

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5964821号
(P5964821)

(45) 発行日 平成28年8月3日 (2016. 8. 3)

(24) 登録日 平成28年7月8日 (2016. 7. 8)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4196 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/426 (2006. 01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 19/06 (2006. 01)	A 6 1 P 19/06	

請求項の数 12 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願2013-515459 (P2013-515459)
 (86) (22) 出願日 平成23年6月14日 (2011. 6. 14)
 (65) 公表番号 特表2013-528650 (P2013-528650A)
 (43) 公表日 平成25年7月11日 (2013. 7. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/040398
 (87) 国際公開番号 W02011/159732
 (87) 国際公開日 平成23年12月22日 (2011. 12. 22)
 審査請求日 平成26年4月24日 (2014. 4. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/489, 420
 (32) 優先日 平成23年5月24日 (2011. 5. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/411, 449
 (32) 優先日 平成22年11月8日 (2010. 11. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510146366
 アルデア バイオサイエンス インク
 .
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ タウン・センター
 ・ドライブ 9 3 9 0
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 マイナー, ジェフリー
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ ポーリング・アベ
 ニュー 4 5 7 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 痛風と高尿酸血症の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

6 m g / d L 未満の血清尿酸値、および、5 0 % 以上の血清尿酸値の一日での変化を提供するための量の 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) 酢酸、およびアロプリノールまたはフェブキソスタットで、アロプリノール不応性痛風を処置または予防するための製剤の製造における、アロプリノールまたはフェブキソスタットと組み合わせた 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) 酢酸、または、その薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 2】

痛風が、尿酸または痛風結節の大量に蓄積された沈着物の存在によって特徴付けられる、ことを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

5 m g / d L 未満の血清尿酸値を提供するための量で 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) 酢酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびアロプリノールまたはフェブキソスタットを使用することを特徴とする、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 4】

6 0 % 以上の血清尿酸値の一日での変化を提供するための量で 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イ

10

20

ルチオ)酢酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびアロプリノールまたはフェブキシソスタットを使用することを特徴とする、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 5】

2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ)酢酸、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量が約 400 mg である、ことを特徴とする請求項 1 - 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 6】

2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ)酢酸、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量が約 200 mg である、ことを特徴とする請求項 1 - 4 のいずれかに記載の使用。

10

【請求項 7】

前記一日投与量が経口で投与される、ことを特徴とする請求項 5 - 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

前記一日投与量が午前中に投与される、ことを特徴とする請求項 5 - 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

前記一日投与量が食物とともに投与される、ことを特徴とする請求項 5 - 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】

20

50%以上の反応率(例えば、ITT分析)を提供するための量で2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ)酢酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびアロプリノールを使用することを特徴とする、請求項 1 - 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 11】

被験体の15%未満で有害事象をもたらすための量の2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ)酢酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびアロプリノールを使用することを特徴とする、請求項 1 - 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 12】

30

4 mg / d L 未満の血清尿酸値を提供するための量の2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ)酢酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびアロプリノールまたはフェブキシソスタットを使用することを特徴とする、請求項 1 - 2 のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<相互参照>

本出願は、2010年6月15日に出願された米国仮特許出願61/355,004、2010年11月8日に出願された米国仮特許出願61/411,449、2011年1月6日に出願された米国仮特許出願61/430,522、および、2011年5月24日に出願された米国仮特許出願61/489,420の優先権を主張し、これらの文献は、そのまま引用することによって本明細書に組み込まれる。

40

【背景技術】

【0002】

本発明は、痛風の処置と、尿酸値を下げる方法に関する。

【0003】

痛風は、血中の尿酸値の異常な上昇によって引き起こされる、痛みを伴う、衰弱性で進行性の疾患である。痛風は、関節、腱、および、周辺組織で結晶化して沈着する尿酸の値の上昇に関連する。痛風は、赤色の、圧痛のある、熱い、および/または、腫れ上がった

50

関節の再発性発作を特徴とする。痛風は、関節の結合組織やその周囲、および、腎臓での痛みを伴う、針状の尿酸結晶の沈着を引き起こし、炎症、醜い小結節の形成、痛みの激しい間欠性の発作、および、腎臓障害を生じる。加えて、証拠から、高尿酸血症として知られている、痛風に関連する尿酸の慢性的な増加が、腎機能障害と心疾患のリスクを含む全身的な結果を有することも分かっている。

【 0 0 0 4 】

2008年には、米国のおよそ830万人の患者、欧州連合の640万人の患者、および、日本の290万人の患者が痛風と診断された。痛風は、40歳以上の男性の炎症性の関節炎の最も一般的な形態であり、処置の選択肢が限られた、満たされていない深刻な医学的必要性を表している。

10

【発明の概要】

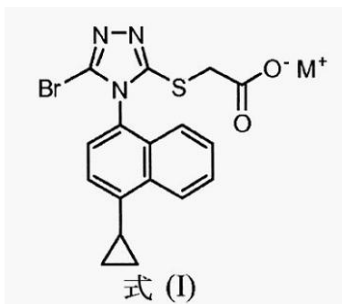
【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

具体的な実施形態において、必要としている個体における、血清尿酸 (sUA) 値の低下、または、痛風の処置のための方法および組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、そのような組成物とそのような方法は、有効な量の式 I の化合物を、必要としている個体に投与する工程を含む。

【 0 0 0 6 】

【化 1】



20

【 0 0 0 7 】

特定の実施形態では、式 I の化合物は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル (triazol) - 3 - イルチオ) アセテート、または、その多形体、あるいは、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートの薬学的に許容可能な塩、または、その多形である。さらに具体的な実施形態では、M⁺ は、H⁺、Na⁺、または、K⁺ である。

30

【 0 0 0 8 】

本明細書の特定の実施形態において、式 I の有効な量の化合物を投与する工程を含む、痛風および/または痛風発赤 (flares) を処置する方法が提供される。幾つかの実施形態では、該方法は、有効な量の式 I の化合物と有効な量のコルヒチンを個体に投与する工程を含む。特定の実施形態では、該方法は、式 I の有効な量の化合物と、有効な量のキサンチン・オキシデート (xanthine oxidate) (XO) 阻害剤 (例えば、アロプリノールまたはフェブキソスタット) を投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、該方法は、式 I の有効な量の化合物、有効な量のコルヒチン、および、有効な量のキサンチン・オキシデート (XO) 阻害剤 (例えば、アロプリノールまたはフェブキソスタット) を個体に投与する工程を含む。特定の実施形態において、腎機能障害 (例えば、中程度の腎機能障害) に苦しむ個体の痛風および/または痛風発赤を処置する方法が本明細書で提供される。

40

【 0 0 0 9 】

本明細書のいくつかの実施形態において、必要としている個体の血清尿酸値を下げる方法 (例えば、痛風および/または痛風発赤を処置する方法を含む) が提供され、該方法は、式 I の有効な量の化合物を個体に投与する工程を含む。さらなる実施形態では、該方法

50

は、個体に、(i) 有効な量のコルヒチン、(i i) 有効な量のキサンチン・オキシデート(X O) 阻害剤、または、(i i i) その組み合わせを投与する工程をさらに含む。特定の実施形態では、個体の高いベースライン血清尿酸値を下げる方法が本明細書で提供され、該方法は、式 I の有効な量の化合物とキサンチン・オキシデート(X O) 阻害剤(例えば、アロプリノールまたはフェブキソスタット)を個体に投与する工程を含む。特定の実施形態では、高いベースライン血清尿酸値は、 $> 10 \text{ mg/dL}$ 、 $> 9.5 \text{ mg/dL}$ 、 $> 9 \text{ mg/dL}$ 、 $> 8.5 \text{ mg/dL}$ 、 $> 8 \text{ mg/dL}$ などである。特定の実施形態では、そのような方法は、 $< 6.5 \text{ mg/dL}$ 、 $< 6.4 \text{ mg/dL}$ 、 $< 6.3 \text{ mg/dL}$ 、 $< 6.2 \text{ mg/dL}$ 、 $< 6.1 \text{ mg/dL}$ 、 $< 6 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.9 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.8 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.7 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.6 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.4 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.3 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.2 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5.1 \text{ mg/dL}$ 、 $< 5 \text{ mg/dL}$ などにより血清尿酸値を下げる工程を含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載された血清尿酸値を下げる方法は、 $> 40\%$ 、 $> 45\%$ 、 $> 50\%$ 、 $> 55\%$ 、 $> 60\%$ 、 $> 65\%$ 、 $> 70\%$ 、 $> 75\%$ 、 $> 80\%$ 、あるいは、それ以上の血清尿酸値の日中低下をもたらす工程を含む。

10

【 0 0 1 0 】

本明細書の特定の実施形態では、結節性痛風を処置する方法が提供される。

【 0 0 1 1 】

幾つかの実施形態では、第 1 の薬剤と第 2 の薬剤の投与を含む本明細書に記載される任意の方法は、X O 阻害剤または式 I の化合物のような 1 つの薬剤の最初の投与(例えば、1 日間、2 日間、3 日間、1 週間、2 週間、1 か月間、2 か月間、3 か月間など)と、その後の、式 I の化合物または X O 阻害剤(あるいは両方)のような治療に關与する別の薬剤(または、本明細書に記載される第 1 と第 2 の薬剤の組み合わせ)の投与とを含む。

20

【 0 0 1 2 】

特定の例では、痛風の処置は、血清尿酸値の低下を含む。しかしながら、痛風発赤は、尿酸値の低下に関連している。コルヒチンのような薬物は、患者の血清尿酸値が低下しているあいだに痛風発赤に関連した痛みを軽減することができるが、コルヒチンは胃腸障害を含む複数の望ましくない副作用に関連している。

【 0 0 1 3 】

本明細書の特定の実施形態には、血清尿酸値を下げながら、他の痛風用薬物に関連する痛風発赤の強さと持続時間を同時に軽減するための、方法、組成物、および、投与計画が記載される。さらに、患者に、同時投与されたコルヒチンを断たせるための方法、組成物および投与計画が本明細書に記載され、そのような薬断ち(weaning)は、低用量のコルヒチンと、他の痛風用薬物に対するコルヒチン投与時間の減少を含む。

30

【 0 0 1 4 】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、コルヒチンを被験体に同時投与する工程を含む痛風を処置する方法を提供し、前記方法は、コルヒチンと、U R A T 1 とインフラマソームの二重阻害剤ではない治療剤との同時投与よりも優れた平均痛風発赤の減少をもたらす。

40

【 0 0 1 5 】

本明細書で提供される他の実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩との同時投与の間に投与されたコルヒチンの総投与量が、U R A T 1 とインフラマソームの二重阻害剤ではない治療剤と同時投与されたコルヒチンの総投与量よりも少なくとも 50 % 少ない、方法を記載している。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態は、コルヒチンが 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、ま

50

たは、その薬学的に許容可能な塩と同時投与される期間が、コルヒチンがU R A T 1とインフラマソームの二重阻害剤ではない治療剤と同時投与される場合よりも少なくとも1週間少ない、方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

本明細書で提供される他の実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、痛風発赤の期間を短縮する方法を記載しており、尿酸値の低下を経験する患者の痛風発赤の平均期間は4日未満である。本明細書で提供される特定の実施形態は、該方法を記載しており、痛風発赤の平均期間は3日未満である。特定の実施形態では、痛風発赤の平均期間は2日未満である。

10

【 0 0 1 8 】

本明細書の実施形態において、U R A T 1とインフラマソームの二重阻害剤である治療剤を、必要としている患者に投与する工程を含む、痛風を処置するための方法も提供される。特定の実施形態では、U R A T 1とインフラマソームの二重阻害剤は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その多形体、あるいは、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートの薬学的に許容可能な塩、または、その多形体である。

20

【 0 0 1 9 】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、尿酸排泄性と抗炎症性の両方の活性を有する医薬品を含む医薬組成物を投与する工程を含む、尿酸ナトリウムによって誘発された炎症を減らす方法を提供する。特定の実施形態では、医薬品は、抗炎症活性を含むU R A T 1阻害剤である。特定の具体的な実施形態において、医薬品は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 2 0 】

本明細書に記載された実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量が約750mgである方法を提供する。幾つかの実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は約600mgである。他の幾つかの実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は約500mgである。特定の実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は約400mgである。特定の実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は約200mgである。

30

40

【 0 0 2 1 】

他の実施形態において、一日の投与量は経口で投与される。他の実施形態において、一日の投与量は午前中に投与される。特定の実施形態では、一日の投与量は食物とともに投与される。

【 0 0 2 2 】

本明細書の特定の実施形態において、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法が提供される。他の実施形態において、2 - (5 - ブロ

50

モ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、ヒトの血清尿酸値を下げる方法が提供される。幾つかの実施形態では、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、ヒトの高尿酸血症を処置する方法が本明細書で提供される。特定の実施形態では、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風のヒトの高尿酸血症を処置する方法が本明細書で提供される。他の実施形態では、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、個体の尿酸の異常な組織内または器官内レベルによって特徴付けられた疾病を処置または予防する方法が本明細書で提供される。様々な実施形態では、任意のそのような方法は、(例えば、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットの同時投与を含む併用療法について) 本明細書に記載される任意の治療効果を提供し、非限定的な例としては、以下が挙げられる。

- a . 6 m g / d L 未満の血清尿酸値 ;
- b . 5 m g / d L 未満の血清尿酸値 ;
- c . 4 m g / d L 未満の血清尿酸値 ;
- d . 3 m g / d L 未満の血清尿酸値 ;
- e . 5 0 % 以上の血清尿酸値の一日での変化 ;
- f . 6 0 % 以上の血清尿酸値の一日での変化 ; および / または、
- g . それらの組み合わせ。

【 0 0 2 3 】

本明細書の特定の実施形態において、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法が提供される。他の実施形態では、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、ヒトの血清尿酸値を下げる方法が本明細書で提供される。幾つかの実施形態では、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、ヒトの高尿酸血症を処置する方法が本明細書で提供される。特定の実施形態では、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風のヒトの高尿酸血症を処置する方法が本明細書で提供される。他の実施形態では、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、個体の尿酸の異常な組織内または器官内レベルによって特徴付けられた疾病を処置または予防する方法が本明細書で提供される。様々な実施形態では、任意のそのような方法は、本明細書に記載される任意の治療効果を提供し (例えば、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノール

ルの同時投与を含む併用療法について)、非限定的な例としては、以下が挙げられる。

- a . 6 m g / d L 未満の血清尿酸値 ;
- b . 5 m g / d L 未満の血清尿酸値 ;
- c . 4 m g / d L 未満の血清尿酸値 ;
- d . 3 m g / d L 未満の血清尿酸値 ;
- e . 5 0 % 以上の血清尿酸値の一日での変化 ;
- f . 6 0 % 以上の血清尿酸値の一日での変化 ;
- g . 8 % 以上の血清尿酸値の平均変化 ;
- h . 被験体の 1 5 % 未満での有害事象 ;
- i . 5 0 % 以上の反応率 (例えば、I T T 分析) ;
- j . または、その組み合わせ。

10

【 0 0 2 4 】

本明細書で提供された特定の実施形態は、第 2 の血清尿酸低下剤を投与する工程をさらに含む、痛風発赤の期間を短縮する上記に列挙された方法を記載している。幾つかの実施形態では、第 2 の血清尿酸低下剤は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤である。特定の実施形態では、キサンチンオキシダーゼ阻害剤は、フェブキソスタットまたはアロプリノールである。

< 参照による組み込み >

【 0 0 2 5 】

この明細書で言及された出版物および特許出願はすべて、引用される目的のため参照によって本明細書に組み込まれる。

20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 6 】

本発明の新規な特徴は、とりわけ添付の特許請求の範囲で説明される。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が用いられる実施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面とを引用することによって得られる。

【 0 0 2 7 】

【 図 1 】 I L - 1 産生に対する、ナトリウム 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートの効果を例証する。

30

【 図 2 】 T N F - α 産生に対するリロナセプト (r i n o l a c e p t) の効果を例証する。

【 図 3 】 I L - 1 産生に対するリロナセプトの効果を例証する。

【 図 4 】 炎症のラットモデルにおける化合物 1 の効果を例証する。

【 図 5 】 炎症のラットモデルにおける化合物 1 の効果を例証する。

【 図 6 】 アロプリノールと組み合わせた式 I の化合物の効果が式 I の化合物のみよりも大きいことを例証する。(点線は、アロプリノールのみに関して 1 0 - 1 5 日前行われた最後の観察を示している)

