHC摂取量は5.0mg/日まで減少した (Muller-Vahl KR et al., J. Clin. Psychiatry, 2003; 64(4): 459 - 65)。

10

20

30

40

50

## 【0048】

カンナビノイドがN-アシルエタノールアミンと組み合わされている本発明により提供される医薬的組み合わせは、処方されたカンナビノイドの治療効果を増強することによって、治療効果と耐容性との間の固有の不利な二分法 (dichotomy) を排除し、これはより有益な治療結果に、または所定の治療結果を得るためのより少ない投薬量のカンナビノイドの使用に、臨床的に解釈される。本発明によって提供される医薬的組み合わせは、大麻処方患者におけるカンナビノイド摂取に一般的に関連する有害な副作用をさらに有利に排除するか、または実質的に最小限に抑える。本発明の原理によれば、カンナビノイドの治療域は、本明細書で提供される医薬的組み合わせによって拡大され、このような (a) 標準的なTHC投薬量、例えば、1日5~10mgの範囲のTHCは副作用の減少に、より良好に耐容され、および (b) 標準THC投与量は、THCの有効性の増大による治療有効性または患者の健康を損なうことなく著しく低下させることができる。10

## 【0049】

本明細書で使用する用語「カンナビノイド-節約」は、カンナビノイドの中用量または高用量が典型的に必要とされる場合に、低用量のカンナビノイドの使用を可能にすることを指す。本発明のカンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミン化合物には、ジアステレオマーおよびエナンチオマーなどの異性体、塩、溶媒和物、および多形ならびにラセミ混合物を含む、その医薬的に許容される形態を含む。

## 【0050】

本発明は、一態様では、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩と少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩との混合物の治療有効量を含む医薬組成物を提供する。20

## 【0051】

本発明は、別の態様において、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩と少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩との混合物の治療有効量を含む医薬組成物であって、ここで、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとのモル比は、約1:0.2~約1:2000である。

## 【0052】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」は、生理学的に適切な担体および賦形剤のような他の化学成分を伴う本明細書に記載の活性薬剤の調製物を指す。医薬組成物の目的は、生物への化合物の投与を容易にすることである。本明細書で使用される「医薬的に許容される担体」という語句は、生物に有意な刺激を引き起こさず、投与された化合物の生物学的活性および特性を無効にしない担体、賦形剤または希釈剤を指す。アジュバントはこれらの語句に含まれている。30

## 【0053】

本明細書で使用される用語「賦形剤」は、活性成分の投与をさらに容易にするために医薬組成物に添加される不活性物質を指す。賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖および澱粉のタイプ、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油または魚油などの油、およびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0054】

本明細書で使用される「担体」という用語は、化合物が投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。このような医薬担体は、水および油のような滅菌液体であり得る。水または水溶液の生理食塩水溶液および水性デキストロースおよびグリセロール溶液は、特に注射液のための担体として使用することが好ましい。適切な医薬的担体は、E.W.Martin、第18版による「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

## 【0055】

本明細書で使用される「医薬的に許容される」という語句は、生理学的に許容され、典型的には、個体に投与されたときにアレルギー性または同様の毒性を生じない分子実体および組成物を指す。好ましくは、特に製剤がヒトにおいて使用される場合、「医薬的に許

10

20

30

40

50

容される」という用語は、規制機関（例えば、米国食品医薬品局）によって承認されるか、または動物において使用するために一般に認められた薬物類（例えば、米国薬物類）にリストされることを意味する。

#### 【0056】

本明細書で使用される「カンナビノイド」という用語は、一般に、脳の中の神経伝達物質の放出を抑制する細胞上のカンナビノイド受容体に作用する多様な化合物のクラスを指す。これらの受容体タンパク質のリガンドには、エンドカンナビノイド（ヒトおよび動物によって体内で自然発生的に産生される）、フィトカンナビノイド（カナビスおよび他の植物に見出される）、および合成カンナビノイド（人工的に製造される）が含まれる。大麻から単離された少なくとも85種の異なるカンナビノイドが存在し、様々な効果を示す（E I-Alfy et al., *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2010, Vol. 95(4), pages 4 34-442）。 10

#### 【0057】

本明細書で使用される「N-アシルエタノールアミン」という用語は、一般に、いくつかのタイプのアシル基の1つがエタノールアミンの窒素原子に結合するときに形成される脂質由来シグナル伝達分子の一種である脂肪酸アミドを指す。これらのアミドは、概念的には、水分子の放出を伴う脂肪酸およびエタノールアミンから形成することができるが、既知の生物学的合成は、N-アシルホスファチジルエタノールアミンからリン脂質単位を切断するために特異的ホスホリバーゼDを用いる。これらの名称におけるサフィックス（suffi xes）-アミンおよび-アミドは、化合物と一緒に連結するエタノールアミンの単一の窒素原子をそれぞれ指し：それはそれがアシルサブユニットの隣接するカルボニル基に関連して考慮されるとき「アミド」と呼ばれるが、それはそのサブユニット中の遊離末端窒素と考えられるため、エタノールアミンにおいて「アミン」と呼ばれる。これらの化合物の名称は、本出願において「アミド」または「アミン」のいずれかで遭遇することがある。用語「エタノールアミン」は、一般的な意味で使用され、モノ-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、およびそれらの混合物を含むことを意味する。 20

#### 【0058】

本明細書で使用される「誘導体」という用語は、コア構造が、N-アシルエタノールアミン化合物のものと同じかまたは類似しているが、異なるまたは追加の側基のような化学的または物理的修飾を有することを意味する。 30

#### 【0059】

本明細書で使用される「塩」という用語は、活性成分がイオン形態をとり、対イオン（カチオンまたはアニオン）に結合しているか、または溶液中にある任意の形態の活性成分を指す。これはまた、活性成分と他の分子およびイオンとの錯体、特にイオン相互作用によって錯体化された錯体を含む。

#### 【0060】

特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:0.2～約1:5である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとのモル比は、約1:0.22～約1:4.5、約1:0.25～約1:4、約1:0.28～約1:3.5、約1:0.33～約1:3、約1:0.4～約1:2.5、約1:0.5～約1:2または約1:1である。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。 40

#### 【0061】

特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:15～約1:1800の間である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:16～約1:1700、約1:17～約1:1600、約1:18～約1:1500、約1:19～約1:1400、約1:20～約1:1300、約1:21～約1:1200、約1:22～約1:1100、約1:23～約1:1000、約1:24～約1:900、約1:15～約1:800、約1:16～約1:700、約1:17～約1:600、約1:18～約1:500、約1:19～約1:490、約1:20～約1:480、約1:21～約1:470または約1:22～約1:460である。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0062】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1:25～約1:450である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1:10～約1:500、約1:15～約1:450、約1:20～約1:400、約1:25～約1:350、約1:30～約1:300、約1:35～約1:250、約1:40～約1:200または約1:45～約1:150である。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0063】

特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:50～約1:100である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:10である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:20である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:30である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:40である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:50である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:60である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:70である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:80である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:90である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:100である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:110である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:120である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:130である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:140である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:150である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:160である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:170である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:180である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:190である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、約1:200である。特定の実施形態において、カンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は、少なくとも約1:20、少なくとも約1:30、少なくとも約1:40、少なくとも約1:50、少なくとも約1:60、少なくとも約1:70、少なくとも約1:80、少なくとも約1:90、少なくとも約1:100である。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0064】

特定の実施形態において、医薬組成物は約0.5～10mgのカンナビノイドまたはその塩を含む。特定の実施形態において、医薬組成物は約1～9.5mg、約1.5～9mg、約2～8.5mg、約2.5～8mg、約3～7.5mg、約3.5～7mg、約4～6.5mg、約4.5～6mgまたは約5～5.5mgのカンナビノイドまたはその塩を含む。特定の実施形態において、医薬組成物は約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約6.5mg、約7mg、約7.5mg、約8mg、約8.5mg、約9mg、約9.5mg、約10mgのカンナビノイドまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

