

(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2020-525412

(P2020-525412A)

(43) 公表日 令和2年8月27日(2020.8.27)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|---------------------|-------------|
| A 6 1 K 31/20 (2006.01) | A 6 1 K 31/20 | 4 B 0 1 8 |
| A 6 1 P 25/08 (2006.01) | A 6 1 P 25/08 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 2 1 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/444 (2006.01) | A 6 1 K 31/444 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2019-567737 (P2019-567737)
 (86) (22) 出願日 平成30年6月28日 (2018. 6. 28)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年12月6日 (2019. 12. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2018/067355
 (87) 国際公開番号 W02019/002435
 (87) 国際公開日 平成31年1月3日 (2019. 1. 3)
 (31) 優先権主張番号 17178751.8
 (32) 優先日 平成29年6月29日 (2017. 6. 29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 514308645
 ヴィタフロ (インターナショナル) リ
 ミテッド
 VITAFLO (INTERNATIO
 NAL) LTD
 イギリス, リバプール エル3 4ビー
 キュー, ブランスウィック ビジネス
 パーク, セフトン ストリート 182
 , サウス ハリントン ビルディング,
 スイート 1. 11

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 デカン酸を含むてんかんの治療のための組み合わせ

(57) 【要約】

てんかんの治療に使用するためのデカン酸であって、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩と組み合わせて使用される、又は、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤と組み合わせて使用される、デカン酸。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

てんかんの治療に使用するためのデカン酸であって、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩と組み合わせて使用される、又は、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤と組み合わせて使用される、デカン酸。

【請求項 2】

てんかんの治療に使用するためのペランパネル又は医薬として許容されるその塩であって、デカン酸と組み合わせて使用される、ペランパネル又は医薬として許容されるその塩。

【請求項 3】

てんかんの治療に使用するための、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤であって、デカン酸と組み合わせて使用される、AMP受容体阻害剤。

【請求項 4】

前記デカン酸及び前記ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩が、個別投与若しくは順次投与される、又は、前記デカン酸及び前記AMP受容体阻害剤が、個別投与若しくは順次投与される、請求項 1 に記載の使用のためのデカン酸、又は請求項 2 に記載の使用のためのペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、又は請求項 3 に記載の使用のためのAMP受容体阻害剤。

【請求項 5】

てんかんの治療に使用するための、(i)デカン酸と、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩との組み合わせ、又は(ii)デカン酸と、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤との組み合わせ。

【請求項 6】

(i)デカン酸及びペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、又は(ii)デカン酸及びペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤を含む、組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、医薬組成物であり、医薬として許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤のうちの一つ以上を更に含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

てんかんの治療に使用するための、請求項 6 又は 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

(i)デカン酸及びペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、又は(ii)デカン酸及びペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤を含む、キット。

【請求項 10】

前記使用が、AMP受容体阻害に応答する対象として特定された対象を治療するためのものである、請求項 1 若しくは 4 に記載の使用のためのデカン酸、請求項 2 若しくは 4 に記載の使用のためのペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、請求項 3 若しくは 4 に記載の使用のためのAMP受容体阻害剤、請求項 5 に記載の使用のための組み合わせ、又は請求項 8 に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

前記デカン酸が、トリグリセリドの形態である、請求項 1、4 若しくは 10 に記載の使用のためのデカン酸、請求項 2、4 若しくは 10 に記載の使用のためのペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、請求項 3、4 若しくは 10 に記載の使用のためのAMP受容体阻害剤、請求項 5 若しくは 10 に記載の使用のための組み合わせ、請求項 6 若しくは 7 に記載の組成物、請求項 8 若しくは 10 に記載の使用のための組成物、又は請求項 9 に記載のキット。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

前記デカン酸が、水中油型エマルジョン、粉末、又は食料品に含まれる、請求項 1、4、10 若しくは 11 に記載の使用のためのデカン酸、請求項 2、4、10 若しくは 11 に記載の使用のためのペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、請求項 3、4、10 若しくは 11 に記載の使用のための AMPA 受容体阻害剤、請求項 5、10 若しくは 11 に記載の使用のための組み合わせ、請求項 6、7 若しくは 11 に記載の組成物、請求項 8、10 若しくは 11 に記載の使用のための組成物、又は請求項 9 若しくは 11 に記載のキット。