【 図 7 】 式 I の化合物とアロプリノールの組み合わせがアロプリノールのみよりも著しく s U A を減らすことを例証する。

40

【 図 8 】 式 I の化合物を投与した後に観察された有意に低い s U A 効果と、フェブキソスタットと組み合わせた優れた相加効果を例証している。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 8 】

本発明の好ましい実施形態が本明細書中で示され記載されているが、このような実施形態はほんの一例として提供されることが当業者には明らかである。多くの変更、変化および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者の心に思い浮かぶであろう。当然のことながら、本明細書に記載される発明の実施形態に対する様々な代替物が本発明を実行するために用いられてもよい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法および構造体がそれによって包含されるものであるという

50

ことが意図されている。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される段落の表題は、組織化を目的としたものに過ぎず、記載された主題を制限するものとして解釈されるものではない。特許、特許出願、記事、書籍、説明書、および、論文を含む、出願で引用されるすべての文献または文献の一部は、限定されることなく、任意の目的のためにそのまま引用されることで、これによって明確に組み込まれる。

【 0 0 3 0 】

痛風の処置は、典型的には、血清尿酸値の低下を含む。しかしながら、痛風発赤は、尿酸値の低下に関係している。コルヒチンのような薬物は、患者の血清尿酸値が下がっているあいだ、痛風発赤に関連した傷みを軽減することができるが、コルヒチンは、胃腸障害を含む複数の望ましくない副作用に関係している。

10

【 0 0 3 1 】

従って、いくつかの実施形態において、血清尿酸値を下げながら、他の痛風用薬物に関連する痛風発赤の強さと持続時間を同時に軽減するための、方法、組成物、および、投与計画が記載される。さらに、他の実施形態において、患者に、同時投与されたコルヒチンを断たせるための方法、組成物および投与計画が本明細書に記載され、そのような薬断ち (weaning) は、低用量のコルヒチンと、他の痛風用薬物に対するコルヒチン投与時間の減少を含む。

【 0 0 3 2 】

20

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、コルヒチンを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法を提供し、該方法は、コルヒチンと、URAT1 とインフラマソームの二重阻害剤ではない治療剤との同時投与よりも大きな平均痛風発赤の減少をもたらす。

【 0 0 3 3 】

特定の実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩との同時投与の間に投与されたコルヒチンの総投与量は、URAT1 とインフラマソームの二重阻害剤ではない治療剤と同時投与されたコルヒチンの総投与量よりも、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも38%、少なくとも40%、少なくとも42%、少なくとも45%、少なくとも48%、少なくとも50%、少なくとも52%、少なくとも55%、少なくとも57%、少なくとも60%、少なくとも62%、少なくとも65%、少なくとも67%、少なくとも70%、少なくとも72%、少なくとも75%、少なくとも77%、または、少なくとも80%少ない。特定の実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩との同時投与の間に投与されたコルヒチンの総投与量は、URAT1 とインフラマソームの二重阻害剤ではない治療剤と同時投与されたコルヒチンの総投与量よりも少なくとも50%少ない。

30

40

【 0 0 3 4 】

他の実施形態では、コルヒチンが2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩と同時投与される期間は、コルヒチンがURAT1 とインフラマソームの二重阻害剤ではない治療剤と同時投与される場合よりも、少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、1.5週、2週、2.5週、3週、3.5週、4週、4.5週、5週、5.5週、6週、6.5週、7週、8週、9週、または、10週少ない。特定の具体的な実施形態では、コルヒチンが2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセ

50

テート、または、その薬学的に許容可能な塩と同時投与される期間は、コルヒチンが U R A T 1 とインフラマソームの二重阻害剤ではない治療剤と同時投与される場合よりも少なくとも 1 週間少ない。

【 0 0 3 5 】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、痛風発赤の持続期間を短くする方法を記載しており、ここで、尿酸値の低下を経験する患者における痛風発赤の平均持続期間は、7、6、5、4、3、2、または、1 日未満である。本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、痛風発赤の持続期間を短くする方法を記載しており、ここで、尿酸値の低下を経験する患者における痛風発赤の平均持続期間は 4 日未満である。特定の実施形態では、痛風発赤の平均持続期間は 3 日未満である。さらなるまたは代替的な実施形態では、痛風発赤の平均期間は 2 日未満である。

10

【 0 0 3 6 】

本明細書で提供される他の実施形態は、U R A T 1 とインフラマソームの二重阻害剤である治療剤を、必要としている患者に投与する工程を含む、痛風を処置するための方法を記載している。特定の実施形態では、U R A T 1 とインフラマソームの二重阻害剤は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートまたはその多形体、あるいは、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートの薬学的に許容可能な塩またはその多形体である。

20

【 0 0 3 7 】

特定の実施形態は、尿酸排泄性と抗炎症性の両方の活性を有する医薬品を含む医薬組成物を投与する工程を含む、尿酸ナトリウムによって誘発された炎症を減らす方法を提供する。本明細書で提供された特定の実施形態は、医薬品が抗炎症活性を有する U R A T 1 阻害剤である、方法を記載している。特定の具体的な実施形態において、医薬品は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩である。

30

【 0 0 3 8 】

幾つかの実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は、約 1 0 0 0 m g、9 5 0 m g、9 0 0 m g、8 7 5 m g、8 5 0 m g、8 2 5 m g、8 0 0 m g、7 7 5 m g、7 5 0 m g、7 2 5 m g、7 0 0 m g、6 7 5 m g、6 5 0 m g、6 2 5 m g、6 0 0 m g、5 7 5 m g、5 5 0 m g、5 2 5 m g、5 0 0 m g、4 7 5 m g、4 5 0 m g、4 2 5 m g、4 0 0 m g、3 7 5 m g、3 5 0 m g、3 2 5 m g、3 0 0 m g、2 7 5 m g、2 5 0 m g、2 2 5 m g、2 0 0 m g、1 7 5 m g、1 5 0 m g、1 2 5 m g、1 0 0 m g、7 5 m g、5 0 m g、または、2 5 m g である。幾つかの実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は約 7 5 0 m g である。特定の実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は約 6 0 0 m g である。他の実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は約 5 0 0 m g である。さらなるまたは代替的な実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテ

40

50

ト、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は約 400 mg である。またさらなるあるいは代替的な実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩の一日投与量は、約 200 mg である。

【0039】

いくつかの実施形態において、一日の投与量は経口で投与される。特定の実施形態において、一日の投与量は午前中に投与される。特定の実施形態において、一日の投与量は午後に投与される。特定の実施形態において、一日の投与量は夜に投与される。さらなるまたは代替的な実施形態では、一日の投与量は食物とともに投与される。さらなるまたは代替的な実施形態では、一日の投与量は食物なしで投与される。

10

【0040】

幾つかの実施形態では、痛風発赤の持続期間を短縮する方法は、第2の血清尿酸低下剤を投与する工程を含む。特定の実施形態では、第2の血清尿酸低下剤は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤である。特定の実施形態では、キサンチンオキシダーゼ阻害剤は、フェブキソスタットまたはアロプリノールである。

【0041】

本明細書に記載される特定の実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法を含み、前記方法は、7 未満、6.9 未満、6.8 未満、6.7 未満、6.6 未満、6.5 未満、6.4 未満、6.3 未満、6.2 未満、6.1 未満、6 未満、5.9 未満、5.8 未満、5.7 未満、5.6 未満、5.5 未満、5.4 未満、5.3 未満、5.2 未満、5.1 未満、5 未満、4.8 未満、4.5 未満、4 未満、3.5 未満、3 未満、または、2.5 mg / d L 未満の血清尿酸値を提供する。本明細書に記載される特定の実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法を提供し、前記方法は、6 mg / d L 未満の血清尿酸値を提供する。

20

【0042】

特定の実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法は、5 mg / d L 未満の血清尿酸値を提供する。

30

【0043】

さらなるまたは代替的な実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法は、4 mg / d L 未満の血清尿酸値を提供する。

【0044】

さらなるまたは代替的な実施形態では、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法は、3 mg / d L 未満の血清尿酸値を提供する。

40

【0045】

本明細書に記載される他の実施形態は、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法を提供し、前記方法は、80% 以上、75% 以上、70% 以上、65% 以上、60% 以上、58% 以上、55% 以上、53% 以上、50% 以上

50

、48%以上、45%以上、43%以上、40%以上、35%以上、または、30%以上の血清尿酸値の一日での変化を提供する。特定の具体的な実施形態において、該方法は、50%以上の血清尿酸値の一日での変化を提供する。

【0046】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、フェブキソスタットを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法を提供し、前記方法は、60%以上の血清尿酸値の一日での変化を提供する。

【0047】

幾つかの実施形態では、被験体の痛風状態は、尿酸または痛風結節の大量に蓄積された沈着物の存在によって特徴付けられる。

【0048】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法を提供し、前記方法は、7未満、6.9未満、6.8未満、6.7未満、6.6未満、6.5未満、6.4未満、6.3未満、6.2未満、6.1未満、6未満、5.9未満、5.8未満、5.7未満、5.6未満、5.5未満、5.4未満、5.3未満、5.2未満、5.1未満、5未満、4.8未満、4.5未満、4未満、3.5未満、3未満、または、2.5mg/dL未満の血清尿酸値を提供する。特定の実施形態では、該方法は、6mg/dL未満の血清尿酸値を提供する。さらなるまたは代替的な実施形態では、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法は、5mg/dL未満の血清尿酸値を提供する。

【0049】

またさらなるあるいは代替的な実施形態において、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法は、4mg/dL未満の血清尿酸値を提供する。

【0050】

またさらなるあるいは代替的な実施形態において、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法は、3mg/dL未満の血清尿酸値を提供する。

【0051】

本明細書に記載される他の実施形態は、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法を提供し、前記方法は、80%以上、75%以上、70%以上、65%以上、60%以上、58%以上、55%以上、53%以上、50%以上、48%以上、45%以上、43%以上、40%以上、35%以上、または、30%以上の血清尿酸値の一日での変化を提供する。特定の実施形態では、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法は、50%以上の血清尿酸値の一日での変化を提供する。特定の実施形態では、該方法は、血清尿酸は、60%以上の血清尿酸値

10

20

30

40

50

の一日での変化を提供する。

【 0 0 5 2 】

痛風

痛風は、血中の高い尿酸によって引き起こされる痛みを伴う形態の関節炎である（高尿酸血症）。血清尿酸（sUA）値が上がると、痛風と痛みを伴う発赤にかかるリスクも増える。尿酸を低下させること（例えば、6mg/dL未満の値に）は、長期にわたる痛風の管理に有効であると分かっている。

【 0 0 5 3 】

全国健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988 - 1994）によると、米国のおよそ510万人のひとが痛風に苦しんでいる。痛風は男性の炎症性関節炎の最も一般的な形態である。痛風は女性の約3倍の男性に影響を与え、男性は、すべての年齢層で痛風にかかる可能性が女性よりも高い。45歳以上のアフリカ系アメリカ人は同じ年齢集団の白人よりも痛風にかかる可能性が高いが、人種や民族の違いは米国の患者の間ではさほど特徴的ではない。

10

【 0 0 5 4 】

過剰な尿酸が結晶を形成すると痛風発赤が生じ、腫脹と痛みにつながる関節の炎症を引き起こす。発赤はつま先で最も頻繁に生じるが、手や肘や膝でも生じることがある。痛風発赤は何の前触れもなく生じることもしばしばで、関節の腫脹、激痛、圧痛、発赤、および、熱を引き起こすことがある。痛風発赤は、時間とともにさらに頻繁になるか、および/または、持続時間が長くなる。

20

【 0 0 5 5 】

急性痛風は炎症反応によって尿酸ナトリウム一水和物（MSUM）結晶形成 - - 血清尿酸濃度の上昇という条件下で生じる、温度に依存した現象に対する反応によって引き起こされる。痛風発赤は、出産または長骨の骨折に匹敵する痛みの強さを有する、リウマチ学で最も痛みを伴う疾病の1つと知られている。疾病は規則的に睡眠を妨害し、歩行を妨害し、仕事と余暇の活動を妨げる。

【 0 0 5 6 】

プリンが代謝される際に生成される血清尿酸は、尿酸の形で体内から取り除かれる。尿酸は重要な生理作用を有することもあり、酸化防止剤として、アスコルビン酸と同じくらい有効な役割を果たす。しかしながら、プリンヌクレオチドの合成、分解、および、再循環と、排泄のバランスが悪くなると、高尿酸血症が生じる。

30

【 0 0 5 7 】

高尿酸血症の進行は単純である：身体が尿酸の生成を増加させるか、または、腎臓が尿酸を効率的に除去しないか、または、その両方の場合に、尿酸は血中で増える。過剰生成は原発性痛風の10%の原因であり、90%は不適切な排出（underexcretion）が原因である。

【 0 0 5 8 】

生成は内因性の（細胞の代謝回転と代謝）および/または外因性の（規定食）要因を介して増えることもある。

40

【 0 0 5 9 】

ほとんどの尿酸が腎臓によって除去されるため、除去の減少は腎臓が原因であることを示唆している（腸内の除去は、除去の二番目に重要な手段であり、高尿酸血症に応じて増加することがある）。遺伝因子は、高尿酸血症と尿酸の腎クリアランスの低下を抱えた個体の一因となることもある。痛風にかかったほとんどの被験体は、直接、または、イヌリンクリアランス（Curate/Cinulin比）に対する尿酸の割合として測定される尿酸のクリアランス率が低い。しかしながら、痛風と高尿酸血症のほとんどの患者は、他の腎機能異常を示さない。

【 0 0 6 0 】

原発性痛風事例の90%は尿酸排泄の問題が引き金となって起きるが、尿酸クリアラン

50

ス率の低下の背後にある正確なメカニズムは確立されていない。尿酸クリアランスに影響を与えることもある既知の因子は、尿流量（尿流が2倍になると、排出は>25%増加する）、エストロゲンレベル（閉経期の前の女性と子どもでの血清尿酸濃度の低下から明らかのように）、外科手術、および、自律神経系機能を含んでいる。

【0061】

二次性痛風も、腎臓による尿酸の排出の減少を引き起こす糸球体濾過率の減少に起因する。これは、特定の腎障害で、または、尿酸排出を妨害する利尿薬のような薬物で観察される。

【0062】

痛風発赤

血清尿酸飽和点は、およそ6.8mg/dLである。複数の生化学的要因は、個体がこの飽和点で発赤を経験するか否かに影響を与えるが、痛風の症状の進行のリスクは、6mg/dLを超える濃度で着実に増える。高尿酸血症にかかった患者によっては、尿酸は尿酸ナトリウム水和物(MS UM)として結晶し、滑膜への沈着物を形成する。これらの結晶沈着に対する顕著な炎症反応がある場合、急性の痛風発作が起こる。

【0063】

広い意味で、痛風発作は、尿酸ナトリウム結晶沈着に対する炎症反応の兆候である。血清尿酸の過飽和は根本的な原因であるが、沈澱反応を引き起こすには、それ自体としては不十分である。同様に、結晶のみの存在は炎症反応を誘発するには不十分なこともある。

【0064】

無症状の患者は、滑膜内の滑液と好中球に結晶 - - 痛風の診断上の臨床的症状を有することもある。さらに、微小痛風結節(microtophi)は、痛風発作の初期段階中に、滑膜の領域で同定された。これらの観察は、慢性的な痛風における相互危機的な期間と急性発作との間の一連の炎症反応と一致している。

【0065】

いくつかの例において、微結晶が関節窩に隣接する微小痛風結節から落ちて、滑液に入ると、炎症反応は始まる。その位置に加えて、結晶の大きさが重要な因子要因となることもある。形成される新しい微結晶と、より大きな結晶から欠ける新しい微結晶は、工程にとって必要不可欠のように思われる。特定の例では、この観察は、積極的な尿酸低下治療が移動性の発赤(immobilization flare)を引き起こすこともある理由を説明するものであってもよく、すなわち、それがより大きな結晶に微結晶を溶解または放出させ得る。したがって、抗炎症薬を用いた予防的処置は、尿酸値が流動的であるあいだは、尿酸低下治療の開始後6か月以上は推奨された。