#### 【0065】

特定の実施形態において、医薬組成物は約0.5mg未満、約1mg未満、約1.5mg未満、約2mg未満、約2.5mg未満、約3mg未満、約3.5mg未満、約4mg未満、約4.5mg未満、約5mg未満、約5.5mg未満、約6mg未満、約6.5mg未満、約7mg未満、約7.5mg未満、約8mg未満、約8.5mg未満、約9mg未満、約9.5mg未満または約10mgのカンナビノイドまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

10

20

30

40

50

## 【0066】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約0.5mg～約1mg、約0.5mg～約1.5mg、約0.5mg～約2mg、約0.5mg～約2.5mg、約0.5mg～約3mg、約0.5mg～約3.5mg、約0.5mg～約4mg、約0.5mg～約4.5mg、約0.5mg～約5mg、約0.5mg～約5.5mg、約0.5mg～約6mg、約0.5mg～約6.5mg、約0.5mg～約7mg、約0.5mg～約7.5mg、約0.5mg～約8mg、約0.5mg～約8.5mg、約0.5mg～約9mg、約0.5mg～約9.5mgのカンナビノイドまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

## 【0067】

特定の実施形態において、少なくとも一つのカンナビノイドは、テトラヒドロカンナビノール(THC)、テトラヒドロカンナビノール酸(THCA)、カンナビジオール(CBD)、カンナビノール(CBN)、カンナビゲロール(CBG)、カンナビクロメン(CBC)、カンナビシクロール(CBL)、カンナビバリン(CBV)、テトラヒドロカンナビバリン(THCV)、カンナビジバリン(CBDV)、カンナビクロムバリン(CBCV)、カンナビゲロバリン(CBGV)およびカンナビゲロールモノメチルエーテル(CBGM)、その塩および、その何れかの組み合わせ、から選択される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。特定の実施形態において、少なくとも一つのカンナビノイドは、THCまたはその塩およびCDBまたはその塩からなる。特定の実施形態において、THCまたはその塩とCBDまたはその塩との間のモル比は、約2:1～約1:2である。特定の実施形態において、THCまたはその塩とCBDまたはその塩のモル比は約1:1である。特定の実施形態において、少なくとも1つのカンナビノイドは、THCまたはその塩である。特定の実施形態において、少なくとも1つのカンナビノイドは、THCまたはその塩からなる。特定の実施形態において、少なくとも1つのカンナビノイドは、THCからなる。

## 【0068】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約200～1800mgのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む。特定の実施形態において、医薬組成物は、約250～1550mg、約300～120mg、約350～950mg、約400～700mg、約450～600mgまたは約500～550mgのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

## 【0069】

特定の実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約50mg、少なくとも約100mg、少なくとも約150mg、少なくとも約200mg、少なくとも約250mg、少なくとも約300mg、少なくとも約350mg、少なくとも約400mg、少なくとも約450mg、少なくとも約500mg、少なくとも約550mg、少なくとも約600mg、少なくとも約650mg、少なくとも約700mg、少なくとも約750mg、少なくとも約800mg、少なくとも約850mg、少なくとも約900mg、少なくとも約950mg、少なくとも約1000mg、少なくとも約1050mg、少なくとも約1100mg、少なくとも約1150mg、少なくとも約1200mg、少なくとも約1250mg、少なくとも約1300mg、少なくとも約1350mg、少なくとも約1400mg、少なくとも約1450mg、少なくとも約1500mg、少なくとも約1550mg、少なくとも約1600mg、少なくとも約1650mg、少なくとも約1700mg、少なくとも約1750mg、少なくとも約1800mgのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

## 【0070】

特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-パルミトイールエタノールアミン(PEA)、Me-パルミトイールエタノールアミド(Me-PEA)、パルミトイールシクロヘキサミド、パルミトイールブチルアミド、パルミトイールイソプロピルアミド、オレオイルエタノールアミン(OEA)、パルミトイールイソプロピルアミド(PIA)、その塩およびその何れかの組み合わせ、からなる群から選択される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、PEAまたはその塩である。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、PEAまたはその塩からなる。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンはPEAからなる。

## 【0071】

特定の実施形態において、混合物は、THCまたはその塩およびPEAまたはその塩を含む。

10

20

20

30

40

50

特定の実施形態において、混合物はTHCまたはその塩およびPEAまたはその塩からなる。特定の実施形態において、混合物はTHCおよびPEAを含む。特定の実施形態において、混合物はTHCとPEAからなる。特定の実施形態において、混合物は、約1～9.5mg、約1.5～9mg、約2～8.5mg、約2.5～8mg、約3～7.5mg、約4～6.5mg、約4.5～6mgまたは約5～5.5mgのTHCまたはその塩および約250～1550mg、約300～1200mg、約350～950mg、約400～700mg、約450～600mgまたは約500～550mgのPFAまたはその塩を含む。特定の実施形態において、混合物は、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約6.5mg、約7mg、約7.5mg、約8mg、約8.5mg、約9mg、約9.5mg、約10mgのTHCまたはその塩および約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1000mg、約1050mg、約1100mg、約1150mg、約1200mg、約1250mg、約1300mg、約1350mg、約1400mg、約1450mg、約1500mg、約1550mg、約1600mg、約1650mg、約1700mg、約1750mg、約1800mgのPEAおよびその塩を含む。 10

#### 【0072】

特定の実施形態において、混合物は、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約6.5mg、約7mg、約7.5mg、約8mg、約8.5mg、約9mg、約9.5mg、約10mgのTHCまたはその塩および約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1000mg、約1050mg、約1100mg、約1150mg、約1200mg、約1250mg、約1300mg、約1350mg、約1400mg、約1450mg、約1500mg、約1550mg、約1600mg、約1650mg、約1700mg、約1750mg、約1800mgのPEAおよびその塩を含む。 20

#### 【0073】

特定の実施形態において、混合物は、約0.5～10mgのTHCまたはその塩および約200～180mgのPEAまたはその塩を含む。特定の実施形態において、約2.5～10mgのTHCまたはその塩および約250～1000mgのPEAまたはその塩を含む。特定の実施形態において、約2.5mg、約5mg、約7.5mg、約10mgのTHCまたはその塩および約250mg、約500mg、約750mg、約1000mgのPEAまたはその塩を含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。 30

#### 【0074】

特定の実施形態において、医薬組成物は、全身投与のために製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、経口、口腔粘膜、経鼻、舌下、吸入、局所、直腸、腔内、非経口、静脈内、筋肉内、または皮下投与のために製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、経口、口腔粘膜、経鼻または舌下投与のために製剤化される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。特定の実施形態において、医薬組成物は、経口投与のために製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、口腔粘膜投与のために製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、経鼻投与のために製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、舌下投与のために製剤化される。 30

#### 【0075】

薬物の処方および投与のための技法は、当技術分野において周知であり、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Mack Publishing Co., Easton, Pa.)において見出すことができる。本発明の医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠製造、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセス等による、当技術分野で周知の方法によって製造することができる。 40

#### 【0076】

経口投与の場合、医薬組成物は、活性化合物を当該分野で周知の医薬的に許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤化することができる。このような担体は、医薬組成物を患者による経口摂取のために、錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、および同様のもの、として製剤化することを可能にする。経口使用のための医薬組成物は、錠剤または糖衣錠コアを得るために、任意で所望により得られた混合物を粉碎する固体賦形剤用いて、および所望により適切な助剤を添加した後に 50

顆粒の混合物を加工することにより製造することができる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、ガムトラガカント、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、およびカルボメチルセルロースナトリウム等のセルロース製剤および／またはポリビニルピロリドン（PVP）などの生理学的に許容されるポリマーである。所望であれば、崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムを添加してもよい。

【0077】

用語「経口投与」は、経口剤形を嚥下、咀嚼、吸入または飲むことによって活性薬剤を投与することができる任意の投与方法を指す。固体剤形の例には、従来の錠剤、多層錠剤、カプセル剤、カプレット剤などが含まれ、それは、口腔または口腔内で薬物を実質的に放出しない。

