

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-509030

(P2016-509030A)

(43) 公表日 平成28年3月24日(2016.3.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 33/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 33/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 25/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/02	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-558225 (P2015-558225)	(71) 出願人	512096090
(86) (22) 出願日	平成26年2月20日 (2014. 2. 20)		セラバスク インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月8日 (2015. 10. 8)		アメリカ合衆国 4 4 1 0 6 オハイオ州
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/017432		, クリーブランド, ジーシーアイシー メ
(87) 国際公開番号	W02014/130691		ール ストップ ナンバー 1, シーダー
(87) 国際公開日	平成26年8月28日 (2014. 8. 28)		アベニュー 1 0 0 0 0
(31) 優先権主張番号	61/767, 017	(74) 代理人	100091096
(32) 優先日	平成25年2月20日 (2013. 2. 20)		弁理士 平木 祐輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節
		(74) 代理人	100122389
			弁理士 新井 栄一
		(74) 代理人	100111741
			弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニトライトの医薬製剤及びそれらの使用

## (57) 【要約】

本発明は、無機ニトライトなどのニトライト又はその任意の製薬上許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの医薬組成物及びこれらの組成物の医学的使用に関する。経口投与用に製剤化し得る上記の医薬組成物は、亜硝酸イオン( $\text{NO}_2^-$ )の即時放出又は持続放出を提供することができる。本発明の医薬組成物は、例えば、脳の発達障害の治療において、また疼痛の治療及び/又は低減において、脳機能を調節するため、特に気分及び/又は精神状態を改善するために有用である。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

疼痛を治療又は低減する方法であって、該方法が、それを必要とする被験者に、有効量の無機ニトライト又はその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与するステップを含む、前記方法。

**【請求項 2】**

神経障害性疼痛を治療又は低減する方法であって、該方法が、それを必要とする被験者に、有効量の無機ニトライト又はその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与するステップを含む、前記方法。

**【請求項 3】**

糖尿病性末梢神経障害を治療又は低減する方法であって、該方法が、それを必要とする被験者に、有効量の無機ニトライト又はその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与するステップを含む、前記方法。

**【請求項 4】**

被験者が疼痛の低減を経験するか否かをモニタリングするステップをさらに含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 5】**

疼痛の低減が、疼痛強度、疼痛頻度、疼痛期間の減少及び/又は生活の質の改善として測定される、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記被験者が、1 型糖尿病又は 2 型糖尿病を有する、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記被験者が、慢性虚血に関連する症状を有さない、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記被験者が、慢性疼痛の素因を有するか、慢性疼痛と診断されるか、又は慢性疼痛を有する、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記慢性疼痛が、腰痛、関節炎、頭痛、多発性硬化症、線維筋痛、帯状疱疹、神経損傷、又は癌に関連する、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記疼痛が、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、機能性疼痛、筋骨格系疼痛、及び中枢神経系疼痛からなる群から選択される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記神経障害性疼痛が、糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、手根管症候群、坐骨神経痛、陰部神経痛、複合性局所疼痛症候群、感覚多発性神経障害、単神経障害、及び中枢性疼痛症候群からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記神経障害性疼痛が糖尿病性末梢神経障害である、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

気分障害又は脳の発達障害を治療する方法であって、該方法が、それを必要とする被験者に、有効量の無機ニトライト又はその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与するステップを含む、前記方法。

**【請求項 14】**

前記気分障害が、大鬱病性障害、鬱病性障害、双極性障害、物質誘発性気分障害、アルコール誘発性気分障害及びベンゾジアゼピン誘発性気分障害からなる群から選択される、請求項 13 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

前記脳の発達障害が、学習及び記憶の障害、自閉性障害、レット症候群、小児期崩壊性障害、特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)、及びアスペルガー症候群からなる群から選択される、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記医薬組成物が、約10mg～約100mgの無機ニトライトを含む、請求項 1～15 のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記医薬組成物が、約20mg～約200mgの無機ニトライトを含む、請求項 1～15 のいずれか1項に記載の方法。

10

## 【請求項 18】

前記無機ニトライトが $\text{NaNO}_2$ 、又は $\text{KNO}_2$ である、請求項 1～17 のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 19】

前記無機ニトライトが $\text{NaNO}_2$ である、請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

前記医薬組成物が、局所、経腸、又は非経口投与用に製剤化される、請求項 1～19 のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記医薬組成物が、経口投与用の固体剤形として製剤化される、請求項 1～19 のいずれか1項に記載の方法。

20

## 【請求項 22】

前記医薬組成物が、錠剤又はカプセル剤である、請求項 21 に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記医薬組成物が、被験者に経口投与される場合、無機ニトライト又はその製薬上許容される塩が該被験者の胃内で実質的に放出されないように、無機ニトライト又はその製薬上許容される塩の遅延放出用の製薬上許容される賦形剤を含む、請求項 21 又は 22 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記医薬組成物が、1日1回以上投与される、請求項 1～23 のいずれか1項に記載の方法。

30

## 【請求項 25】

前記医薬組成物が、少なくとも2～20日間投与される、請求項 1～24 のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 26】

前記投与が、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも10日間、又は少なくとも15日間生じる、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記用量が、約0.5～約2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約0.5～約1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；又は約0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である、請求項 1～26 のいずれか1項に記載の方法。

40

## 【請求項 28】

前記用量が、約165  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約16.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；又は約8.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である、請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記医薬組成物が、第2剤と共に投与される、請求項 1～28 のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 30】

前記第2剤が、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、コルチコステロイド、アセトアミノフ

50

エン、オピオイド、筋弛緩薬、抗不安薬、抗鬱薬、抗けいれん薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、ノルエピネフリン阻害薬、及び気分安定剤からなる群から選択される、請求項29に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2013年2月20日に出願された米国仮出願第61/767,017号の優先権の利益を主張し、この仮出願は参照により本明細書中に組み込まれる。

【0002】

本発明は、ニトライト(nitrite)の医薬組成物及びこれらの組成物の医学的使用に関する。

【背景技術】

【0003】

一酸化窒素(NO)は、神経細胞間の神経伝達物質としての役割を果たし、酸化還元シグナル伝達において一般的役割を有する。シナプス前ニューロンからシナプス後ニューロンへ情報を伝達するだけの大部分の他の神経伝達物質とは異なり、小型の、非荷電性且つ脂溶性の一酸化窒素分子は、広く拡散して細胞に容易に入ることができる。このため、一酸化窒素分子は、幾つかの隣接するニューロンに対して(それらのニューロンがシナプスにより結合されていなくても)作用することができる。同時に、NOの短い半減期は、このような作用が、酵素的分解又は細胞再取り込みを必要とすることなく、限定された領域に制限されることを意味する。NOはまた、他のフリーラジカル、脂質、及びタンパク質と極めて反応性である。NO-cGMPカスケードは、長期増強(LTP)の維持を介して学習及び記憶に関与する。このため、NOは脳内の多くのプロセスの重要なレギュレーター及びメディエーターであり、NOレベルのバランスは、健康なシグナルの伝達及び脳の発達を維持するために、及び/又は精神状態のバランスを維持するために重要である。

【0004】

NOの役割は、疼痛にも関係しているが、しかしNOの阻害又はNOの産生が疼痛の治療において有利であるか否かについてははっきりしないままである。一部の研究においては、幾つかの疼痛関連経路がNOの産生から利益を得ることが提示されている。特に、血流経路(NOの存在下で正常化される)は、虚血性疼痛の低減を促すことが可能であり；滑膜、骨、及び軟部組織内の神経の刺激を低減する神経伝達経路；身体の通常の疼痛低減経路を刺激する可能性があるオピオイド受容体経路；及び抗炎症性経路がある。他の研究は、NOの阻害が、疼痛の治療において有益であることを提示した。これらの研究において、NOは、炎症反応においてシクロオキシゲナーゼ1(COX-1)の活性化及びシクロオキシゲナーゼ2(COX-2)発現の調節に関与し、プロスタグランジン放出を増加させ、これにより末梢性痛覚過敏及び炎症を誘導すると考えられている。N-メチル-D-アスパルテート(NMDA)受容体の活性化により産生されるNOはシナプス可塑性に関係しており、またこれらの機構の多くは、慢性疼痛の一般的な問題である中枢性感作に関与する。またある研究は、NOが、鎮痛剤化合物(例えばオピオイド)、及び非ステロイド系抗炎症薬の末梢及び中枢抗侵害受容作用を媒介することも示唆している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、NOの生物学的機能を理解し、また正常な脳機能を維持するため並びに疼痛を治療及び/又は低減するためにNO源を提供する治療戦略を研究するための継続的な必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

一般に、第1の態様において、本発明は、疼痛を治療又は低減する方法であって、それ

10

20

30

40

50

を必要とする被験者に、有効量の無機ニトライト又はその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与するステップを含む、上記方法の特徴とする。特定の実施形態において、本発明は、神経障害性疼痛を治療又は低減する方法であって、上記の医薬組成物を投与するステップを含む、上記方法の特徴とする。好ましい実施形態において、本発明は、糖尿病性末梢神経障害を治療又は低減する方法であって、被験者に上記の医薬組成物を投与するステップを含む、上記方法の特徴とする。

【0007】

第2の態様において、本発明は、被験者が疼痛の低減を経験するか否かをモニタリングするステップをさらに含み、ここで疼痛の低減は、疼痛強度、疼痛頻度、疼痛期間の減少及び/又は生活の質の改善として測定される。

10

【0008】

一部の実施形態において、被験者は、1型糖尿病又は2型糖尿病を有する。他の実施形態において、被験者は、慢性虚血に関連する症状を有さない。さらに別の実施形態において、被験者は、慢性疼痛の素因を有し、慢性疼痛であると診断され、又は慢性疼痛を有する。

【0009】

上述の態様のいずれかにおいて、慢性疼痛は、腰痛、関節炎、頭痛、多発性硬化症、線維筋痛、带状疱疹、神経損傷、又は癌に関連する。一部の例において、疼痛は、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、機能性疼痛、筋骨格系疼痛又は中枢神経系疼痛である。特定の実施形態において、神経障害性疼痛は、糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、手根管症候群、坐骨神経痛、陰部神経痛、複合性局所疼痛症候群、感覚多発性神経障害、単神経障害、又は中枢性疼痛症候群である。特定の実施形態において、疼痛は、糖尿病性末梢神経障害である。

20

【0010】

第3の態様において、本発明は、気分障害又は脳の発達障害を治療する方法を特徴とし、この方法は、それを必要とする被験者に、有効量の無機ニトライト又はその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【0011】

一部の実施形態において、気分障害は、大鬱病性障害、鬱病性障害、双極性障害、物質誘発性気分障害、アルコール誘発性気分障害及びベンゾジアゼピン誘発性気分障害からなる群から選択される。他の実施形態において、脳の発達障害は、学習及び記憶の障害、自閉性障害、レット症候群、小児期崩壊性障害、特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)、及びアスペルガー症候群からなる群から選択される。

30

【0012】

上述の態様のいずれかにおいて、医薬組成物は、約10mg～約100mg又は約20mg～約200mgの無機ニトライトを含み、ここで無機ニトライトは $\text{NaNO}_2$ 又は $\text{KNO}_2$ である。好ましい実施形態において、無機ニトライトは $\text{NaNO}_2$ である。一部の態様において、医薬組成物は第2剤と共に投与され、ここで第2剤は、非ステロイド系抗炎症薬(NTHE)、コルチコステロイド、アセトアミノフェン、オピオイド、筋弛緩薬、抗不安薬、抗鬱薬、抗けいれん薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、ノルエピネフリン阻害薬、及び気分安定剤からなる群から選択される。

40

【0013】

1つの実施形態において、医薬組成物は、1日1回以上投与される。第2の実施形態において、医薬組成物は、少なくとも2～20日間投与される。第3の実施形態において、投与は、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも10日間、又は少なくとも15日間生じる。第4の実施形態において、用量は、約0.5～約2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約0.5～約1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；又は約0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。好ましい実施形態において、用量は、約165  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；約16.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；又は約8.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。

50

## 【0014】

特定の実施形態において、医薬組成物は、局所投与、経腸投与、又は非経口投与用に製剤化される。他の実施形態において、医薬組成物は、経口投与用の固体剤形として製剤化される。好ましい実施形態において、医薬組成物は、錠剤又はカプセル剤である。

## 【0015】

上述の実施形態のいずれかにおいて、医薬組成物は、被験者に経口投与される場合、無機ニトライト又はその製薬上許容される塩が被験者の胃内で実質的に放出されないように、無機ニトライト又はその製薬上許容される塩の遅延放出用の製薬上許容される賦形剤を含む。

## 【0016】

「慢性疼痛」という用語は、3~6ヶ月よりも長く持続する疼痛又は予想される治癒期間を超えて持続する疼痛を意味する。慢性疼痛は、初期の外傷/損傷又は感染症によって起こる場合もあれば、又は神経障害性疼痛(例えば、糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、手根管症候群、坐骨神経痛、陰部神経痛、複合性局所疼痛症候群、感覚多発性神経障害、単神経障害又は中枢性疼痛症候群)に関連する疼痛、頭痛、関節痛、腰痛、副鼻腔痛、筋肉痛、神経痛、及び身体特定の部分(例えば肩、骨盤、及び首)に影響を及ぼす疼痛の進行中の原因である場合もある。慢性疼痛は、腰痛、関節炎、頭痛、多発性硬化症、線維筋痛、帯状疱疹、神経損傷、又は癌に関連する場合もあり得る。

10

## 【0017】

本明細書中で使用される場合、用語「遅延放出(delayed release)」は、実質的にそのままで胃を通過し、小腸及び/又は大腸(例えば、結腸)の中で溶解する医薬調製物(例えば、経口投与製剤)を意味する。一部の実施形態では、活性薬剤(例えば、本明細書中に記載されているニトライト)の遅延放出は、経口薬(例えば、経口投与剤形)の腸溶コーティングを使用することによる。

20

## 【0018】

薬剤の「有効量」という用語は、本明細書中で使用される場合、臨床的な結果などの有益な又は望ましい結果をもたらすのに十分な量であり、そして、そのようなものとして、「有効量」は、その用語が使用されている状況によって決まる。

## 【0019】

用語「持続放出(extended release)」又は「持続放出(sustained release)」は、同義であって、同じ薬物の即時放出製剤と比較して薬物を長期間(例えば、6~12時間又はそれ以上)にわたって徐々に放出する薬物製剤を意味する。好ましくは、必須ではないが、長期間にわたって薬物の実質的に一定の血中濃度(これは、治療レベルの範囲内にあり、そして、ピーク血漿濃度範囲、例えば、0.05~10 µM、0.1~10 µM、0.1~5.0 µM又は0.1~1 µMの範囲内にある)をもたらす。

30

## 【0020】

本明細書中で使用される場合、用語「腸内放出用に製剤化された(formulated for enteric release)」及び「腸溶性製剤(enteric formulation)」は、胃の強酸性(低pH)環境内における溶解からの保護を提供し得る経口投与用の医薬組成物(例えば、経口投与剤形)を意味する。腸溶性製剤は、例えば、当該医薬組成物の中に胃液中での溶解に抵抗性を示すポリマーを組み入れることによって、得ることができる。一部の実施形態では、該ポリマーの溶解に最適なpHは、約5.0~7.0の範囲内にある(「pH感受性ポリマー」)。代表的なポリマーとしては、「Eudragit(登録商標)」(例えば、「Eudragit(登録商標) L100」、「Eudragit(登録商標) S100」、「Eudragit(登録商標) L-30D」、「Eudragit(登録商標) FS 30D」及び「Eudragit(登録商標) L100-55」)の商品名で知られているメタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリト酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート(例えば、「Coateric(登録商標)」)、フタル酸ヒドロキシエチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース若しくはセラック又はそれらの水性分散液などを挙げることができる。上記ポリマーの水性分散液としては、酢酸フタル酸セルロース

40

50

の分散液(「Aquateric(登録商標)」)又はセラックの分散液(例えば、「MarCoat 125」及び「MarCoat 125N」)などがある。腸溶性製剤は、投与された用量の胃の中に放出される割合を、即時放出製剤と比較して、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は、少なくとも98%までも、低減させる。そのようなポリマーで錠剤又はカプセル剤を被覆する場合、その被覆は、「腸溶コーティング(enteric coating)」とも称される。

#### 【0021】

用語「医薬組成物」は、本明細書中で使用される場合、本明細書中に記載されている化合物(例えば、無機ニトライト又はその製薬上許容される任意の塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ)を含んでいて、製薬上許容される賦形剤を用いて製剤化され、典型的には、哺乳動物の疾患を治療するための治療計画(therapeutic regimen)の一部として政府監督官庁の承認を得て製造及び販売されている、組成物を意味する。医薬組成物は、例えば、単位投与剤形(例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ剤又はシロップ剤)で経口投与するために製剤化することが可能であり；局所投与するために(例えば、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤又は軟膏剤として)製剤化することが可能であり；静脈内投与するために(例えば、静脈内での使用に適した溶媒系の中の粒状塞栓を含まない無菌溶液として)製剤化することが可能であり；又は、本明細書中に記載されている別の任意の剤形に製剤化することが可能である。

#### 【0022】

「製薬上許容される賦形剤」は、本明細書中で使用される場合、患者の体内において無毒性且つ非炎症性であるという特性を有している、本明細書中に記載されている化合物以外の任意の成分(例えば、当該活性化合物を懸濁又は溶解させることが可能なビヒクル)を意味する。賦形剤としては、例えば、以下のものを挙げることができる：接着防止剤、酸化防止剤、結合剤、被覆剤、圧縮助剤(圧迫 aid)、崩壊剤、染料(着色剤)、皮膚軟化剤、乳化剤、増量剤(希釈剤)、膜形成剤若しくはフィルムコーティング剤、矯味矯臭薬(flavor)、香料(fragrance)、流動促進剤(glidant)、(流動強化剤(flow enhancers))、滑沢剤、防腐剤、印刷インク(printing ink)、吸着剤、懸濁剤若しくは分散剤(suspending or dispersing agent)、甘味料、又は、水和水(waters of hydration)。代表的な賦形剤としては、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる：ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム(二塩基性)、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスボビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マルトース、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファデンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、セラック、二酸化ケイ素、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クエン酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート、ソルビトール、デンプン(トウモロコシ)、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミン A、ビタミン E、ビタミン C、及び、キシリトール。