【0066】

多くの生化学的媒介物質が炎症反応に関与する。単球は炎症誘発性のサイトカインを放出し、部位に好中球を引きつけるのに大きな役割を果たし、このようにして反応を増幅する。滑膜内に固有の食細胞は、微結晶に対する免疫反応を引き起こすには不十分であるかもしれない。しかしながら、新しい単球と好中球の流入は、免疫のバランスを変え、これが痛風発赤につながる。

【0067】

痛風の処置のための治療剤

<NSAIDs>

NSAIDsは、効果に関して薬剤間で有意な違いがない痛風の普通の第1の処置である。改善は往々にして4時間以内に見られる。しかしながら、それは、胃腸出血、腎不全、または、心不全のような他の特定の健康問題を抱えた個体では推奨されない。インドメタシンが歴史上最も一般に用いられてはいるNSAIDsであるが、副作用の懸念があることと優れた利点の証拠がないことから、イブプロフェンのような代替物が好ましくてもよい。NSAIDsからの胃の刺激のリスクのある個体には、追加のプロトンポンプ阻害剤が与えられてもよい。NSAIDsには、限定されないが、エンフェナミン酸(enfenamic Acid)、エトフェナメート、フルフェナム酸、イソニキシン(iso

10

20

30

40

50

nixin)、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸、タルニフルメート、テロフェナメート(terofenamate)、および、トルフェナム酸のようなアミノアリアルカルボン酸(aminomarylcarboxylic acid)誘導体;アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、アンフェナク、アムトルメチングアシル(amtolmetinguacil)、ブロムフェナク、ブフェキサマク、シンメタシン(cinmetacin)、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェルピナク、フェンクロジク酸(fenclozic acid)、フェンチアザク、グルカメタシン(glucametacin)、イブフェナク、インドメタシン、イソフェゾラク(isofezolac)、イソキセパック、ロナゾラク、メチアジン酸、モフェゾラク、オキサメタシン(oxametacine)、ピラゾラク(pirazolac)、プログルメタシン、スリンダク、チアラミド、トルメチン、トロペシン(tropesin)、および、ゾメピラックのようなアリアル酢酸(arylacetic acid)誘導体;ブマジゾン、ブチブフェン(butibufen)、フェンブフェン、キセンブシン(xenbucin)のようなアリアル酪酸(arylbutyric acid)誘導体;クリダナク、ケトロラク、チノリジンのようなアリアルカルボン酸(arylcarboxylic acid);アルミノプロフェン、ベノキサプロフィン(benoxaprofin)、ベルモプロフェン(bermoprofen)、ブクロキシ酸(bucloxic acid)、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピケトプロフィン(piketoprofin)、ビルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スプロフェン、チアプロフェン酸、キシモプロフェン(ximoprofen)、および、ザルトプロフェンのようなアリアルプロピオン酸(arylpropionic acid)誘導体;ジフェナミゾール(difenamizole)のようなピラゾール、および、エピロゾール(epirozole);アパゾン、ベンズピペリロン(benzpiperylon)、フェブラゾン、モフェブタゾン、モラゾン(morazone)、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピペブゾン(pipebuzone)、プロピフェナゾン、プロスタグランジン、ラミフェナゾン(ramifenazone)、スキシブゾン(suxibuzone)、および、チアゾリノブタゾン(thiazolinobutazone)などのピラゾロン;アセトアミノサロール、アスピリン、ベノリレート、ブロモサリゲニン(bromosaligenin)、アセチルサリチル酸カルシウム、ジフルニサル、エテルサレート(etersalate)、フェンドサル(fendosal)、ゲンチジン酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸イミダゾール、アセチルサリチル酸リジン、メサラミン(mesalamine)、サリチル酸モルホリン、1-サリチル酸ナフチル(naphtyl salicylate)、オルサラジン(olsalazine)、パルサルミド(parsalmide)、アセチルサリチル酸フェニル、サリチル酸フェニル、サラセタミド(salacetamide)、サリチルアミド-酢酸、サリチル硫酸(salicylsulfuric acid)、サルサレート、スルファサラジンなどのサリチル酸誘導体;アンピロキシカム、ドロキシカム、イソキシカム(isoxicam)、ロモキシカム(lomoxicam)、ピロキシカム、および、テノキシカムなどのチアジンカルボキサミド(thiazinecarboxamides);セレブレックス(登録商標)(セレコキシブ)、バイオックス、レラフェン(Relafen)、ロジン、および、ボルタレンなどのシクロオキシゲナーゼII阻害剤(「COX-II」)、ならびに、イブシロン-アセトアミドカプロン酸(acetamidocaproic acid)、s-アデノシルメチオニン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸(hydroxybutyric acid)、アミキセトリン(amixetrine)、ベンダザック、ベンジダミン、-ピサボロール、ブコローム(bucololome)、ジフェンピラミド、ジタゾール(ditazol)、エモルファゾン、フェブラジノール(fepradinol)、グアイアズレン、ナブメトン、ニメスリド、オキサセブロール、パラニリン(paranyline)、ペリソキサー

10

20

30

40

50

ル、プロカゾン、テニダップ、および、ジレントン (z i l e n t o n) などのそれ以外のもの；限定されないが、ベンゾジアゼピン系催眠薬、非ベンゾジアゼピン系催眠薬、抗ヒスタミン系催眠薬、抗うつ性催眠薬、ハーブ抽出物、バルピツール酸、ペプチド催眠薬、トリアゾラム、プロチゾラム、ロプラゾラム、ロルメタゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ニトラゼパム、クアゼパム、エスタゾラム、テマゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、ジアゼパム、ハラゼパム、プラゼパム、アルプラゾラム、クロルジアゼボキシド、クロラゼペート、イミダゾピリジン、または、ピラゾロピリミジン系 (p y r a z o l o p y r i m i d i n e) 催眠薬、ゾルピデムまたはゾルピデムタルトレート (t a r t a r a t e) 、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、インディプロン (i n d i p l o n e) 、ジフェンヒドラミン、ドキシルアミン、フェニルトロキサミン、ピリラミン、ドキセピン、アミトリプチリン (a m t r i p t y l i n e) 、トリミプラミン、トラゾドン、ネファゾドン、ブプロプリオン、ブプラミチイプチリン (b u p r a m i t y i p t y l i n e) 、カノコソウ抽出物またはアメントフラボン (a m e n t o f l a v o n e) などのハーブ抽出物、メラトニンまたはガバペプチン (g a b a p e p t i n) などのホルモンといった睡眠補助薬を含む。

【 0 0 6 8 】

<ステロイド>

グルココルチコイドは N S A I D s に等しく有効であることが分かっており、N S A I D s に対して禁忌が存在する場合に使用されてもよい。しかしながら、関節内のステロイドも有効であることがわかっているが、同時発生的な関節感染のリスクは除外されなければならない。

【 0 0 6 9 】

<コルヒチン>

コルヒチンは N S A I D s に耐えられない人々のための代替治療剤である。コルヒチンに関連した副作用（主として消化器不調）のせいで、使用されなくなっている。しかしながら、消化器不調は用量に依存し、リスクは、少量だが有効な用量を用いることで軽減される。コルヒチンは、数あるなかでもアトルバスタチンとエリスロマイシンのような他の一般に処方される薬物と相互に作用することがある。C O L C R Y S (c h o l c h i c i n e , U S P) のような市販されている製剤で投与される際、痛風発赤の予防に推奨される投与量は、一日に一度か二度、0 . 6 m g である。痛風発赤の処置のために、推奨される投与量は、発赤の最初の兆候時には 1 . 2 m g 、その後、1 時間後に 0 . 6 m g である。

【 0 0 7 0 】

痛風の処置に使えることが分かった薬剤は、P 2 X 受容体阻害剤、活性酸素種阻害剤、t o l l 様受容体アンタゴニスト、I L 1 阻害剤 - アナキンラ、リロナセプト、T N F 遮断薬 - エンブレルなど、グルココルチコイドプレドニゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、インフラマソーム阻害剤、カスパーゼ阻害剤、N S A I D S - セレコキシブ、イブプロフェン、ナプロキセン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン (f l u r - b i p r o f e n) 、ケトプロフェン、チアプロフェン酸、アザプロパゾン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、インドメタシン (i n d o m e t a c i n) 、ケトロラク、メフェナム、メロキシカム、ナブメトン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリンダク、テノキシカム、トルフェナム酸、水酸化クロロキン (プラキニル) またはクロロキン (アラレン) 、レフルノミド (アラバ) 、メトトレキサート、スルファサラジンアザルフィジン、アバタセプト (オレンシア) 、アダリムマブ (ヒュミラ) 、アナキンラ (キネレット) 、エタネルセプト (エンブレル) 、インフリキシマブ (レミケード) 、リツキシマブ (リツキサン) である。

【 0 0 7 1 】

< U R A T 1 >

U R A T 1 は、血中の尿酸値を調整する尿酸輸送体および尿酸陰イオン交換体である。このタンパク質は腎臓で主に見られる内在性膜タンパク質である。

【 0 0 7 2 】

< インフラマソーム >

インフラマソームは、炎症過程の活性化の原因であり、アポトーシスとは異なるプログラム細胞死の工程である、細胞ピロトーシスを引き起こすことが証明されている。インフラマソームは、カスパーゼ 1、PYCARD、NALP、および、時としてカスパーゼ 5 またはカスパーゼ 11 からなる、多タンパク質複合体である。インフラマソームの正確な組成は、インフラマソームアセンブリ (inflammasome assembly) を始める活性化因子に依存する。すなわち、二本鎖 RNA は 1 つのインフラマソーム組成物を誘発するが、アスベストは異なる変異体を組み立てる。インフラマソームは、炎症性のサイトカイン・インターロイキン 1 - およびインターロイキン 18 の成熟を促進する。

10

【 0 0 7 3 】

ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、有効な量のナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートを投与する工程を含む、疾患を処置または予防するための方法に関する。

【 0 0 7 4 】

ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートは、尿酸値を低下させることが知られている (例えば、米国特許公報 2 0 0 9 - 0 1 9 7 8 2 5、米国特許出願 1 2 / 5 5 3 , 8 4 4、および、米国特許出願 1 2 / 5 5 4 , 7 1 9 を参照)。ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートを含む臨床研究の詳細は、米国仮特許出願 6 1 / 2 5 2 , 5 3 0、米国仮特許出願 6 1 / 2 5 2 , 5 3 7、および、米国仮特許出願 6 1 / 2 6 5 , 2 4 0 に記載されている。

20

【 0 0 7 5 】

尿酸はキサンチンの酸化の結果である。尿酸代謝の障害は、限定されないが、赤血球増加症、骨髓化生、痛風、再発性の痛風発作、痛風関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心疾患、冠動脈心疾患、レッシュ - ナイハン症候群、ケリー - シーグミラー症候群、腎臓病、腎結石、腎不全、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬、または、サルコイドーシスを含む。

30

【 0 0 7 6 】

定義

用語「被験体」は、障害に苦しむ個体に関して本明細書で使用されているように、哺乳動物と非哺乳動物を含む。哺乳動物の例としては、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および、他の類人猿およびサル類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物、ラット、マウスおよびモルモットなどのげっ歯類を含む、実験動物を含む。非哺乳動物の例は鳥類や魚類などを含むが、これらに限定されない。本明細書で提供される方法および組成物の 1 つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

40

【 0 0 7 7 】

用語「有効な量」、「治療上有効な量」、または、「薬学的に有効な量」とは、本明細書で使われるように、特定の疾患または疾病を処置または予防するのに十分な、投与される少なくとも 1 つの薬剤または化合物の量を指す。その結果として、疾患の徴候、症状、または原因が減少し、および / または、軽減され、あるいは、生物系の任意の他の所望の変化をもたらされ得る。例えば、治療上の使用に「有効な量」とは、疾患の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書で開示される化合物を含む組成物の量である。適切な「有効な」量は、いかなる個体の場合でも、用量増加試験などの技術を使用

50

して定められてもよい。

【0078】

URAT - 1 活性の調節

本明細書で提供される特定の実施形態は、URAT - 1 の活性を調節するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、URAT 1 を接触させることによって、URAT - 1 活性を調節する方法について記載している。いくつかの実施形態において、URAT - 1 を、十分な量のナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに接触させることにより、URAT - 1 の活性を抑制する。他の実施形態において、URAT - 1 を、十分な量のナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに接触させることにより、URAT - 1 の活性を活性化する。

【0079】

本明細書で提供されるように、幾つかの実施形態では、URAT - 1 活性を抑制するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに URAT - 1 を接触させることによって、URAT - 1 活性を阻害する方法が提供される。幾つかの実施形態では、溶液中の URAT - 1 活性を抑制するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、前記溶液を接触させることによって、前記溶液中の URAT - 1 活性を抑制する方法が、本明細書に記載されている。幾つかの実施形態では、本発明は、細胞中の URAT - 1 活性を抑制するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、前記細胞を接触させることによって、前記細胞中の URAT - 1 活性を抑制する方法が本明細書に記載される。幾つかの実施形態では、組織中の URAT - 1 の活性を抑制するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、前記組織を接触させることによって、前記組織中の URAT - 1 活性を抑制する方法が本明細書で記載される。幾つかの実施形態では、血液中の URAT - 1 の活性を抑制するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、前記血液を接触させることによって、前記血液中の URAT - 1 活性を抑制する方法が本明細書で記載される。他の実施形態では、血漿中の URAT - 1 の活性を抑制するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、前記血漿を接触させることによって、前記血漿中の URAT - 1 活性を抑制する方法が本明細書で記載される。幾つかの実施形態では、本発明は、動物の URAT - 1 の活性を抑制するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、前記動物を接触させることによって、前記動物の URAT - 1 活性を抑制する方法が本明細書で記載される。幾つかの実施形態では、本発明は、哺乳動物の URAT - 1 の活性を抑制するのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、前記哺乳動物を接触させることによって、前記哺乳動物の URAT - 1 活性を抑制する方法を提供する。幾つかの実施形態では、ヒトにおける URAT - 1 の活性を抑制す

るのに十分な量の、本明細書に記載されているような、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートに、前記ヒトを接触させることによって、前記ヒトの U R A T - 1 活性を抑制する方法が本明細書で記載される。

【 0 0 8 0 】

医薬組成物

本明細書に記載されているような、有効な量のナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートを含む医薬組成物が、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されているような、有効な量のナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテート、および、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体を含んでいる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、障害の処置のためのものである。特定の実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物の障害の処置のためのものである。特定の実施形態では、医薬組成物は、ヒトの障害の処置のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、尿酸代謝の障害の処置または予防のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、高尿酸血症の処置または予防のためのものである。他の実施形態では、医薬組成物は、痛風の処置または予防のためのものである。

【 0 0 8 1 】

投与形態、製剤、および、剤形

本明細書に記載されているように、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルチオ) アセテートを含む医薬組成物が本明細書に記載される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、化合物形態、および、組成物は、単独で、あるいは、標準的な薬務にしたがって医薬組成物として、薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤と組み合わせて、投与される。いくつかの実施形態では、投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって達成される。これらの方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃、十二指腸の栄養管、肛門坐薬、および、肛門浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、髄腔内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外、および、皮下を含む、注射または点滴）、吸入の、経皮的、経粘膜的、舌下の、頬側の、および、局所的な（皮膚上、経皮、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、膣を含む）投与を含むが、最も適切な経路は、例えば、レシipientの疾病と障害に依存することもある。当業者は、本明細書の化合物と方法で使用され得る投与技術に精通しているであろう。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物、化合物形態、および、組成物は、例えば、手術中の局所注入、クリームまたは軟膏の局所的な塗布、注射、カテーテルによって、または、移植片によって、処置を必要としている領域に局所的に投与可能であり、前記移植片は、シアラスティック膜（*sialastic membrane*）といった膜や繊維を含む、例えば、多孔性、非多孔性、または、ゼラチン性の材料で作られる。いくつかの実施形態において、投与は、病変組織または器官の部位における直接注射によってである。