【0078】

糖衣錠コアには適切なコーティングが施される。この目的のために、任意でアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、二酸化チタン、ラッカーリ溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有する濃縮糖溶液を使用することができる。識別のために、または活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けるために、染料または顔料を、錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【0079】

経口的に使用することができる医薬組成物は、ゼラチン、およびグリセロールまたはソルビトールのような可塑剤で製造された硬質または軟質の密封カプセルを含む。カプセルは、活性成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および任意に安定剤と混合して含むことができる。さらに、安定剤を添加してもよい。経口投与のための全ての製剤は、選択された投与経路に適した投与量でなければならない。頬側および舌下投与のために、組成物は、従来の方法または接着剤担体で製剤化された錠剤またはロゼンジ剤の形態をとり得る。あるいは、活性成分は、使用前に適切なビヒクル（例えば、無菌の発熱物質を含まない水ベースの溶液）で構成するための粉末形態であってもよい。

【0080】

本発明の内容での使用に適した医薬組成物は、組成物を含み、ここで、活性成分は意図された目的を達成するのに有効な量で含有される。より具体的に、「治療有効量」は、疾患または障害の症状または副作用を予防、緩和、または改善する、または治療される被験体の生存を延長するのに有効な有効成分の量を意味する。治療的に有効な量の決定は、特に本明細書で提供される詳細な開示を考慮すると、十分に当業者の能力の範囲内である。より詳細には、「混合物の治療有効量」は、少なくとも2つの活性成分の量を意味し、ここで、活性成分のそれぞれは、独立して、治療有効量ではない可能性があり、または、両方の活性成分が治療上有効な量でない場合があるが、混合物は、疾患または障害の症状または副作用を予防、緩和、または改善し、または治療される被験体の生存を延長するのに有効である。本明細書で使用する「混合物」という用語は、2つの分子の非共有結合を指す。

【0081】

本発明の方法において使用される任意の調製物について、用量または治療的に有効な量は、最初にインビトロ、インビボおよび細胞培養アッセイから推定され得る。例えば、動物モデルにおいて所望の濃度または力価を達成するために、服用量を製剤化することができる。そのような情報は、ヒトにおける有効量をより正確に決定するために使用され得る。請求項に記載された組み合わせの各化合物の投与量は、投与方法、治療される疾患、疾患の重篤度、疾患を治療または予防すべきかどうか、ならびに治療されるべき人の年齢、体重および健康などの因子に依存する。さらに、特定の患者に関する薬理ゲノミクス（治療剤の薬物動態学的、薬力学的または有効性プロフィール上の遺伝子型の影響）情報は、

10

20

30

40

50

使用される投薬量に影響を及ぼし得る。継続的な一日の投与は必ずしも必要でなく、治療計画はサイクルを必要とすることがある、その間に薬物が投与されないか、または急性疾患が悪化する期間中、必要に応じて治療が提供され得る。服用量のエスカレーションが必要な場合もあり、治療レジメンは、投薬量の減少を必要とすることがあり得る。本明細書に記載の活性成分の毒性および治療効果は、インピトロ、細胞培養または実験動物における標準的な医薬的手順によって決定することができる。これらのインピトロおよび細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトでの使用のための投与量の範囲を定式化する際に使用することができる。投与量は、使用される剤形および利用される投与経路に依存して変化し得る。正確な製剤、投与経路、および投与量は、患者の状態を考慮して個々の医師が選択することができる(例えば、Fingl, E. et al. (1975), "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics," Ch. 1, p. 1参照)。処置される状態の重篤度および応答性に依存して、投薬は、数日間から数週間継続する治療過程または治癒が達成されるまで、または疾患状態の減少が達成されるまで、1回または複数回の投与であり得る。

#### 【0082】

本発明は、別の態様において、上記の医薬組成物を含むかまたはそれからなる投薬単位をさらに提供する。

#### 【0083】

特定の実施形態において、投薬単位は、上記の医薬組成物を含む。特定の実施形態において、投薬単位は上記の医薬組成物からなる。特定の実施形態において、投薬単位は、ゲル、粉末またはスプレーとして製剤化される。特定の実施形態において、投薬単位はゲルとして製剤化される。特定の実施形態において、投薬単位は粉末として製剤化される。特定の実施形態において、投薬単位はスプレーとして製剤化される。

#### 【0084】

本発明は、別の態様において、少なくとも1つのカンナビノイドによって、予防または治療を受けやすい状態に予防または治療するための方法における使用のための、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

#### 【0085】

特定の実施形態において、少なくとも1つのカンナビノイドによって、予防または治療を受けやすい状態に予防または治療するための方法における使用のための、上記の医薬組成物または投薬単位は、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンを約1:15~約1:1800のモル比で含む。

#### 【0086】

本発明は、別の態様において、運動障害の少なくとも1つの症状を予防または治療するための方法における使用のための、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

#### 【0087】

特定の実施形態において、運動障害の少なくとも1つの症状の少なくとも1つの症状を予防または治療するための方法において使用するための、上記のような医薬組成物または投薬単位は、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンを約1:15~約1:1800のモル比で含む。特定の実施形態において、運動障害は、チック障害、トゥレット障害、パーキンソン病、ハレボーデン・スパツツ病、進行性核上性麻痺、線条体黒質変性症、ジストニア、痙攣性斜頸、眼瞼痙攣、振戦、ミオクローヌス、舞蹈病、バリムス(ballismus)、片側バリムス(hemiballismus)、アテトーシス(athetosis)、ジスキネジア(dyskinesia)、発作性夜間四肢運動(paroxysmal nocturnal limb movement)、つま先または指先の運動症候群(moving toes or fingers syndrome)、下肢静止不能症候群、スティップパーソン症候群、異常な頭の動き、けいれん、ひきつけ、線維束性収縮、から選択される。

#### 【0088】

本発明は、別の態様において、トゥレット障害の少なくとも1つの症状を予防または治療するための方法での使用に関する、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

10

20

30

40

50

## 【0089】

本明細書で使用される「治療する」という用語は、これに限定されないが、：本発明の疾患または状態の1つまたは複数の症状または副作用を、廃止する、改善する、阻害する、減衰させる、ブロッキング、抑制する、削減する、遅延する、停止する、緩和するまたは予防する、のいずれか1つまたはそれ以上を含む。

## 【0090】

「急性」という用語は、比較的短く重度の経過を有する状態を指す。

## 【0091】

本明細書で使用される用語「慢性的な」は、本発明の疾患または状態の期間の長さが、数週間、数ヶ月、またはおそらく数年であり得ることを意味する。疾患または状態の強度は、患者の年齢、体温、季節、疾患の種類などの様々な条件に従って区別することができる。特定の実施形態において、トウレット障害の少なくとも1つの症状を予防または治療するための方法における使用のための上記の医薬組成物または投薬単位は、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンを約1：15～約1：1800のモル比で含む。

10

## 【0092】

特定の実施形態において、トウレット障害は、軽度トウレット障害として分類される。特定の実施形態において、トウレット障害は、中度トウレット障害として分類される。特定の実施形態において、トウレット障害は、重度トウレット障害として分類される。特定の実施形態において、トウレット障害は、中度～重度トウレット障害として分類される。特定の実施形態において、症状はチックである。特定の実施形態において、チックは運動チックである。特定の実施形態において、チックは運動チックである。特定の実施形態において、チックは発音上のチックである。特定の実施形態において、チックは口頭のチックである。特定の実施形態において、チックは声のチックである。特定の実施形態において、チックは単純運動チックである。特定の実施形態において、チックは複合運動チックである。特定の実施形態において、チックは単純発音上のチックである。特定の実施形態において、チックは複合発音上のチックである。

20

## 【0093】

本発明は、別の態様において、疼痛を予防または治療するための方法での使用に関する、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

## 【0094】

30

特定の実施形態において、疼痛を予防または治療するための方法で使用するための上記の医薬組成物または投薬単位は、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンを約1：0.2～約1：5のモル比で含む。