#### 【0023】

用語「製薬上許容されるプロドラッグ」は、本明細書中で使用される場合、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応などを有さず、合理的なベネフィット/リスク比に相応し、及び、それらの意図された用途に対して有効である、健全な医学的判断の範囲内においてヒト及び動物の組織に接触させて使用するのに適している本発明化合物のプロドラッグ、並びに、可能である場合には、本発明化合物の両性イオン性形態を意味する。

#### 【0024】

用語「製薬上許容される塩」は、本明細書中で使用される場合、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応などを有さず、及び、合理的なベネフィット/リスク比に相応する、健全な医学的判断の範囲内においてヒト及び動物の組織に接触させて使用するのに適している塩を意味する。製薬上許容される塩は、当技術分野においては良く知られている。例えば

、製薬上許容される塩は、「Bergeら, J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977」及び「Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008」に記載されている。該塩は、本発明化合物の最終的な単離及び精製の間にその場で調製することができるか、又は、独立して、その遊離塩基性基(base group)を適切な有機酸又は無機酸と反応させることによって調製することができる。代表的酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩(heptonate)、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などがある。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウムカチオン、リチウムカチオン、カリウムカチオン、カルシウムカチオン、マグネシウムカチオンなどがあり、さらに、無毒性アンモニウムカチオン、第4級アンモニウムカチオン及びアミンカチオン(これらは、限定するものではないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを包含する)などがある。

10

20

#### 【0025】

用語「製薬上許容される溶媒和物」又は「溶媒和物」は、本明細書中で使用される場合、適切な溶媒の分子がその結晶格子の中に組み込まれている本発明化合物を意味する。適切な溶媒は、投与された薬量において生理学的に許容され得る。例えば、溶媒和物は、有機溶媒、水又はそれらの混合物を含む溶液から結晶させるか、再結晶させるか又は沈澱させることによって調製することができる。適切な溶媒の例は、エタノール、水(例えば、一水和物、二水和物及び三水和物)、N-メチルピロリジノン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N'-ジメチルアセトアミド(DMAC)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMEU)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン(DMPU)、アセトニトリル(ACN)、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、2-ピロリドン、安息香酸ベンジルなどである。水が当該溶媒である場合、該溶媒和物は、「水和物」と称される。

30

#### 【0026】

用語「低減する」は、本明細書中で使用される場合、本明細書中に記載される疾患、障害、又は症状(例えば疼痛)の1以上の症候又は症状を軽減する治療を意味する。治療は、例えば、上記の疾患及び/又は症状の素因を有しているか、又は上記の疾患及び/又は症状を以前に診断された被験者における疾患、障害、又は症状の発症に先行する事象の後(「曝露後予防」)に開始することができる。本発明の化合物又はその医薬組成物の投与を含む治療は、急性的治療、短期的治療又は慢性的治療であってよい。投与される用量は、治療経過中に変動し得る。

40

#### 【0027】

「気分又は精神状態の改善」という用語は、被験者の感情状態の好ましい変化を意味する。

#### 【0028】

「脳機能を調節する」という用語は、脳内で恒常的シグナル伝達が生じるように脳内のNOのレベルを調節又は調整することを意味する。

#### 【0029】

「素因を有するか又は診断された」という用語は、疼痛、気分障害及び/又は精神状態

50



のアンバランス、又は脳の発達障害に関連する症状を有すると予め選択された被験者集団(例えばヒト及び非ヒトを含む哺乳動物)を意味する。疼痛に関連する症状としては、限定するものではないが、筋骨格系疼痛(外傷、感染症後)、糖尿病によって引き起こされる神経障害性疼痛、感染症、代謝障害、毒素への曝露、外傷的損傷、脊髄損傷、腫瘍、圧迫、炎症、歯痛、会陰切開痛、深部痛及び内臓痛(例えば心臓痛、膀胱痛、又は骨盤内臓器痛)、筋肉痛、眼疼痛、口腔顔面痛(例えば歯痛、三叉神経痛、舌咽神経痛)、腹痛、婦人科痛(例えば月経困難痛及び陣痛)、外傷、圧迫、炎症、毒性化学物質、代謝障害、遺伝性疾患、感染症、血管炎及び自己免疫疾患に起因する神経根損傷に関連する疼痛、中枢神経系疼痛(例えば脊髄損傷又は脳幹損傷、脳血管発作、腫瘍、感染症、脱髄疾患(多発性硬化症など)に起因する疼痛)、腰痛、坐骨神経痛、及び術後疼痛が挙げられる。気分障害としては、限定するものではないが、大鬱病性障害、鬱病性障害、双極性障害、物質誘発性気分障害、アルコール誘発性気分障害及びベンゾジアゼピン誘発性気分障害が挙げられる。脳の発達障害としては、限定するものではないが、学習及び記憶の障害、自閉性障害、レット症候群、小児期崩壊性障害、特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)、及びアスペルガー症候群が挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0030】

用語「プロドラッグ」は、本明細書中で使用される場合、上記式で表される親化合物に *in vivo* で急速に変換される化合物を意味する。プロドラッグは、ヒトに投与されたときに体内で亜硝酸イオン( $\text{NO}_2^-$ )又は亜酸化窒素( $\text{NO}$ )を形成する、生物学的に同等な化合物も包含する。「T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 1 4 of the A.C.S. Symposium Series」及び「Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987」において十分な議論がなされている(これらは、それぞれ、参照により本明細書に組み入れられる)。好ましくは、本発明の化合物のプロドラッグは、EP 1336602A1(これは、参照により本明細書に組み入れられる)記載されているもののような、製薬上許容されるものである。

#### 【0031】

本明細書中で使用される場合、及び、当技術分野において良く理解されているように、「治療(treatment)」は、臨床的な結果などの有益な又は望ましい結果を得るためのアプローチである。有益な又は望ましい結果としては、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる：1以上の症候又は症状の軽減又は改善；疾患、障害又は症状の程度の低減；疾患、障害又は症状の安定化された(即ち、悪化していない)症状；疾患、障害又は症状の蔓延の防止；疾患、障害又は症状の進行の遅延又は進行速度の低下；疾患、障害又は症状の改善又は緩和；及び、検出可能又は検出不可能な寛解(部分的又は総合的)。「治療(Treatment)」は、治療を受けなかった場合に期待される生存と比較して生存を延長することも意味する。本明細書中で使用される場合、用語「治療すること(treating)」及び「治療(treatment)」は、当該用語が適用される疾患若しくは症状又はそのような疾患若しくは症状の1以上の症候の発症を遅らせること、当該用語が適用される疾患若しくは症状又はそのような疾患若しくは症状の1以上の症候の進行を遅延若しくは逆転させること、又は、当該用語が適用される疾患若しくは症状又はそのような疾患若しくは症状の1以上の症候を軽減することも意味し得る。

#### 【0032】

用語「単位投与剤形(unit dosage form)」は、ヒト対象及び別の哺乳動物に対する単位投与として適した物理的に分離されている単位(ここで、各単位は、任意の適切な1種類又は複数種類の製薬用賦形剤と協力して所望される治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を含む)を意味する。

#### 【0033】

本明細書中で使用される場合、用語「血漿濃度」は、治療された対象の血漿中に存在している亜硝酸イオンの量(例えば、以下に記載されているアッセイを用いてウサギにおいて測定された亜硝酸イオンの量、又は、ヒト体内における亜硝酸イオンの量)を意味する

。

【0034】

「約」は、言及される値の $\pm 20\%$ を意味する。

【0035】

本発明の別の特徴及び有利点は、以下の詳細な説明、図面及び特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1A】図1Aは、RAND 36質問票から得られた結果を示す。図1Aは、プラセボ群、40mg群、及び80mg群における身体的な生活の質の評価から得られた結果を示す。

10

【図1B】図1Bは、RAND 36質問票から得られた結果を示す。図1Bは、プラセボ群、40mg群、及び80mg群における精神的な生活の質の評価から得られた結果を示す。

【図2A】図2Aは、WIQから得られた結果を示す。図2Aは、FAS集団におけるWIQから得られた結果を示す。

【図2B】図2Bは、WIQから得られた結果を示す。図2Bは、糖尿病患者集団におけるWIQから得られた結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0037】

詳細な説明

本発明は、疼痛、特に神経障害性疼痛(例えば糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、手根管症候群、坐骨神経痛、陰部神経痛、及び中枢性疼痛症候群)を治療及び/又は軽減し、脳機能を調節し、気分及び/又は精神状態を改善し、さらに自閉症などの脳の発達障害を治療する方法を特徴とする。

20

【0038】

ニトライト

無機ニトライト

本発明の製薬上許容される組成物は、無機ニトライト〔例えば、亜硝酸( $\text{HNO}_2$ )の塩若しくはエステル〕又はその製薬上許容される塩を含む。亜硝酸塩としては、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる：アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム)の塩；アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウム及びバリウム)の塩；並びに、有機塩基(例えば、アミン塩基)及び無機塩基の塩。本発明の化合物は、中間体又は最終化合物の中に存在している原子の全ての同位体も包含する。同位体は、原子番号は同一であるが質量数が異なっている原子を包含する。例えば、水素の同位体には、三重水素及び重水素が包含される。用語「化合物」は、任意の無機ニトライト又はその製薬上許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグに関連して本明細書中で使用される場合。全ての化合物及びその製薬上許容される塩は、溶媒和(例えば、水和)形態も包含することが意図されている。ニトライトは、化学式「 $\text{NO}_2^-$ 」で表され、水中でイオンとして存在し得る。ナトリウムニトライトは、化学式「 $\text{NaNO}_2$ 」で表され、典型的には、水中で溶解してナトリウムイオン「 $\text{Na}^+$ 」及び亜硝酸イオン「 $\text{NO}_2^-$ 」を形成する。さらに、本発明がニトライト化合物のそのような全ての溶媒和形態(例えば、水和物)を包含することも理解される。代表的なニトライト化合物は、WO 2008/105730(これは、参照により本明細書中に組み込まれる)に記載されている。

30

40

【0039】

ナトリウムニトライトに加えて、代表的な無機ニトライト化合物としては、以下のものを挙げることができる：亜硝酸アンモニウム( $\text{NH}_4\text{NO}_2$ )、亜硝酸バリウム( $\text{Ba}(\text{NO}_2)_2$ )；例えば、無水亜硝酸バリウム又は亜硝酸バリウム一水和物)、亜硝酸カルシウム( $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ )；例えば、無水亜硝酸カルシウム又は亜硝酸カルシウム一水和物)、亜硝酸セシウム( $\text{CsNO}_2$ )、亜硝酸コバルト(II)、( $\text{Co}(\text{NO}_2)_2$ )、亜硝酸コバルト(III)カリウム( $\text{CoK}_3(\text{NO}_2)_6$ )；例えば、亜硝酸コバルト(III)カリウムセスキ水和物)、亜硝酸リチウム( $\text{LiNO}_2$ )；例えば、無水亜硝酸リチウム又は亜硝酸リチウム一水和物)、亜硝酸マグネシウム( $\text{MgNO}_2$ )；例えば、亜硝酸

50

マグネシウム三水和物)、亜硝酸カリウム( $\text{KNO}_2$ )、亜硝酸ルビジウム( $\text{RbNO}_2$ )、亜硝酸銀(I)( $\text{AgNO}_2$ )、亜硝酸ストロンチウム( $\text{Sr}(\text{NO}_2)_2$ )、及び、亜硝酸亜鉛( $\text{Zn}(\text{NO}_2)_2$ )。

【0040】

本発明の化合物は、化学合成の当業者に知られているさまざまな方法で調製することができる。亜硝酸塩を調製する方法は当技術分野においてはよく知られており、そして、広範な前駆物質及び亜硝酸塩を商業的に容易に入手することができる。アルカリ金属及びアルカリ土類金属の亜硝酸塩は、一酸化窒素( $\text{NO}$ )と二酸化窒素( $\text{NO}_2$ )の混合物を対応する金属水酸化物溶液と反応させることにより合成することが可能であり、及び、対応する硝酸塩を熱分解に付すことによって合成することが可能である。別のニトライト類は、対応するニトレート類を還元することによって得ることができる。

10

【0041】

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、当技術分野において知られている方法及び手順を用いて調製することができる。典型的な又は好ましいプロセス条件(即ち、反応温度、反応時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など)が与えられている場合、特に別途示されていない限り、別のプロセス条件も使用可能であるということは理解されるであろう。最適な反応条件は、使用する特定の反応体又は溶媒によってさまざまであり得るが、そのような条件は、日常的な最適化手順によって当業者が決定し得る。

【0042】

適切な製薬上許容される塩としては、例えば、ナトリウムニトライト、亜硝酸カリウム又は亜硝酸カルシウムなどを挙げることができる。代表的なさらに別の塩は、「Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418」、「Berge's, J. Pharmaceutical Sciences 66: 1-19, 1977」及び「Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008」の中に見いだされる(これらは、それぞれ、参照によりその全体が本明細書中に組み込まれる)。

20

【0043】

医薬組成物

医薬品として使用される場合、無機ニトライト(例えば、亜硝酸( $\text{HNO}_2$ )の塩、例えば、 $\text{NaNO}_2$ )又はその製薬上許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、製薬の技術分野でよく知られている方法で調製することが可能であり、及び、局所療法又は全身療法の何れが望ましいかに応じて、及び、治療対象の領域に応じて、さまざまな経路によって投与することができる。投与は、局所投与、非経口投与、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、頭蓋内投与、眼窩内投与、眼内投与、脳室内投与、嚢内投与、髄腔内投与、槽内投与、腹腔内投与、鼻腔内投与、エーロゾル投与、坐剤による投与又は経口投与であり得る。1つの実施形態において、無機ニトライトは、参照により本明細書中に組み込まれる米国特許出願第12/904,791号中に教示される医薬組成物において投与される。

30

【0044】

本医薬組成物は、1種類以上の製薬上許容される担体を含み得る。本発明の方法において使用するための医薬組成物の製造においては、無機ニトライト、その製薬上許容される塩、溶媒和物、又はプロドラッグを典型的には賦形剤と混合させるか、賦形剤で希釈するか、又は、例えばカプセル、サシェ、紙若しくは別の容器などの形態にある担体の中に封入する。賦形剤が希釈剤として使用される場合、それは、固体物質、半固体物質又は液体物質(例えば、正常食塩水)であることができ、活性成分のためのビヒクル、担体又は媒体として作用する。かくして、上記の組成物は、錠剤、粉末剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、軟ゼラチンカプセル剤及び硬ゼラチンカプセル剤の形態にあることができる。当技術分野においては知られているように、希釈剤の種類は、意図される投与経路に応じて、さまざまであり得る。このため得られた組成物には、防腐剤などの付加的な作用剤も含ませることができる。

40

【0045】

50

本発明の治療薬は、単独で投与し得るか、又は、製薬上許容される賦形剤又は担体の存在下で混合して投与し得る。賦形剤又は担体は、投与方法及び投与経路に基づいて選択される。適切な製薬用担体、及び、医薬製剤中で使用するための製薬用必須物質は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005)」(これは、当分野においてよく知られている参考テキストである)及び「USP/NF (United States Pharmacopeia and the National Formulary)」に記載されている。適切な賦形剤の例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン類、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩類、トラガカントゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ及びメチルセルロースである。該製剤は、付加的に、以下のものを含有することができる：平滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油；湿潤剤；乳化剤及び懸濁化剤；防腐剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味剤；及び、矯味矯臭剤。代表的な別の賦形剤は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6<sup>th</sup> Edition, Roweら, Eds., Pharmaceutical Press (2009)」に記載されている。

10

#### 【0046】

該医薬組成物は、硝酸塩若しくはそのプロドラッグ又は別の治療薬を含有し得る。代表的な硝酸塩は、WO 2008/105730に記載されている。本明細書中に記載されている組成物の中に含ませ得る代表的な治療薬は、本明細書中に提供される。

20

#### 【0047】

該医薬組成物は、患者に投与されたあとで、当技術分野において知られている方法を用いて活性成分を即時放出するように又は長期間にわたって放出するように又は遅延放出するように、製剤化することができる。

#### 【0048】

上記の組成物は、各投与量が例えば0.1～500mgの活性成分を含む、単位投与剤形に製剤化することができる。例えば、該投与量は、約0.1mg～約50mg、約0.1mg～約40mg、約0.1mg～約20mg、約0.1mg～約10mg、約0.2mg～約20mg、約0.3mg～約15mg、約0.4mg～約10mg、約0.5mg～約1mg、約0.5mg～約100mg、約0.5mg～約50mg、約0.5mg～約30mg、約0.5mg～約20mg、約0.5mg～約10mg、約0.5mg～約5mg、約1mg～約50mg、約1mg～約30mg、約1mg～約20mg、約1mg～約10mg、約1mg～約5mg、約5mg～約50mg、約5mg～約20mg、約5mg～約10mg、約10mg～約100mg、約20mg～約200mg、約30mg～約150mg、約40mg～約100mg、約40mg～約80mgの活性成分、又は約50mg～約80mgの活性成分を含む。錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を1種類以上の製薬用賦形剤と混合させて、本発明化合物の均質な混合物を含む固体バルク製剤組成物を形成させる。これらのバルク製剤組成物を均質であると称する場合、当上記の組成物が錠剤又はカプセル剤などの等しく有効な単位投与剤形に容易に分割され得るように、該活性成分は典型的には組成物全体に一様に分散されている。この固体バルク製剤を、次いで、上記タイプの単位投与剤形に分割する。