【 0 0 8 2 】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与（例えば、錠剤、カプセル、ピル、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁液）、非経口注射（例えば、無菌液、懸濁液またはエマルジョンとして）、局所性投与（例えば、軟膏またはクリームとして）、または、直腸投与（例えば、坐薬として）に適した形態である。特定の実施形態において、医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形である。さらなるまたは追加の実施形態では、医薬組成物は、活性成分として、従来の医薬担体または賦形剤、および、本発明による化合物を含んでいる。またさらなるあるいは追加の実施形態では、医薬組成物は、他の薬用または医薬用の薬剤、担体、アジュバントなどを含んでもよい。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態において、製剤は、単位剤形で提示され、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製される。すべての方法は、対象の発明の化合物または化合物形態、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、または、溶媒和物（「活性成分」）を、1以上の副成分を構成する担体と関連させる工程を含む。一般的に、製剤は、活性成分を、液体担体または微粉化した固体担体またはその両方と、均一にかつ密接に関連させ、その後、必要に応じて、生成物を所望の製剤に形作ることによって調製される。

【0084】

用量

投与された医薬組成物の量は、処置される哺乳動物にまず依存する。医薬組成物がヒト被験体に投与される例において、一日の投与量は、個々の患者の年齢、性別、食事、体重、全体的な健康、および、反応、患者の症状の重症度、処置されている詳細な兆候または疾病、処置されている詳細な兆候または疾病の重症度、投与時間、投与経路、組成物の処分、排泄速度、混合薬、および、処方する医師の慎重さに応じて一般的に変わる投与量で、処方する医師によって決定される。特定の実施形態において、投与経路は、疾病とその重症度に依存して変化する。幾つかの実施形態では、医薬組成物は単位剤形である。そのような形状では、製剤は、適切な大量の活性成分（例えば、所望の目的を達成する有効な量）を含有する単位用量へと細分される。幾つかの実施形態では、一日の総投与量は、必要に応じて、一日の間で、数回に分けられて投与される。投与の量と頻度は、上に記載されたような因子を考慮して、参加する臨床医（医師）の判断によって調整される。特定の実施形態では、投与される医薬組成物の量は大きく変動する。投与量について言及する場合、記載された量は医薬品有効成分である。幾つかの実施形態では、投与は、一日当たり体重の約0.001mg/kgから体重の約100mg/kgの間の量で（単回または分割用量で投与される）、または、一日当たり少なくとも約0.1mg/kgの量でなされる。特定の実施形態では、特定の治療上の投与量は、例えば、化合物の約0.01mgから約7000mgまで、あるいは、例えば、約0.05mgから約2500mgまでを含む。さらなるまたは追加の実施形態では、製剤の単位用量での活性化化合物の量は、特定の用途に応じて、約0.1mgから1000mg、約1mgから300mg、または、10mgから200mgまで、変えられるか、あるいは、調節される。幾つかの例においては、前述の範囲の下限よりも下の投与量レベルは、十分以上であるが、一方で、他の例では、さらにもっと大量の投与量が、例えば、一日中投与するために大量の投与量を複数回の少量に分割することによって、任意の有害な副作用を引き起こすことなく用いられる。幾つかの実施形態では、化合物が唯一の治療法ではない併用用途は、より少量の化合物の投与を可能とし、治療または予防の効果を依然として有している。

【0085】

特定の実施形態では、本明細書に記載される有効な量の薬剤は、sUAを減らすか、痛風を処置するか、あるいは、本明細書に記載された任意の障害を処置するために治療上有効な量である。幾つかの実施形態では、式Iの有効な量の化合物は、50mg以上、100mg以上、150mg以上、200mg以上、250mg以上、1000mg未満、900mg未満、800mg未満、750mg未満、600mg未満、550mg未満、500mg未満、400mg未満、300mg未満、200mg未満、150mg未満、100mg未満、約10mg～約2000mg、約50mg～約1500mg、約50mg～約1000mg、約200mg～約1000mg、約200mg～約800mg、約300mg～約700mg、約300mg～約900mg、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、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1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、または、他の適切な投与量である。特定の実施形態では、本明細書に記載された任意の方法によって投与された、または、任意の組成物中に存在する、有効な量は、1

10

20

30

40

50

、2、3、4、5、6、または、それ以上の剤形を含む。例えば、特定の実施形態では、有効な量は、1200mgを含んでもよく、2つの600mgの剤形（例えば、錠剤）を含む組成物、または、該錠剤の投与を含んでもよい。

【0086】

特定の実施形態では、有効な量のキサンチンオキシダーゼ（XO）阻害剤は、任意の適切な量である。特定の実施形態では、キサンチンオキシダーゼ（XO）阻害剤はアロプリノールであり、その有効な量は、約50mg～約1000mg、約200mg～約500mg、約100mg～約300mg、約50mg以上、約100mg以上、約150mg以上、約200mg以上、約250mg以上、約300mg以上、以上、約350mg以上、約400mg以上、約450mg以上、約500mg以上、約1000mg未満、約750mg未満、約600mg未満、約550mg未満、約500mg未満、約450mg未満、約400mg未満、約350mg未満、約300mg未満、約250mg未満、約200mg未満、150mg未満、約100mg未満、約50mg、約75mg、100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、または、他の適切な量である。

10

【0087】

他の特定の実施形態では、キサンチンオキシダーゼ（XO）阻害剤はフェブキソスタットであり、その有効な量は、約10mg～約300mg、約30mg～約150mg、約40mg～約80mg、約50mg以上、約100mg以上、約150mg以上、約200mg以上、約250mg以上、約300mg以上、約350mg以上、約400mg以上、約450mg以上、約500mg以上、約1000mg未満、約750mg未満、約600mg未満、約550mg未満、約500mg未満、約450mg未満、約400mg未満、約350mg未満、約300mg未満、約250mg未満、約200mg未満、約150mg未満、約100mg未満、約40mg、約45mg、約50mg、約75mg、約80mg、約100mg、約120mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、または、他の適切な量である。

20

30

【0088】

併用療法

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物と化合物形態は、単独の治療として、または、別の療法または複数の療法と組み合わせて投与される。

【0089】

ほんの一例として、本明細書に記載される化合物または化合物形態を受け取った後に患者が経験する副作用の1つが高血圧症である場合、化合物と組み合わせて、昇圧薬を投与するのが適切なこともある。あるいは、ほんの一例として、本明細書に記載される化合物または化合物形態の1つの治療上の効果が、アジュバントの投与によって高められこともある（すなわち、それ自体ではアジュバントは最小の治療上の有用性しか持っていないかもしれないが、別の治療剤と併用することで、患者に対する全体的な治療上の有用性が高められる）。あるいは、ほんの一例として、患者が経験する有用性は、本明細書に記載されるような化合物または化合物形態を、同様に治療上の有用性を有する（治療計画も含む）別の治療剤とともに投与することによって、高められてもよい。処置される疾患、障害、または疾病に関わらず、患者が経験する総合的な効果は、2つの治療剤の単なる相加であるか、あるいは、患者は相乗的な効果を経験することもある。

40

【0090】

本明細書に記載されているような化合物または化合物形態が他の治療剤とともに投与さ

50

れる例では、それらを他の治療剤と同じ医薬組成物で投与する必要はなく、異なる物理的および化学的特性を有しているため、異なる経路によって投与されてもよい。例えば、本明細書に記載されているような化合物または化合物形態は、優れた血中濃度を生成および維持するために経口で投与されてもよいが、他の治療剤は静脈内に投与されてもよい。可能であれば、同じ医薬組成物での投与の方法と投与の妥当性を判断することは、熟練した臨床医の知識の範囲内である。初回投与は実証された手順に従って実行可能であり、その後、観察された効果、投与量、投与方法、および、投与時間に基づいて、熟練した臨床医によって修正可能である。

【0091】

本明細書に記載される化合物、化合物形態、および、組成物（および、適切な他の化学療法剤）は、疾患の性質、患者の容態、および、投与される他の化学療法剤の実際の選択に依存して、一斉に（例えば、同時に、ほぼ同時に、または、同じ治療プロトコル内に）、連続して、または、別々に投与されてもよい。組み合わせる適用と用途については、本明細書に記載される化合物、化合物形態、および、組成物と、化学療法剤は、同時にまたはほぼ同時に投与する必要はない。したがって、本明細書に記載されているような化合物、化合物形態、および、組成物がまず投与され、その後、化学療法剤が投与されるか、あるいは、化学療法剤がまず投与され、その後、本明細書に記載されるような化合物、化合物形態、および、組成物が投与される。この交互の投与は、単一の治療プロトコルのあいだ繰り返されてもよい。治療プロトコルの間に各治療剤を投与する順序と投与を繰り返す回数の決定は、処置される疾病と患者の容体とを評価した後で、熟練した医師がその知識の範囲内で行う。例えば、とりわけ、化学療法剤が細胞毒性薬剤である場合、それがまず投与され、その後、治療プロトコルが完了するまで化学療法剤の投与によって有利に決定される場合、本明細書に記載されるような化合物、化合物形態、および、組成物の投与によって継続された処置が続く。したがって、経験と知識に従って、開業医は、処置が進むにつれて、個々の患者のニーズに応じて処置のための各投与プロトコルを修正することができる。参加する臨床医は、処置が投与された投与量で有効かどうかを判断する際、患者の全般的な健康と、疾患に関連する症状の緩和などのより明確な兆候を考慮する。痛みなどの疾患に関連する症状の緩和と、全体的な状態の改善も、処置の効果を判断するのに役に立つこともある。

【0092】

可能な併用療法の特定の非限定的な例は、フェブキソスタット、アロプリノール、プロベナシド（Probenacids）、スルフィンピラゾン、ロサルタン、フェノフィブラート、ベンズプロマロン、または、PNP阻害剤（限定されないが、フォロデシン、BCX-1777、または、BCX-4208など）とともに、本明細書に記載される化合物および組成物を使用することを含んでいる。このリストは、完了したものと解釈されてはならないが、その代りに、現在のところ、関連する治療領域に共通する事例となる例として役立つはずである。さらに、併用レジメンは、限定されないが、経口、静脈内、眼内、皮下、皮膚、または、局所的な吸入を含む、様々な投与経路を含んでもよい。

【0093】

特定の実施形態では、式Iの化合物は、キサンチンオキシダーゼ（XO）阻害剤と組み合わせて投与される。他の特定の実施形態では、本明細書に記載される治療法は、式Iの有効な量の化合物と有効な量のXO阻害剤を、必要としている個体に投与する工程を含む。もっと具体的な実施形態では、XO阻害剤はアロプリノールまたはフェブキソスタットである。さらに、本明細書で提供される特定の実施形態は、式Iの有効な量の化合物と有効な量のXO阻害剤を含む。特定の実施形態では、式Iの化合物および/またはXO阻害剤の有効な量は、本明細書に記載される通りである。幾つかの実施形態では、式Iの化合物および/またはXO阻害剤の有効な量は、単独であるか単独で投与される場合よりも、組み合わせられるか組み合わせて投与される場合の方が少ない。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される治療法は、XO阻害剤のみの投与から始まり（例えば、一週間）、その後、第1の投与量の式Iの化合物が（例えば、XO阻害剤と組み合わせて）一定期間（

例えば、一週間）投与され、その後、第2の投与量の式Iの化合物が（例えば、XO阻害剤と組み合わせて）一定期間（例えば、一週間）投与されるなどする。様々な実施形態では、第1の投与量は第2の投与量よりも多く、他の実施形態では、第1の投与量は第2の投与量よりも少ない。したがって、式Iの化合物の投与量は、所望の値までsUAを滴定するために、随意に増やされてもよい。

【0094】

幾つかの実施形態では、本発明は、痛風の処置のための現在の標準治療であるアロプリノールと組み合わせた式Iの化合物の第2b相研究（Phase 2b study）からの、陽性で予備的なもっとも重要な（top-line）結果を記載している。アロプリノールは、現在、慢性的な痛風処方薬の売上の90%以上を占めている。しかしながら、対照試験では、医学的に推奨される目安である、6mg/dL未満の血清尿酸（sUA）値の達成によって定義されるように、痛風患者のわずか30-40%しかアロプリノールに適切に反応しない。2b相の研究の幾つかの実施形態において、主要および重要な副次的なエンドポイントが達成され、式Iの600mgの化合物と目標sUAに達するアロプリノールとの組み合わせを受け取った患者の89%で、sUAの統計的に有意な大幅な減少があった。幾つかの実施形態では、痛風の長期的な処置のための主たる生成物候補である式Iの化合物は、URAT1輸送体を阻害する経口で投与された化合物、アロプリノールのメカニズムに補足的な生物学的メカニズム、および、ごく最近認可された痛風のための生物学的メカニズム、フェブキソスタット（Uloric（登録商標））である。

【0095】

特定の実施形態において、28日間の、無作為化した、二重盲検の、プラセボ対照の研究が、アロプリノールの安定した投与量にもかかわらず尿酸値の上昇（6mg/dLと等しいかそれ以上のsUA）を示した208人の痛風患者で行われた。幾つかの実施形態では、患者は、安定した投与量のアロプリノールに留まり、一日一度、200mgの式Iの化合物、400mgの式Iの化合物、600mgの式Iの化合物、または、プラセボを受け取った。幾つかの実施形態では、アロプリノールの安定した投与量は、300mg/日以上、300mg/日未満、約50mg/日、約75mg/日、約100mg/日、約125mg/日、約150mg/日、約175mg/日、約200mg/日、約225mg/日、約250mg/日、約275mg/日、約300mg/日、約325mg/日、約350mg/日、約375mg/日、約400mg/日、約425mg/日、約450mg/日、約475mg/日、約500mg/日、または、他の適切な量である。幾つかの実施形態では、400mgの式Iの化合物と600mgの式Iの化合物を受け取るように無作為に抽出された患者について、式Iの化合物の一日投与量は、200mg/日ずつ毎週増量した。特定の実施形態では、研究の主要エンドポイントは、アロプリノールのみと比較して、組み合わせを用いた4週間の処置後のsUAの低下率であった。いくつかの特定の実施形態では、重要な副次的な有効性エンドポイントは、アロプリノールとプラセボと比較して、式Iの化合物とアロプリノールを併用して4週間後の、<6mg/dLの臨床的に関連する目標点よりも下のsUAの低下として定義されるような、反応を達成した患者の比率であった。

【0096】

特定の実施形態では、式Iの化合物がアロプリノールと併用された場合、sUAと反応率の低下は用量に依存して大きくなり、アロプリノールのみと比較してすべての投与量レベルで臨床的かつ統計的に非常に有意であった。特定の実施形態では、600mgの試験された最大用量において、プラセボ（p<0.0001）では平均3%増加したのに対し、4週後にsUA値は平均30%低下した。幾つかの実施形態では、2-（5-プロモ-4-（4-シクロプロピルナフタレン-1-イル）-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ）アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを、被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法が本明細書で提供され、前記方法は、8%以上、10%以上、12%以上、15%以上、17%以上、20%以上、23%以上、25%以上、28%以上、30%以上、33%以上、35%以上、40%以上

、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、または、95%以上の血清尿酸値の平均的な変化をもたらす。特定の実施形態では、該方法は、10%以上の血清尿酸値の平均的な変化をもたらす。

【0097】

幾つかの実施形態では、なんらかの理由で中断する患者を含む、4週目に有効な結果を生じていない患者をすべて非応答者としてみなす、もっとも厳格な「包括解析」(ITT)分析を用いて、600mgの投与量($p < 0.0001$)で79%の反応率が生じた。他の実施形態では、「時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること」(LOCF)分析が用いられた。これは、Uloric(登録商標)の承認に用いられる分析法であり、600mgの投与量での反応率は89%($p < 0.0001$)であった。幾つかの実施形態では、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテート、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法が本明細書で提供され、前記方法は、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または、95%以上の反応率(例えば、ITT分析)をもたらす。特定の実施形態において、該方法は、60%以上の反応率(例えば、ITT分析)をもたらす。

【0098】

【表1】

アロプリノール不応性を有する痛風患者における式Iの化合物についての 第2b相併用治療試験の、予備的で最も重要な有効性の結果				
	処 置 群			
	式I 600mgを 1日1回 +アロプリノール	式I 400mgを 1日1回 +アロプリノール	式I 200mgを 1日1回 +アロプリノール	プラセボを 1日1回 +アロプリノール
反応率 (ITT 分析)	79% (n=48) $p < 0.0001$	74% (n=42) $p < 0.0001$	63% (n=46) $p < 0.0001$	25% (n=72)
反応率 (LOCF 分析)	89% (n=45) $p < 0.0001$	76% (n=42) $p < 0.0001$	71% (n=45) $p < 0.0001$	29% (n=70)
アロプリノールのみの場合の、 4週目対ベースラインの 血清尿酸の平均変化	-30% $p < 0.0001$	-22% $p < 0.0001$	-16% $p < 0.0001$	+3%
p-値 対 アロプリノール+プラセボ				