## 【0095】

神経因性疼痛は、体性感覚系に影響を及ぼす損傷または疾患によって引き起こされる不快な違和感 (unpleasant discomfort) の局所感覚である。国際疼痛学会 (IASP) は、広く疼痛状態を「痛みは、実際のまたは潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚的および感情的な経験であるか、またはそのような損傷に関して説明される」として定義した。したがって、本明細書で使用される「疼痛」という用語は、実際のまたは潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚的および感情的経験を意味し、またはそのような損傷に関して記載される。神経因性疼痛は、感覚異常 (dysesthesia) と呼ばれる異常感覚、および通常は非痛みの刺激 (アロディニア) からの痛みと関連する可能性がある。それは、連続的および/またはエピソード的 (発作性) 成分を有し得る。後者は刺すような感覚に類似する。一般的な質には、燃えや寒さ、「ピンと針」の感覚、しびれやかゆみなどがある。対照的に、侵害受容性疼痛は、より一般的には痛みとして説明される。中枢神経障害性疼痛は、脊髄損傷、多発性硬化症およびいくつかの脳卒中において見出される。糖尿病および他の代謝状態とは別に、痛みを伴う末梢神経障害の一般的な原因は、帯状ヘルペス感染症、HIV関連神経障害、栄養欠乏症、毒素、悪性腫瘍の遠隔症状、免疫介在性障害および神経幹の物理的な外傷である。神経障害性疼痛は、末梢神経上の癌 (例えば、腫瘍による圧縮) の直接的結果として、または化学療法 (化学療法誘発末梢神経障害) 、放射線障害または外

40

50

科手術の副作用として、癌において一般的である。

【0096】

特定の実施形態において、痛みは急性の痛みである。特定の実施形態において、痛みは慢性の痛みである。特定の実施形態において、痛みは神経因性疼痛である。

【0097】

本発明は、別の態様において、嘔吐を予防または治療するための方法での使用に関して、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

【0098】

特定の実施形態において、嘔吐を予防または治療するための方法での使用に関して、上記の医薬組成物または投薬単位は、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンを約1:15～約1:1800のモル比で含む。特定の実施形態において、嘔吐は、胃炎、潰瘍、胃不全麻痺、中毒、癌、頭蓋内圧の上昇、乗り物酔い、船酔い、妊娠の初期段階、薬物誘発性嘔吐、激しい痛み、感情的ストレス、胆嚢疾患、感染症、過食、心臓発作、脳震盪、脳傷害、脳腫瘍、過食症および電離放射線に対する過度の暴露、から選択される疾患または状態によって引き起こされるか、または関連する。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

10

【0099】

特定の実施形態において、医薬組成物の治療効力は、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して増加する。特定の実施形態において、医薬組成物中のカンナビノイドの必要な治療用量は、N-アシルエタノールアミンを含まない同様の医薬組成物中のカンナビノイドの必要な治療用量と比較して減少する。特定の実施形態において、医薬組成物中のカンナビノイドの副作用の少なくとも1つは、N-アシルエタノールアミンを含まない同様の医薬組成物を使用する間、同じ副作用と比較して医薬組成物の使用によって低減される。特定の実施形態において、医薬組成物中のカンナビノイドの治療域は、N-アセチルエタノールアミンを含まない同様の医薬組成物中のカンナビノイドの治療域と比較して拡大される。

20

【0100】

特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して、カンナビノイドの治療効力を増加させる。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して、カンナビノイドの必要な治療用量を減少させる。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して、カンナビノイドの副作用の少なくとも1つを減少させる。特定の実施形態において、N-アシルエタノールアミンは、N-アシルエタノールアミンを含まない同じ医薬組成物と比較して、カンナビノイドの治療域を拡大する。特定の実施形態において、PEAまたはその塩は、PEAまたはその塩を含まない同じ医薬組成物と比較して、THCまたはその塩の治療効力を増加させる。特定の実施形態において、PEAまたはその塩は、PEAまたはその塩を含まない同じ医薬組成物と比較して、THCまたはその塩の必要な治療用量を減少させる。特定の実施形態において、PEAまたはその塩は、PEAまたはその塩を含まない同じ医薬組成物と比較して、THCまたはその塩の副作用の少なくとも1つを減少させる。特定の実施形態において、PEAまたはその塩は、PEAまたはその塩を含まない同じ医薬組成物と比較して、THCまたはその塩の治療域を拡大する。

30

【0101】

本明細書で使用される「N-アシルエタノールアミンはカンナビノイドの治療効力を高める」という語句は、N-アシルエタノールアミンなしで投与した場合のカンナビノイドの治療効果と比較して、N-アシルエタノールアミンを投与した場合のカンナビノイドの有意に改善された治療効果を指す。

40

【0102】

本明細書で使用される「N-アシルエタノールアミンは、カンナビノイドの必要とされる治療用量を減少させる」という語句は、カンナビノイドがN-アシルエタノールアミンなし

50

で投与された場合に同じ治療効果を達成するために必要とされるN-アシルエタノールアミンの投与量と比較して、N-アシルエタノールアミンと共に投与された場合にカンナビノイドの特定の治療効果を達成するために必要な著しく低い用量を指す。

#### 【0103】

本明細書で使用される「N-アシルエタノールアミンは、本明細書で使用されるカンナビノイドの副作用の少なくとも1つを低減する」という語句は、カンナビノイドがN-アシルエタノールアミンなしで投与された場合の同じ副作用の重篤度と比較して、カンナビノイドがN-アシルエタノールアミンと共に投与された場合のカンナビノイドの副作用の少なくとも1つの有意により低い重篤度を意味する。

#### 【0104】

本明細書で使用される「N-アシルエタノールアミンがカンナビノイドの治療域を延長する」という語句は、カンナビノイドがN-アシルエタノールアミンなしで投与された場合に治療効果を有する期間と比較して、カンナビノイドがN-アシルエタノールアミンと共に投与された場合に治療効果を有する有意により長い期間のことを指す。

#### 【0105】

本発明は、別の態様において、カンナビノイド摂取に関連する少なくとも1つの副作用を予防または治療するための方法での使用に関する、上記の医薬組成物または投薬単位をさらに提供する。

#### 【0106】

特定の実施形態において、カンナビノイド摂取に関連する少なくとも1つの副作用を予防または治療するための方法での使用に関する、上記の医薬組成物または投薬単位は、約1:0.2~約1:5のモル比でカンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンを含む。

#### 【0107】

嘔吐（嘔吐）（Emesis (vomiting)）は、胃の内容物を口と時には鼻から強制的に排除することである。嘔吐は、多種多様な状態によって引き起こされる可能性があり：脳腫瘍や頭蓋内圧の上昇から電離放射線の過剰暴露に至るまで、胃炎や中毒のような病気、または非特異的な後遺症として特定の反応として現れることがある。嘔吐する気分は吐き気と呼ばれ、しばしば進行するが、必ずしも嘔吐につながるわけではない。恶心および嘔吐を抑制するために時には制吐剤が必要である。重度の症例では、脱水が生じると、静脈内の液体が必要となり得る。

#### 【0108】

食欲不振は、食欲の低下した感覚である。非科学的刊行物の用語はしばしば神経性食欲不振と互換的に使用されるが、上記のような食欲の減少の可能性のある多くの原因が存在する。神経性食欲不振は、体重が少なく、体重が増える恐れがあり、痩せたいと強い願望があり、食物制限があるという摂食障害である。

#### 【0109】

大麻の主な効果は、カンナビノイド（例えば、テトラヒドロカンナビノール（THC））を含む、植物の化学化合物によって引き起こされる。大麻は、人体に心理的、生理学的な影響を与える。カンナビノイドの摂取は、短期的および/または長期的な影響をもたらす可能性がある。一般的に、10分から8時間の短期間の効果には、限定されないが、精神作用（「高」として知られる）および心拍数の増加、口の乾燥、結膜血管の鬱血（眼の赤化）、眼内圧の低下、筋肉の弛緩および寒いまたは暑い手と足の感覚のような身体的影響が含まれる。長期間の効果には、限定されないが、不可逆性認知障害、不安感、統合失調症、うつ病のリスクが含まれる。大麻「使用障害」は、精神障害の診断および統計マニュアル第5版（DSM-5）の医療診断として定義される。