30

#### 【0049】

##### 経口投与用組成物

本発明によって意図されている医薬組成物には、経口投与用に製剤化された医薬組成物(「経口投与剤形」)が包含される。経口投与剤形は、例えば、当該活性成分(1種類又は複数種類)を無毒性の製薬上許容される賦形剤と混合された状態で含む錠剤、カプセル剤、液体の溶液剤若しくは懸濁液剤、粉末剤又は液体若しくは固体の結晶の形態にあり得る。これらの賦形剤は、以下のものであり得る：例えば、不活性な希釈剤又は増量剤(例えば、スクロース、ソルビトール、糖、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン類、例えば、ジャガイモデンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、又は、リン酸ナトリウム)；造粒剤及び崩壊剤(例えば、セルロース誘導体、例えば、微結晶性セルロース、デンプン類、例えば、ジャガイモデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩類、又は、アルギン酸)；結合剤(例えば、スクロース、グルコース、ソルビトール、アラビアゴム、アルギン酸、アルギン酸ナトリ

40

50

ウム、ゼラチン、デンプン、アルファデンプン、微結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又は、ポリエチレングリコール)；並びに、平滑剤、流動促進剤及び接着防止剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油、又は、タルク)。別の製薬上許容される賦形剤は、着色剤、矯味矯臭薬、可塑剤、保湿剤、緩衝剤などであり得る。

#### 【0050】

経口投与用の製剤は、咀嚼錠として、又は、硬ゼラチンカプセル剤(ここで、該活性成分は、不活性固体希釈剤(例えば、ジャガイモデンプン、ラクトース、微結晶性セルロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又は、カオリン)と混合されている)として、又は、軟ゼラチンカプセル剤(ここで、該活性成分は、水又は油性媒体(例えば、ラッカセイ油、動パラフィン、又は、オリーブ油)と混合されている)として、提供することもできる。粉末剤、顆粒剤及びペレット剤は、錠剤及びカプセル剤の下で上記で挙げられている成分を使用し、慣習的な方法で、例えば、混合機、流動床装置又は噴霧乾燥装置などを用いて、調製することができる。

10

#### 【0051】

経口用途用の制御放出組成物は、活性薬物物質の溶解及び/又は拡散を制御することによって活性薬物を放出するように構築することができる。制御放出及び目標とする血漿濃度対時間プロフィールを達成するために、多くの方法のうちの何れも実施することができる。一例を挙げれば、制御放出は、さまざまな製剤パラメータ及び成分(これは、例えば、さまざまなタイプの制御放出組成物及びコーティングなどを包含する)を適切に選択することによって達成される。かくして、薬物は、適切な賦形剤を用いて、投与されたときに制御された方法で薬物を放出する医薬組成物に製剤化される。その例としては、単一若しくは複数の単位錠剤組成物又はカプセル剤組成物、油溶液剤、懸濁液剤、エマルション剤、マイクロカプセル剤、ミクロスフェア剤、ナノ粒子剤、貼付剤及びリボソーム剤などを挙げることができる。特定の実施形態では、組成物は、生物分解性のpH感受性及び/又は温度感受性ポリマーコーティングを含む。

20

#### 【0052】

溶解制御放出又は拡散制御放出は、化合物の錠剤製剤、カプセル製剤、ペレット製剤若しくは顆粒製剤に適切なコーティングを施すことによって、又は、該化合物を適切なマトリックスの中に組み込むことによって、達成することができる。制御放出コーティングは、上記で挙げられているコーティング物質のうちの1種類以上、並びに/又は、例えば、セラック、蜜蝋、グリコワックス(glycowax)、硬化ひまし油(castor wax)、カルナウバ蠟、ステアリルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセロール、エチルセルロース、アクリル樹脂、dl-ポリ乳酸、酢酸酪酸セルロース、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ビニルピロリドン、ポリエチレン、ポリメタクリレート、メチルメタクリレート、2-ヒドロキシメタクリレート、メタクリレートヒドロゲル、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコールメタクリレート及び/若しくはポリエチレングリコールを含有し得る。制御放出マトリックス製剤においては、該マトリックス物質は、例えば、水和メチルセルロース、カルナウバ蠟及びステアリルアルコール、カーボポール934、シリコーン、トリステアリン酸グリセリル、メチルアクリレート-メチルメタクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン及び/又はハロゲン化フルオロカーボンなどを含有し得る。

30

40

#### 【0053】

本発明の化合物及び組成物を組み入れることが可能な経口投与用の液体形態としては、水溶液、適切に風味を付けたシロップ、水性又は油性の懸濁液、及び、食用油(例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油又はラッカセイ油)で風味が付けられているエマルション、並びに、エリキシル及び類似した製薬用ビヒクルなどがある。

#### 【0054】

50

### コーティング

本発明の経口送達用に製剤化された医薬組成物(例えば、錠剤又はカプセル剤)は、コーティングを施すか又は調合して、遅延放出又は長期にわたる放出の有利点をもたらす投与剤形とすることができる。該コーティングは、該活性薬物物質を予め定められたパターンで放出するように(例えば、制御放出製剤を達成するために)適合させることができるか、又は、例えば腸溶コーティング(例えば、pH感受性ポリマー(「pH制御放出(pH controlled release)」)、膨潤、溶解若しくは侵食の速度が遅いか又は膨潤、溶解若しくは侵食の速度がpH依存性であるポリマー(「時間制御放出(time-controlled release)」)、酵素によって分解されるポリマー(「酵素制御放出(enzyme-controlled release)」又は「生物分解性放出(biodegradable release)」)、及び、圧力が増大することにより破壊されるフィルム層を形成するポリマー(「圧力制御放出(pressure-controlled release)'))を使用して、胃を通過し終えるまで活性薬物物質を放出しないように適合させることができる。本明細書中に記載されている医薬組成物の中で使用することが可能な代表的な腸溶コーティングとしては、糖衣、フィルムコーティング(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリレートコポリマー、ポリエチレングリコール及び/又はポリビニルピロリドンに基づくフィルムコーティング)、又は、メタクリル酸コポリマー、フタル酸酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、セラック及び/若しくはエチルセルロースに基づくコーティングなどがある。さらに、例えばモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの、時間遅延物質(time delay material)を使用することもできる。

#### 【0055】

例えば、錠剤又はカプセル剤は、内部用量成分(inner dosage component)及び外部用量成分(outer dosage component)を含むことが可能であり、ここで、後者は、前者を包む外皮の形態にある。この2つの成分は、腸溶性層(ここで、該腸溶性層は、胃の内部において分解に対して絶える働きをして、該内部成分が完全な状態で十二指腸内に入ることを可能とするか、又は、該内部成分の放出の遅延を可能とする)によって分離され得る。

#### 【0056】

腸溶コーティングが使用される場合、望ましくは、当該薬物の実質的な量は、下部消化管において放出される。

#### 【0057】

遅延放出又は長期にわたる放出をもたらすコーティングに加えて、固体錠剤組成物は、望ましくない化学的变化(例えば、活性薬物物質を放出する前の化学的分解)から当上記の組成物を保護するように適合されたコーティングも含み得る。該コーティングは、「Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vols. 5 and 6, Eds. Swarbrick and Boyland, 2000」に記載されている方法と同様の方法で固体投与剤形に施すことができる。

#### 【0058】

#### 結腸において薬物を放出させるための製剤

一部の実施形態では、結腸を目標とする薬物送達システムを使用することが可能である。代表的なアプローチとしては、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる：

(a) 薬物を担体と共有結合させて、胃及び小腸の中では安定であり且つ大腸の中で腸内微生物叢(intestinal microflora)による酵素的変換を受けて薬物を放出するプロドラッグを形成させること；そのようなプロドラッグの例としては、アゾ-コンジュゲート、シクロデキストリン-コンジュゲート、グリコシド-コンジュゲート、グルクロネートコンジュゲート、デキストラン-コンジュゲート、ポリペプチド及びポリマーコンジュゲートなどを挙げることができる；

(b) そのままの分子を結腸まで送達するアプローチ、例えば、中性pH若しくはアルカリ性pHで薬物を放出するpH感受性ポリマーによるコーティング、又は、結腸内で細菌によ

る分解を受けて薬物を放出する生物分解性ポリマーによるコーティング；

(c) pH又は生物分解に反応して薬物を放出する生物分解性マトリックス及びヒドロゲルの中に薬物を埋め込むこと；

(d) 時間放出システム(time released systems)〔該時間放出システムにおいては、多層コーティングされた製剤が胃を通過したあとで、3～5時間(これは、小腸を通過する時間に相当する)の遅延時間(lag time)が経過した後、薬物が放出される〕；

(e) アゾポリマーとジスルフィドポリマーの組合せが結腸の酸化還元電位に反応して薬物を放出させる酸化還元感受性ポリマー(redox-sensitive polymers)の使用；

(f) 結腸粘膜に選択的に付着して薬物を徐々に放出する生体付着性ポリマー(bioadhesive polymers)の使用；及び、

(g) 浸透圧に起因して半透膜を通して薬物が放出される浸透性制御薬物送達(osmotic controlled drug delivery)。

10

#### 【0059】

##### 投与経路

本明細書中に記載される組成物は、当業者によって理解されるように、また治療対象の特定の疾患又は症状に関連して、選択された投与経路に応じて様々な形態で患者に投与することができる。本明細書中に記載される方法において使用される組成物は、例えば、局所、経腸、又は非経腸適用によって投与することができる。局所適用としては、限定するものではないが、例えば経皮、吸入、浣腸、点眼、点耳、及び体内の粘膜を通した適用が挙げられる。経腸適用としては、経口投与、直腸投与、膣内投与、及び経胃栄養管が挙げられる。非経口投与としては、静脈内投与、動脈内投与、嚢内投与、眼窩内投与、心臓内投与、皮内投与、経気管投与、表皮下投与、関節内投与、被膜下投与、くも膜下投与、脊髄内投与、硬膜外投与、幹内(intrastemal)投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、経上皮投与、経鼻投与、肺内投与、髄腔内投与、直腸及び局所様式の投与が挙げられる。非経口投与は、選択された期間にわたる持続注入によるものであってよい。

20

#### 【0060】

静脈内送達又は髄腔内送達又は直接注射のため、本組成物は、無菌で、且つ該組成物が注射器により送達可能な程度に流動性でなければならない。水に加えて、担体は、等張緩衝生理食塩溶液、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど)、及びそれらの好適な混合物であってよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散の場合には所要の粒径の維持により、また界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、本組成物に等張剤、例えば糖、多価アルコール(例えばマンニトール又はソルビトール)、及び塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射可能組成物の長期吸収は、本組成物に吸収を遅らせる薬剤(例えば、モノステアリン酸アルミニウム又はゼラチン)を含めることによってもたらされ得る。

30

#### 【0061】

投与経路の選択は、局所作用又は全身作用が達成されるか否かによって決まる。例えば、局所作用のため、本組成物は、局所投与用に製剤化して、その作用が望まれる場所に直接適用することができる。全身性作用、長期作用のため、本組成物は、経腸投与用に製剤化して、消化管を介して投与することができる。全身性作用、即時作用及び/又は短期作用のため、本組成物は、非経口投与用に製剤化して、消化管経由以外の経路で投与することができる。

40

#### 【0062】

##### 非経口投与

本発明の範囲内には、生物分解性ポリマーによる非経口デポシステム(parenteral depot systems)もある。これらのシステムは、筋肉又は皮下組織の中に注入されるか又は埋め込まれてそのシステムの中に組み入れられている薬物を数日間から数ヶ月間に及ぶ長期間にわたって放出する。ポリマーの特徴と装置の構造は、両方とも、連続的又は拍動的であり得る放出動力学を制御することができる。ポリマーに基づく非経口デポシステムは

50

、インプラント又は微粒子として分類され得る。前者は、皮下組織の中に注入される円筒形の装置であり、後者は、10～100 μmの範囲内にある球形粒子として定義される。押出成形、圧縮成型又は射出成形を用いてインプラントを製造するのに対して、微粒子に関しては、多くの場合、相分離法、噴霧乾燥法及び水中油中水エマルション法が使用される。微粒子を形成させるために最も一般的に使用される生物分解性ポリマーは、乳酸及び/又はグリコール酸から得られるポリエステル類、即ち、ポリ(グリコール酸)及びポリ(L-乳酸)、(PLG/PLAミクロスフィア)である。特に興味深いのは、その場で形成させるデポーシステム、例えば、固化させることにより若しくは冷却することにより若しくはゾルゲル転換により形成される熱可塑性ペースト及びゲル化システム、架橋システム並びに両親媒性脂質によって形成される有機ゲルである。上記システムの中で使用される熱感受性ポリマーの例としては、N-イソプロピルアクリルアミド、ポロキサマー類(エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマー、例えば、ポロキサマー188及びポロキサマー407)、ポリ(N-ビニルカプロラクタム)、ポリ(シロエチレングリコール)(poly(siloethylene glycol))、ポリホスファゼン誘導体及びPLGA-PEG-PLGAなどがある。

10

20

30

40

50

#### 【0063】

##### 投与計画

脳の発達障害の治療において、また疼痛の治療及び/又は低減において脳機能を調節するため、特に、気分及び/又は精神状態を改善するための本発明の方法は、疼痛の治療及び/又は低減において、また脳の発達障害の治療において気分及び/又は精神状態の改善をもたらすのに十分な期間にわたり十分な量の無機ニトライトを投与することによって、実施する。

#### 【0064】

上記の組成物の投与量及び投与頻度は、例えば、投与されるもの、患者の状態及び投与方法などに応じて、さまざまであり得る。治療における適用において、組成物は、疼痛(例えば神経障害性疼痛、神経障害、糖尿病性末梢神経障害)を患っている患者に、疼痛の症候(例えば不快感、痛み、こわばり感、又は凝り)及びその合併症(例えば疲労、不眠、免疫系の衰弱、抑鬱状態、不安、ストレス、過敏、又は能力障害)を軽減するか又は少なくとも部分的に軽減するのに十分な量で投与され得る。その投与量は、疼痛の進行の型及び程度(例えば世界保健機関(World Health Organization)の「疼痛ラダー」ガイドラインによって決定される)、疼痛の重症度(例えば急性、亜急性、又は慢性)、特定の患者の年齢、体重及び全般的な健康状態、選択された組成物の相対的な生物学的効力、賦形剤の製剤、投与経路並びに担当の臨床医による判断などのような変動要素に左右されやすい。効果的な投与量は、インビボ試験系又は動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から推定され得る。有効な用量は、例えば、疼痛の徴候若しくは症候を改善するか又はその進行を遅くすることなどによって、望ましい臨床転帰をもたらす用量である。

#### 【0065】

用量当たりの無機ニトライトの量は、さまざまであり得る。例えば、対象は、約0.1 μg/kg～約10,000 μg/kg;を受け得る。一般に、該ニトライトは、ピーク血漿濃度が150nMから250 μMまで及ぶ量で投与される。代表的な投与量は、約0.1～約2000 μg/kg; 約0.5～約1000 μg/kg; 約0.5～約2000 μg/kg; 約100～約1500 μg/kg; 約0.5 μg/kg～約500 μg/kg; 約0.5 μg/kg～約250 μg/kg; 約0.5 μg/kg～約100 μg/kg; 約0.5 μg/kg～約50 μg/kg; 約100～約350 μg/kg; 約340～約750 μg/kg; 又は約750～約1000 μg/kg; の間に入り得る。代表的な投与量は、約8.25 μg/kg; 約10 μg/kg; 約16.5 μg/kg; 約20 μg/kg; 約30 μg/kg; 約50 μg/kg; 約100 μg/kg; 約165 μg/kg; 約200 μg/kg; 約500 μg/kg; 約750 μg/kg; 約1000 μg/kg; 約1250 μg/kg; 約1500 μg/kg; 約1750 μg/kg; 又は約2000 μg/kg; であり得る。代表的なピーク血漿濃度は、0.05～10 μM、0.1～10 μM、0.1～5.0 μM又は0.1～1 μMであり得る。そのピーク血漿濃度は、2～14時間、4～14時間、6～14時間、6～12時間、又は6～10時間維持され得る。

#### 【0066】

治療の頻度もさまざまであり得る。対象は、1日当たり1回以上(例えば、1回、2回、3回



、4回又はそれより多い回数)治療され得るか、特定の時間毎に(例えば、約2時間毎、4時間毎、6時間毎、8時間毎、12時間毎又は24時間毎)治療され得る。好ましくは、該医薬組成物は、24時間当たり1~2回投与される。治療の時間経過は、さまざまな継続期間、例えば、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間又はそれより長い日数、2週間、1ヶ月間、2ヶ月間、4ヶ月間、6ヶ月間、8ヶ月間、10ヶ月間、又は1年超であり得る。例えば、該治療は、1日当たり2回で3日間、1日当たり2回で7日間、1日当たり2回で10日間であり得る。治療周期は、間をおいて、例えば、週1回、月2回又は月1回、反復することができ、そして、その治療周期は、治療が施されない期間によって分離される。該治療は、単回治療であり得るか、又は、当該対象の生涯の間(例えば、何年もの間)継続し得る。

10

#### 【0067】

##### キット

本明細書中に記載されている医薬組成物は、いずれも、一式の使用説明書と一緒に使用され得る、即ち、キットを形成し得る。該キットは、本明細書中に記載されている治療として該医薬組成物を使用するための使用説明書を含有し得る。例えば、上記の使用説明書は、脳の発達障害の治療において、また疼痛の治療及び/又は低減において、脳機能を調節するため、特に、気分及び/又は精神状態を改善するために本発明の化合物を使用するための投与計画及び治療計画を提供し得る。