【0099】

特定の実施形態では、式Iの化合物とアロプリノールの組み合わせは、この研究で耐用性が優れていた。特定の実施形態で、研究の唯一の深刻な有害事象である致死性の心筋梗塞はアロプリノールのみの際に生じた。幾つかの実施形態では、患者が式Iの化合物を投

与されているあいだは、深刻な有害事象または死亡は起こらなかった。特定の実施形態では、有害事象はまれで、用量に依存しておらず、式Ⅰの化合物とプラセボを受け取るグループの間では比較できるほどではなかった。具体的な実施形態では、5人の患者が有害事象のため処置を中断し、3人がアロプリノールのみで有害事象を生じ、2人がアロプリノールと式Ⅰの化合物の組み合わせで有害事象を生じた。幾つかの実施形態では、式Ⅰの化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、および、アロプリノールを、被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法が本明細書で提供され、前記方法は、被験体の1%未満、2%未満、4%未満、5%未満、6%未満、7%未満、8%未満、9%未満、10%未満、11%未満、12%未満、13%未満、または、15%未満で処置に関連する有害事象をもたらした。

10

【0100】

【表2】

アロプリノール不応性を有する痛風患者における式Ⅰの化合物についての 第2b相併用治療試験の、予備的な安全性の結果 1以上の患者に発症する、処置に関連した有害事象を有する患者の割合					
	処置群				
	式Ⅰ 600mgを 1日1回 + アロプリノール	式Ⅰ 400mgを 1日1回 + アロプリノール	式Ⅰ 200mgを 1日1回 + アロプリノール	式Ⅰ 全投与量 + アロプリノール	プールした (pooled) プラセボ + アロプリノール
患者数	48	42	46	136	72
任意の 有害事象	10.4%	9.5%	2.2%	7.4%	13.9%
下痢	0%	2.4%	0%	0.7%	2.8%
消化不良	2.1%	0%	0%	0.7%	1.4%
めまい	0%	0%	2.2%	0.7%	2.8%
リパーゼの 増加	0%	2.4%	0%	0.7%	1.4%
血尿	0%	2.4%	0%	0.7%	2.8%

20

30

【0101】

幾つかの実施形態では、式Ⅰの化合物は、単独で、または、他の薬剤と組み合わせて、現在利用可能な生成物では適切に処置されない個体に投与される。

40

【0102】

幾つかの実施形態では、式Ⅰの化合物は、経口の一剤のURAT1の阻害剤であり、これは、体内からの尿酸分泌を調節する腎臓の輸送体である。別の実施形態において、式Ⅰの化合物は、高尿酸血症と痛風の処置に用いられる。特定の実施形態では、痛風患者のおよそ90%は、尿酸を過小にしか排泄できない(under-excretors)と考えられており、最新の研究によると、腎臓の輸送体の異常は痛風に遺伝学的に関係のあることが証明されている。さらなるまたは追加の実施形態では、URAT1の輸送体活性を緩和することによって尿酸の腎排泄を増加させることで、痛風の最も生理学的に適切な処置が提供されてもよい。またさらなるあるいは追加の実施形態において、血清尿酸の排

50

出を増加させることがアロプリノールとフェブキソスタットのような尿酸の産生を減少させる薬物の効果に相加的であるので、そのような薬物と組み合わせる式Ⅰの化合物は、既存の治療法では十分に処置されない痛風の個体群の重要な部分を処置する能力を有する。

【 0 1 0 3 】

特定の実施形態では、式Ⅰの化合物は、単一の薬剤として、および、認可されたキサンチンオキシダーゼ阻害剤であるアロプリノールと組み合わせて、第2相進行中である。幾つかの実施形態では、500人以上が、第1相と第2相の臨床試験で式Ⅰの化合物を受け取った。

【 0 1 0 4 】

特定の実施形態では、尿酸を低下させない治療で8 mg / d Lを超えるs U Aを有する痛風患者の2つのコホートを含む、非盲検の臨床薬理学研究が本明細書で提供される。幾つかの実施形態では、患者は、ベースラインの1週間前にコルヒチンを受け取り始め、発赤予防のために5週間継続した。他の実施形態では、研究における患者の第1のコホートは、第1週に40 mgのフェブキソスタットを投与され、第2週に400 mgの式Ⅰの化合物と組み合わせて40 mgのフェブキソスタットを投与され、その後第3の週に600 mgの式Ⅰの化合物と組み合わせて40 mgのフェブキソスタットが投与された、9.2 mg / d Lのベースライン中央値のs U Aの痛風患者からなっていた。幾つかの実施形態では、この順序は、10.4 mg / d Lのベースライン中央値のs U Aを有していた患者の第2のコホートにおいて、80 mgのフェブキソスタットを用いて繰り返された。幾つかの実施形態では、40 mg未満、40 mg以上、80 mg未満、80 mg以上、または、任意の適切な量のフェブキソスタットが投与された。特定の実施形態では、40 mgと80 mgのフェブキソスタットのみの場合のそれぞれ67%と56%と比較して、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの組み合わせを受け取る患者の100%が、6 mg / d Lという臨床的に重要な目標値よりも下の血清尿酸（または「s U A」）値を達成した。幾つかの実施形態では、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの組み合わせを受け取る患者の約100%、約99%、約98%、約97%、約96%、約95%、約90%、約85%、約80%、約75%、約50%、約75%以上、約80%以上、約90%以上、約95%以上、または、約98%以上が、6 mg / d Lという臨床的に重要な目標値を下回る血清尿酸（または「s U A」）値を達成した。幾つかの実施形態では、式Ⅰの化合物の試験された最大の組み合わせ投与量において、患者の約100%、約99%、約98%、約97%、約96%、約95%、約90%、約85%、約80%、約75%、約50%、約75%以上、約80%以上、約90%以上、約95%以上、または、約98%以上が、4 mg / d L未満のs U A値にも達し、58%が3 mg / d L未満の値を達成した。

【 0 1 0 5 】

幾つかの実施形態において、フェブキソスタット単独の用量のどちらにおいても、これらのs U A値の低下を達成した患者はいなかった。特定の実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用は、それぞれ、40 mgおよび80 mgのフェブキソスタットのみの場合と比較して、さらに39パーセントおよび51パーセントの低下をもたらす、600 mgの式Ⅰの化合物を加えることで、相乗的であった。特定の具体的な実施形態において、コホート1および2における最大併用用量を受ける患者は、それぞれ一日のs U A値の中央値2.4 mg / d Lと2.0 mg / d Lを達成した。特定の実施形態において、これらのs U A低下値は、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用が、尿酸の大量の沈着物や、痛風結節を蓄積した患者において、特に有用であり得ることを示唆する。幾つかの実施形態において、患者におけるs U Aの大きな低下は、式ⅠのU R A T 1メカニズムの化合物に関連した尿酸の排出増加と相まって、これらの痛風結節の消散の改善へとつながり得る。

【 0 1 0 6 】

幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットとの間に、臨床的に関係のある薬物相互作用は、観察されなかった。幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用は、腎結石の危険を増加させない。幾つかの実施形態におい

10

20

30

40

50

て、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用は、24時間解離しない尿中尿酸値の分析に基づき、腎結石の危険を増加させない。幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用は、10 mg/dL、9 mg/dL、8 mg/dL、7 mg/dL、6 mg/dL、5.5 mg/dL、5 mg/dL、4.5 mg/dL、4 mg/dL、3.5 mg/dL、3 mg/dL、2.5 mg/dL、2 mg/dLまたは1.5 mg/dL未満の平均的な(SE)解離しない尿中尿酸値を与える。特定の実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用は、約1.6 mLの解離しない平均的な尿中尿酸値を与える。幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用は、痛風患者における尿のpHの上昇をもたらす。他の実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットで処置される時、痛風患者の尿のpHは変化しない。特定の実施形態において、24時間の尿のpHの平均(SE)は、約6.3、6.2、6.1、6.0、5.9、5.8、5.7、5.6、5.5または5.4である。特定の実施形態において、24時間の尿pHの平均(SE)は、5.5より大きく、5.6より大きく、5.7より大きく、5.8より大きく、または5.9より大きい。

【0107】

幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用は、フェブキソスタットのみの場合と比較して、フェブキソスタットの曝露の定常状態プラズマ(plasma)を増加させる。特定の実施形態において、フェブキソスタットの薬物動態は、式Ⅰの化合物との併用投与によって変更される。さらなる、または追加の実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの併用投与は、フェブキソスタットのみと比較して、フェブキソスタットの曝露を約50%、45%、38%、35%、33%、30%、28%、25%、23%、20%、15%、10%または5%増加させる。特定の具体的な実施形態において、式Ⅰの化合物とフェブキソスタットの同時投与は、フェブキソスタットのみと比較して、フェブキソスタットの曝露を約30%増加させる。幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物の薬物動態は、フェブキソスタットとの同時投与によって変更されない。他の実施形態において、式Ⅰの化合物の薬物動態は、フェブキソスタットとの同時投与によって変更される。

【0108】

幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物およびフェブキソスタットの併用は、優れた耐用性を示し、重篤な有害事象を何も生じず、有害事象による中断を生じなかった。幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容な塩と、フェブキソスタットとを被験体に同時投与する工程を含む、痛風を処置する方法が本明細書に提供され、ここで、前記方法は、結果として、被験体の1%未満、2%未満、4%未満、5%未満、6%未満、7%未満、8%未満、9%未満、10%未満、11%未満、12%未満、13%未満、または15%未満、または17%未満、または20%未満、または22%未満、または25%未満、または27%未満、または30%未満、または33%未満、または35%未満において、処置に関連する有害事象をもたらす。幾つかの実施形態において、有害事象は、限定されないが、消化不良、痛風発赤(gout flare)、頭痛、吐き気、めまい、下痢、リパーゼの増加、または血尿を含む。特定の具体的な実施形態において、有害事象は消化不良、痛風発赤、および頭痛である。

【0109】

疾患

疾患または障害に苦しむ個体において、前記疾患または障害を処置する方法であり、効果的な量のナトリウム2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートを、前記個体に投与する工程を含む方法が、本明細書に記載される。

【0110】

本発明は、疾患または障害の処置用の薬の製造における、本明細書に記載の化合物および化合物形態の使用にまで及ぶ。

【0111】

幾つかの実施形態において、疾患または障害は高尿酸血症である。特定の例において、高尿酸血症は、尿酸の正常な血中濃度よりも高いことを特徴とし、長周期にわたり持続する。特定の例において、血液尿酸値の上昇は、尿酸産生の増大（～10 - 20%）および/または、尿酸の腎排泄の減少（～80 - 90%）によるものであり得る。特定の例において、高尿酸血症の原因は、肥満/体重の増加、過度のアルコール摂取、食事由来の過度のプリン摂取（甲殻類、魚卵、スカラップ、エンドウ豆、レンズ豆、豆、および赤身の肉、（特に脳、腎臓、牛などの胃、肝臓といった臓物）などの食物）、低量のアスピリン、利尿剤、ニコチン酸、シクロスポリン、ピラジニアミド、エタンプトール、幾つかの高血圧薬物および幾つかの癌化学療剤、免疫抑制性および細胞毒性の薬剤を含む特定の投薬、特異的な疾患状態であり、とりわけ、高い細胞回転速度に関連する疾患状態（悪性腫瘍、白血病、リンパ腫または乾癬など）、さらに、高血圧、ヘモグロビン病、溶血性貧血、鎌状赤血球貧血、様々な腎障害、脊髄増殖性およびリンパ増殖性疾患、副甲状腺機能亢進症、腎疾患、インスリン耐性および糖尿病を含む特異的な疾患状態、並びに移植レシピエントにおいては、おそらく心臓病、遺伝性酵素欠陥、肝機能異常（例えば、ATP交替の増加、糸球体での尿酸濾過の減少）および鉛への暴露（鉛中毒または「鉛痛風」）を含む。

【0112】

特定の例において、高尿酸血症は無症候性であり得るが、以下の条件に関連する：痛風、痛風性関節炎、尿路中の尿酸結石（尿路結石症）、軟組織における尿酸の沈着（痛風結節）、腎臓における尿酸の沈着（尿酸腎症）、および慢性および急性の腎不全につながる可能性のある腎機能障害。

【0113】

さらなる、または追加の実施形態において、疾患または障害は痛風であり、痛風は、身体組織において尿酸結晶が沈着することで生じる疾病である。それは、しばしば尿酸を処理する身体的能力の遺伝性異常に関係するが、プリンの多い食事によっても悪化し得る。

不完全な尿酸処理は、関節の炎症（関節炎）の発生、関節周辺の尿酸沈着、結節性痛風、痛風結節の形成、腎機能の低下、および腎結石をもたらす、血中の高い尿酸値につながり得る。アメリカ合衆国のおよそ300万乃至500万人が、発作を伴う痛風の発病に苦しんでおり、女性よりも男性に6乃至9倍多く見られる（Sanders and Wortmann, "Harrison's Principles of Internal Medicine", 16th Edition; 2005; Food and Drug Administration (FDA) Advisory Committee Meeting, Terkeltaub presentation, June 2004; Terkeltaub, "Gout", N Engl J Med, 349, 1647-55, 2003を参照）。特定の例において、痛風は、関節炎の最も一般的な形態のひとつであり、すべての関節炎の症例のおよそ5%を占める。特定の例において、腎不全および尿路結石症は痛風を有する個体の10 - 18%に生じ、疾患に基づく罹患率および死亡率についての共通の原因である。

【0114】

痛風は高尿酸血症に関連する。特定の例において、痛風に苦しむ個体は、任意の血漿尿酸濃度に関して、痛風ではない個体よりも、尿酸の排出がおよそ40%少ない。特定の例において、尿酸値は、飽和点に到達するまで増加する。特定の例において、飽和点に到達する場合、尿酸結晶の沈澱が生じる。特定の例において、これらの硬化し、結晶化した沈着物（痛風結節）は、関節および皮膚において形成され、関節炎症（関節炎）を引き起こす。特定の例において、沈着は関節液（滑液中）および/または、関節内膜（滑膜液）に形成される。これらの沈着の一般的な領域は、第一趾、足、足首、および手である（あまり一般的でない領域は耳と目を含む）。特定の例において、罹患した関節周辺の皮膚は、罹患領域とともに赤くなり、光沢をもち、柔らかくなり、触れると痛みを生じる。特定の例において、痛風発作の頻度は増加する。特定の例において、未処置の急性痛風の発作は、永続的な関節傷害および身体障害につながる。特定の例において、尿酸の組織沈着は：急性の炎症性関節炎、慢性関節炎、腎実質における尿酸結晶の沈着、および尿路結石症に

つながる。特定の例において、痛風関節炎の発生率は、7乃至8.9 mg/dLの血漿尿酸値を有する個体において5倍増加し、>9 mg/dL (530 μmol/L)の値を有する個体において最大で50倍増加する。特定の例において、痛風を有する個体は、腎不全および末期の腎疾患（すなわち「痛風腎」）を発症する。特定の例において、痛風腎は、慢性の間質性腎症を特徴とし、これは、尿酸ナトリウムの骨髄沈着によって促進される。

【0115】

特定の例において、痛風は、急性で、単関節の、炎症性関節炎の痛みを伴う発作、関節における尿酸結晶の沈着、腎実質における尿酸結晶の沈着、尿路結石症（尿路における結石の形成）、および腎石症（腎結石の形成）を含む。特定の例において、続発性痛風は、癌、特に白血病の患者、および他の血液疾患（例えば赤血球増加症、骨髄様化症など）の者に生じる。

10

【0116】

特定の例において、痛風の発作は、非常に急速に発症し、最初の発作はしばしば夜間に生じる。特定の例において、症状は突然の重症の関節痛および関節領域における極度の圧痛、関節の腫脹、および関節周辺の光沢のある赤色または紫色の皮膚を含む。特定の例において、発作は、まれに5乃至10日間持続し、発現の間では無症状である。特定の例において、特に疾患が制御されていない場合、発作はより頻繁に生じ、より長く持続する。特定の例において、症状の発現は、罹患関節を損傷し、硬直、腫脹、動きの制限、および/または持続的な軽度から中程度の痛みをもたらす。