#### 【0110】

特定の実施形態において、副作用は、食欲を増加させる。特定の実施形態において、副作用は、体重増加である。特定の実施形態において、副作用は、食欲および体重増加を増加させる。特定の実施形態において、副作用は、混乱である。特定の実施形態において、副作用は、方向感覚の喪失である。特定の実施形態において、副作用は、混乱および方向

10

20

30

40

50

感覚の喪失である。特定の実施形態において、副作用は、不安感である。

【0111】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体における少なくとも1つのカンナビノイドによる予防または治療を受けやすい状態を予防または治療する方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩とを含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含む。

【0112】

特定の実施形態において、状態は、急性または慢性の神経因性疼痛である。特定の実施形態において、疼痛は、有害な代謝状態、ヘルペス帯状疱疹感染症、HIV関連神経障害、栄養欠乏、毒素、悪性腫瘍、免疫介在性疾患、物理的な外傷、化学療法誘発性末梢神経障害、アルコール依存症、多発性硬化症、放射線傷害または手術から選択される疾患または状態によって引き起こされるか、またはそれに関連する。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

10

【0113】

特定の実施形態において、状態は、嘔吐である。特定の実施形態において、嘔吐は、胃炎、潰瘍、胃不全麻痺、中毒、癌、頭蓋内圧の上昇、乗り物酔い、船酔い、妊娠初期段階、薬物誘発性嘔吐、激しい痛み、感情的ストレス、胆嚢疾患、感染症、過食、心臓発作、脳震盪、脳傷害、脳腫瘍、過食症および電離放射線に対する過度の暴露から選択される疾患または状態によって引き起こされるか、またはそれに関連する。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

20

【0114】

特定の実施形態において、状態は、食欲不振である。特定の実施形態において、食欲不振は、後天性免疫不全症候群（AIDS）、急性放射線症候群、急性ウイルス性肝炎、アジソン病、非定型肺炎、（マイコプラズマ）、神経性無食欲症、不安障害、虫垂炎、癌、慢性疼痛、慢性腎疾患、うっ血性心不全、肝臓の静脈血によるうっ血、クローン病、脱水、認知症、薬物中毒、うつ病、高ビタミンD症、代謝障害、尿素サイクル障害、疾病行動、上腸間膜動脈症候群、結核、サラセミア、潰瘍性大腸炎、亜鉛欠乏症から選択される疾患または状態によって引き起こされるか、またはそれに関連する。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

30

【0115】

特定の実施形態において、状態は、カンナビノイドの摂取に伴う副作用である。特定の実施形態において、副作用は、急性障害認知機能および高トリグリセリド血症から選択される疾患または状態によって引き起こされるか、または関連する。特定の実施形態において、急性の損なわれた認知機能は、計画する能力の低下、整理能力の低下、問題解決能力の低下、意思決定能力の低下および衝動を制御する能力の低下からなる群から選択される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

【0116】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体におけるトウレット障害の少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、それにより、トウレット障害の少なくとも1つの症状を治療することを含む。

40

【0117】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体において疼痛を予防または治療するための方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、それにより、痛みを予防または治療することを含む。

50

## 【0118】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体において嘔吐を予防または治療するための方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、それにより、嘔吐を予防または治療することを含む。

## 【0119】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体において少なくとも一つの副作用を予防または治療するための方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、それにより、少なくとも一つの副作用を予防または治療することを含む。

10

## 【0120】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体における少なくとも1つのカンナビノイドによる予防または治療を受けやすい状態を予防または治療する方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1：0.2～約1：2000であり、それにより状態を予防または治療することを含む。

20

## 【0121】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体におけるトゥレット障害の少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1：0.2～約1：2000であり、それによりトゥレット障害の少なくとも1つの症状を予防または治療することを含む。

## 【0122】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体における疼痛を予防または治療する方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1：0.2～約1：2000であり、それにより疼痛を予防または治療することを含む。

30

## 【0123】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体における嘔吐を予防または治療する方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1：0.2～約1：2000であり、それにより嘔吐を予防または治療することを含む。

40

## 【0124】

本発明はさらに、別の態様において、それを必要とするヒト被験体における少なくとも1つの副作用を予防または治療する方法を提供し、その方法は、少なくとも1つのカンナビノイドまたはその塩を含む医薬組成物と、少なくとも1つのN-アシルエタノールアミンまたはその塩を含む医薬組成物との組み合わせの治療有効量を対象に投与する工程を含み、ここで、投与されるカンナビノイドとN-アシルエタノールアミンとの間のモル比は約1：0.2～約1：2000であり、それにより少なくとも1つの副作用を予防または治療することを含む。

50

**【 0 1 2 5 】**

上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンは、同じ医薬組成物に含まれる。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンは、異なる医薬組成物に含まれる。

**【 0 1 2 6 】**

上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、1日3回繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、1日1回繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、1日2回繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、2日に1回繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、3日に1回繰り返される。

10

**【 0 1 2 7 】**

上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、治療前の状態と比較して、イエール全般的チック重症度尺度 (YGTSS) による被験者の状態の有益な変化を達成するまで繰り返される。上記方法の特定の実施形態において、カンナビノイドおよびN-アシルエタノールアミンの投与は、治療前の状態と比較して、(i) 臨床全般印象尺度 (CGIS) 、(ii) ジル・ド・ラトゥレット障害-ライフ品質スケール (GTS-QOL) 、(iii) トゥレット障害症状リスト (TSSL) 、(iv) イエール-プラウン強迫 (Obsessive Compulsive) スケール (Y-BOCS) 、(v) ADHD評価スケール-IV (ADHD-R S) および (vi) ハミルトン不安評価スケール (HAM-A) からなる群から選択される少なくとも1つのスケールに従って対象の状態の有益な変化を達成するまで繰り返される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

20

**【 0 1 2 8 】**

値、複数の値、または最低値および最高値によって定義される値の範囲に関して本明細書で使用される「約」という用語は、対応する値、複数の値または値の範囲よりも10%低いおよび/または高い値を意味する。例えば、「約1」は「0.9~1.1」を意味し、「約1または2」は「0.9~1.1または1.8~2.2」を意味し、「約1~約2」は「0.9~2.2」を意味する。

30

**【 0 1 2 9 】**

本発明を特定の実施形態を参照して説明したが、当業者であれば、本発明の範囲から逸脱することなく様々な変更が可能であり、均等物を置換し得ると理解される。したがって、本発明は、開示された特定の実施形態に限定されず、本発明は、添付の特許請求の範囲に含まれるすべての実施形態を含むことを意図する。

**【 0 1 3 0 】**

以下の実施例は、本発明のいくつかの実施形態をより完全に説明するために提示される。しかし、それらは、本発明の広い範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない。

40

**【実施例】****【 0 1 3 1 】****材料および方法**

50および12.5mg/kgの投与量レベルのTHC製剤 - THCは、ゴマ油中において16.7% (ドノナビノール) の濃度で到達した。THCをエタノール：クレモフォール：生理食塩水、1:1:18の比で希釈した。100%用量で5mg / mlの濃度を達成するために、200 μlを325 μlのエタノール、325 μlのクレモフォールと混合し、5850 μlの生理食塩水で希釈した。同じ混合物を1.25mg/mlの濃度にするためにエタノール1.3ml、クレモフォール1.3mlおよび生理食塩水23.4mlで4倍に希釈した。製剤を、野外試験のために1回、およびテールピンチ試験のために再び、計2回調製した。

50

## 【0132】

25mg/kg投与量レベルのPEA製剤 - PEAを、1:1:18の比のエタノール:クレモフォール:生理食塩水の混合物6ml中に30mgのPEAを溶解することにより、5mg/mlの濃度で調製した。2.5mg/ml PEAを調製するために、前の混合物から4mlとり、1:1:18の比のエタノール:クレモフォア:生理食塩水混合物4mlで希釈した。製剤を、野外試験のために1回、およびテールピンチ試験のために再び、計2回調製した。