#### 【0068】

##### 治療方法

本発明は、特に、精神状態のバランスの維持及び疼痛(例えば慢性疼痛)の軽減における予防的及び治療的な栄養補給のための、ニトライト(例えば、無機ニトライト)又はその製薬上許容されるプロドラッグの栄養学的組成物及び医薬組成物を提供する。具体的には、本発明は、急性疼痛、亜急性疼痛、又は慢性疼痛(例えば、3~6ヶ月よりも長く持続する疼痛若しくは予想される治癒期間を超えて持続する疼痛、及び/又は初期の外傷/損傷若しくは感染症によって起こる疼痛)、或いは神経障害性疼痛(例えば糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、手根管症候群、坐骨神経痛、陰部神経痛、複合性局所疼痛症候群、感覚多発性神経障害、単神経障害又は中枢性疼痛症候群)、頭痛、関節痛、腰痛、副鼻腔痛、筋肉痛、神経痛、及び身体の特定の部分(例えば肩、骨盤、及び首)に影響を及ぼす疼痛に関連する進行中の原因であり得る疼痛、並びに/又は腰痛、関節炎、頭痛、多発性硬化症、線維筋痛、带状疱疹、神経損傷、若しくは癌に関連する疼痛を有する患者を治療するために使用することが可能な、ニトライト(例えば、無機ニトライト)又はその製薬上許容されるプロドラッグの新規組成物に関する。本発明はまた、気分障害及び/又は精神状態のアンバランス、並びに脳の発達障害を有する患者を治療するために使用し得るニトライト(例えば無機ニトライト)、又はその製薬上許容されるプロドラッグの新規組成物にも関する。

20

30

#### 【0069】

##### 疼痛

以下の実施例に記載される臨床試験の後、本発明の組成物を服用していた患者は、疼痛の低減も報告していたことが観察された。従って、本発明の組成物は、一般的には疼痛、また好ましい実施形態においては神経障害性疼痛の治療又は低減において有用であり得ると仮定された。

40

#### 【0070】

##### 神経障害性疼痛

神経障害性疼痛は、その起源に応じて様々な形態を採る可能性があり、また期間に応じて急性、亜急性、又は慢性として特徴付けられる。急性疼痛は、いずれの場所でも2~3時間から30日未満持続し得る。亜急性疼痛は1~6ヶ月間持続することが可能であり、また慢性疼痛は、3~6ヶ月よりも長く持続する疼痛、又は予想される治癒期間を超えて持続する疼痛として特徴付けられる。神経障害性疼痛においては、損傷の開始が神経の完全切断又は部分的切断又は神経叢への外傷の結果として生じる場合、その疼痛は末梢神経障害性で

50

あると表現することができる。末梢神経障害は、外傷、感染症、代謝障害、糖尿病、及び/又は毒素への曝露に起因し得る。あるいは、神経障害性疼痛は、中枢神経系の損傷(例えば脊髄損傷又は脳血管発作)後の中枢神経障害であると表現される。本発明の方法は、神経障害性疼痛を治療するための本明細書中に記載される組成物の投与を含む。神経障害性疼痛の種類としては、限定するものではないが、例えば、糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、手根管症候群、坐骨神経痛、陰部神経痛、複合性局所疼痛症候群、感覚多発性神経障害、単神経障害、及び中枢性疼痛症候群が挙げられる。

#### 【0071】

##### 神経障害

本明細書中に記載される組成物は、神経障害、特に糖尿病性末梢神経障害の治療に有用である。神経障害は、持続的な損傷若しくは毒素への曝露、又は慢性疾患(例えばパーキンソン病、多発性硬化症、自己免疫疾患、及び糖尿病)などの多くの原因を有する可能性があり、糖尿病が最大のリスク因子である。糖尿病患者においては、典型的には、神経障害が高血糖レベルの損傷作用への長期曝露により、経時的な結果として神経損傷に発展するには何年もかかる。被験者が糖尿病を長く患うほど、神経障害を発症するリスクが高まる。本明細書中に記載される組成物は、糖尿病を有する被験者に、糖尿病性末梢神経障害を発症するリスクを予防し又は低下させるために予防的に投与するか、又は糖尿病性末梢神経障害を治療するために治療的に投与することができる。

#### 【0072】

理論に拘泥するものではないが、本明細書中に記載されるニトライトの組成物は、糖尿病合併症に関係するソルビトール-アルドースレダクターゼ経路に対するその間接的作用により、糖尿病被験者にとっては特に有益であり得る。高血糖状態を有する糖尿病被験者においては、グルコースに対するアルドースレダクターゼの親和性が増加し、これが高レベルのソルビトール及び低NADPHをもたらす。NADPHは、一酸化窒素(NO)及びグルタチオン産生を促進するように特異的に作用し、これが血管拡張をもたらす。NADPHのNADP<sup>+</sup>への酸化もまた、活性酸素種の形成を妨げるために必要である。糖尿病被験者における低NADPHレベルは、NO産生を阻害し、単独で神経細胞死及び疼痛をもたらし得る。このため、一部の例においては、NO供給を補充する能力は、糖尿病を有する被験者における神経障害性疼痛の症候を寛解させるであろう。

#### 【0073】

##### 炎症性疼痛

炎症性疼痛は、組織の損傷又は炎症によって(例えば、術後疼痛又はリウマチ性関節炎において)引き起こされる疼痛の一形態である。末梢神経損傷の後、症候は、典型的には慢性様式で、損傷部位の遠位で経験され、感覚過敏症(自然の刺激に対する増強された感受性)、痛覚過敏症(侵害性刺激に対する異常な感受性)、異痛症(通常は無害な触刺激に対する過敏性に関連する広汎性圧痛)及び/又は自然均熱症若しくは射撃電撃痛によって特徴付けられる。炎症性疼痛において、症候は、少なくとも初期には、損傷部位又は炎症組織において明らかであり、また典型的には関節炎関連痛、筋骨格系疼痛、及び術後疼痛を伴う。異なる種類の疼痛が共存することが可能であり、又は疼痛は、ヘルペス後神経痛のように、疾患の自然経過の間に炎症性から神経障害性へと変容し得る。

#### 【0074】

##### 侵害受容性疼痛

侵害受容性疼痛は、侵害性刺激(例えばニードルプリック(needle prick))に対する反応において、又は外傷中若しくは手術中に経験される疼痛である。侵害受容性疼痛は、表面痛と深部痛に分けられ、さらに深部痛は、深部体性痛と内臓痛に分けられる。表面痛は、皮膚又は表面組織における侵害受容器の活性化によって開始される。深部体性痛は、靱帯、腱、骨、血管、筋膜及び筋肉中の侵害受容器の刺激によって開始され、鈍く、うずくような、局在のはっきりしない疼痛である。内臓痛は、内臓(器官)で始まる。内臓痛は、十分に局在化している可能性があるが、位置を特定するのが極めて難しい場合が多く、また幾つかの内臓領域は、感覚機能が病変部位又は損傷部位から離れた領域に位置している場

10

20

30

40

50

合、損傷したとき又は炎症したときに関連痛を生じる。

#### 【0075】

##### 他の種類の疼痛

機能性疼痛は、明らかな末梢病変又は神経系の損傷がない症状を意味する。この特定の形態の疼痛は、神経系の機能異常によって生じ、このような疼痛によって特徴付けられる症状としては、線維筋痛、緊張型頭痛、及び過敏性大腸症候群が挙げられる。

#### 【0076】

慢性疼痛に関連する一般的な症状としては、限定するものではないが、例えば、背部損傷(例えば椎間板ヘルニア又は膨隆型椎間板ヘルニア、脊髄狭窄、圧迫骨折、軟部組織損傷、外傷骨折、及び構造的変形)、頭痛(例えば筋肉緊張性頭痛、眼精頭痛、片頭痛、群発性頭痛)、関節痛(例えば骨関節炎、リウマチ性関節炎及び反復運動損傷)、線維筋痛、及び癌に関連する疼痛(例えば白血病、脳腫瘍、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、及び尿路上皮癌)が挙げられる。

10

#### 【0077】

本明細書中に記載される医薬組成物及び方法は、急性であるか又は慢性であるかに関わらず、様々な形態の疼痛、すなわち炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、機能性疼痛及び神経障害性疼痛の治療、低減又は予防に有用であり得る。疼痛に関連し得る例示的症状としては、例えば、軟部組織、関節、骨の炎症及び/又は損傷(例えば急性外傷、骨関節炎、又はリウマチ性関節炎)、筋筋膜疼痛症候群(線維筋痛)、頭痛(群発性頭痛、片頭痛、及び緊張型頭痛など)、心筋梗塞、狭心症、虚血性心血管疾患、脳卒中後疼痛、鎌状赤血球貧血、末梢血管閉塞性疾患、癌、皮膚又は関節の炎症性症状、糖尿病神経障害、及び手術又は外傷的損傷に由来する急性組織損傷(例えば熱傷、裂傷、若しくは骨折)が挙げられる。

20

#### 【0078】

本発明はまた、筋骨格系疼痛(外傷、感染症、及び運動後)、脊髄損傷、腫瘍、圧迫、炎症、歯痛、会陰切開疼痛、深部疼痛及び内臓疼痛(例えば心臓疼痛、膀胱疼痛、又は骨盤内臓器疼痛)、筋肉痛、眼疼痛、口腔顔面痛(例えば歯痛、三叉神経痛、舌咽神経痛)、腹痛、婦人科痛(例えば月経困難及び陣痛)によって引き起こされる神経障害性疼痛、外傷、圧迫、炎症、毒性化学物質、代謝障害、遺伝性疾患、感染症、血管炎及び自己免疫疾患に起因する神経根損傷に関連する疼痛、脊髄若しくは脳幹損傷、脳血管発作、腫瘍、感染症、脱髄疾患に起因する疼痛などの中枢神経系疼痛(多発性硬化症、腰痛、坐骨神経痛など)及び術後疼痛の治療又は低減にも有用であり得る。

30

#### 【0079】

##### 有効性の評価

本明細書中に記載される組成物は、任意の標準的な疼痛の動物モデルにおいて、有効性について試験することができる。様々なモデルは、強い刺激又は侵害性刺激(生理的疼痛又は侵害受容性疼痛)に対する正常な動物の感受性について試験する。これらの試験は、熱的刺激、機械的刺激、又は化学的刺激に対する反応を伴う。熱的刺激は、通常、例えば、尾に対する放射熱(テールフリック試験)、後足の足底面に対する放射熱(ハーグリーブス試験)、ホットプレート試験、及び後足又は尾の温水への浸漬などの温刺激(典型的には42~55 の間で変動する)の適用を伴う。冷水への浸漬、アセトン蒸発試験、又はコールドプレート試験もまた、冷痛反応を試験するために使用することができる。機械的刺激を伴う試験は、典型的には、段階的強度モノフィラメントフォン・フレイ(von Frey)毛に対してか、又は足への持続的圧力刺激に対しての後足の引き込み反射を誘発する閾値を測定する(例えば、Ugo Basile無痛覚計)。標準的なピンブリックに対する反応期間も測定することができる。化学的刺激を使用する場合、皮膚、筋肉関節又は内臓(例えば膀胱若しくは腹膜)への化学的刺激物(例えばカプサイシン、マスタードオイル、ブラジキニン、ATP、ホルマリン、酢酸)の塗布又は注射に対する反応が測定される。特に、糖尿病性末梢神経障害において本発明の組成物を投与したときの疼痛の評価は、1型糖尿病の末梢神経障害のモデルとなるストレプトゾトシン誘発性糖尿病ラット及びマウス(例えば、Teschら、

40

50

Nephrology. 12(3) : 261-266、2007を参照)、2型糖尿病の末梢神経障害のモデルとなるレプチン欠損(ob/ob)マウスモデル(例えば、Drelら、Diabetes. 55(12) : 3335-3343、2006を参照)、非肥満糖尿病(NOD)マウスモデル、自発的誘導Ins2 Akitaマウスモデル、Db/Dbレプチン受容体欠損マウスモデル、WBN/Kob自発的糖尿病ラットモデル、SDT肥満ラットモデル、高脂肪食C5BL/6Jマウスモデル、及びアカゲザルPDNモデル(例えば、Islam, J Diabetes Res. 2013 : 149452、2013を参照)などの動物モデルにおいて研究することができる。

#### 【 0 0 8 0 】

さらに、様々な試験が、疼痛神経経路の末梢成分又は中枢成分の興奮性における変化を測定することによって疼痛感作を評価する。これに関して、末梢感作(すなわち、閾値及び高閾値侵害受容体の反応性における変化)は、反復的な熱刺激並びに感作化学物質(例えばプロスタグランジン、ブラジキニン、ヒスタミン、セロトニン、カプサイシン、又はマスタードオイル)の塗布又は注射によって誘発することができる。中枢感作(すなわち、末梢疼痛線維の活性によって誘発される中枢神経系のニューロンの興奮性における変化)は、侵害性刺激(例えば熱)、化学的刺激(例えば、化学的刺激物の注射若しくは適用)、又は感覚線維の電気的活性化によって誘発することができる。

10

#### 【 0 0 8 1 】

末梢炎症が疼痛感度に及ぼす影響を測定するために開発された様々な疼痛試験はまた、本明細書中に記載される組成物の有効性を研究するために使用することもできる(Steinら、Pharmacol. Biochem. Behav.(1988) 31 : 445-451 ; Woolfら、Neurosci. (1994)62 : 327-331)。さらに様々な試験が、末梢神経系の病変を利用して末梢神経障害性疼痛を評価する。1つのこのような例は、「軸索切断疼痛モデル」(Watson, J. Physiol. (1973)231 : 41)である。他の類似の試験としては、例えば、脊髄分節神経の結紮を伴うSNL試験、(Kim及びChung、Pain (1992) 50 : 355)、部分的神経損傷を伴うSeltzerモデル(Seltzer、Pain (1990) 43 : 205-18)、神経部分損傷(SNI)モデル(Decosterd及びWoolf、Pain(2000)87 : 149)、慢性収縮損傷(CCI)モデル(Bennett (1993) Muscle Nerve 16 : 1040)、中毒性神経障害(例えば、糖尿病(ストレプトゾシンモデル)、ピリドキシン神経障害、タキソール、ビンクリスチン、及び他の抗悪性腫瘍薬誘発性神経障害)を伴う試験、神経に対する虚血を伴う試験、末梢神経炎モデル(例えばCFAを神経周囲に適用)、HSV感染症を用いたヘルペス後神経痛のモデル、及び圧迫モデルが挙げられる。

20

30

#### 【 0 0 8 2 】

慢性疼痛は、脳の構造及び機能に影響を及ぼす疾患として特徴付けられている。磁気共鳴画像研究は、睡眠中でも、疼痛のプロセッシングに関連する領域を含む異常な解剖学的接続性及び機能的接続性を示した。持続性の疼痛はまた、一旦疼痛が解消すると可逆的に、灰白質喪失を引き起こすことも示されている。このため、神経可塑性の測定値を使用して、本明細書中に記載される組成物の有効性を評価することができる。脳波(EEG)を使用して、本組成物を服用していない被験者と比較した、本組成物を服用している被験者における相対的なベータ活性、アルファ活性、及びシータ活性の変化を測定することができる。

#### 【 0 0 8 3 】

神経障害は、運動線維又は大きな感覚線維に影響を及ぼし、筋電図検査及び神経伝導研究などの従来のツールは、本明細書中に記載される組成物の、被験者への投与の有効性を測定するために有用である。定量的感覚試験はまた、治療の有効性を測定するために使用することもできる。定量的感覚試験は、制御された機械的刺激、熱的刺激又は化学的刺激の適用を伴う。被験者は刺激の知覚を報告し、さらにその知覚が痛みになった点を示し、これにより様々な種類の刺激に対する被験者の感覚閾値の評価が可能となる。本組成物の有効性を測定する他のin vivoアッセイとしては、モノフィラメント試験及び神経伝導速度試験が挙げられる。皮膚生検もまた、治療法に対する反応又は疾患の進行をモニタリングするために有用であり得る。皮膚生検は、局所麻酔を用いて、身体上の任意の場所から表皮の小サンプルを採取することを必要とする。生検サンプルは、PGP9.5に対する抗体(パナキソナル(panaxonal)マーカー)で免疫標識され、このようにして皮膚中の小さな

40

50

感覚神経終末を見ることが可能となり、また光学顕微鏡を使用して計数することができる。皮膚生検は、表皮中の感覚神経終末の定量的測定を可能とするが、これは、表皮中の感覚神経終末が、計数され得る個別の神経終末として存在するからである。規範的データは、皮膚の神経終末の正規密度を示し、また試験被験者についての比較点を提供するために利用することができる。他のex vivo有効性試験としては、軸索萎縮の変化、髄鞘形成における軸索ジストロフィー(すなわち脱髄)、及び大きな有髄線維の数の低下を探索するための組織の組織病理又は生検が挙げられる。

#### 【0084】

上記の試験の全てにおいて、結果尺度は、例えば、挙動、電気生理学、神経化学、又は神経活動の変化を検出するための画像技術によって評価することができる。上記の試験の全てにおいて、疼痛の強度(標準疼痛スケール上の尺度としての)、パターン(例えば定常性のパターン、断続的なパターン)、位置、放射、頻度、タイミング及び期間、生活の質(睡眠、機能、食欲、及び気分)に与える影響などの疼痛の薬理学的特徴及び非薬理学的特徴を測定することによって、疼痛低減の改善も評価することができる。

#### 【0085】

##### 気分障害及び精神状態のアンバランス

脳内のNOシグナル伝達は、様々な形態の可塑性(長期増強及び長期抑圧、LTP及びLTD)などのプロセスの範囲を調節することが可能であり、腸運動性、呼吸リズム、概日リズム、歩行運動、及び視床皮質振動などの律動的活動を調節する。本明細書中に記載される組成物は、NOを特異的部位に送達する有効なNOドナー化合物であり、従ってこれらの組成物はまた、脳機能の調節、特に気分及び/又は精神状態の改善において、またNOのレベルのバランスを維持することによる気分障害の治療において有用であり得る。