20

【0117】

鉛中毒または「鉛痛風」は、尿酸の腎排泄減少を引き起こす、尿細管の尿酸輸送の鉛阻害に起因する、鉛誘発性の高尿酸血症である。特定の例において、鉛腎症に苦しむ個体の50%以上は痛風に苦しんでいる。特定の例において、鉛痛風の急性発作は、足の親指よりも膝においてよく頻繁に生じる。特定の例において、腎疾患は原発性痛風よりも鉛痛風においてより頻繁に生じ、かつより症状が重い。特定の例において、処置は、鉛へのさらなる暴露から個体を除外すること、鉛を除去するためにキレート剤を使用すること、および急性痛風関節炎および高尿酸血症の制御からなる。特定の例において、鉛痛風は原発性痛風よりも頻度が低い発作を特徴とする。特定の例において、鉛に関連する痛風は、閉経前の女性に生じ、鉛に関連しない痛風はまれにしか生じない。

30

【0118】

特定の例において、レッシュ-ナイハン症候群（LNSまたはナイハン症候群）は、100,000に1人の出生児において影響を及ぼす。特定の例において、LNSは、酵素ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）の遺伝的欠損によって引き起こされる。特定の例において、LNSはX連鎖劣性疾患である。特定の例において、LNSは男の子の赤ん坊の出生時に見られる。特定の例において、疾患は、重症の痛風、乏しい筋肉制御、および中程度精神遅滞につながり、それらは生後1年以内に発現する。特定の例において、疾患は、また、生後2年以内に発症する自傷行為（例えば唇や指を噛む行為、頭を激しくぶつける行為）につながる。特定の例において、疾病は、また、関節における痛風様腫脹、および重度の腎傷害につながる。特定の例において、疾患は、神経学的症状につながり、ハンチントン病に見られるものに類似する、顔のしかめ面、不随意性の苦悶、および腕と脚の反復運動を含む。LNSをもつ個体の予後は乏しい。特定の例において、LNSをもつ未処置の個体の平均寿命は約5年未満である。特定の例において、LNSをもつ処置された個体の平均寿命は、約40歳以上である。

40

【0119】

特定の例において、高尿酸血症は、心血管疾患（CVD）および/または腎疾患をもつ個体において見られる。特定の例において、高尿酸血症は、高血圧前症、高血圧症、増加した近位のナトリウム再吸収、ミクロアルブミン尿、タンパク尿、腎疾患、肥満、高トリグリセリド血症、低い高比重リポタンパクコレステロール、高インスリン血症、高レプチン血症、低アディポネクチン血症、末梢・頸動脈および冠動脈疾患、アテローム性動脈硬

50

化、うっ血性心不全、卒中、腫瘍崩壊症候群、内皮機能障害、酸化ストレス、高レニン値、高エンドセリン値、および/または高C反応性タンパク値をもつ個体に見られる。特定の例において、高尿酸血症は、肥満（例えば中心性肥満）、高血圧、高脂血症、および/または空腹時血糖障害をもつ個体において見られる。特定の例において、高尿酸血症はメタボリックシンドロームの個体において見られる。特定の例において、痛風性関節炎は急性心筋梗塞の危険性の増加を示す。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物を個体へ投与することは、高血圧前症、高血圧症、近位のナトリウム再吸収の増加、ミクロアルブミン尿、タンパク尿、腎疾患、肥満、高トリグリセリド血症、低い高比重リポタンパクコレステロール、高インスリン血症、高レプチン血症、低アディポネクチン血症、末梢・頸動脈および冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化、うっ血性心不全、卒中、腫瘍崩壊症候群、内皮機能障害、酸化ストレス、高レニン値、高エンドセリン値、および/または高C反応性タンパク値を含むが、これらに限定されない、高尿酸血症につながりのある疾患または疾病に関連する、臨床的な事象の可能性を減少させるのに有用である。

10

【0120】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物または化合物形態は、利尿薬での処置を必要とする疾患または疾病に苦しむ個体に投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物または化合物形態は、利尿薬での処置を必要とする疾患または疾病に苦しむ個体に投与され、ここで利尿薬は、腎臓における尿酸の滞留を引き起こすものである。幾つかの実施形態において、疾患または疾病は、うっ血性心不全または本態性高血圧である。

20

【0121】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物または化合物形態を個体に投与することは、運動性の改善または生活の質（quality of life）の改善に有用である。

【0122】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物または化合物形態を個体に投与することは、癌治療の副作用の処置または減らすのに有用である。

【0123】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物または化合物形態を個体に投与することは、シスプラチンの腎臓毒性を減少させるのに有用である。

30

【0124】

特定の例において、痛風は尿酸の産生を低下させることにより処置される。特定の例において、痛風は尿酸の排出を増加させることにより処置される。特定の例において、痛風は、URAT 1、キサンチンオキシダーゼ、キサンチンデヒドロゲナーゼ、キサンチンオキシドリダクターゼ、プリンスクレオシドホスホリラーゼ（PNP）阻害剤、尿酸トランスポーター（URAT）阻害剤、グルコース輸送体（GLUT）阻害剤、GLUT-9阻害剤、溶質輸送体ファミリー2（促進性グルコース輸送体）、メンバー9（SLC2A9）阻害剤、有機アニオントランスポーター（OAT）阻害剤、OAT-4阻害剤、またはそれら併用により処置される。一般に、痛風の処置の目的は、i）急性発作の痛み、腫脹、および持続時間を軽減し、ii）将来の発作および関節の損傷を防ぐことである。特定の例において、痛風の発作は、処置の併用を使用してうまく処置される。特定の例において、痛風は関節炎の最も治療可能な形態のうちの1つである。

40

【0125】

i）痛風の発作の処置。特定の例において、痛風の急性の発作に関連する痛みおよび腫脹は、アセトアミノフェン、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）またはコルヒチンのような薬物で対処可能である。特定の例において、適切な投薬は12乃至24時間以内に痛風を抑制し、処置は数日後に止められる。特定の例において、投薬は、休息、水分摂取量の増加、氷嚢、罹患領域を持ち上げること、および/または保護と共に使用される。特定の例において、前述の処置は再発性の発作を予防せず、それらは、異常な尿酸代謝の基礎疾患に影響しない。

50

【 0 1 2 6 】

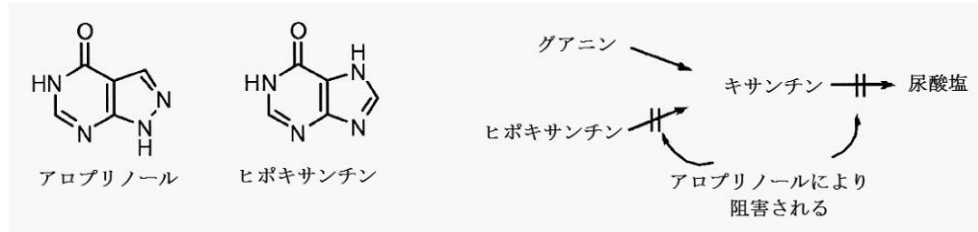
i i) 将来の発作の予防。特定の例において、飽和水準下に血清尿酸値を下げることは、さらなる痛風の発作を防ぐための目的である。幾つかの症例において、これは、尿酸産生を減少させるか（例えばアロプリノールで）、あるいは尿酸排泄促進剤（例えばプロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン）で尿酸排出を増加させることにより達成される。

【 0 1 2 7 】

特定の例において、アロプリノールは、尿酸の形成を抑制し、結果として血清と尿の両方の尿酸値を低下させ、2乃至3か月後に完全に効果的となる。

【 0 1 2 8 】

【 化 2 】



【 0 1 2 9 】

特定の例において、アロプリノールは、ヒポキサンチンの構造アナログ（位置7および位置8での炭素原子と窒素原子の転位においてのみ異なる）であり、これは、キサンチンオキシダーゼの作用、ヒポキサンチンのキサンチンへの変換、並びにキサンチンの尿酸への変換の原因である酵素を抑制する。特定の例において、それは代謝され、キサンチンオキシダーゼの阻害剤でもあるアロキサンチン（オキシプリノール）となり、このアロキサンチンは、対応するキサンチンアナログである。特定の例において、アロキサンチンは、キサンチンオキシダーゼの阻害においてより強力であるが、経口での生物学的利用能が低いため、薬学的にそれほど許容可能ではない。特定の例において、過敏症、骨髄抑制、肝炎および血管炎による致死的な反応が、アロプリノールとともに報告された。特定の例において、副作用の発生率は、合計で、薬物処置されたすべての個体の20%となり得る。尿酸代謝の疾患に対する処置は、アロプリノールの導入以来20年間、劇的には発展して

【 0 1 3 0 】

特定の例において、尿酸排泄促進剤（例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、およびベンズプロマロン）は尿酸の排出を増加させる。特定の例において、プロベネシドは、尿細管による尿酸分泌物の増加を引き起こし、慢性的に使用された時、尿酸の体内蓄積を移動させる。特定の例において、プロベネシドで処置された個体の25乃至50%は、血清尿酸値<6mg/dLの低下を達成することができない。特定の例において、プロベネシドに対する不感受性は、薬物不耐性、併用するサルチル酸塩摂取、および腎障害により生じる。特定の例において、3分の1の個体は、プロベネシドに対して不耐性を示す。特定の例において、尿酸排泄促進剤の投与は、また、結果として尿石、胃腸管閉塞、黄疸および貧血を生じる。

【 0 1 3 1 】

成功した処置は、急性の痛風発赤に関連する痛み、および罹患関節への長期的な損傷の両方を軽減させることを目的とする（Emerson, "The Management of Gout", N Engl J Med., 334(7), 445-451, 1996）。治療上の目的は、迅速で安全な鎮痛を与え、さらなる発作を防ぎ、痛風結節の形成および後続する関節炎を防ぎ、他の病状を悪化させないようにすることを含む。処置の開始は、腎機能、食事、および薬など高尿酸血症の根本的な原因に依存する。痛風が治療可能な状態である間、急性および慢性の痛風を管理するために使用可能な処置は限定されており、多くの有害事象は現在の療法と関連がある。痛風の薬物療法は、急性の痛風発

作中の関節の炎症における、痛みの管理、予防、または軽減、および血清尿酸値の低下を維持するための慢性的な長期療法を含む。

【0132】

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は、急性痛風に効果的な抗炎症薬であるが、しばしば胃腸 (GI) 系の刺激、胃と腸の潰瘍と関係し、および時々腸の出血と関係する (Schlesinger, "Management of Acute and Chronic Gouty Arthritis Present State-of-the-Art"; Medications; 64 (21, 2399-2416, 2004; Pascual and Sivera, "Therapeutic advances in gout"; Curr Opin Rheumatol., Mar; 19 (2), 122-7, 2007)。急性痛風用のコルヒチンは、最も一般的には錠剤として経口投与され (痛みに著しい改善がみられるか、患者が、重症の下痢、吐き気、嘔吐などのGI副作用を発症するまで、1乃至2時間ごとに投与される)、または静脈内投与される。短期の治療の場合、コルチコステロイドは、経口で投与されるか、炎症を起こした関節に直接注射される。

10

【0133】

薬物療法は、再吸収の阻害により、尿酸の腎排泄を増加させるか、キサンチンオキシダーゼの遮断により尿酸の再吸収または産生を少なくする、血中尿酸濃度を低下させるために利用可能である。これらの薬物は発作を強め得るため、急性の痛風性関節炎による炎症が治まるまでは、これらの薬はの使用は一般に開始されない。発作前に既に使用されている場合、それらは継続され、発作の消散後に、調整だけされる。高い血中尿酸濃度を有する多くの被験体は、痛風発作または腎結石を発症しないこともあるため、尿酸低下薬での長期治療についての決定は個別になされる。

20

【0134】

キット

本明細書に記載の化合物、化合物形態、組成物および方法は、本明細書に記載されるような、疾患および障害の処置のためのキットを供給する。これらのキットは、本明細書に記載の化合物、化合物形態、または組成物を容器内に含み、本明細書に記載の様々な方法およびアプローチに従ったキットの使用について説明する取り扱い説明書を随意に含む。また、そのようなキットは、科学文献の引用、添付文書資料、臨床試験結果、および/またはこれらの要約などの情報を含み得、それらは、組成物の活性および/または利点を示すか立証し、および/または投薬、投与、副作用、薬物相互作用または医療従事者にとって有用な他の情報を記述する。そのような情報は、様々な研究結果に基づき得、例えばインビボのモデルに関する実験動物を使用する研究、およびヒトの臨床試験に基づいた研究の結果に基づき得る。本明細書に記載のキットは、市販および/または医師、看護師、薬剤師、処方関係者などの医療従事者向けに販促され得る。また、幾つかの実施形態において、キットは消費者に直接売られ得る。

30

【0135】

本明細書に記載の化合物、化合物形態および医薬組成物は、診断のために、および研究試薬として利用され得る。例えば、化合物、化合物形態および医薬組成物は、細胞および組織内に発現する遺伝子の発現パターンを解明するための差分解析および/または併用解析において、単独または他の化合物と併用して、ツールとして使用可能である。1つの制限しない例として、1つ以上の化合物で処置された細胞または組織内の発現パターンは、化合物で処置されていない対照細胞または対照組織と比較され、作成されたパターンは、例えば、疾患関連性、シグナル伝達経路、細胞局在性、発現レベル、検査される遺伝子の大きさ、構造、または機能に関連する際の、遺伝子発現の差分値を解析する。これらの解析は、刺激細胞または非刺激細胞について、発現パターンに影響を及ぼす他の化合物の存在下または不在下で行われ得る。ヒトの処置に有用であることに加え、本明細書に記載の化合物、化合物形態、および医薬組成物は、また、哺乳類、げっ歯類を含むコンパニオン・アニマル (例えば犬、猫)、エキゾチックアニマル、および家畜 (例えば馬) の獣

40

50

医学的処置にも有用である。以下に提供される例および調製は、本発明の化合物、およびそのような化合物を調製する方法をさらに説明し例証する。本発明の範囲は、以下の例および調製の範囲によって、いかなる方法にも限定されるものではないことを理解されたい。

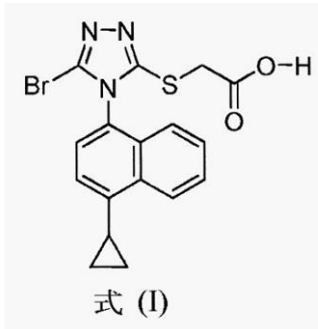
【 0 1 3 6 】

レシヌラド (L e s i n u r a d)

レシヌラドは、2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) 酢酸 (式 I) の一般名であり、その化学構造は以下の通りである：

【 0 1 3 7 】

【 化 3 】



【 0 1 3 8 】

幾つかの例において、用語レシヌラドは、また、レシヌラドのナトリウム塩も含み、すなわち、ナトリウム 2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) アセテートである。本明細書に記載の例において、投与された化合物は、レシヌラドまたはそのナトリウム塩の、非晶形または多形体の形態であり得る。ナトリウムが使用される例において、本明細書に引用される量は、実は、試験中で使用されたレシヌラドのナトリウム塩の実際の量よりも低いかもしれないが、効果的な量の遊離酸化合物を提供すると算出された。

【 0 1 3 9 】

実施例

< 実施例 1 : 第 I I 相臨床試験 - 痛風用量反応試験 >

目的：処置群による投与後 2 8 日目に、血清尿酸 (s U A) 値が < 6 . 0 m g / d L である被験体の割合を比較する。

【 0 1 4 0 】

正式表題：痛風患者における高尿酸血症の処置に関する、無作為化、二重盲検、複数機関、プラセボ対照、レシヌラド対プラセボの安全性および有効性試験

【 0 1 4 1 】

実験剤形：適切な薬学的に許容可能な賦形剤を有するレシヌラドの 2 0 0 m g のカプセル

【 0 1 4 2 】

疾病：高尿酸血症

【 0 1 4 3 】

介入：レシヌラドまたはプラセボ

【 0 1 4 4 】

試験タイプ：介入

【 0 1 4 5 】

試験：割り当て：無作為

【 0 1 4 6 】

デザイン：

・ 対照：プラセボ対照

- ・エンドポイント分類：安全性／有効性試験
- ・介入モデル：並行割付
- ・マスクキング：二重盲検（被験体、介護者、治験責任医師、結果査定人）
- ・主要目的：処置