## 【0133】

動物 - マウス、研究開始時に8週齢、オス、ICR系統。試験開始時の平均動物体重は31.97 ± 1.61gの範囲であった。各群の最小および最大重量は群平均重量の ± 20%を超えたなかった。動物は受け入れの日に個々のケージに無作為に割り当てられた。動物を7~9日間馴化させた。

10

## 【0134】

表1 - グループ割り当て

## 【表1】

グループ	テストアイテム(mg/kg)	N	投与量(ml/kg)
1M	ビヒクル	6	10
2M	THC(50)	5	
3M	THC(12.5)	6	
4M	PEA(25)+THC(50)	6	
5M	PEA(25)+THC(12.5)	6	

20

## 【0135】

テスト項目は、表1の用量に従って10ml/kgの用量でIP投与した。各行動試験の15分前に投与を行った。

## 【0136】

表2 - マウス/ヒト同等の用量

## 【表2】

30

グループ	テストアイテム	マウス用量	ヒト用量	薬物モル比*
2M	THC	50 mg/kg		-
3M	THC	12.5 mg/kg		-
4M	THC	50 mg/kg		2
	PEA	25 mg/kg		1
5M	THC	12.5 mg/kg		1
	PEA	25 mg/kg		2
THX-TP-05	THC		5 mg	1
	PEA		518 mg	100
THX-TP-10	THC		10 mg	1
	PEA		518 mg	50

40

## 【0137】

\* THCのM.Wは314.469g/molであり、PEAのM.Wは299.50g/molである。

## 【0138】

オープンフィールド(OF)試験は以下のように行った - テストアイテム/ビヒクル投与の15分後、マウスを午前9時から午後5時の間にオープンフィールドボックス(43 × 43 × 40cm)の中央に置いた。オープンフィールドボックスの両側には、側面、2および5cmの高さ

50

に配置された16個のフォトセルビームを備えた2つのフレームが移動検出を確保する。コンピュータは、オープンフィールドをマージンとセンターの2つのコンパートメントに分割したグリッド線を定義した。15分間の移動時間、移動距離、消費時間および中央コンパートメントへの訪問回数：の自発的活動のセッション中にいくつかの変数が記録された。

#### 【0139】

テールピンチテストは、改良されたハフナー法に従って以下のように行った(Takagi et al., Jpn. J. Pharmacol., 1966, 16, Pages 287-294において図示されたように) - マウスを動脈クリップ(1.5mm幅、一定力)で尻尾基部を挟んで予備試験し、クリップを噛んだり2秒以内に発声するなど侵害受容応答を示すマウスのみを実験に使用した。マウスがピンチ後6秒までの上記挙動を示さなかった場合、抗侵害受容効果は陽性とみなされた。組織の損傷を防ぐために、圧力刺激を10秒以上かけて加えなかった。薬物処置後、テールピンチテストにおける侵害受容応答を、様々な間隔で測定した。

10

#### 【0140】

統計分析 - 平均値の平均±標準誤差として数値結果を示した。結果を、適用可能であれば、グループ間のボンフェローニポストホックコントラスト分析の後に、T検定または双方向ANOVAのいずれかを行った。5%未満の確率( $p < 0.05$ )を有意であるとみなした。

#### 【0141】

##### 実施例1 体重増加。

試験中、全グループにおいて体重(BW)の増加が観察された。BW増加は、第4Mグループで有意に減少し( $p < 0.01$ )、第1Mグループと比較して第3Mグループで増加した( $p < 0.05$ )。研究を通して到達したときのBW(+ SEM)パーセンテージ変化としてのグループ平均を図1に示す。

20

#### 【0142】

図1Aおよび1Bに示されるデータは、カンナビノイド摂取に一般に関連する特徴的な体重増加を示している(それぞれ、2Mおよび3M対1M)、およびN-アシルエタノールアミンの共投与時のこの有害な副作用の予防または低減(それぞれ4Mおよび3M対5M)。

#### 【0143】

##### 実施例2 動物の速度

コントロールされていないマウスを用いた場合の平均動物速度を、オープンフィールドテストでの15分間のセッション中の各動物の合計移動距離(cm)を総移動時間(秒)で割ることによって計算した。THCは50mg/kgでコントロール(2M対1M)に比べて有意に速度を増加させたが、THCは12.5mg/kg(3M)では効果がなかった。50mg/kg(4M)のTHCと併用したPEAは速度(4M)に適度の影響しか与えなかつたが、PEAは12.5mg/kg(5M)のTHCと組み合わせて速度を有意に低下させた。別の特に興味深いことに、5M群のみが、3M群ではなく、非コントロール運動の有意な低下レベルを示した。一緒にになって、図2に示すデータは、カンナビノイド摂取に加えて、N-アシルエタノールアミンの同時投与が、マウスにおける制御されない動きを有意に防止または低減することができることを実証する。この能力は、カンナビノイド摂取に一般に伴うヒトにおける有害な副作用(混乱および/または方向感覚の喪失)を予防または最小化することと同等である(Metrik J. et al., J. Cogn. Psychother., 2011, pages 1-18)。

30

#### 【0144】

##### 実施例3 アリーナの中心で費やされた時間

不安感の尺度であるアリーナの中心部で費やされた合計時間は、オープンフィールドテストで15分間のセッション中に評価された。THCは50mg/kg(2M)で中心部での消費時間を減少させたが、PEAとTHCを50mg/kg(4M)で併用した場合、中央で費やされた時間が増加した。図3に示すデータは、カンナビノイド摂取に加えてN-アシルエタノールアミンの同時投与が、一般にカンナビノイド摂取に関連するヒトにおける別の有害な副作用である不安感を予防または低減することができることを実証している。

40

#### 【0145】

##### 実施例4 テールピンチテスト

50

テールピンチテストは、指示されたテストアイテムの投与の15分後に行った。10秒以内の圧力を尾の基部に加えた。高用量THC処置グループ(2M)で反応する潜時は、図4Aに見られるように対照と比較して高かった。高用量THCへのPEAの添加は、高用量THC(4M)の潜伏時間をさらに有意に延長した。特に興味深いことに、投与後15分で4M群のみが鎮痛効果を示し、これはN-アシルエタノールアミンとカンナビノイドとの組み合わせがほぼ即時の鎮痛効果を達成する可能性を証明する。図4Aに示すように、N-アシルエタノールアミンとカンナビノイドとの組み合わせは、投与後45日目に特に有効である。したがって、N-アシルエタノールアミンとカンナビノイドとの組み合わせは、速効性であり、疼痛の予防または最小化において非常に強力である。

## 【0146】

10

低用量のTHC処置グループ(3M)で反応する潜時は、図4Bに見られるように対照と比較して高かった。低用量THCへのPEAの添加は、低用量THC(5M)の潜伏時間をさらに有意に延長した。特に興味深いことに、投与後15時間で、3Mおよび5Mの両方のグループは、鎮痛効果を示した。図4Bに示すように、N-アシルエタノールアミンとカンナビノイドとの組み合わせは、投与後45時間および90時間で特に強力である。したがって、N-アシルエタノールアミンとカンナビノイドとの組み合わせは、痛みの予防または最小化において速効性であり、効能が高く、長持ちする。図4Bに示すデータは、鎮痛剤としてのTHCの最小有効用量が20mg/kgであると広く考慮されていたため、特に驚くべき結果である(Buxbaum DM., Psychopharmacologia, 1972, Vol. 25(3), pages 275-280)。したがって、サブ治療用量とみなされる12.5mg/kgのTHCの投与に関連する3Mおよび5Mグループは、測定可能な鎮痛効果を提供することが予想されない。

## 【0147】

20

実施例5 フェーズIIa、無作為化、二重盲検、並行グループ、プラセボ対照試験。

試験グループ - THX-TP-2.5-10 (2.5-10 mg ドロナビノール(登録商標)のカプセルおよび259 mg PEAの2カプセル)。例えば、THX-TP-05 (mg ドロナビノール(登録商標)のカプセルおよび259 mg PEAの2カプセル)およびTHX-TP-10 (10 mg ドロナビノール(登録商標)のカプセルおよび259 mg PEAの2カプセル)。