#### 【0086】

用語「気分障害」は、被験者において観察される、根底にある感情状態又は長期的な感情状態を意味する。2つの群の気分障害が広く認められている；この区分は、躁病エピソード又は軽躁病エピソードが存在していたかことがあるか否かに基づいている。このように鬱病性障害があるが、その中でも最もよく知られており、且つ最も研究されているのは、躁病又は軽躁病の断続的エピソードによって特徴付けられる大鬱病性障害(MDD)及び双極性障害(BD)であり、通常は鬱病エピソードと織り交ぜられる。比較的軽度で、また気分変動性障害(MDDに関して)及び気分循環性障害(BDに関して)として知られるMDD及びBDの鬱病の形態も存在する。

#### 【0087】

他の種類の鬱病性障害としては、限定するものではないが、例えば、非定型鬱病、メラニコリー型鬱病、精神病的大鬱病、緊張病性鬱病、産後鬱病、季節性情動障害、及び特定不能の鬱病障害(DD-NOS)が挙げられる。双極性障害としては、例えば、双極性I型、双極性II型、気分循環症、及び特定不能の双極性障害(BD-NOS)が挙げられる。気分障害は、物質誘発性として分類することもできる。これらの物質誘発性気分障害としては、例えば、アルコール誘発性気分障害、ベンゾジアゼピン誘発性気分障害、及び刺激物質誘発性気分障害(例えばアンフェタミン、メタンフェタミン、及びコカイン)が挙げられる。

#### 【0088】

##### 脳の発達障害

NOはまた、特定の形態の長期増強(LTP)を介して学習及び記憶機構にも関与する。本明細書中に記載される組成物はまた、それ自体、学習及び記憶の障害、自閉性障害、レット症候群、小児期崩壊性障害、特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)、及びアスペルガー症候群などの脳の発達障害の治療にも有用である。自閉症は、社会的相互作用及びコミュニケーションの障害、並びに限定的な挙動及び反復的挙動によって特徴付けられる神経発生の障害である。

#### 【0089】

自閉症は、神経細胞及びそれらのシナプスの結合方法及び構築方法を変化させることにより、脳内の情報処理に影響を及ぼす。自閉症は、3つの自閉症スペクトラム(ASD)におい

10

20

30

40

50

て認められる障害のうちの1つであり、他の2つの障害は、認知発達及び言語の遅れがないアスペルガー症候群並びに広汎性発達障害である。自閉症は、神経学的機能不全によって引き起こされるため、本発明の組成物はまた、自閉症及び関連する神経発生障害の治療においても有用であり得る。

#### 【0090】

レット症候群(最初は脳萎縮高アンモニア血症(cerebroatrophic hyperammonemia)と呼ばれた)は、ほぼ女性のみに影響を与えるが、男性患者にも見られる脳の灰白質の神経発達障害である。臨床的特徴としては、小さな手足及び頭部成長速度の減速(ある症例では小頭症を含む)が挙げられる。手のもみあわせ(wringing)及び/又は繰り返し手を口に当てるなどの反復性の常同的な手の動きもまた一般的な臨床的特徴である。レット症候群を有する被験者は、胃腸障害になりやすく、80%までが癲癇を有し、また典型的には言語能力がない。レット症候群の影響を受けている個人の約50%は歩くことができない。脊柱側彎、成長障害及び便秘は、レット症候群の極めて一般的な特徴であり、問題となり得る。レット症候群は、広義のカテゴリーの広汎性発達障害の下にリストされる。

10

#### 【0091】

小児期崩壊性障害(CDD)、(ヘラー症候群及び崩壊性精神病としても知られる)は、言語、社会的機能、及び運動技能における遅発性(>3歳)の発達遅延によって特徴付けられる稀な症状である。CDDは、自閉症と幾つかの類似性を有し、また自閉症の低機能形態であると考えられる場合もあるが、技能の退行又は一連の技能の退行の前に、かなり正常な発達の見かけの期間が見られる場合が多い。多くの子供達は、障害が明らかになったときには既に幾らか遅れているが、これらの遅れは、幼児では常に明らかであるとは限らない。この退行が生じ得る年齢は多様であり、この発症の定義によれば、私見に左右されるが2~10歳であり得る。一部の子供達は、幻覚について述べるか、又は幻覚に反応しているように見えるが、最も明らかな症候は、見かけ上獲得された技能が失われることである。

20

#### 【0092】

##### 併用療法/治療

本発明の組成物及び方法は、疼痛、気分障害及び/又は精神状態のアンバランス、又は脳の発達障害を治療するために用いられる当技術分野で公知の他の治療薬(例えば、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、コルチコステロイド、アセトアミノフェン、オピオイド、筋弛緩薬、抗不安薬、抗鬱薬、抗けいれん薬、抗精神病薬、気分安定剤、リチウム、及びセロトニン再取り込み阻害剤(SSRI))と併用して使用することもできる。本発明の組成物及び方法はまた、他の形態の治療法(例えば、限定するものではないが、認知行動療法、音楽療法、芸術療法、グループ療法、心理療法、体操、ペット療法、コミュニケーション療法、教育療法、及び家族療法)と併用して使用することもできる。特定の治療の選択は様々であってよく、疼痛、気分障害、又は脳の発達障害の重篤度、被験者の全体的な健康、及び担当臨床医の判断によって決まる。

30

#### 【0093】

神経障害性疼痛の治療について、本発明の組成物は、三環系抗鬱薬(TCA)、(例えばアミトリプチリン)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)又はノルエピネフリン阻害剤(例えばデュロキセチン、ミルナシプラン、及びベンラファキシン)、抗てんかん薬(AED)(例えばガバペンチン、プレガバリン、トピラメート、及びレベチラセタム)、及び他の神経障害性疼痛剤(例えばノルトリプチリン、ブプロピオン、デシプラミン)、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド(例えばコデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、メタドン、モルフィン、オキシコドン)、リドカイン、ガリウムマルトレート、及びカンナビノイドの投与前に、投与と同時に、又は投与後に使用することができる。

40

#### 【0094】

本発明の組成物は、1種以上の付加的な活性成分と組合せて製剤化することも可能であり、そのような付加的な活性成分として、例えば、NSAID(例えばアスピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラクトロメタミン、及びナプロキセン)、コルチコステロイド(例えばプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、アムシノニ

50

ド、フルオシノニド、フルニソリド、プレドニカルベート、ベタメタゾン、及びトリウムシノロンアセトニド)、アセトアミノフェン、オピオイド(例えばモルフィン、フェンタニル、オキシコドン、コデイン)、筋弛緩薬(例えばカリソプロドール、シクロベンザプリン、及びジアゼパム)、抗不安薬(例えばデュロキセチン、フルオキシセチン、アルプラゾラム、エスシタロプラム、及びロラゼパム)、抗鬱薬(例えば、デシプラミン、アミトリプチリン、アゴメラチン、エトペリドン、及びフェネルジン)、抗けいれん薬(例えば炭酸リチウム、クエン酸リチウム、トピラメート、オキシカルバゼピン、及びバルプロ酸)、抗精神病薬(例えばアリピプラゾール、クロザピン、リスペリドン、アセナピン、及びオランザピン)、並びにSSRI(例えばシタロプラム、パロキセチン、フルボキサミン、及びセルトラリン)などの医薬品が挙げられる。

10

**【0095】**

一実施形態において、任意の上述の化合物は、無機ニトライト(例えばナトリウムニトライト)と共に製剤し得るか、又は無機ニトライト(例えばナトリウムニトライト)と一緒に疼痛(例えば糖尿病神経障害又は別の神経障害性疼痛)に罹患している患者に投与することができる。共投与される場合、2種の化合物は、互いに24時間以内(例えば、12時間、8時間、4時間、2時間、1時間、30分、15分以内、又は実質的に同時に)に望ましく投与される。

**【0096】**

一部の実施形態では、本組成物は無機ニトレートも含有する；他の実施形態では、本組成物は無機ニトレート類を含有しない。例えば、本発明の組成物は、無機ニトライトとニトレート類を、1-5～1-100のニトライト：ニトレートの比率で、例えば、1-5、1-10、1-30、1-50、1-70又は1-100のニトライト：ニトレートの比率で含有し得る。

20

**【実施例】****【0097】**

用語の略語及び定義の以下のリストは、本明細書中以降に記載される実施例において使用される。

略語	用語	
ABI	足関節上腕血圧比	
ACS	急性冠症候群	
AUC	曲線下面積	
AE	有害事象	
BID	1日2回	
CBC	全血球計算値	
CFR	連邦規制基準	
CHF	鬱血性心不全	10
CNS	中枢神経系	
C <sub>max</sub>	最大血漿薬物濃度	
C <sub>1au</sub>	投与間隔にわたる平均薬物濃度	
DBP	拡張期血圧	
DLT	用量制限毒性	
ECG	心電図	
eCRF	電子症例報告書	
EDC	電子的データ収集	
FDA	食品医薬品局	20
FMD	血流依存性血管拡張反応	
G6PD	グルコース-6リン酸デヒドロゲナーゼ	
HbA1c	ヘモグロビンA1c	
ICF	インフォームドコンセントフォーム	
IL-6	インターロイキン-6	
IP	研究薬	
LOCF	最終観察繰越	
MDRD	腎臓病研究における食事修正	
MetHb	メトヘモグロビン	30
NO	一酸化窒素	
NYHA	ニューヨーク心臓協会	
PAD	末梢動脈疾患	
PD	薬力学	
PI	研究責任医師	
PK	薬物動態	
QoL	生活の質	
RAND36	RAND36項目健康調査	
SAE	重篤な有害事象	40
SBP	収縮血圧	
SD	標準偏差	
SICAM	可溶性細胞間接着分子	
SOC	器官別大分類	
TIA	一過性脳虚血発作	
VCAM	血管細胞接着タンパク質	
WIIQ	歩行障害質問票	

【 0 0 9 8 】

実施例 1 : フェーズ2a臨床研究



### 研究の理論的根拠及び詳細

PADを有する被験者の機能を改善するための新たな治療法として、ナトリウムニトライトについて研究した。この用量範囲探索研究の全体的な目標は、安全性、薬物動態、忍容性、及びPADを有する被験者における複数回投与の経口ナトリウムニトライトの潜在的な生物学的活性を評価することであった。上記に詳述されるとおり、PADの主要な病態生理は下肢の血流制限に関連し、運動耐容能の制限及び生活の質の低下をもたらす。PADの一般的な特徴は、内皮機能不全、NOバイオアベイラビリティの低下、及びNO貯蔵の枯渇であり、これらはPADと代謝疾患(例えば糖尿病)が共存する場合に悪化する可能性があることがわかっている。ナトリウムニトライトは、*in vivo*で見られ、代謝される無機塩である。生理的濃度においては、ナトリウムニトライトは血管拡張を引き起こすことが知られている。

10

#### 【0099】

この初期段階の臨床研究の主要目的は、10週間の治療期間にわたってプラセボと比較した、複数回投与の1日2回40mg及び80mgナトリウムニトライトの安全性及び忍容性を評価することであった。この研究の第2の目的は、ナトリウムニトライトの薬物動態を評価し、ナトリウムニトライトが、生物学的活性の尺度並びに歩行距離及び跛行症状の機能的尺度に与える薬力学的作用を示すことであった。最終的に、用量、ナトリウムニトライトの血漿濃度、及び薬力学的作用の間の関係の特徴付け、評価した。この研究において、動脈の反応性及び跛行制限運動の標準的試験の間、生物学的活性及び歩行機能の複数の評価を行った。薬力学的評価としては、上腕動脈流媒介性血管拡張(FMD)、6分間歩行試験、目的の選択バイオマーカー、生活の質質問票(WIQ&RAND36)が挙げられる。

20

#### 【0100】

主要エンドポイントとしては、自発的AE報告、ECG、バイタルサイン、看護師/医師の観察、及び臨床検査値を含む臨床安全性及び忍容性データが挙げられる。第2のエンドポイントは、血流依存性血管拡張反応、6分間歩行試験中に進む最大距離、ナトリウムニトライトの血漿薬物動態(例えば、限定するものではないが、AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{1au}$ )及びこの研究において実施される薬力学的評価との関係、並びに生活の質(WIQ&RAND 36)を包含していた。さらに、探索的薬力学的/バイオマーカーエンドポイントは、炎症、酸化ストレス、代謝機能、血管新生のマーカー、又はデータが許容される他のアテローム硬化性疾患のマーカー(例えば、ナトリウムニトライト、ニトライト、ナイトレート、可溶性細胞間接着分子(SICAM)、血管細胞接着タンパク質(VCAM)、F2-イソプロスタナン及びインターロイキン-6(IL-6))の変化を包含していた。

30

#### 【0101】

試験種類は、PADを有する被験者を標的とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並列設計、複数回投与研究であった。被験者は35歳以上、85歳以下であった。被験者が跛行を経験していた場合、この被験者は、1ヶ月間の安定したPAD症候の病歴も有していた。被験者は、研究の開始前に作成された無作為化スケジュールに従って、プラセボ群又はナトリウムニトライト治療群のいずれかに割り当てられた。被験者は、電子的データ収集(EDC)を介した双方向ウェブ応答システム(IWRS)によって研究に無作為化され、プラセボ、40mg BID又は80mg BIDのいずれかの治療計画の1つを受けた。この研究は二重盲検研究であったため、被験者、研究責任医師、及び現場スタッフは盲検化された。TheraVascとCPCも盲検化された。医学的緊急事態の場合又は重篤な医学的状態の事象において、被験者の臨床管理又は福祉のために試験薬の知識が不可欠である場合、当該被験者を管理している研究責任医師又は他の医師は、その被験者の治療コードを非盲検化することができた。研究責任医師は、選択について話し合うため、非盲検化の前に、CPCメディカルモニター(CPC Medical Monitor)と連絡を取るあらゆる努力をした。何らかの理由で盲検が破れて、研究責任医師が非盲検化前にCPCと連絡を取ることができなかった場合には、研究責任医師は、非盲検化インシデント後できるだけ速やかに、被験者の研究治療割り当ての情報が研究に残っている被験者の安全性にとって重要である場合を除いて、被験者の研究治療割り当てを明らかにすることなくCPCに通知しなければならない。さらに、

40

50

研究責任医師は、盲検化されたその被験者の治療割り当てを明らかにした日付及び理由を適切なデータ収集ツールに記録した。1つ以上の規制機関に対する迅速な規制報告書が必要とされる場合、その報告書は、被験者の治療割り当てを特定した。適用可能な場合、関連規則、CPCの指針又はその両方に従って、規制報告書のコピーが研究責任医師に送達された。

【 0 1 0 2 】

研究薬 (IP)

1カプセル当たり40mg及び80mgの用量強度のナトリウムニトライトのカプセル剤であり、制御された室温(20～25℃、68～77°F)で保管された。対応するプラセボカプセル剤も供給され、制御された室温で保管された。TV1001は、表1に記載される通院スケジュールに従って分配された50カウントボトルに入って供給された。IPは安全な条件下で保管された。Bilcare, Global Clinical Suppliesが、ナトリウムニトライト及び対応するプラセボにラベルを貼り、保管し、配布した。IPは、以下に記載されるとおりに割り当てられ、投与された。表2は、研究薬の詳細について記載する。

【 0 1 0 3 】

【表 1】

表 1. 評価スケジュール

通院名称	スクリーニング -21日目～ -14日目	通院1 無作為化 0日目	通院2 1日目 ±4時間	通院3 4日目 ±1日	安全性 通院1 7日目 ±1日	通院4 14日目 ±2日	通院5 28日目 ±2日	電話1 42日目 ±2日	電話2 56日目 ±2日	通院6 70日目 ±2日	通院7 71日目 +1日	安全性 通院1 71+ 1日目 +1日	終了通院8 通院7の 6日後 ±1日	経過観察 電話又は 通院終了の 7日後 ±1日	早期 終了 n/a
タイミグ(日)															
許容可能な変動															
インフォームドコンセント	X														
デモグラフィック	X														
病歴及び薬歴	X	X													
身体検査	X														X
バイタルサイン <sup>2</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導ECG		X													X
臨床安全性検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Met-Hb検査 <sup>3</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PKサンプリング			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
7時点にわたるPK及び Met-Hb <sup>3</sup>		X													
尿妊娠検査試験	X	X													X
PDバイオマーカー		X													X
足関節上腕血圧比(ABI)	X														
FMD <sup>4</sup>		X								X					X
QoL(WIQ, RAND 36)		X								X					X
6分間歩行試験		X								X					X
分配された研究薬		X													
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
包含除外基準の評価	X	X													
研究中止基準の評価		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

1 この通院は Met-Hb が 8%以上であった場合にのみ求められた。

2 バイタルサインは、IP の初回投与の前は仰臥位バイタルサイン、また初回投与の後は体位性バイタルサインであった。

3 ベースライン(投与前)及び投与後 15分±5分、30分±5分、1時間±10分、2時間±10分、4時間±10分、及び6時間±10分に反復採血を行った。

4 FMD は、通院 1 の 7 日前以内及び通院 6 の 5 日前以内に実施することができる。

## 【表 2】

表 2. 研究薬

研究薬	TV1001	プラセボ
剤形	カプセル剤	カプセル剤
入手可能な単位用量強度(複数)	40mg及び80mg	40mg及び80mg 対応
経路/投与	経口投与	経口投与
供給者	TheraVasc Inc.	TheraVasc Inc.
製造者	UPM Pharmaceuticals 6200 Seaforth Street, Baltimore, MD 21224	UPM Pharmaceuticals 6200 Seaforth Street, Baltimore, MD 21224

10

## 【0105】

被験者は、各研究通院において未使用の研究薬と空のパッケージを返却するよう指示され、返却されたカプセル剤は全て計数され、適切なフォームに記録された。コンプライアンスは、服用されたカプセル剤の数を期待されたカプセル剤の数で割って計算された。被験者が服用したカプセル剤の数が期待されたカプセル剤の数より少なかった場合、現場スタッフが、被験者にIPコンプライアンスの重要性について助言した。研究責任医師は、研究薬の受領及び適切な保管、並びに現場への研究薬の配送、現場における在庫の記録の保持、各被験者への研究薬の分配、及び研究終了時のTheraVasc又は被指名人への研究薬の返却について責任を負った。使用済みの薬、未使用の薬及び部分的に使用された薬のパッケージは全て、TheraVasc又は被指名人の指示に従って返却された。