【 0 1 4 7 】

主要な結果評価項目：処置群による投与後 2 8 日目に、血清尿酸（s U A）値が < 6 . 0 m g / d L である被験者の割合を比較する。

【 0 1 4 8 】

副次的な結果評価項目：

- ・毎週の試験訪問時に、s U A 値が < 6 . 0 m g / d L である被験体の割合を評価する。 10
- ・毎週の試験訪問時に、s U A 値のベースラインからの絶対的な低下およびパーセント低下を評価する。
- ・2 4 時間の尿中尿酸値（排出）をベースラインから 2 8 日目まで評価する。
- ・痛風発赤の発生率を評価する。
- ・痛風をもつ被験体におけるレシヌラドの安全性および耐用性を評価する。

【 0 1 4 9 】

【表 3】

表 1. 臨床試験デザイン

アーム	介入
1	レシヌラド 200mgを1日1回、28日間
2	レシヌラド 200mgを1日1回、7日間、その後 400mgを1日1回、21日間
3	レシヌラド 200mgを1日1回、7日間、その後 400mgを1日1回、7日間、その後 600mgを1日1回、14日間
4	対応するプラセボを1日1回、 28日間

20

30

【 0 1 5 0 】

適格

- ・試験に適格な年齢：1 8 乃至 7 5 歳
- ・試験に適格な性別：男女両方
- ・健常な志願者の受入：不可

【 0 1 5 1 】

選択基準

- ・男性または閉経後か外科的に無菌の女性。 40
- ・高尿酸血症（すなわち s U A > 8 m g / d L をスクリーニングする）。
- ・原発性痛風の急性関節炎の分類についての American Rheumatism Association（A R A）基準による、痛風の診断基準を満たしていること（付録 B を参照）。
- ・インフォームドコンセントを与え、訪問／治験計画スケジュールを厳守する意志があり、かつそれらが可能であること（インフォームドコンセントは、最初の試験処置が実施される前に与えられなければならない）。

【 0 1 5 2 】

< 除外基準 >

- ・尿中尿酸の過剰産生者として分類されていること（C u r > 6 . 0 m l / 分 / 1 . 7 3 50

m² 24時間の尿)

・1週間に14杯を超えるアルコールを消費すること(例えば、1杯が、5オンス[150ml]mlのワイン、12杯[360ml]のビール、または1.5オンス[45ml]のハードリカー)。

・薬物乱用歴またはその疑い。

・腎結石歴またはその疑いの文書化された記録。

・関節リウマチまたは他の自己免疫疾患の病歴。

・HIV感染の確認(HIV1およびHIV2への陽性血清)またはその疑い。

・HCV抗体(Abs)、および/またはB型肝炎表面抗原(HBsAg)に対する陽性血清。

10

・処置された非黒色腫性皮膚癌または子宮頸部形成異常を除く、悪性腫瘍の病歴。

・徐脈(洞調律<45bpm)などの、異常で、臨床的に関連のあるECGの変化を含む、完全左脚ブロック(LBBB)、第2または第3度心ブロック、120ms<QRS時間での心室内伝導遅延、洞不整脈を除く徴候性または非徴候性の不整脈、心室早期興奮の証拠、頻繁な動悸または失神の発症、心不全、低カリウム血症、QT延長症候群の家族歴、および/または健常人でない場合、1乃至30歳間に突然死した家族歴を含む、心臓の異常歴。

・それらを、病的Q波(Q波>40msまたは深さ>0.4-0.5mVと定義された)を含むQT延長にかかりやすくするような任意の状態。

・ベースライン(0日目)以前に、QT/QTc間隔を14日間以内に延長させる併用薬の任意の使用。

20

・スクリーニング時またはベースライン(0日目)の投薬前に、フリデリシア(Fridericia)(QTcF)>450msに従って、心拍を修正されたQT間隔。

・制御されていない高血圧(150/95以上)。

・腎機能不全[血清クレアチニン>1.5mg/dLまたはクレアチニン・クリアランス<60mL/分(Cockcroft-Gault計算式による)]。

・ヘモグロビン<10g/dL(男性)または<9g/dL(女性)。

・アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)>2.5x正常上限(ULN)。

・グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)>3xULN。

30

・処置を必要とする活動性の消化性潰瘍疾患。

・キサンチン尿、活性肝疾患または肝機能障害の病歴。

・試験薬以外に、任意の他の尿酸低下薬での治療法を必要とする。

・サリチレート;利尿薬;アザチオプリン;メルカプトプリン;テオフィリン;静脈内コルヒチン;シクロスポリン;シクロホスファミド;ピラジニアミド;スルファメトキサゾール;または、トリメトプリムの長期の使用を必要とする。

・酵素誘導物質として知られている薬を服用すること。

・試験薬での最初の処置前に、一週間未満で解決されるスクリーニング時の痛風発赤(慢性の滑膜炎/関節炎を除外する)。

・妊婦または授乳期の女性。

40

・試験薬投与前の4週間以内に治験薬を受けた者。

・コルヒチンまたはそれらの製剤中の任意の成分に対する過敏症またはアレルギーを有することが知られていること。

・肥満度指数(BMI)>40kg/m²。

・1000mg/日を超えるビタミンCの摂取。

・治験責任者および/または医療モニターの立場から考えて、被験者への過度の危険を生じるか、またはプロトコル要件に従うため、または試験を完了するための被験体の能力に干渉し得る、任意の他の内科的病状または精神状態。

【0153】

結果:痛風発赤の発生率が以下の表2に示され、患者が200mgを1日1回受けてい

50

た場合、大多数の発赤が1週目に生じたことを表している（投薬時、合計10のうち6つの発赤）。用量増加時、さらなる発赤はほとんど生じず、さらなるsUAの低下を示した。sUAがより著しく低下したときに予想されるものとは逆に、発赤の持続時間は、より高用量ではより短くなる。

【0154】

【表4】

表2. 痛風発赤の発生率

無作為化された 投与群	N	発赤を有する %患者	発赤の 平均 持続期間	発赤時に 投与による発赤を 有する患者の%	発赤の 平均持続期間
600 mg	32	13%	1.5 日	9% (3/32)	1.7 日
400 mg	33	12%	3.8 日	2% (1/65)	2 日
200 mg	31	6%	4 日	6% (6/96)	4 日
プラセボ	27	4%	1 日	4%	1 日

10

【0155】

<実施例2：2-（5-プロモ-4-（4-シクロプロピルナフタレン-1-イル）-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ）アセテートナトリウム塩と他の痛風治療との比較>

20

インフラマソームの活性化は、他の標的の活性化を進めるとともにIL-1自身の産生を増加させる、あらかじめ形成されたIL-1の放出をもたす。図1に例証されるように、2-（5-プロモ-4-（4-シクロプロピルナフタレン-1-イル）-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ）アセテートナトリウム塩（化合物1またはcmpd1）は、刺激の1時間以内に、IL-1の放出を非常に速やかに阻む。図2（6時間の時点）に例証されるように、この活性は、TNF- α の産生のみを阻害するリロナセプトと比較され得る（TNF- α の産生はIL-1 β 作用の下流であることから予想される通り）。

【0156】

30

<実施例3：結晶誘導性関節症のラットの空気嚢型モデルにおける2-（5-プロモ-4-（4-シクロプロピルナフタレン-1-イル）-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ）アセテートナトリウム塩の抗炎症活性の評価>

手順：

1. MSU結晶の調製。

a. 1.68gの尿酸を500mlの0.01 NaOHに溶解させ、70℃に加熱した。pHを8-9の間で維持するように、NaOHを加えた。溶液をろ過し、24時間継続的にゆっくり攪拌しながら、培養させた。

b. 結晶を洗浄し、乾燥させ、高圧蒸気殺菌法により滅菌した。

c. 結晶を、0.67mg/ml、2.67mg/ml、および10mg/mlの無菌の食塩水内で使用直前に懸濁した。

40

2. スプレーグ・ドリー系ラット110匹（オス、160-180g）を得た。隔離した後、臨床的苦痛の徴候が3日間の隔離中に表れなかった場合、ラットに試験を行った。ラットは、保証された（certified）試験食で維持させ、および水は自由に摂取させた。

3. 個体識別のために、ラットの耳に切り込みを入れた。

4. ラットの体重を記録した。

5. ラットを、平均体重に基づいて、1群当たり10匹のラットからなる11つの群に、無作為に分けた。

6. ラットを、麻酔にかけ、サンプルのために後眼窩洞からの出血を微量採血管（mic

50

rotainer tubes) に採取した。

a. 血液を処理して血清を得た；

b. 血清を、ラベルを貼った Eppendorf 社製の管 (T = 0) に移し、- 80 で保管した。

c. 100 μ l (または 200 の μ l 血液) の最小血清量を各ラットから採取した。

7. 0 日目：ラットを麻酔にかける。

a. 頸部の首筋を剃毛し、70% のイソプロパノールで洗浄し、その後ポビドンで洗浄した。

b. 23 ゲージの針を、エアフィルターが取り付けられた 30 ml のシリンジに取り付けた。

c. 30 ml の無菌の空気を皮下注射し、ラットを日常的な管理に戻す。

8. 3 日目：工程 7 a) から 7 c) を繰り返す。

9. 4 日目および 5 日目：

a. 表 3 に示されるように、試験化合物群のラットに、皮下注射または経口投与で 1 日 1 回投与した。

b. 4 日目の投与の 24 時間後 (5 日目) に、血液サンプルを、各ラットから 5 日目の投与直前に採取し、処理して血清を得、- 80 で保存した。最小限の血清 0.100 ml を各出血から採取した。

10. 6 日目：時間 = 0 時間：ラットはコルヒチンの皮下注射を受けるか、またはビヒクル、試験化合物 1 (2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) アセテートナトリウム塩) または試験化合物 アロプリノールの経口投薬を受けた。

試験化合物 1 の製剤：2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) アセテートナトリウム塩を、蒸留水 (d H₂ O) に溶解させ、20 mg / ml の投与溶液 (群 10) を調製した。20 mg / ml の貯蔵液 (store) を、d H₂ O 内で希釈し、6 mg / ml の溶液 (群 9) および 2 mg / ml の溶液 (群 8) を調製した。

アロプリノール製剤：アロプリノールを蒸留水 (d H₂ O) に溶解させ、2 mg / ml の投与溶液 (群 11) を調製した。

SC 注射の直後、各動物にエバンスブルー色素 (2.5 % w / v o l ; 2.0 ml / kg) を静脈内注射した。エバンスブルーはアルブミンに結合し、血漿の血管外遊出のマーカーとして働く。

11. 処置。

【0157】

10

20

30

【表 5】

表 3. 群の処置

群	ラット数	処置	投与量 (mg/kg)	ROA	タイミング	MSU (mg)
1	10	ビヒクル	N/A	PO	- 30 分	なし
2	10	ビヒクル	N/A	PO	- 30 分	10
3	10	ビヒクル	N/A	PO	- 30 分	40
4	10	ビヒクル	N/A	PO	- 30 分	150
5	10	コルヒチン	0.01	SC	- 30 分	150
6	10	コルヒチン	0.1	SC	- 30 分	150
7	10	コルヒチン	1	SC	- 30 分	150
8	10	化合物 I	10	PO	- 30 分	150
9	10	化合物 I	30	PO	- 30 分	150
10	10	化合物 I	100	PO	- 30 分	150
11	10	アロプリノール	10	PO	- 30 分	150

【 0 1 5 8 】

1 2 . 処置の 3 0 分後に、ラットを麻酔にかけ、空気嚢に 1 5 m l の M S U 懸濁液を注射した。

1 3 . M S U 注射の 4 時間後に、ラットを麻酔にかけ、サンプルのために後眼窩洞から出血させ微量採血管に採取した。

a . 血液を処理して血清を得た

b . 血清を、ラベルを貼った E p p e n d o r f 社製の管 (T = 0) に移し、 - 8 0 で保存した。

c . 最小血清量の 1 0 0 μ l (または 2 0 0 の μ l 血液) を各ラットから採取した。

d . 1 0 U / m l のヘパリンを含有している無菌の P B S を、麻酔をかけられたラットの空気嚢に注射した。

1) 嚢を優しくマッサージし、滲出 { しんしゅつ } 液を空気嚢からすみやかに除去した。各動物について滲出液の量を測定し、記録した。

a . 滲出細胞を室温で 5 分間の 2 , 0 0 0 r p m の遠心分離によって集めた。上清を 2 等分し、 - 8 0 で保存した。

b . 好中球数について、細胞を 0 . 5 m l のヘパリン化食塩水内で、再懸濁した。

c . 血漿の血管外遊出を、各滲出サンプルについて、6 2 0 n m での吸光度によって測定した。

1 4 . 各動物から滲出液を T N F - および I L - 1 について分析した。

1 5 . データ処理 :

a . 平均細胞数および標準偏差を各群について測定した。

b . 平均吸光度の測定および標準偏差を各群について測定した。

c . T N F - と I L - 1 についての群平均および標準偏差を、各群について測定した。

d . 平均細胞数、平均吸光度測定値、および平均サイトカイン測定値についての処理の統計的有意性を、処置群および陽性対照群と、ビヒクル群との平均の比較により判定する。

10

20

30

40

50

結論：

図 4 および図 5 に示されるように、尿酸－ナトリウムの結晶性炎症反応は化合物 1 によって阻害された。図 4 は 1 m g / k g のコルヒチンとの比較を示し、図 5 は 0 . 1 m g / k g のコルヒチンとの比較を示す。

【 0 1 5 9 】

実施例 4：

A：患者は 3 0 0 m g のアロプリノールを 1 週間 1 日 1 回受け、その後式 I の化合物を受けた。式 I の化合物 (2 0 0 m g) は、アロプリノールの場合に観察された低下を超えて、血清尿酸値を 9 % 低下させた。4 0 0 m g の式 I の化合物の滴定は、血清尿酸値をさらに 6 % 低下させた。式 I の化合物 (4 0 0 m g) とアロプリノールの併用は、1 0 0 % の反応 (すなわち、s U A < 6 m g / d L) および 5 m g / d L 未満の 8 0 % の s U A 低下もたらした。これらの反応を図 6 に示す。

【 0 1 6 0 】

B：患者は、アロプリノールのみを 1 週間受けた。

2 週目に、パネル 1 は、式 I の化合物 (4 0 0 m g) を受け、パネル 2 は、アロプリノール 3 0 0 m g と併用して式 I の化合物 (6 0 0 m g) を受けた。併用療法の反応を図 7 に例証し、下記の表に記載する：

【 0 1 6 1 】

【表 6】

sUA	アロプリノールのみ	式I 400mg +アロプリノール	式I 600mg +アロプリノール
平均%低下	32	45	58
反応：<6 mg/dLを達成した患者%	63	100	100
<5 mg/dLを達成した患者%	9	67	100
<4 mg/dLを達成した患者%	0	0	60

【 0 1 6 2 】

実施例 5：

健常な候補者における複数回投与プラセボ対照試験は、フェブキソスタットとの併用における、s U A 低下効果、P K 薬物相互作用可能性、安全性および耐用性を評価するためにデザインされた。パネル 1 は式 I (2 0 0 m g)、パネル 2 は式 I (4 0 0 m g) を、単独の場合およびフェブキソスタット 4 0 m g との併用での場合の両方で受けた。式 I の化合物とフェブキソスタットの併用は、ベースラインと比べて、s U A 値を平均でおよそ 7 0 % 低下させ、1 日に 8 0 % 以上低下すると、平均 s U A 値 1 . 2 m g / d L を達成した。その結果を図 8 に例証する。

【 0 1 6 3 】

< 実施例 6：2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) アセテートとフェブキソスタットの併用 >

この 2 1 例の患者の、非盲検臨床薬理試験は、尿酸低下療法を受けていない、8 m g / d L を超える s U A をもつ痛風患者の 2 つのコホートを含んだ。すべての患者は、ベースラインより 1 週間前にコルヒチンを受け始め、発赤の予防のために 5 週間継続して受けた。本試験の患者の第 1 コホートは、9 . 2 m g / d L のベースライン s U A の中央値を有する痛風患者 1 2 例で構成され、患者に、1 週目に 4 0 m g のフェブキソスタットを受け、2 週目に 4 0 0 m g の 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) アセテートと併用して 4 0 m g のフェブキソスタットを受け、次に 3 週目に 6 0 0 m g の 2 - (5 - プロモ - 4 - 4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) アセ