コントロールグループ - プラセボ。

## 【0148】

30

全体的な研究デザイン: マルチセンター、無作為化、二重盲検、並行グループ、プラセボ対照試験は、DSM-V基準に基づいて中等度から重度のトウレット障害を有する成人を治療する際の1日1回経口THX-TSの忍容性、安全性および有効性を評価するためにデザインされた。投薬量は標的投薬量まで增量され、同じ投薬スケジュールは、処置期間の終わりに投薬を減少させるために使用される。研究は、治療段階と追跡段階の2つの主要な段階を含む。適格合意対象は、試験治療(THX-TS-05またはTHX-TS-10)またはプラセボ(コントロール)を受けるために、1:1:1の比で二重盲検法で無作為化される。

## 【0149】

治療期間(6~10週間): 被験者は、1日1回6~10週間の治療を受ける。治療段階の診察は、合計で5回の診察で第0日に開始される。最終的な二重盲検治療の診察は、ベースライン診察の約6~10週間後にTP5で行われる。フォローアップ期間(4週間): 治療フェーズを完了した被験者は、フォローアップフェーズに続き、治験薬を徐々に停止した後、治療診察に戻る。最初のフォローアップ診察(FU1)は、治療薬を徐々に減少させることによって停止させた後、2日以内に行われ、治療薬を完全に中止させた後、4週間までの終了診察が続く。

## 【0150】

40

ベースライン診察: ベースライン時の評価は以下: バイタルサイン(体温、脈拍、血圧); 実験室内試験(ドロナビノールの血液検査と尿検査および追加の大麻使用を排除し、コンプライアンスをコントロールするその代謝物); 生理学的症状の評価(運動および音声チック障害); 認知機能の評価; 有害事象(AE)および併用薬が含まれ、スクリーニングおよびベースライン診察から集められたデータごとに、すべての適格基準を満たしてい

50

る被験者は無作為化される。ベースライン時の適格基準を満たさないすべての患者はスクリーニング不合格とみなされ、それ以上評価することなく試験を終了する。

【0151】

無作為化：被験者が主治験責任医師によって審査され、治験の患者の適格性が確認された後、患者は無作為化される。主治験責任医師および被験者の両方は、治験治療に盲目的である。

【0152】

治療期間：初回治療は無作為化後1日以内に実施される。患者は治療段階を通して治験治療を受ける。治療段階の間に、限定されないが、：バイタルサイン（体温、脈拍、血圧）；血清化学、肝臓および腎機能検査、血液学、血清妊娠検査、の実験室内試験；実験室試験（ドロナビノールの血液検査と尿検査および追加の大麻使用を排除し、コンプライアンスをコントロールするその代謝物）；生理学的症状の評価（運動および音声チック障害）；認知機能の評価；有害事象（AE）および併用薬；、などの物理的検査を含むいくつの評価が行われる。

10

【0153】

治療期間の終了：6～10週間の治療が完了し、治験薬が回収されると、被験者はこの段階での関与が完了し、フォローアップ段階に移行する。最後の診察（TP5）で、被験者は上記のようにすべてのTP評価を受ける。

【0154】

フォローアップ期間：治療期間を完了したすべての被験者は、TP5評価を完了し、フォローアップ期間に入る。フォローアップ期間において、被験者は2回のフォローアップ評価を行い、1つは薬物終了の2日以内に評価する。これらの診察時に、以下の評価が行われる：バイタルサイン（体温、脈拍、血圧）；有害事象の目録および併用薬物および療法の更新。本試験の第一の目的は、トウレット障害を有する成人の総チックの重症度を軽減する上でベースライン診察10週間までプラセボと比較して、THX-TSの1日1回投与することの臨床的有益性を評価することである。追加の目的は、プラセボ（コントロール）と比較してTHX-TS（試験薬物）の安全性および忍容性を実証することである。患者は、1:1:1の割当率に基づいて、研究用併用薬またはプラセボのいずれかを用いた治療に無作為化される。

20

【0155】

30

組み入れ基準：研究の対象となるためには、被験者は以下の基準のすべてをスクリーニングとベースラインで満たす必要がある：(1) 精神障害の診断と統計マニュアル、第5版（DSM-V）トウレット障害の診察または慢性運動障害を有する6～65歳の男性または女性（包括的）；(2)被験者は、研究関連の手続きを行う前に、ハーモナイゼーションに関する国際会議ガイドライン（ICH）と適用される現地の規制要件に従うインフォームドコンセントに署名しなければならない；(3)少なくとも適度なチックの重症度を持つ；または(4) TS診断を伴う20歳以上のイエール全般的チック重症度尺度（YGTSS）または慢性Tic障害の14歳以上；(5)合併症のある被験者：軽度の反抗挑戦性障害（ODD）または注意欠陥多動障害（ADHD）および軽度の強迫性障害；(6)患者は、医学的および主要な精神障害の病歴および身体検査によって示されるように、良好な一般的健康状態にある；(7) 被験者はアルコールや薬物乱用を避けるために同意しなければならない（例えばアンフェタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、フェンシクリジン、コカイン、またはアヘン剤）；(8)妊娠可能性のある女性は、陰性の血清妊娠検査を受けなければならず、治験を通して少なくとも1つの信頼できる形態の避妊薬を使用する（例えば、スクリーニング前の少なくとも3ヶ月間の経口避妊薬または子宮内装置またはコンドームと殺精子剤の併用）；(9) 被験者は、薬物投与レジメを遵守することに同意しなければならない；

40

【0156】

除外基準：以下の基準のいずれかに該当する患者は、該当する場合、スクリーニングおよびベースライン時の治験から除外される：(1)スクリーニングの1ヶ月以内に、臨床的に有意な不安定な病状を有する被験者；(2)患者が、TS、ADHD、ODD、OCD、または脳の構造

50

的障害以外の治験に参加することを妨げる、進行性または変性神経障害および主要な精神障害を有する患者；(3)大麻、カンナビノイド、魚油、ゴマ油、キャノーラ油または任意の薬物化合物に対する既知のアレルギー、過敏症または不耐性を有する被験者；(4)スクリーニング期間中、またはベースライン時または治験においてにCBITを開始する計画中に、チックのための包括的な行動介入(Comprehensive Behavioral Intervention for Tics)(CBIT)を開始した被験者；(5)現在、チックの制御のために深部脳刺激で治療されている患者；(6)スクリーニングまたは治験中に治験薬(THX-TS-05およびTHX-TS-10以外)を使用する予定の30日以内に治験薬または模擬装置(device trial)を受けた被験者；(7)治験責任医師の意見では、何れかの状態は、治験生産物の評価を妨げるか、または被験者に健康リスクをもたらす。

10

#### 【0157】

用量、経路および投薬形態：THX-TS(THX-TP-05、THX-TP-10など)またはプラセボのすべての投与量は、少なくとも1日1回例えれば治験が完了するまで、1日2回または1日3回、経口投与されるべきである；投薬量は、ドーナノノールの目標投薬量に増加される。1日当たり2.5mgから開始して、所望の用量が達成されるまで、1日当たり2.5mgずつ増加させる；PEAの投与量は、治療段階(518mg/日)を通して一定である；被験者が最大用量を許容できない場合、耐容用量が達成されるまで、試験薬剤を減少させることによって調整を行うことができる；プラセボ群に割り当てられた被験者は、同様の方法で同一のプラセボを治験期間を通して受ける；患者は朝に朝食と一緒に1日1回投薬を受けるように指示される。