20

## 【0106】

安全性パラメーターにおける有意な変化又は研究薬を用いた治療に関連すると考えられる有意なAE(すなわち、プラセボ薬の投与を受けた被験者の安全性プロファイルに対する、活性薬の投与を受けた被験者の安全性プロファイルにおけるアンバランス)が存在した場合には、研究は中止された。個々の被験者は、以下にリストされる理由並びにリストされない他の安全上の理由により、責任を有する研究責任医師及び現場の研究チームの裁量で離脱させられた。1人以上の被験者が離脱した事象では、十分な数の被験者でコホートを完成させることを確実にするため、追加の被験者を登録した。個々の被験者を離脱させる特定の理由としては、例えば、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：

- ・任意のSOCにおける重篤な有害事象のパターン、又は研究責任医師及び/又はスポンサーによって測定される心臓モニタリング知見値を有する被験者
- ・研究参加中、いずれか1回の機会に 15%のメトヘモグロビン値を有する被験者。
- ・正常なベースライン血圧を有する被験者であって、以下のいずれかを経験した者：24時間にわたって持続する160mmHg(収縮期)及び/又は90mmHg(拡張期)までの血圧の増加、24時間にわたって持続する30mmHg(収縮期)及び/又は15mmHg(拡張期)のベースライン血圧からの増加、血圧の任意の症候性増加。
- ・ベースラインにおいて安定した上昇血圧を有する被験者であって、以下のいずれかを経験した者：24時間にわたって持続する180mmHg(収縮期)及び/又は100mmHg(拡張期)までの血圧の増加、24時間にわたって持続する20mmHg(収縮期)及び/又は10mmHg(拡張期)のベースライン血圧からの増加、血圧の任意の症候性増加。
- ・1分間に10回の心拍数(BPM)パルスの増加及び症候の存在を伴うか又は伴うことなく 20 mmHg(収縮期)のベースライン血圧からの低下を経験した被験者。

30

40

## 【0107】

治療介入を要する高血圧又は低血圧を発症した被験者はいずれも、回復まで(好ましくは任意の介入療法が中止されるまで)経過観察された。

## 【0108】

この研究場所にはデータモニタリング委員会(DMC)は存在せず、安全性は、指名された研究医療専門家によってモニターされた。スポンサーのCEO、臨床試験の経験を有する2人の臨床医、医療規制の専門家及びナトリウムニトライト及びその生物学的影響における経験を有する研究者を含む運営委員会が形成された。CPCは、上記の委員会に、各現場にお

50

ける被験者募集、現場の活動のモニター報告書、及び他の試験に関する非安全性情報について毎月状況報告書を提供した。ボトルキットの配布者により、各現場に配布されたキットの数、返却されたボトルの数、及び無作為化又はIPの配布において生じた任意の問題に関する類似の報告書が盲検様式で提供されたが、上記の委員会には確実に実際の無作為化に関する情報が提供されないようにした。委員会は報告書について議論し、研究責任医師の同意又は一般的な研究計画に対する任意のプロトコル逸脱又は非コンプライアンスが認められた場合、このような逸脱を是正し、コンプライアンスを確保するための措置を迅速に採り、又は研究責任医師への研究薬の発送を中止し、研究責任医師の研究への参加を終了させ、全ての研究薬がスポンサーに返却されるよう求め、FDAに通知した。委員会は、各現場における被験者の増加をモニターし、必要な場合には、被験者を登録できなかった現場を中止し、付加的な現場を追加した。委員会は、被験者の安全性に悪影響を及ぼし得る任意の情報を受けてから2カレンダー日以内に会議を行った。委員会は、全ての安全性情報についてCPCと議論し、FDA及び参加している全ての臨床研究責任医師に、21 CFR 312.32の下に要求される薬の安全性に関するあらゆる情報を報告した。委員会は、21 CFR 312.33に従って、研究の進展に関する年間報告書を作成した。この研究について、中間解析は計画されなかった。

#### 【 0 1 0 9 】

##### 研究通院

研究通院は、以下の構成要素を含んでいた：

#### 【 0 1 1 0 】

##### スクリーニング

この通院は、通院1-無作為化の14～21日以内に行われた。任意の研究特異的評価を実施する前に、署名済のインフォームドコンセントフォーム(ICF)を得た。以下のスクリーニング評価を実施した：(1)インフォームドコンセント、(2)デモグラフィック、(3)病歴及び薬歴、(4)身体検査、(5)仰臥位バイタルサイン、(6)臨床安全性検査、(7)尿妊娠検査、(8)足関節上腕血圧比、及び(9)包含/除外基準の評価。

#### 【 0 1 1 1 】

##### 通院1 - 無作為化

この通院1を、研究の0日目とみなした。この通院において被験者は無作為化され、研究薬の初回投与を与えられた。以下の評価を実施した：(1)最新の病歴及び薬歴、(2)12誘導ECG、(3)尿妊娠検査、(4)FMD(通院1の7日前以内に実施可能)、(5)生活の質質問票(WIQ及びRAND 36)、(6)6分間歩行試験、(7)包含/除外基準の評価、(8)分配された研究薬(臨床で生じた研究薬の投与。被験者は、安全性経過観察のため、最後のPKサンプリングが完了するまで臨床現場に残った)、(8)PKサンプリング(前投与及び後投与：15、30分±5分、及び1、2、4、6時間±10分)、(9)MetHbサンプリング(前投与及び後投与：15、30分±5分、及び1、2、4、6時間±10分)、(10)PDバイオマーカー、(11)体位性バイタルサイン、(12)有害事象/併用療法評価(初回投与の投与後に有害事象が捕捉された)、及び(13)研究中止基準の評価。

#### 【 0 1 1 2 】

##### 通院2 (1日目)

この通院は、通院1において投与された初回投与の時点の1日(24時間)+/-4時間後に行われた。被験者は、PKサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなければならなかった。以下の評価を実施した：(1)朝用量の研究薬の投与、(2)臨床安全性検査、(3)PKサンプリング、(4)MetHbサンプリング、(4)体位性バイタルサイン、(5)有害事象/併用療法評価、及び(6)研究中止基準の評価

#### 【 0 1 1 3 】

##### 通院3 (4日目)

この通院は、通院1の4+/-1日後に行われた。被験者は、PKサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなければならなかった。以下の評価を実施した：(1)朝用量の研究薬の投与、(2)臨床安全性検査、(3)PKサンプリング、(4)MetHbサンプリン

グ、(5)体位性バイタルサイン、(6)有害事象/併用療法評価、(7)研究中止基準の評価、(被験者が中止基準に適合しないが8%以上のMetHbの増加を経験する場合、以下に記載されるとおり、7日目に任意の安全性通院(safety visit)が予約された)。

【0114】

任意の安全性通院 (7日目)

この通院は、被験者が通院3において8%以上のMetHbを有していた場合にのみ行われた。この通院は、通院1+/-1日の7日後に行われなければならなかった。被験者は、MetHbサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなければならなかった。以下の評価を実施した：(1)朝用量の研究薬の投与、(2)MetHbサンプリング、(3)体位性バイタルサイン、(4)有害事象/併用療法評価、及び(5)研究中止基準の評価。

10

【0115】

通院4 (14日目)

この通院は、通院1の14+/-2日後に行われた。被験者は、PKサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなければならなかった。以下の評価を実施した：(1)朝用量の研究薬の投与、(2)臨床安全性検査、(3)PKサンプリング、(4)MetHbサンプリング、(5)尿妊娠検査、(6)体位性バイタルサイン、(7)有害事象/併用療法評価、(8)研究中止基準の評価、(9)研究薬コンプライアンス、及び(10)分配された研究薬。

【0116】

通院5 (28日目)

この通院は、通院1の28+/-2日後に行った。被験者は、PKサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなければならなかった。以下の評価を実施した：(1)朝用量の研究薬の投与、(2)臨床安全性検査、(3)PKサンプリング、(4)MetHbサンプリング、(5)体位性バイタルサイン、(6)12誘導ECG、(7)有害事象/併用療法評価、(8)研究中止基準の評価、(9)研究薬コンプライアンス、及び(10)分配された研究薬。

20

【0117】

電話1

通院1の42+/-2日後に被験者に電話をかけた。被験者は、任意の有害事象及び併用療法への切り替えに関して質問された。

【0118】

電話2

通院1の56+/-2日後に被験者に電話をかけた。被験者は、任意の有害事象及び併用療法への切り替えに関して質問された。

30

【0119】

通院6 (70日目)

この通院は、通院1の70+/-2日後に行われた。被験者は、PKサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなければならなかった。以下の評価を実施した：(1)朝用量の研究薬の投与、(2)臨床安全性検査、(3)PKサンプリング、(4)MetHbサンプリング、(5)PDバイオマーカー、(5)体位性バイタルサイン、(6)FMD(通院6の5日前以内に実施可能)、(7)生活の質質問票(WIQ及びRAND 36)、(8)6分間歩行試験、(9)有害事象/併用療法評価、(10)研究中止基準の評価、及び(11)研究薬コンプライアンス。

40

【0120】

通院7 (71日目)

この通院は、通院6の1日+1日後に行った。被験者は、PKサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬(用量漸増)を服用しなければならなかった。以下の評価を実施した：(1)分配された研究薬、(2)朝用量の研究薬の投与(研究薬の分配及び投与に際して、被験者は、上記のとおり、1カプセルBIDから2カプセルBIDに増量するように指示された。被験者は、臨床に11/2時間残った(投与後観察))、(3)臨床安全性検査、(4)PKサンプリング、(5)MetHbサンプリング(被験者は結果が出るまで臨床に残った)、(6)体位性バイタルサイン、(7)有害事象/併用療法評価、(8)研究中止基準の評価(被験者が中止基準に適合しなかったが8%以上のMetHbの増加を経験していた場合、以下の任意の安全性通院(

50

通院7+1)に記載されるとおり、70+2日目の安全性通院が予約された)、(9)安全性評価(被験者の出発の直前)、(10)MetHb結果の評価、及び(11)座位バイタルサイン-脈拍数及びBP。

#### 【0121】

##### 任意の安全性通院 (通院7+1)

この通院は、被験者が通院7において8%以上のMetHbを有する場合にのみ行われた。この通院は、通院7の1+1日後に行われた。被験者は、MetHbサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなかった。以下の評価を実施した：(1)朝用量の研究薬の投与、(2)MetHbサンプリング、(3)体位性バイタルサイン、(4)有害事象/併用療法評価、及び(5)研究中止基準の評価。

10

#### 【0122】

##### 通院8 - 終了 (通院7+6)

この通院は、通院7の6+/-1日後に行われた。被験者は、PKサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなかった。これが最終的な投与及び研究通院であった。以下の評価を実施した：(1)身体検査、(2)臨床安全性検査、(3)PKサンプリング、(4)MetHbサンプリング、(5)尿妊娠検査、(6)体位性バイタルサイン、(7)12誘導ECG、(8)有害事象/併用療法評価、及び(9)研究薬コンプライアンス。

#### 【0123】

##### 経過観察電話

被験者に、通院8の7+/-1日後に電話をかけた。この被験者が研究を早期に終了する場合は、ET通院+/-1日の7日後に被験者に電話をかけた。被験者は、任意の有害事象及び併用療法への切り替えに関して質問された。

20

#### 【0124】

##### 早期終了通院 (ET)

被験者が、通院6の前に任意の理由で研究参加から早期に離脱しなければならない場合、早期終了通院を完了するためにあらゆる努力が尽くされた。被験者が安全性のために離脱し直ちにIPの服用を中止しなかった場合を除いて、被験者は、PKサンプリングの30分(+/-10分)前に、臨床で朝用量の研究薬を服用しなかった。以下の評価を実施した：(1)朝用量の研究薬の投与(適用可能な場合)、(2)身体検査、(3)臨床安全性検査、(4)PKサンプリング、(5)MetHbサンプリング、(6)PDバイオマーカー、(7)体位性バイタルサイン、(8)12誘導ECG、(9)FMD(ET通院の5日前以内に実施可能)、(10)生活の質質問票(WIQ及びRAND 36)、(11)6分間歩行試験、(12)尿妊娠検査、(13)有害事象/併用療法評価、及び(14)研究薬コンプライアンス。さらに、通院6の後であるが通院8への適切な通院空白(visit window)の前に早期終了が生じた場合、通院8において必要とされる全ての手続きを完了した。

30

#### 【0125】

##### 被験者の選択及び離脱

包含基準は、35歳～85歳の被験者を含んでいた。被験者は、男性、又は閉経後の女性、不妊手術を受けた女性若しくは適切な避妊法を使用している女性のいずれかでなければならない。適切な避妊は、全禁欲、男性パートナーの断種手術、又は経口避妊薬、注射可能なプロゲステゲン、レボノルゲストレルの埋込、エストロゲンの膣内リング、経皮避妊パッチ若しくは子宮内器具(IUD)の使用と組み合わせられた二重障壁法でなければならない。末梢動脈疾患(PAD)の病歴は、カルテ又は安静時の0.90の足関節上腕血圧比によって確認された。被験者が心リスク因子の医学的標準治療を受けた場合、被験者は、スクリーニング前に少なくとも1ヶ月間は安定治療を受けていなければならない。この計画に包含される場合、シロスタゾール、ペントキシフィリン、スタチン系薬剤、若しくはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤などの治療；管理された運動リハビリテーショントレーニング；正式な禁煙プログラムへの参加又は禁煙のための薬剤処方、過去1ヶ月間は著しく変更されず、また研究期間にわたって変更することは期待されなかった。被験者が跛行の症候を経験していた場合、被験者は、スクリーニング前に少なくとも1ヶ月間、安定した

40

50

下肢の症候を有していなければならない(例えば、跛行の症候に変化がない)。被験者は、記入済みのインフォームドコンセント及び署名済みのインフォームドコンセントフォームによって文書化された意思を提出することが求められた。

【0126】

除外基準は、以下のものを有する被験者を含んでいた：非アテローム性動脈硬化PAD(例えばバーガー血管炎)、下肢の外科的血行再建若しくは経皮血行再建、スクリーニング前直近6ヶ月以内の生着不全若しくは他の末梢血管外科手術の証拠、予想される治療期間内の下肢血行再建、心筋梗塞、不安定狭心症、スクリーニング前3ヶ月以内の脳血管発作若しくは一過性虚血性発作(TIA)、治療にも関わらず管理不良の糖尿病( $\text{HbA1c} > 10.0$ )、管理不良の高血圧(収縮期血圧(SBP) 160mmHg若しくは拡張期血圧(DBP) 100mmHg)、現在の医療計画における収縮期血圧 100mmHg、ナトリウムニトライト若しくは関連化合物に対する過敏性、及び $\text{eGFR} < 30\text{mL/分/1.73m}^2$ として記録された腎機能不全(腎臓病研究における食事修正(MDRD))。除外基準はまた、以下の被験者も含んでいた：妊婦又は授乳中の女性、研究責任医師の意見では余命<6ヶ月で、この研究に関連するリスクを増加させ得る慢性疾患を有していた被験者、研究責任医師の意見では研究治療又は参加を妨げた、活性な抗腫瘍療法を必要とする活発な悪性腫瘍(しかし安定した基底細胞皮膚癌は許容され、またホルモン療法のみによって治療されている癌も許容された)を有していた被験者、活発な感染症(すなわち全身性感染症又は骨髄炎)を有していた被験者、NYHA CHFクラスIII又はIVを有していた被験者、急性冠動脈症候群(ACS)、心筋梗塞(MI)、鬱血性心不全(CHF)又は脳卒中のため最近入院(<30日間)していた被験者、最近の(<30日間)冠動脈血行再建が、スクリーニング前1年以内に血管新生因子又は幹細胞療法によって以前に治療された被験者、スクリーニング前過去1ヶ月以内に別のPAD臨床試験に関わった被験者、露出した腱、筋肉又は骨を有していたか又は重症虚血肢(CLI)と診断され、スクリーニング前3ヶ月以内に先に切断された被験者、又は歩行を制限する計画的切断(しかし足の小指は許容される)を有していた被験者。除外基準はまた、以下の被験者も含んでいた：跛行以外の症候によって6分間歩行試験を実施する能力が制限されていた被験者、アルコール又は他の物質の乱用と診断された被験者、メトヘモグロビン血症( $\text{metHb} \geq 15\%$ )の病歴を有していた被験者、英語を話すことができなかった被験者(標準英語の質問票を施行する必要性があったため)、貧血症又は慢性溶血性疾患(鎌状細胞疾患など)の病歴の証拠を有していた被験者、抗片頭痛薬(例えばイミトレックス又はスマトリプタン)を慢性的に使用していた被験者、及びスクリーニングにおいてグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PD)欠乏症についてスクリーニング陽性であった被験者。以下の薬を慢性的に服用していた被験者もまた除外された：アロプリノール、PDE-5阻害剤、鎮静性三環系抗鬱薬、鎮静性抗ヒスタミン、メペリジン及び関連する麻薬性中枢神経(CNS)抑制薬、並びにナイトレート。

【0127】

離脱基準は、被験者が彼/彼女自身の希望でいつでも研究から離脱することを許可した。また被験者は、研究責任医師の意見では研究に参加し続けることが被験者の最善の利益ではなかった場合、研究責任医師の要請で離脱することもできた。被験者は、彼又は彼女が上記の中止基準に適合した場合に離脱した。被験者が任意の理由で研究から離脱した事象では、その被験者は、研究及び上記のET通院からの彼らの離脱の理由を決定するために払われた相応の努力により追跡調査された。電話、配達証明付きの手紙及び交通手段の支援の申し出が相応の努力とみなされた。被験者離脱の概要は表3に提供される。