テートと併用して40mgのフェブキソスタットを受けた。この順序を、10.4mg/dLのベースラインsUAの中央値を有する患者9例で構成される第2のコホートにおいて、80mgのフェブキソスタットで繰り返した。以下の表に示されるように、40mgのフェブキソスタットのみでは67パーセントの患者、80mgのフェブキソスタットのみでは56パーセントの患者であったのに対して、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとフェブキソスタットの併用を受けた100%の患者が、6mg/dLという臨床的に重要な目標よりも下の血清尿酸(または「sUA」)値を達成した。試験された最大併用量(600mgの2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートと80mgのフェブキソスタット)で、100パーセントの患者が4mg/dL未満のsUA値も達成し、さらに58パーセントが3mg/dL未満を達成した。フェブキソスタット単独のどちらの用量でも、これらのsUA値の低下を達成した患者はいなかった。2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとフェブキソスタットの併用は相乗的であり、600mgの2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートを加えると、フェブキソスタット40mgのみと80mgのみの場合と比較して、追加の39%および51%の低下をもたらした。コホート1とコホート2における最大併用量では、患者は、1日のsUA値の中央値2.4mg/dLおよび2.0mg/dLをそれぞれ達成した。これらのsUA低下値は、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとフェブキソスタットの併用が、尿酸の大量の沈着物、または痛風結節を蓄積した患者において、特に有用であり得ることを示唆する。これらの患者において、sUAの大幅な低下は、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートURAT1メカニズムに関連する尿酸排出の増加と相まって、これらの痛風結節の消散の改善につながり得る。2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとフェブキソスタットとの間に、臨床的に関係のある薬物相互作用はみられなかった。2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとフェブキソスタットの併用は、良好な耐用性を示し、重篤な有害事象を何も生じず、または有害事象による中断を生じなかった。2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテート単独またはフェブキソスタットとの併用において、血清クレアチニンのグレード2以上の増加は生じなかったが、コルヒチン単独においては、グレード2の血清クレアチニン増加が生じた。40mgのフェブキソスタット単独の際は、肝臓酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)のグレード3の増加が生じ、これは、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとの併用処置間に正常化された。

【0164】

10

20

30

40

【表 7】

コホート 1 : 40mgのフェブキソスタットの単独療法 および、フェブキソスタット(40mg)と 400mgまたは600mgの2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H- 1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテートの併用について 痛風患者における反応率およびベースラインからのパーセント変化の中央値 (中央ベースライン=9.2mg/dL)			
	フェブキソスタット (40mg) のみ	フェブキソスタット(40mg)と 2-(5-プロモ-4-(4- シクロプロピルナフタレン-1- イル)-4H-1,2,4-トリアゾル- 3-イルチオ)アセテート(400mg)	フェブキソスタット(40mg)と 2-(5-プロモ-4-(4- シクロプロピルナフタレン-1- イル)-4H-1,2,4-トリアゾル- 3-イルチオ)アセテート(600mg)
反応率 (< 6 mg/dL)	67%	100%	100%
< 4 mg/dL を達成した 患者 パーセント	0%	50% (P <0.05)	64% (P <0.01)
底値での sUA変化 パーセント	-35%	-56% (P <0.001)	-61% (P <0.001)
1日の sUA変化 パーセント	-44%	-68% (P <0.001)	-71% (P <0.001)

【 0 1 6 5 】

【表 8】

コホート 2 : 80mg のフェブキソスタットの単独療法および、フェブキソスタット (80mg) と 400mg または 600mg の 2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H- 1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテートの併用について、 痛風患者における反応率およびベースラインからのパーセント変化の中央値 (中央ベースライン=10.4mg/dL)			
	フェブキソ スタット 80mg のみ	フェブキソスタット (80mg) と 2-(5-プロモ-4-(4- シクロプロピルナフタレン-1- イル)-4H-1,2,4-トリアゾル- 3-イルチオ)アセテート(400mg)	フェブキソスタット (80mg) と 2-(5-プロモ-4-(4- シクロプロピルナフタレン-1- イル)-4H-1,2,4-トリアゾル- 3-イルチオ)アセテート(600mg)
反応率 (< 6 mg/dL)	56%	100% (P < 0.05)	100% (P < 0.05)
< 4 mg/dL を達成した 患者パーセント	0%	89% (P < 0.001)	100% (P < 0.001)
底値での sUA 変化パーセント	-47%	-65% (P < 0.001)	-73% (P < 0.001)
1日の sUA 変化 パーセント	-52%	-78% (P < 0.001)	-81% (P < 0.001)

【 0 1 6 6 】

< 実施例 7 : 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4
H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) アセテートとアロプリノールの併用 >

この 20 例の患者の、非盲検臨床薬理試験は、尿酸低下療法を受けておらず、8 mg /
dL を超える sUA をもち、ベースラインよりも 1 週間早くコルヒチンの投与を開始し、
5 週間継続した患者の 2 つのコホートを含んだ。9 . 8 mg / dL のベースライン sUA
の中央値を有する患者 10 例の第 1 のコホートは、1 週目に 300 mg のアロプリノール
のみを受け、2 週目に 300 mg のアロプリノールに加え 400 mg の 2 - (5 - プロモ
- 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3
- イルチオ) アセテートを受け、3 週目に 400 mg の 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シ
クロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) ア
セテートのみを受けた。第 2 のコホートにおいて、9 . 1 mg / dL のベースライン sUA
の中央値を有する患者 10 例は、300 mg のアロプリノールおよび 600 mg の 2 -
(5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 -
トリアゾル 3 - イルチオ) アセテートの投与と同期間、同じ投与計画に従った。以下の表
に示されるように、2 - (5 - プロモ - 4 - (4 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル)
- 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ) アセテートとアロプリノールの併用を
受けている 100 パーセントの患者は、6 mg / dL の目標よりも下の sUA 低下を達成
した。300 mg のアロプリノールのみでは、20 パーセントの患者のみしか、6 mg /
dL 未満の目標 sUA 値を達成しなかった。600 mg の 2 - (5 - プロモ - 4 - (4 -
シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル 3 - イルチオ)
アセテートのみでは、67 パーセントの患者が、6 mg / dL 未満の sUA 値を達成し、
アロプリノールのみよりも著しくよかった (p < 0 . 05) 。また、試験された最大併用

用量では、90パーセントの患者が、5mg/dL未満のsUA値を達し、50パーセントが4mg/dL未満を達成した。試験された最大併用量で、3mg/dL未満の1日のsUA中間値が達成された。本試験において、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとアロプリノールとの間に、臨床的に関係のある薬物相互作用はみられなかったが、アロプリノールの活性代謝物であるオキシプリノールの血清レベル(アロプリノールの活性代謝物)は、およそ25-35パーセント低下した。このわずかな低下にも関わらず、600mgの2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとアロプリノールの併用は、完全な付加反応を実証した。2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートとアロプリノールの併用は、良好な耐用性を示した。2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートまたは併用に恐らく関連すると思われる重篤な有害事象や中断はなかった。本試験において、血清クレアチニンまたはALTの臨床的に関係のある増加はなかった。2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートおよびコルヒチンを受けた患者2例は、クレアチンキナーゼ(CK)のグレード4の増加を生じ;これらのうちの1つは、無症候性であるが、治験責任者により横紋筋融解症であるとみなされた。どちらの症例もおそらくコルヒチンに関係があるとみなされ、2-(5-プロモ-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾル3-イルチオ)アセテートには関係ないとみなされた。CKの増加および横紋筋融解症は、コルヒチンの副作用として既知である。これらの患者のうちの1例は、スタチンを受けており、特にコルヒチンと併用した場合に、CKの増加を引き起こすことも知られている。

【0167】

10

20

【表 9】

コホート 1 : 300mgのアロプリノールの単独療法、アロプリノール(300mg)と 400mgの 2-(5-ブromo-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H- 1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテートの併用、および400mgの 2-(5-ブromo-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H- 1,2,4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテートの単独療法について、痛風患者における 反応率およびベースラインからのパーセント変化の中央値(中央ベースライン= 9.8mg/dL)			
	アロプリノール (300mg)のみ	アロプリノール (300mg)と 2-(5-ブromo-4-(4- シクロプロピルナフタレン-1- イル)-4H-1,2,4-トリアゾル- 3-イルチオ)アセテート(400mg)	2-(5-ブromo-4-(4- シクロプロピルナフタレン-1- イル)-4H-1,2,4-トリアゾル- 3-イルチオ)アセテート(400mg) のみ
反応率 ($< 6 \text{ mg/dL}$)	10%	100% ($P < 0.001$)	20%
$< 5 \text{ mg/dL}$ を達成した 患者パーセント	5%	50% ($P < 0.01$)	0%
底値での sUA 変化パーセント	-31%	-45% ($P < 0.001$)	-28%
1日の sUA変化 パーセント	-38%	-62% ($P < 0.001$)	-44% ($P < 0.05$)

【 0 1 6 8 】

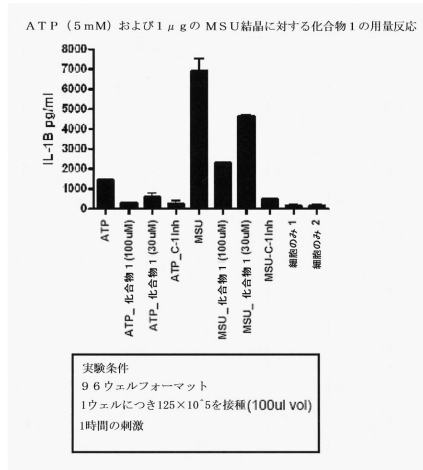
【表 10】

コホート 2： 300mgのアロプリノールの単独療法、アロプリノール (300mg) と 600mgの 2-(5-ブromo-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H- 1, 2, 4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテートの併用、 および 600mgの 2-(5-ブromo-4-(4-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-4H- 1, 2, 4-トリアゾル-3-イルチオ)アセテートの単独療法について、痛風患者における 反応率およびベースラインからの パーセント変化の中央値(中央ベースライン=9.1mg/dL)			
	アロプリノール (300mg)のみ	アロプリノール (300mg)と 2-(5-ブromo-4-(4- シクロプロピルナフタレン- 1-イル)-4H-1, 2, 4- トリアゾル-3-イルチオ) アセテート(600mg)	2-(5-ブromo-4-(4- シクロプロピルナフタレン-1- イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾル- 3-イルチオ)アセテート (600mg)のみ
反応率 ($< 6 \text{ mg/dL}$)	30%	100% ($P < 0.001$)	67% ($P < 0.05$)
$< 5 \text{ mg/dL}$ を達成した 患者パーセント	5%	90% ($P < 0.001$)	33%
底値での sUA 変化パーセント	-27%	-55% ($P < 0.001$)	-39% ($P < 0.01$)
1日の sUA変化 パーセント	-35%	-70% ($P < 0.001$)	-54% ($P < 0.001$)

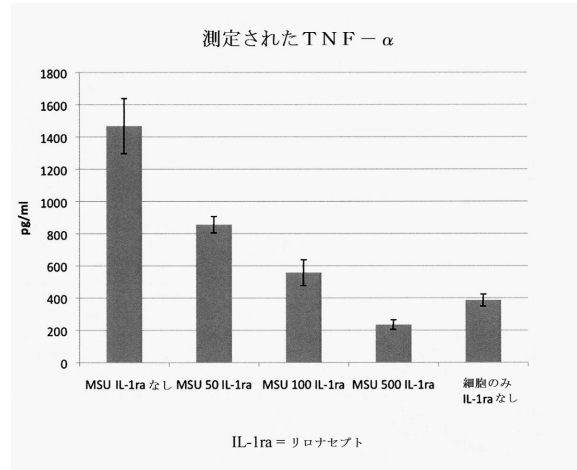
10

20

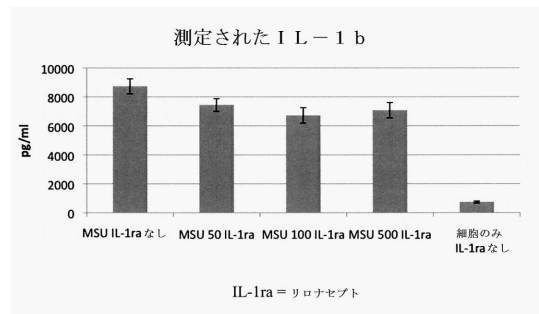
【図 1】



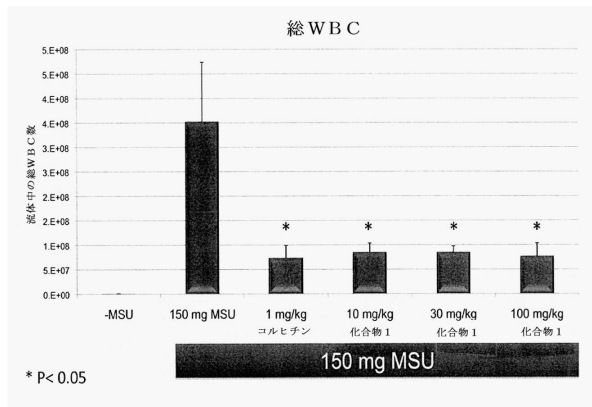
【図 2】



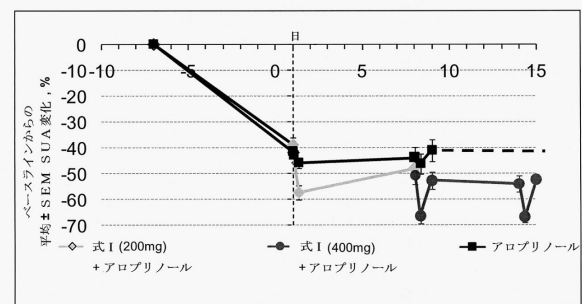
【図 3】



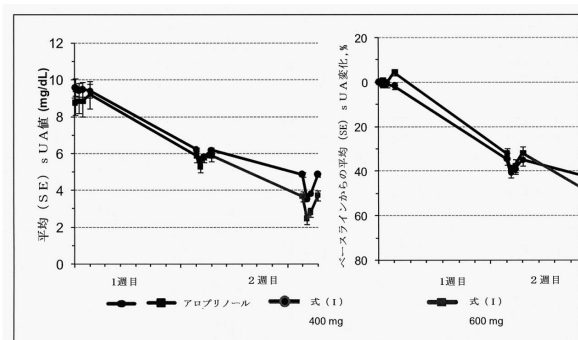
【図 4】



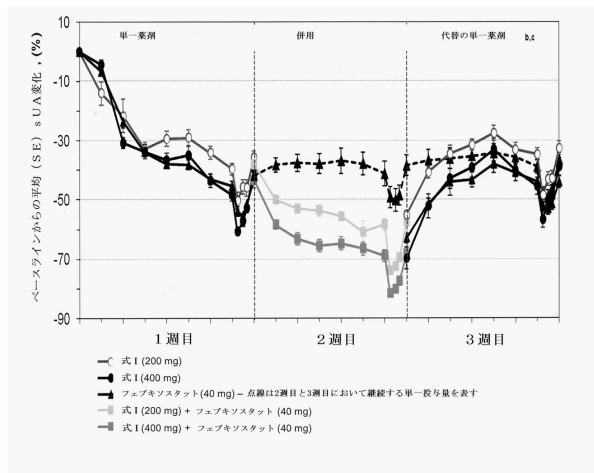
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/355,004

(32)優先日 平成22年6月15日(2010.6.15)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 61/430,522

(32)優先日 平成23年1月6日(2011.1.6)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 クォート, バリー, ディー.

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス バイオレット・リッジ 3 2
7 3

(72)発明者 ジラルデ, ジャン - リュック

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ サンタ・コリナ・コート 1 6
7 6 3

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 8 1 9 0 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 9 / 0 7 0 7 4 0 (W O , A 1)

Arthritis and Rheumatism, 2 0 0 9 年, Vol.60, Supp.10, p.1102

Arthritis and Rheumatism, 2 0 0 9 年, Vol.60, Suppl.10, p.1105

Ardea Biosciences Reports Positive Results for RDEA594, its Lead Product Candidate for Gout, in Combination with Allopurinol or Febuxostat, Press release of Ardea Biosciences, 2 0 0 9 年 1 月 7 日, URL, <http://www.prnewswire.com/news-releases/ardea-biosciences-reports-positive-results-for-rdea594-its-lead-product-candidate-for-gout-in-combination-with-allopurinol-or-febuxostat-80895837.html>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)