#### 【0158】

20

##### 結果の尺度

主要有効性エンドポイント：主要有効性エンドポイントは、イエール全般的チック重症度尺度(YGTSS)におけるベースラインから治療期の終了までの変化である。

#### 【0159】

第二有効性エンドポイント：第二有効性エンドポイントは以下の通りである：臨床全般印象尺度(Clinician Global Impression Scale)(CGIS)における治療期間のベースラインから終了までの変化；ジル・ド・ラトゥレット障害-ライフ品質スケール(GTS-QOL)におけるベースラインから治療期間の終わりへの変化；トゥレット障害症状リスト(TSSL)におけるベースラインから治療期間の終わりへの変化；イエール-ブラウン強迫性スケール(Y-BOCS)におけるベースラインから治療期間の終わりへの変化；ADHD評価スケール-IV(ADHD-RS)におけるベースラインから治療期間の終わりへの変化；ハミルトン不安評価スケール(HAM-A)におけるベースラインから治療期間の終わりへの変化；治療期間中に次に続く事象のいずれかによって定義されるトゥレット障害に関連するネガティブな結果を有する患者の割合；チックの重症度の悪化および/または併存疾患において、不十分な効果または有害事象による治験の早期中止。

30

#### 【0160】

耐性エンドポイント：耐性尺度は以下の通りである：治験から早期に中止した患者の割合；不利な経験のため早期に治験治療を中止した患者の割合；治験から撤退した患者の割合；早期治験中止までの時間；有害事象による早期治験治療中止までの時間；および治験から離脱する時間。

40

#### 【0161】

安全性エンドポイント：安全性エンドポイントは次のとおりである：AEの頻度とタイプ；AEの強度；関連するAEの頻度およびタイプ；SAEの頻度とタイプ；コロンビア-自殺重症度評価スケール(C-SSRS)に基づく自殺観念強度合計スコアにおけるベースラインからの変化；認知機能の評価；聴覚言語学習テストのドイツ語版(VLMT)；ベントン視覚保持試験(BVRT)；分割された注意力(TAP)、複数の選択語彙テスト(NWT-B)。

#### 【0162】

本発明の特定の特徴を本明細書に図示し説明してきたが、当業者により多くの修正、置換、変更、および等価物がここで生じ得る。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の本質に含まれる、すべてのそのような修正および変更を含むことが意図されてい

50

ることを理解されたい。

【図 1 A】

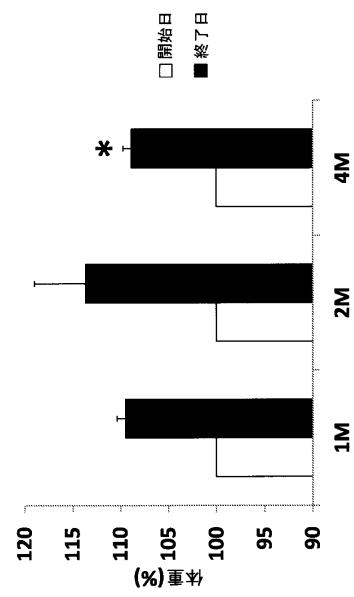


FIGURE 1A

【図 1 B】

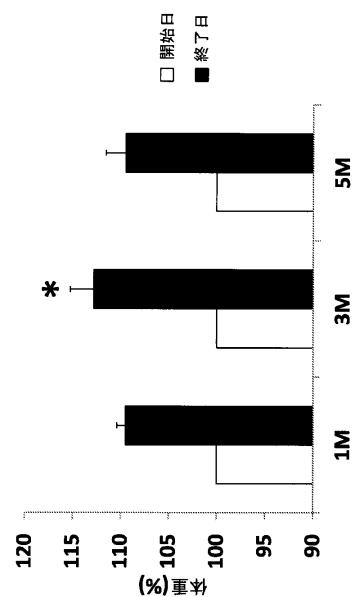


FIGURE 1B

【図2】

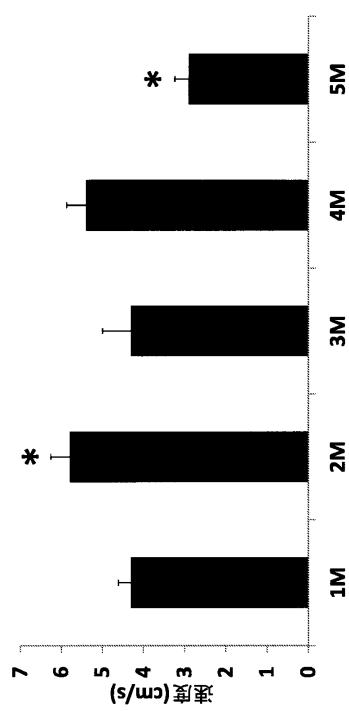


FIGURE 2

【図3】

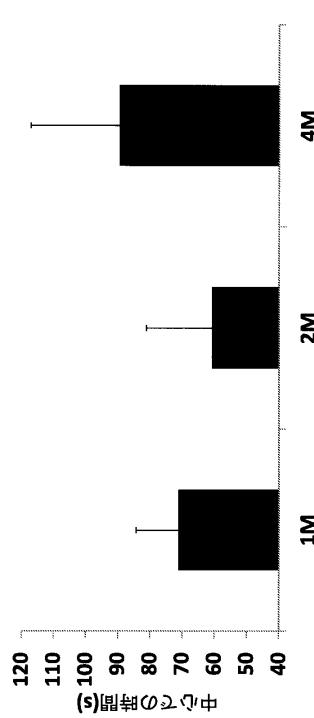


FIGURE 3

【図4 A】

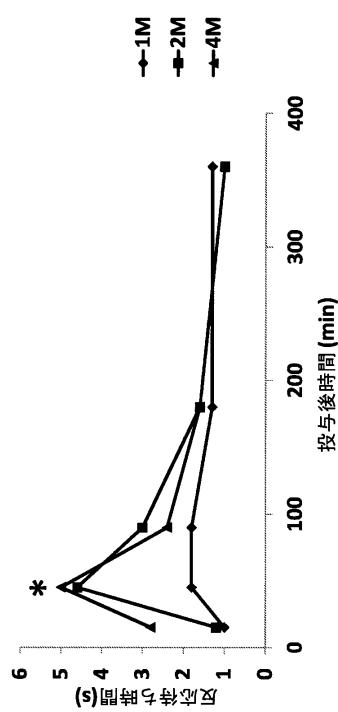


FIGURE 4A

【図4 B】

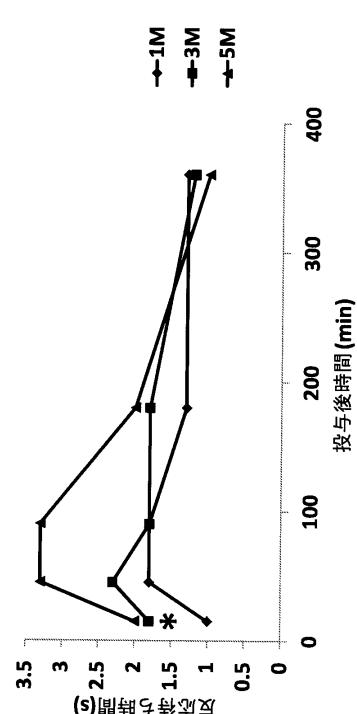


FIGURE 4B

---

フロントページの続き

(74)代理人 100173107

弁理士 胡田 尚則

(72)発明者 アッシャー シュムレビツツ

イスラエル国, 6908158 テルアビブ, ヨアブ ストリート 20

(72)発明者 エルラン ハバー

イスラエル国, 58459 ホロン, ピンハス エイロン ストリート 23

(72)発明者 エフライム ブレナー

イスラエル国, 75241 リション レジオン, マニア ショハット ストリート 4

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表2002-516262 (JP, A)

Neuroscience, 2015年01月, Vol.290, p.279-287

THC and opiates: "entourage effect" of Prismic's IP-protected palmitoylethanolamide drives new prescription drug strategy, News provided by Prismic Pharmaceuticals, Inc., 2015年02月, <https://www.prnewswire.com/news-releases/thc-and-opiates-entourage-effect-of-prismics-ip-protected-palmitoylethanolamide-drives-new-prescription-drug-strategy-30029806.html>

Behavioural Neurology, 2013年, Vol.27, p.119-124

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 352

A 61 K 31 / 133

A 61 K 47 / 18

A 61 P 25 / 00

A 61 P 25 / 04

A 61 P 1 / 08

A 61 P 43 / 00

C 07 D 311 / 80

C 07 D 311 / 58

C 07 D 311 / 94

A 61 K 36 / 185

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 )