【0128】



## 【表 3】

表 3. 被験者離脱

	被験者処理の概要		
	プラセボ群 n=18	40mg群 n=19	80mg群 n=18
研究を完了した被験者	15(83.3%)	17(89.5%)	15(83.3%)
完了前に離脱した被験者	3(16.7%)	2(10.5%)	3(16.7%)
離脱の理由:			
有害事象	0(0.0%)	1(5.3%)	2(11.1%)
離脱基準に適合 - 新たな低血圧	1(5.6%)	0(0.0%)	1(5.6%)
被験者の要請 - 活力不足	0(0.0%)	1(5.3%)	0(0.0%)
被験者の要請 - 継続の拒否	1(5.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)
被験者の要請 - 利益無し	1(5.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)

10

## 【0129】

## 被験者の治療

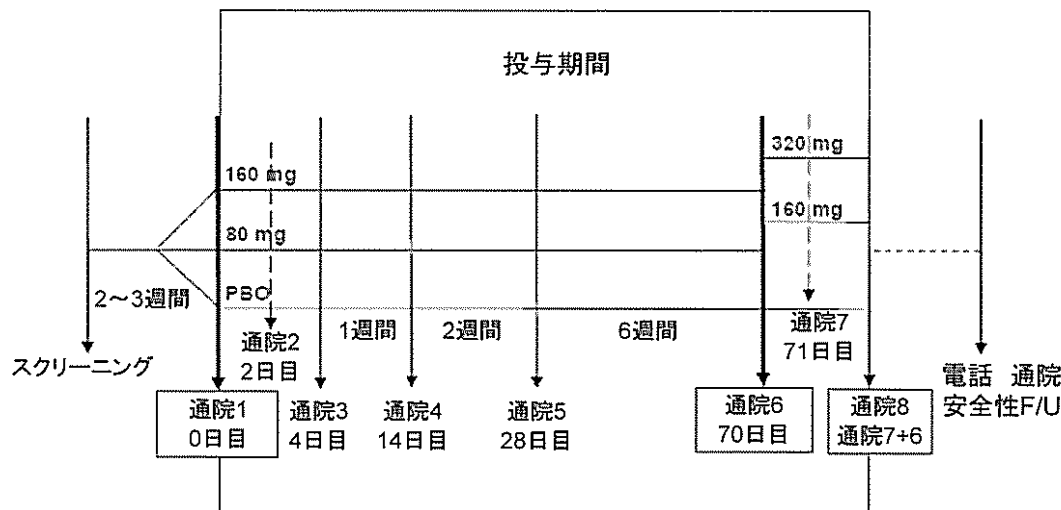
以下の表4に示されるとおり、3つの投与群は、プラセボ、ナトリウムニトライト40mg BID群及び80mg BID群であった。投与は全て、1日2回経口投与として10週間投与した。10週間の投与期間後で且つ有効性評価を完了した日に、各治療群の被験者は、6日間の用量漸増期間(用量倍加)に入った。40mgナトリウムニトライトBID群の被験者は、6日間80mgナトリウムニトライトBIDに用量漸増し、また80mgナトリウムニトライトBIDの被験者は、6日間160mgナトリウムニトライトBIDに用量漸増した。プラセボ被験者は、BIDで服用するプラセボカプセル剤の数を倍加した。全ての研究薬は、6日間の用量漸増期間の終わりに中止された。

20

## 【0130】

## 【表 4】

表 4. 投与治療群



30

40

## 【0131】

イミトレックス(スマトリブタン)、アロプリノール、PDE-5阻害剤、鎮静性三環系抗鬱薬、鎮静性抗ヒスタミン薬、メペリジン及び関連する麻薬性CNS抑制薬、及びナイトレートを慢性的に服用する被験者は、この研究に参加することを禁止された。

## 【0132】

被験者は、各研究通院において未使用の研究薬を返却するように指示され、返却されたカプセル剤は全て計数された適切なフォームに記録された。コンプライアンスは、服用されたカプセル剤の数を期待されたカプセル剤の数で割って計算された。服用されたカプセル剤の数は、50(ボトル中のカプセル剤の数)から残ったカプセル剤の数を引くことによって計数された。被験者が服用したカプセル剤の数が期待されたカプセル剤の数より少なか

50

った場合、現場スタッフが、被験者にIPコンプライアンスの重要性について助言した。研究責任医師は、研究薬の受領及び適切な保管、並びに現場への研究薬の配送、現場における在庫の記録の保持、各被験者への研究薬の分配、及び研究終了時のTheraVasc又は被指名人への研究薬の返却について責任を負った。使用済みの薬、未使用の薬及び部分的に使用された薬のパッケージは全て、TheraVasc又は被指名人の指示に従って返却された。

#### 【0133】

##### 有効性の評価

有効性パラメーターとしては、以下のものが挙げられる：(1)流動媒介血管拡張(FMD)、6分間歩行試験、薬物動態(PK)、バイオマーカー/薬力学的(PD)マーカー、及び生活の質(QoL)質問票。

10

#### 【0134】

本発明にとって重要なのは、生活の質に関する回答である。生活の質は、WIQ及びRAND 36の2種類の質問票によって測定された。2種類の質問票は、同じ順序(最初にWIQ、その後RAND 36)で施行された。WIQは、コミュニティベースの歩行を測定する疾患特異的手段であった。質問票は、4つのサブスケール(疼痛重症度、距離、速度、及び階段)で構成された。WIQは、研究責任医師、又は被指名人によって、被験者に対して口頭で行われた。RAND 36は、一般的な健康問題を測定する手段であった。研究スタッフは、被験者に、彼ら自身でRAND 36を完成させるように指示した。スタッフは、被験者に対して質問について説明しようとはしなかった。被験者が特定の質問を理解しなかった場合、研究スタッフは、被験者ができる限り質問の意味を解釈し、被験者にとって最も正確であると考えられる回答を提供するように指導した。家族又は他人が被験者の代わりに質問に回答するか又は質問票を完成させることは認められなかった。質問票は全て、書面によるソースドキュメントページ上に直接完成された。研究コーディネーターは、全ての質問票を点検し、確実に、各質問に対して1つの回答のみが存在すること、各質問が回答されており、且つ研究責任医師(若しくは被指名人)又は被験者によって、任意の必要な訂正にイニシャル及び日付がしかるべく付されているようにした。RAND 36の身体的評価及び精神的評価から得られた結果は、図1A～Bに詳細に示されている。RAND 36は、40mg群において、生活の質の評価における改善及び疼痛評価における有意な改善の傾向を示した。WIQ評価から得られた結果は、図2A～Bに詳細に示されている。WIQは、歩行距離の評価においては何の変化も示さず、また歩行速度及び階段のクライミングにおいては改善の傾向を示した。

20

30

#### 【0135】

##### 安全性の評価

以下の安全性パラメーターを評価した：病歴及び薬歴、併用療法の使用、身体検査、バイタルサイン、12誘導ECG、臨床化学、CBC、検尿、及び有害事象。不妊化手術を受けておらず、妊娠の可能性がある女性には尿妊娠検査を完了した。各用量レベルのナトリウムニトライトの初回投与の投与後、急性有害事象(すなわち、血圧降下、目まい)の評価を実施した。用量制限毒性(DLT)は、グレード3且つ臨床的に有意な血液学的(特にMetHb)事象と定義された。

#### 【0136】

全体的に、治療を受けた群においては重篤な有害作用は観察されなかった。治療の血行力学的影響を示す用量依存性低血圧の影響が観察された。さらに、メトヘモグロビンレベルは、160mgの用量漸増においても問題ではなかった。

40

#### 【0137】

デモグラフィック情報(表5)及び完全病歴(表6)が、スクリーニング通院において得られた。任意の進行中の病気及びスクリーニング前5年間の病歴並びに過去1ヶ月間の薬歴が文書化された。病歴及び薬歴は、被験者と一緒に無作為化の前に見直し、確実に、全てのデータが正確であり、且つ今日まで完成しているようにした。

#### 【0138】

## 【表 5】

表5. デモグラフィックデータ

		プラセボ群 n=18	40mg群 n=19	80mg群 n=18	
インフォームドコンセント時点の年齢(年)		64.9 +/- 8.98	65.3 +/- 8.86	67.9 +/- 9.99	
性別	男性	13(72.2%)	15(78.9%)	13(72.2%)	
	女性	5(27.8%)	4(21.1%)	5(27.7%)	
人種/民族					10
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5(27.8%)	6(31.6%)	8(44.4%)	
	白人	12(66.7%)	12(63.2%)	10(55.6%)	
	その他	1(5.6%)	1(5.3%)	0(0.0%)	
体重(kg)		88.07 +/- 27.24	79.32 +/- 13.53	88.99 +/- 16.70	20
身長(cm)		173.18 +/- 13.29	172.01 +/- 9.87	172.18 +/- 9.95	
スクリーニングBMI(kg/m <sup>2</sup> )		29.32 +/- 8.31	26.71 +/- 2.99	30.01 +/- 5.03	
スクリーニング時点の指標の四肢のABI		0.56 +/- 0.15	0.62 +/- 0.20	0.69 +/- 0.17	
糖尿病の診断		10(55.6%)	14(73.7%)	14(77.8%)	
スクリーニング時点のHb A1c(%Hb)		6.97 +/- 1.48	6.99 +/- 1.27	6.71 +/- 0.94	

## 【0 1 3 9】

## 【表 6】

表 6. 病歴背景

	プラセボ群 N=18	40mg群 N=19	80mg群 N=18	
最近5年間のPAD	18(100%)	19(100%)	18(100%)	
最近5年間の末梢血行再建	8(44.4%)	2(10.5%)	8(44.4%)	30
最近5年間の冠動脈疾患	6(33.3%)	5(26.3%)	7(38.9%)	
狭心症	2(11.1%)	0	4(22.2%)	
心筋梗塞	0	2(10.5%)	2(11.1%)	
最近5年間の冠動脈血行再建	1(5.6%)	0	4(22.2%)	40
鬱血性心不全	1(5.6%)	0	1(5.6%)	
最近5年間の脳血管疾患	2(11.1%)	3(15.8%)	5(27.8%)	
虚血性脳卒中	0	1(5.3%)	1(5.6%)	
TIA軽度卒中	1(5.6%)	0	1(5.6%)	
高血圧	16(88.9%)	18(94.7%)	16(88.9%)	
脂質異常症	15(83.3%)	18(94.7%)	16(88.9%)	
1型糖尿病	0	1(5.3%)	0	
2型糖尿病	10(55.6%)	12(63.2%)	12(66.7%)	
深部静脈血栓症/肺塞栓症	0	0	2(11.1%)	
ステント/バルーン/バイパス	5(27.8%)	0	1(5.6%)	

## 【0 1 4 0】

ABI評価は、スクリーニング通院において、被験者が包含基準に従って適切であるかどうかを評価するために測定された。ABI評価は、被験者が仰臥位で少なくとも10分間安静にしていた後にのみ行われた。ABIは、2つの足の収縮期血圧(足背動脈と後脛骨筋)の高い方と、2つの収縮期上腕血圧の高い方との間の比として定義された。5~10MHzの連続波ド

ブラ法を使用して、各脚の足背動脈と後脛骨動脈の両方、並びに各腕の上腕動脈における収縮期血圧を測定した。2本の腕の血圧の高い方と各脚の2つの足首の血圧の高い方を計算に使用した。ABIは両脚について計算された。研究を受ける資格を得るためには、ABIは、少なくとも1つの四肢において0.90未満でなければならない。

#### 【0141】

現場スタッフは、研究への無作為化後に被験者により服用された任意の薬(処方薬、栄養補助食品及び市販薬を含む)、及びその併用療法としての使用の理由を記録した。被験者が禁止される併用療法としてリストされている任意の薬による治療を要請した場合、彼又は彼女は研究参加から離脱し、ET通院を完了した。

#### 【0142】

スクリーニングでは完全身体検査を実施し、身長、体重及び以下の系の評価を包含していた：一般的外観；目；耳、鼻及び咽喉；頭部及び頸部；胸部及び肺；心血管系；腹部；筋骨格系；リンパ系；皮膚；神経系；及び四肢。通院8又は早期終了において、経過観察の身体検査は、体重及び上記の系の任意の変化を評価した。通院8において認められた任意の有意な変化は、PI又は被指名人により別段の指定がない限り、有害事象として文書化された。

#### 【0143】

仰臥位バイタルサインはスクリーニング通院において測定された。被験者は、バイタルサイン測定値を得る前に最低3分間仰臥位で安静にしていた。バイタルサインは、BP及び脈拍数を含んでいた。血圧及び脈拍数の仰臥位測定値と立位測定値の両方を含む体位性バイタルサインは、IP投与の初回投与後の全ての研究通院において記録された。測定は以下のとおりに実施された：(1)被験者が仰臥位で最低3分間安静にし、(2)被験者が仰臥位である間にバイタルサイン(BP及び脈拍数)が測定され、(3)被験者が最低5分間立位を採り、さらに(4)被験者が立位である間にバイタルサイン(BP及び脈拍数)が測定された。脈拍数及び血圧のデータは表7に詳細に示される。

#### 【0144】

【表7】

表7. 脈拍数及び血圧

		スクリーニング	通院1	通院2	通院3	通院4	通院5	通院6	通院7	通院8
仰臥位(平均)										
脈拍	プラセボ群	73.6	74.4	73.0	71.0	74.8	74.6	73.1	73.1	75.6
	40mg群	71.4	74.1	74.1	74.7	71.7	72.7	70.4	73.1	70.2
	80mg群	63.9	65.6	65.1	66.7	64.6	68.7	65.5	64.3	68.3
血圧	プラセボ群	141.3/77.9	141.4/78.3	139.9/78.4	138.4/77.4	137.8/75.4	140.3/76.9	145.4/79.5	139.8/77.8	136.1/75.1
	40mg群	136.8/75.8	129.7/72.3	128.0/70.5	129.8/72.5	128.4/71.1	124.1/72.0	127.3/73.7	126.7/71.3	130.0/72.2
	80mg群	132.4/69.4	129.8/68.4	122.8/66.7	127.1/66.7	125.1/65.2	124.6/68.9	123.1/66.2	118.4/64.4	120.7/66.9
立位(平均)										
脈拍	プラセボ群		78.1	77.8	74.9	78.1	78.5	76.0	76.1	77.4
	40mg群		75.8	78.6	76.7	75.6	76.6	73.9	76.3	74.3
	80mg群		72.6	72.3	72.9	72.6	72.5	67.6	70.4	72.6
血圧	プラセボ群		141.6/81.7	144.3/81.2	139.9/79.4	139.9/80.3	137.7/79.4	143.3/78.4	141.3/78.7	138.2/75.0
	40mg群		129.5/73.1	128.3/72.6	129.4/73.1	124.9/71.0	124.3/71.6	127.6/73.2	122.2/73.2	123.1/68.7
	80mg群		125.4/70.2	123.1/71.9	124.8/69.2	123.7/68.8	119.5/71.9	124.8/70.0	123.3/67.1	117.7/67.9
起立性変化										
脈拍	プラセボ群		3.7	4.8	3.9	3.3	3.9	2.9	3.0	1.8
	40mg群		1.8	4.5	2.0	3.9	3.8	3.5	3.2	4.1
	80mg群		6.9	7.3	6.2	7.9	3.8	2.1	6.1	4.3
収縮期血圧	プラセボ群		0.2	4.3	1.6	2.1	-2.6	-2.1	1.5	2.2
	40mg群		-0.3	0.3	-0.4	-3.4	0.3	0.3	-4.5	-6.9
	80mg群		-4.4	0.3	-2.3	-1.4	-5.2	1.6	4.8	-3.0
拡張期血圧	プラセボ群		3.3	2.8	1.9	4.9	2.5	-1.1	0.9	-0.1
	40mg群		0.8	2.1	0.6	-0.1	-0.4	-0.5	1.9	-3.5
	80mg群		1.8	5.2	2.5	3.5	3.0	3.8	2.7	1.0

#### 【0145】

仰臥位の被験者の安静時12誘導ECGプリントアウトは、表1-評価スケジュールにリストされる時点で得られた。ECGは全て、PI又は資格を有する被指名人によって、任意の異常又は変化の臨床的有意性について評価され、ECGソースドキュメント上に文書化された。ナトリウムニトライトの初回投与の後に生じる任意の臨床的に有意な異常は、eCRF上にAE

として記録された。12誘導ECGは、通院1の無作為化日のECG(投与前に収集された)を除いて、バイタルの直後に得られた。ECGデータの詳細は、表8に提供される。

【 0 1 4 6 】

【表 8】

表 8. ECG

	通院1	通院5	通院8
心拍数(拍動/分)			
プラセボ群	72.1 +/- 13.9	71.7 +/- 15.1	73.0 +/- 12.2
40mg群	71.4 +/- 12.7	72.2 +/- 14.8	
80mg群	62.7 +/- 10.7	65.5 +/- 11.9	74.3 +/- 16.9
160mg群			64.7 +/- 10.0
QTcB間隔(ミリ秒)			
プラセボ群	433.2 +/- 33.0	430.9 +/- 24.0	438.6 +/- 35.3
40mg群	415.9 +/- 49.0	430.1 +/- 34.8	
80mg群	422.3 +/- 34.0	411.6 +/- 49.7	423.2 +/- 40.3
160mg群			427.7 +/- 31.9
QTcF間隔(ミリ秒)			
プラセボ群	421.2 +/- 31.4	419.7 +/- 22.5	425.4 +/- 33.9
40mg群	404.8 +/- 44.9	417.7 +/- 24.0	
80mg群	419.9 +/- 30.5	406.2 +/- 46.2	409.5 +/- 34.3
160mg群			422.8 +/- 27.9

10

20

QTc 変化 > 60 ミリ秒:重篤;QTc 変化 > 30 ミリ秒:問題あり

【 0 1 4 7 】

表1にリストされる時点で検査室評価を収集した。安全性臨床検査試験は全て、オンサイトで完了された尿妊娠検査試験及びメトヘモグロビンを除いて、中央検査室によって実施された。試料サンプルは、研究現場から中央検査室に送付された。尿妊娠検査試験は、任意の女性が不妊化手術を受けていないか又は閉経後ではない場合、表1にリストされる時点で実施された。