【請求項 13】

前記デカン酸が、医療用食品、チューブフィード、栄養組成物、又は栄養補給食品に含まれる、請求項 1、4、10 若しくは 11 に記載の使用のためのデカン酸、請求項 2、4、10 若しくは 11 に記載の使用のためのペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、請求項 3、4、10 若しくは 11 に記載の使用のための AMPA 受容体阻害剤、請求項 5、10 若しくは 11 に記載の使用のための組み合わせ、請求項 6、7 若しくは 11 に記載の組成物、請求項 8、10 若しくは 11 に記載の使用のための組成物、又は請求項 9 若しくは 11 に記載のキット。

10

【請求項 14】

前記デカン酸が、医薬組成物中に含まれ、前記医薬組成物が、1つ以上の医薬として許容される担体、希釈剤、及び/又は賦形剤を更に含む、請求項 1、4、10 若しくは 11 に記載の使用のためのデカン酸、請求項 2、4、10 若しくは 11 に記載の使用のためのペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、請求項 3、4、10 若しくは 11 に記載の使用のための AMPA 受容体阻害剤、請求項 5、10 若しくは 11 に記載の使用のための組み合わせ、請求項 6、7 若しくは 11 に記載の組成物、請求項 8、10 若しくは 11 に記載の使用のための組成物、又は請求項 9 若しくは 11 に記載のキット。

20

【請求項 15】

デカン酸を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、てんかんを治療する方法であって、前記デカン酸が、前記患者に、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩と組み合わせて投与される、又は、前記デカン酸が、前記患者に、ペランパネルと同じ AMPA 受容体部位に結合する AMPA 受容体阻害剤と組み合わせて投与される、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、概して、(i) デカン酸と、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩との組み合わせ、又は (ii) デカン酸と、ペランパネルと同じ AMPA 受容体部位に結合する AMPA 受容体阻害剤との組み合わせに関する。具体的には、本発明は、てんかんを治療するための当該組み合わせを提供する。

【背景技術】

【0002】

てんかんは、発作によって特徴付けられる広範な神経性疾患を網羅する。発作は、異常な神経活性から生じ、けいれん及び意識喪失をはじめとする、多数の現れ方で症状が出る。多くの場合、てんかんは、抗けいれん薬の使用によって管理することができる。しかし、一定割合のてんかん患者については、従来の薬物による治療によると、発作活性に対する効果は最小限に留まる場合がある。手術は、特定の発作に罹患している患者を治療するための選択肢であるが、多くの個体では、ケトン食により、あまり侵襲的でなくうまく管理することができる。

40

【0003】

中鎖トリグリセリド (MCT) ケトン食は、難治性てんかんの治療として、1971年に初めて確認された。これは、薬剤耐性てんかんの子どもに最も効果的な治療アプローチの1つを提供しており (Liu, Epilepsia 2008; 49 Suppl. 8: 33-36)、小児てんかんに有効であることが無作為化比較試験で実証されている (Neal et al., Epilepsia 2009; 50: 1109-1117)

50

。しかしながら、この食事には、下痢、嘔吐、鼓腸、及び激しい腹痛などの有害な胃腸関連副作用がある (Liu, *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 8: 33 - 36)。更に、多くの患者がこの食事を耐えがたいものと感じることから、この食事からの離脱率が高いことも示されている (Levy et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001903)。

【0004】

ケトン食から生じるケトン体は治療的役割を果たすと想定されているが、発作制御はケトン体レベルとあまり相関していない (Likhodii et al., *Epilepsia* 2000; 41: 1400 - 1410; Thavendiranathan et al., *Exp Neurol* 2000; 161: 696 - 703)。ケトンに加えて、この食事はまた、MCT油で提供される2つの脂肪酸、炭素10個の直鎖デカン酸、及び炭素8個の直鎖オクタン酸の血漿中濃度の上昇を引き起こす (Haidukewych et al., *Clin Chem* 1982; 28: 642 - 645)。近年、オクタン酸ではなくデカン酸が、インビトロ及びインビボで、臨床的に適切な濃度で抗発作効果を有することが確立された (Chang et al., *Neuropharmacology* 2013; 69: 105 - 114; Wlaz et al., *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2014)。

10

【0005】

- アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - イソオキサゾールプロピオン酸受容体 (AMPA受容体) は、てんかん活性の発生及び伝播において、また、てんかん発生に関連する長期的な適応性細胞可塑性において、重要な役割を果たす (Chapman, *J Nutr* 2000; 130: 1043S - 1045S; Rogawski and Donevan, *Adv Neurol* 1999; 79: 947 - 963)。この受容体は、大脳皮質、扁桃核、視床、及び海馬をはじめとする、てんかんに関連する全ての領域に存在する。更に、AMPA受容体アンタゴニストには、様々なインビトロ及びインビボでてんかんモデルにおいて、幅広い抗けいれん作用がある (Rogawski, *Epilepsy Curr* 2011; 11: 56 - 63)。

20

【0006】

近年、本発明者らは、デカン酸がAMPA受容体を阻害することを実証した (Chang et al., *Brain* 2016 Feb; 139(2): 431 - 443)。

30

【0007】

ペランパネル (フィコンパ) は、非競合型AMPA受容体アンタゴニストであり、部分発作及び一次性全般性強直間代発作に対する補助治療として認可されている (Frampton *J E. Drugs* 2015; 75: 1657 - 68)。また、補助的なペランパネルは、難治性部分発作を有する子ども及び特発性全般てんかんの強直間代発作に有効であることがわかっている (Heyman *E. Developmental Medicine & Child Neurology* 2017; 59: 441 - 444)。しかしながら、用量依存的な行動上の副作用があり、一部の患者では使用が制限される (Rugg-Gunn *F. Epilepsia* 2014; 55 Suppl 1: 13 - 5)。

40

【0008】

ペランパネルの投与を受けた患者において報告された最も一般的な副作用は、めまい、傾眠、疲労、易刺激性、悪心、及び転倒であったが、患者にとって特に懸念されるのは、薬物の認知及び精神的副作用であった。Rugg-Gunn *F.* は、プラシーボを服用した患者よりも、ペランパネルを服用した患者、特により高い用量の患者において、全体的にどの程度うつ病及び攻撃性がより頻繁に報告されたかを記載している。Heyman *E.* は、主に難治性てんかんの青年において、ペランパネルと比較的高い割合の行動上の副作用の関連が見られることを報告している。

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

てんかんを治療するための改善された薬剤の必要性が依然として存在する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、驚くべきことに、直接的なAMP受容体阻害及び発作制御において、ペランパネルとデカン酸との間の相乗的相互作用を明らかにした。これらの所見は、ペランパネル又はペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤と、デカン酸とを使用した組み合わせ治療に役立つ。

【0011】

(発明の記載)

本発明の第1の態様によると、てんかんの治療に使用するためのデカン酸が提供され、ここで、デカン酸は、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩と組み合わせて使用される、又は、デカン酸は、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤と組み合わせて使用される。

【0012】

本発明の別の態様によると、てんかんの治療に使用するためのペランパネル又は医薬として許容されるその塩が提供され、ここで、ペランパネル(又は医薬として許容されるその塩)は、デカン酸と組み合わせて使用される。

【0013】

本発明の別の態様によると、てんかんの治療に使用するための、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤が提供され、ここで、AMP受容体阻害剤は、デカン酸と組み合わせて使用される。

【0014】

デカン酸及びペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩は、同時投与、個別投与若しくは順次投与され得る、又は、デカン酸及びAMP受容体阻害剤は、同時投与、個別投与若しくは順次投与され得る。薬剤が同時に投与されない場合、薬剤は、薬剤の相乗効果を示すことが可能な時間間隔内で投与される。

【0015】

本発明の別の態様によると、てんかんの治療に使用するための、(i)デカン酸と、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩との組み合わせ、又は(ii)デカン酸と、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤との組み合わせが提供される。

【0016】

本発明の別の態様によると、(i)デカン酸及びペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、又は(ii)デカン酸及びペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤を、てんかんの治療における、同時使用、個別使用、又は順次使用のための組み合わせ製剤として含む、製品が提供される。

【0017】

本発明の別の態様によると、(i)デカン酸及びペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、又は(ii)デカン酸及びペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤を含む、組成物が提供される。一実施形態では、組成物は、てんかんの治療に使用するためのものである。