【 0 1 4 8 】

臨床検査は、被験者絶食と共に実施され、以下の検査を含んでいた：検尿：尿蛋白試験紙、比重、外観、pH、グルコース、血液、ビリルビン、ケトン、及び顕微鏡検査。臨床化学パネルとしては、例えば、アルブミン、アルカリホスファターゼ、血清アミラーゼ、ALT、AST、BUN、カルシウム(血清)、血清塩化物、CO<sub>2</sub>、血清クレアチニン、直接ビリルビン、ガンマ-GT、グルコース、LDH、血清リン、カリウム、ナトリウム、全ビリルビン、全タンパク質、尿酸、全コレステロール、LDL、HDL、トリグリセリド、及びHbA1c(スクリーニングのみ)が挙げられる。血液学パネルとしては、例えば、WBC、RBC、Hb、Hct、MCV、MCH、MCHC、血小板、RDWが挙げられる。

【 0 1 4 9 】

閉経後でないか又は不妊化手術を受けていない、この研究における女性被験者は、以下の避妊方法を使用することが求められた：被験者の好ましい通常のライフスタイルと一致する性的不活動として定義される全禁欲、周期的禁欲(例えばカレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法)また膈外射精は許容されない、女性被験者が研究に参加する前の男性パートナーの断種；且つこの男性が被験者にとって唯一のパートナーであること、以下にリストされる医薬避妊薬：

- ・経口避妊薬、併用又はプロゲストゲン単独
- ・注射可能なプロゲストゲン
- ・レボノルゲストレルの埋込
- ・エストロゲンの膈内リング
- ・経皮避妊パッチ

30

40

50

・製品ラベルに示されているとおり<1%の失敗率に適合する子宮内器具(IUD)又は子宮内システム(IUS)

と組み合わせた、コンドーム及び閉塞キャップ(隔膜キャップ又は頸管/円蓋キャップ)と殺精子剤(フォーム剤/ゲル剤/フィルム剤/クリーム剤/坐剤)として定義される二重障壁法。

#### 【0150】

研究中に妊娠した任意の被験者は研究に参加し続ける適格性を有さず、その時点で研究終了手続きを完了した。男性被験者及び彼らのパートナーは、適切な避妊方法を使用すること又は性交を控えることが期待された。男性被験者は、研究モニタリング期間の経過中に彼らのパートナーが妊娠した場合、研究責任医師にすぐに知らせることに同意した。

10

#### 【0151】

この研究モニタリング期間中に妊娠した任意の女性被験者又は男性被験者のパートナー(彼女が協力的である場合)について、完全妊娠情報(妊娠の転帰を含む)がソースドキュメントに収集された。合併症の不存在下では、経過観察は出産日の6~8週間後より長くはない。選択的中絶、治療的中絶、又は自然的中絶に関わらず、中絶はいずれも報告された。妊娠自体は有害作用とはみなされなかったが、妊娠合併症(自然的中絶又は医学的理由による選択的中絶を含む)はいずれも、有害作用として報告されなければならなかった。自然流産は、SAEであると見なされた。研究後の妊娠の結果として生じ、また研究責任医師によって研究薬と合理的に関連があると考えられるSAEはいずれも、スポンサーに報告された。

20

#### 【0152】

日米欧医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation)(ICH)によって定義されるとおり、AEは、その事象が研究薬に関連していると考えられるか否かに関わらず、研究薬を投与された患者又は臨床研究被験者に発生したあらゆる好ましくない医療上の出来事であった。従って、AEは、研究薬の使用と時間的に関連しており、またIPが投与されたときに収集が開始された、任意の好ましくない、且つ意図されない兆候(異常な検査室知見など)、症候、又は疾患(新たな疾患又は悪化した疾患)であった。AEの例は、研究薬の投与後に新たに検出又は診断された症状を包含し、例えば：研究の開始前に存在し得たが検出されていなかった症状、研究の開始前に存在していたことがわかっており、研究薬の投与後に悪化した症状、疑われる薬物相互作用の兆候、症候又は臨床的続発症、及び疑われる研究薬又は併用療法のいずれかの過量投与の兆候、症候、又は臨床的続発症(過量投与自体は、AEとして報告されない)が挙げられる。AEとみなされない現象の例としては、医療処置又は外科処置(例えば内視鏡検査、虫垂切除)；(ある症状が上記の定義に適合である場合には処置につながる症状はAEである)、好ましくない医療上の出来事(例えば社会的入院、観察的入院、診断的入院、又は便宜上の入院)が生じなかった状況、臨床的に有意な増悪を示さない研究の開始時に存在していたか又は検出されていた既存の疾患(1つ若しくは複数)又は症状(1つ若しくは複数)の変動、及びPI又は適切な医学訓練を受けた副研究医師によって臨床的に有意であるとは評価されなかった異常な検査室知見又は試験知見が挙げられる。有害事象の概要は、表9に詳細に示される。

30

#### 【0153】

40

## 【表 9】

表9. 有害事象の概要

	プラセボ群	40mg群	80mg群
オーバーオール:			
少なくとも1つの有害事象(AE)を有する被験者の数(%)	9 (50.0%)	12(63.2%)	14(77.8%)
少なくとも1つの治療創発的有害事象(TEAE)を有する被験者の数(%)	9 (50.0%)	12(63.2%)	14(77.8%)
AEの数	15	32	40
TEAEの数	15	32	39
重篤な有害事象(SAE)の数	2	0	0
重篤度によるTEAEの数			
軽度	12	26	31
中程度	3	6	8
研究薬との関連によるTEAEの数			
関連なし	12	10	9
恐らく関連がある	3	22	24
ほぼ確実に関連がある	0	0	6
6日間の用量漸増期間のみ:			
少なくとも1つのTEAEを有する被験者の数(%)	2(11.1%)	3(15.8%)	7(38.9%)
TEAEの数	2	3	11

10

## 【 0 1 5 4 】

## 統計的方法

デモグラフィックデータ、臨床化学、CBC、バイオマーカー、及び有害事象は、投与レベル及びオーバーオール(overall)により、表形式にまとめられた。記述統計学を用いて、デモグラフィックデータ及び臨床データ(例えばECG及びバイタル)をまとめた。正常範囲を上回る検査室値及び下回る検査室値にはフラグを付け、また有害事象は、SOC、重症度及び研究治療との関係によって示された。

20

## 【 0 1 5 5 】

主要有効性分析は、対応のないt-検定を用いた治療の10週間後の、プール薬(pooled-drug)治療群とプラセボ治療群間の、ベースラインからの変化及び70日目(通院6)のFMDとの比較であった。比較群内で実質的に傾斜分布していた場合には、ノンパラメトリックな2標本のウィルコクソン符号順位検定を用いた。二分された有効性エンドポイントについては、帰無仮説 $H_0: rc=rp$ 対 $H_1: rc > rp$ を検定した(ここでrcは、BIDコホートにおいて改善された結果を有する被験者の割合であり、またrpは、プラセボコホートにおいて改善された結果を有する被験者の割合であった)。群間の差は、カイ二乗検定(chi square test)又はフィッシャーの直接確率検定(Fisher exact test)を用いて検定した。二次分析は、時間、群及び相互作用を組み込む一般化推定方程式(Generalized Estimating Equation)に基づく反復測定ANOVAを用いた。他の交絡変数は、ベースライン共変量フレームワークに包含された。6分間歩行及びQoL質問票などの第2エンドポイントの分析は、主要有効性分析について記載されたとおりに実施された。統計的決定は全て、非盲検化の前に行われた。

30

## 【 0 1 5 6 】

さらに、ナトリウムニトライトの血漿レベルを表形式にして、ログ用量反応曲線としてプロットした。機能的パラメーターは、用量及びオーバーオールにより表形式にした。要約統計量をコンピューターで計算し、必要に応じて各パラメーターについてログ用量反応曲線を作成した。

40

## 【 0 1 5 7 】

統計的分析計画を発展させて、統計的アプローチ、特定の利益の対比を詳細に示し、また治療群による主要有効性エンドポイントの任意の探索的分析又は未調整分析をさらに含めた。

## 【 0 1 5 8 】

この研究は、50人の被験者の総サンプルサイズ(ナトリウムニトライト群n=34; プラセボ群n=16)を用いて、FMDの有効性エンドポイントについて、プラセボ群と比較してナトリウムニトライト(プール群)の平均値の差を0.050の両側有意水準で検出する~82%の能力

50

を有していた。具体的には、この研究は、プールされたナトリウムニトライト群の約34人の被験者及びプラセボ群の16人の被験者を用いて、10週間の治療後、プラセボ治療を受けた被験者と比較してナトリウムニトライト治療を受けた被験者間のFMD反応における1.4%の差を1.6%の標準偏差(SD)で検出する82.19%の能力を有していた。このため、サンプルサイズは、この早期の臨床研究には十分であるように経験的に決定された。脱落を考慮に入れると、1群当たり約17人の被験者の最終サンプルサイズを達成することが必要とされるため、60人以下の被験者(20人の被験者/群)のサンプルサイズで十分であった。欠測データには、最終観察繰越(LOCF)が適用された。

【0159】

#### 実施例2：特定の患者集団における疼痛評価の臨床研究

##### 研究の理論的根拠及び概要

実施例1に記載されるとおり、PADを有する被験者の機能を改善するための新たな治療法としてナトリウムニトライトについて研究した。有効性の評価の間、生活の質(QoL)質問票を実施し、これは、40mgのナトリウムニトライトを服用した被験者群が、疼痛の有意な改善を示したことを示した。従って、この用量範囲探索研究の全体的な目標は、特定の患者集団(例えばPADを有する被験者、糖尿病性末梢神経障害を有する被験者、又は本明細書中に記載される神経障害性疼痛のいずれかを有する被験者)への複数回投与の経口ナトリウムニトライトの投与に関連した、様々な領域の疼痛の改善を評価することである。

【0160】

この臨床研究の主要目的は、規定の治療期間にわたってプラセボと比較した、神経障害性疼痛の低減におけるナトリウムニトライトの有効性及びに複数回投与の1日2回40mg及び80mgのナトリウムニトライトの安全性及び忍容性を評価することである。この研究では、標準化試験の間、生物学的疼痛活性及び疼痛に関連する症候の複数の評価が行われる。この評価としては、例えば、神経伝導研究、感覚神経試験、疼痛調査票、機能状態アッセイ、及び疼痛検査票が挙げられる。

【0161】

被験者のエンドポイントとしては、例えば、研究に参加した被験者から回収された簡易疼痛調査票、疼痛日記、抑鬱状態調査及び機能状態調査、並びに神経障害性疼痛検査が挙げられる。目的のエンドポイントとしては、例えば、神経伝導研究、身体検査、二点識別試験、身体検査による感覚神経試験が挙げられる。この研究に参加する各被験者は、研究の間中ずっと、メトヘモグロビン血症がないことを示すため、毎月バルスオキシメトリを受ける。

【0162】

試験種類は、特定の患者集団(例えばPAD(糖尿病性末梢神経障害)を有する被験者、又は本明細書中に記載される神経障害性疼痛のいずれかを有する被験者)を標的とする、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並列設計、複数回投与研究である。試験は、各治療群に約10人の被験者を含む3つの治療群を有し得る。被験者は、研究の開始前に作成された無作為化スケジュールに従って、プラセボ群又はナトリウムニトライト治療群のいずれかに割り当てられる。被験者は、プラセボ、これらの臨床研究において使用される実施例1の研究薬の40mg BID又は80mg BIDのいずれかの治療計画の1つを受ける研究に無作為化割り付けされる。

【0163】

##### 他の実施形態

本発明の特定の実施形態に関連して本発明について記述してきたが、さらなる変更が可能であるということ、及び、本出願が本発明の原理に概して従う本発明の全ての変形、使用又は適応(ここで、そのような変形、使用又は適応には、本発明が関連する技術の範囲内で知られているか又は慣習的に実施されていて上記で説明した本質的特徴に応用され得るような、本開示に含まれていないことも包含される)を包含することが意図されているということは理解されるであろう。

【0164】

10

20

30

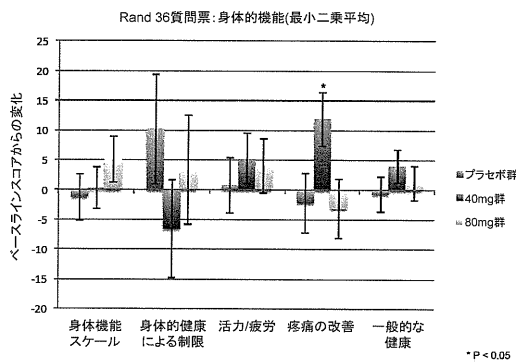
40

50

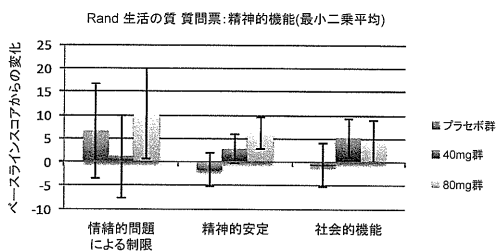


全ての参考文献、特許、特許出願公開及びそれらの中で引用されている特許出願は、あたかもそれらの参考文献、特許、特許出願公開及び特許出願のそれぞれが参照により独立して本明細書に組み入れられるように、参照により同程度にまで本明細書に組み入れられる。

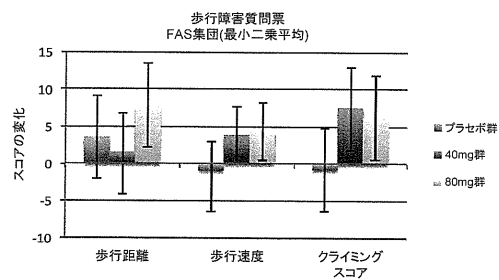
【図 1 A】



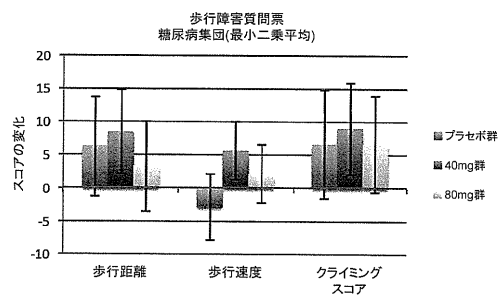
【図 1 B】



【図 2 A】



【図 2 B】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2014/017432 11.08.2014

International application No.

PCT/US 14/17432

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 33/00 (2014.01) USPC - 424/682; 424/718 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 424/682; 424/718 IPC(8) - A61K 33/00 (2014.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/682; 424/718; 347/100; 106/31.43; 106/31.58; 106/31.75 IPC(8) - D06P 5/30 (2014.01) (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patbase; Google Scholar; Freepatentsonline Search terms used: inorganic potassium sodium lithium nitrite NO2 diabetes neuropathy pain treatment monitor intensity frequency duration quality		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/0237617 A1 (Kevil) 20 September 2012 (20.09.2012), para [0011], [0075]	1-4
Y		5
Y	US 5,892,500 A (Gaston-Johansson) 02 December 1997 (02.12.1997), col 1, ln 54-59; col 3, ln 5-11; col 3, ln 61-67	5
A	US 2011/0086069 A1 (Kevil et al.) 14 April 2011 (14.04.2011), entire document	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 July 2014 (18.07.2014)		Date of mailing of the international search report 11 AUG 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2014/017432 11.08.2014

International application No.

PCT/US 14/17432

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 6-12, 16-30  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-5, drawn to a method of treating or reducing pain, said method comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition comprising an effective amount of inorganic nitrite or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient.

Group II: Claims 13-15, drawn to a method of treating a mood disorder or a disorder of brain development, said method comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition comprising an effective amount of inorganic nitrite or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient.

— see extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-5

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2014/017432 11.08.2014

International application No.

PCT/US 14/17432

## Continuation of Box No. III – Observations where unity of invention is lacking

The inventions listed as Groups I though II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

## Special Technical Features

Group I includes the special technical feature of a method of treating or reducing pain, not included in the other groups.

Group II includes the special technical feature of a method of treating a mood disorder or a disorder of brain development, not included in the other groups.

## Common Technical Features:

The only technical feature shared by Groups I-II that would otherwise unify the groups, is a pharmaceutical composition comprising an effective amount of inorganic nitrite or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical features are disclosed by US 2012/0237617 A1 to Kevil et al. (hereinafter 'Kevil') 20 September 2012 (20.09.2012).

Kevil discloses a pharmaceutical composition comprising an effective amount of inorganic nitrite or a pharmaceutically acceptable salt thereof (para [0011]; abstract), and a pharmaceutically acceptable excipient (para [0075]).

As the shared feature was known in the art at the time of the invention, it cannot be considered a special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Groups I-II lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note: Claims 6-12 and 18-30 are determined to be unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a) and are, therefore, not included in any claim group.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100169971  
弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100168893  
弁理士 岩崎 正路

(72)発明者 ケヴィル, クリストファー  
アメリカ合衆国 7 1 1 0 6 ルイジアナ州, シュリーブポート, エリー ストリート 9 2 3

(72)発明者 チャン, カイル  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州, サンディエゴ, グリーンウィロー レーン 5  
1 3 2

(72)発明者 ソイン, アモル  
アメリカ合衆国 4 5 4 5 8 オハイオ州, センタービル, サンダーランド ウッズ コート 1  
0 6 0 1

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA34 MA35 MA37 MA52 MA55 MA60 MA63 NA05 NA12  
NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA051 ZA052 ZA081 ZA082 ZA121  
ZA122 ZA181 ZA182 ZA361 ZA362 ZA891 ZA892 ZA941 ZA942 ZA961  
ZA962 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZC351 ZC352 ZC751 ZC752  
4C086 AA01 AA02 HA07 HA21 MA34 MA35 MA37 MA52 MA55 MA60  
MA63 NA05 NA12 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA18  
ZA36 ZA89 ZA94 ZA96 ZB11 ZB26 ZC35 ZC75