【0018】

本発明の別の態様によると、(i)デカン酸及びペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、又は(ii)デカン酸及びペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤を含む、キットが提供される。キットは、所望により、(i)デカン酸及びペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、又は(ii)デカン酸及びAMP受容体阻害剤を、それを必要とする患者に同時投与、順次投与、又は個別投与するための説明書を含んでもよい。

10

20

30

40

50

【0019】

本発明の別の態様によると、デカン酸を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、てんかんを治療する方法が提供され、ここで、デカン酸は、患者に、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩と組み合わせて投与される、又は、デカン酸は、患者に、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤と組み合わせて投与される。

【0020】

本発明の別の態様によると、ペランパネル又は医薬として許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、てんかんを治療する方法が提供され、ここで、ペランパネル又は医薬として許容されるその塩は、デカン酸と組み合わせて患者に投与される。

10

【0021】

本発明の別の態様によると、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、てんかんを治療する方法が提供され、ここで、AMP A受容体阻害剤は、デカン酸と組み合わせて患者に投与される。

【0022】

本発明の別の態様によると、(i)ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、及びデカン酸、又は(ii)ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤、及びデカン酸を含む組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、てんかんを治療する方法が提供される。

20

【0023】

本発明の別の態様によると、AMP A受容体の阻害を必要とする対象における当該阻害に使用するための、(i)デカン酸と、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩との組み合わせ、又は(ii)デカン酸と、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤との組み合わせが提供される。当該対象は、てんかんに罹患している場合がある。本発明の別の態様によると、当該対象は、虚血、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、癌、又はアルツハイマー病に罹患している場合がある。

【0024】

一実施形態では、本発明で治療される対象は、AMP A受容体阻害に応答する対象として特定されている。

30

【0025】

本発明の別の態様によると、虚血、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、癌又はアルツハイマー病の治療に使用するためのデカン酸が提供され、ここで、デカン酸は、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩と組み合わせて使用される、又は、デカン酸は、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤と組み合わせて使用される。

【0026】

本発明の別の態様によると、虚血、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、癌又はアルツハイマー病の治療に使用するためのペランパネル又は医薬として許容されるその塩が提供され、ペランパネル又は医薬として許容されるその塩は、デカン酸と組み合わせて使用される。

40

【0027】

本発明の別の態様によると、虚血、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、癌又はアルツハイマー病の治療に使用するための、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤が提供され、ここで、AMP A受容体阻害剤はデカン酸と組み合わせて使用される。

【0028】

本発明の別の態様によると、デカン酸を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、虚血、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、癌又はアルツハイマー病を治療する方法が提供

50

され、ここで、デカン酸は、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩と組み合わせて患者に投与される、又は、デカン酸は、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤と組み合わせて投与される。

【0029】

本発明の別の態様によると、ペランパネル又は医薬として許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、虚血、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、癌又はアルツハイマー病を治療する方法が提供され、ここで、ペランパネル又は医薬として許容されるその塩は、デカン酸と組み合わせて患者に投与される。

【0030】

本発明の別の態様によると、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、虚血、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、癌又はアルツハイマー病を治療する方法が提供され、ここで、AMP受容体阻害剤は、デカン酸と組み合わせて患者に投与される。

10

【0031】

本発明の別の態様によると、(i)ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、及びデカン酸、又は(ii)ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤、及びデカン酸を含む組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、虚血、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、癌又はアルツハイマー病を治療する方法が提供される。

【0032】

本明細書で言及されるてんかんの治療は、てんかん発作を制御することを含み得る。

20

【0033】

本明細書で言及されるデカン酸は、トリグリセリドの形態であり得る。

【0034】

あるいは、本明細書で言及されるデカン酸は、医薬として許容される塩又はエステルの形態であってもよい。デカン酸の塩及びエステルは、当該技術分野においてデカノート又はカプレートとしても知られている。

【0035】

デカン酸は、組成物、例えば医薬組成物中に含まれてもよい。以下により詳細に記載されるように、ペランパネル又は医薬として許容されるその塩は、デカン酸と同じ組成物中に存在してもよいし、異なる組成物中に存在してもよい。あるいは、ペランパネルと同じAMP受容体部位に結合するAMP受容体阻害剤は、デカン酸と同じ組成物中に存在してもよいし、異なる組成物中に存在してもよい。

30

【0036】

一実施形態では、デカン酸は、組成物の総脂肪酸含有量の少なくとも50、60、70、80、85、90、95若しくは99重量%、又は100重量%を占める。一実施形態では、デカン酸は、中鎖トリグリセリドの形態であり、当該トリグリセリドは、組成物の総脂肪酸含有量の少なくとも50、60、70、80、85、90、95若しくは99%、又は100%を占める。一実施形態では、MCTの実質的に全ての脂肪酸部分は、オクタン酸部分及びデカン酸部分である。一実施形態では、MCTの実質的に全ての脂肪酸部分

40

【0037】

一実施形態では、組成物は、単価又は多価の不飽和脂肪酸を実質的に含まない。一実施形態では、組成物は、水中油型エマルジョン、粉末又は食料品の形態である。一実施形態では、デカン酸は、組成物中に、5g/L~500g/L、5g/L~200g/L、5g/L~100g/L、5g/L~50g/L、5g/L~30g/L、5g/L~20g/L、10g/L~500g/L、10g/L~200g/L、10g/L~100g/L、10g/L~50g/L、10g/L~30g/L、又は10g/L~20g/L存在する。

【0038】

50

例えば、デカン酸は、組成物中に、約5g/L、約10g/L、約15g/L、約20g/L、約30g/L、約40g/L、約50g/L、約60g/L、約70g/L、約80g/L、約90g/L、約100g/L、約110g/L、約120g/L、約130g/L、約140g/L、約150g/L、約175g/L、約200g/L、約225g/L、約250g/L又は約500g/L存在してもよい。

【0039】

他の実施形態では、デカン酸は、炭水化物及びタンパク質を含まない、又は実質的に含まない組成物中に存在し、例えば、組成物は、2重量%、0.5重量%又は0.1重量%未満の炭水化物及びタンパク質を有する。一実施形態では、組成物における、脂質の、タンパク質及び炭水化物の合計に対する重量量は、1~5対1である。例えば、脂質の、タンパク質及び炭水化物の合計に対する重量量は、1対1、2対1、3対1、4対1、5対1、2.4~4.0対1、又は2.6~3.8対1であってもよい。

10

【0040】

デカン酸は、水中油型エマルジョン中に含まれてもよい。一実施形態では、エマルジョンは、中鎖トリグリセリドの形態のデカン酸を含み、当該中鎖トリグリセリドは、組成物の総脂肪含有量の少なくとも50、60、70、80、85、90、95若しくは99%、又は100%を占める。一実施形態では、MCTの脂肪酸部分の全て、又は実質的に全ては、デカン酸部分及びオクタン酸部分である。一実施形態では、MCTの脂肪酸部分の全て、又は実質的に全ては、デカン酸部分である。エマルジョンは、タンパク質又は炭水化物を実質的に含まなくてもよい。一実施形態では、水中油型エマルジョンの総脂肪含有量は、5~40g/100mL、例えば5~30g/100mL、5~25g/100mL、10~25g/100mL又は10~20g/100mL、又は15~25g/100mLである。一実施形態では、エマルジョンのエネルギー値は、100mL当たり50~300kcal、例えば100mL当たり100~300kcal、100mL当たり50~200kcal、100mL当たり150~250kcal、又は100mL当たり170~200kcalである。

20

【0041】

一実施形態では、デカン酸は、粉末状の組成物中に存在する。

【0042】

他の実施形態では、デカン酸は、噴霧乾燥形態の組成物中に存在する。

30

【0043】

他の実施形態では、デカン酸は、栄養強化食品又は飲料中に含まれる。

【0044】

他の実施形態では、デカン酸は、食料品中に存在する。

【0045】

他の実施形態では、デカン酸は、医療用食品中に存在する。

【0046】

他の実施形態では、デカン酸は、チューブフィード中に存在する。

【0047】

他の実施形態では、デカン酸は、飲料、マヨネーズ、サラダドレッシング、マーガリン、低脂肪スプレッド、乳製品、チーズスプレッド、プロセスチーズ、乳製品デザート、フレーバーミルク、クリーム、発酵乳製品、チーズ、バター、コンデンスミルク製品、アイスクリームミックス、大豆製品、低温殺菌液状卵、ベーカリー製品、菓子製品、菓子バー、チョコレートバー、高脂肪バー、UHTデザート、低温殺菌デザート、ゲル、ジェリー、ヨーグルト、又は脂肪ベースのフィリング若しくは含水フィリングを有する食品中に含まれる。

40

【0048】

他の実施形態では、デカン酸は、医薬組成物中に含まれる。医薬組成物は、1つ以上の好適な医薬として許容される担体、希釈剤、及び/又は賦形剤を含み得る。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 4 9 】

【図 1 A】別段の記載がない限り、AMP A (G l u A 2 / 3、G l u A 1 / 2、又は G l u A 3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L - グルタミン酸 (1 0 0 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(A) G l u A 1 / 2 及び G l u A 2 / 3 受容体に対するペランパネルの阻害用量反応曲線の代表的な電流トレース。

【図 1 B】別段の記載がない限り、AMP A (G l u A 2 / 3、G l u A 1 / 2、又は G l u A 3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L - グルタミン酸 (1 0 0 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(B) ペランパネルによる G l u A 1 / 2 (N = 1 0) 及び G l u A 2 / 3 (N = 6) の阻害を示す用量反応曲線。それぞれの I C ₅₀ 値を棒グラフの挿入図に示す。

【図 1 C】別段の記載がない限り、AMP A (G l u A 2 / 3、G l u A 1 / 2、又は G l u A 3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L - グルタミン酸 (1 0 0 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(C) G l u A 1 / 2 に対する異なるペランパネル濃度のグルタミン酸 E C ₅₀ に対する効果。各点は、最大応答に正規化し、6 (グルタミン酸のみ) 及び 5 (2 . 5 μ M 及び 5 μ M のペランパネル) の平均及び S E M を表す。

【図 1 D】別段の記載がない限り、AMP A (G l u A 2 / 3、G l u A 1 / 2、又は G l u A 3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L - グルタミン酸 (1 0 0 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(D) 野生型 G l u A 3 及び変異型 G l u A 3 において、ペランパネル (野生型は N = 5 及び変異型は N = 6) 及びデカン酸 (D A) (野生型及び変異型ともに N = 4) の存在下で記録された平均電流を最大応答に正規化した定量的図。

【図 2 A】別段の記載がない限り、AMP A (G l u A 2 / 3、G l u A 1 / 2、又は G l u A 3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L - グルタミン酸 (1 0 0 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(A) G l u A 2 / 3 受容体に対する 1 μ M 又は 4 μ M のペランパネルでのデカン酸 (D A) の阻害用量反応曲線の代表的な電流トレース。スケールバーは、G l u A 1 / 2 では 1 5 0 n A、G l u A 2 / 3 では 3 0 n A (A)、5 0 n A (E) 及び 2 0 0 n A (H) に相当する。スケールバーは、+ 1 μ M ペランパネルでは 6 0 n A、+ 4 μ M ペランパネルでは、7 5 n A (K) 及び 2 0 0 n A (L) に相当する。

【図 2 B】別段の記載がない限り、AMP A (G l u A 2 / 3、G l u A 1 / 2、又は G l u A 3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L - グルタミン酸 (1 0 0 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(B) G l u A 2 / 3 受容体及び (C) G l u A 1 / 2 受容体に対する 1 μ M 又は 4 μ M のペランパネルでのデカン酸の阻害用量反応曲線。各点は、L - グルタミン酸及び溶媒、1 μ M ペランパネル又は 4 μ M ペランパネルに対する最大応答に正規化し、8 ~ 1 3 の読み取り値の平均及び S E M を示す。挿入図は、ペランパネル存在下でのそれぞれの I C ₅₀ 値を示す。スケールバーは、G l u A 1 / 2 では 1 5 0 n A、G l u A 2 / 3 では 3 0 n A (A)、5 0 n A (E) 及び 2 0 0 n A (H) に相当する。スケールバーは、+ 1 μ M ペランパネルでは 6 0 n A、+ 4 μ M ペランパネルでは、7 5 n A (K) 及び 2 0 0 n A (L) に相当する。

【図 2 C】別段の記載がない限り、AMP A (G l u A 2 / 3、G l u A 1 / 2、又は G l u A 3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L - グルタミン酸 (1 0 0 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(B) G l u A 2 / 3 受容体及び (C) G l u A 1 / 2 受容体に対する 1 μ M 又は 4 μ M のペランパネルでのデカン酸の阻害用量反応曲線。各点は、L - グルタミン酸及び溶媒、1 μ M ペランパネル又は 4 μ M ペランパネルに対する最大応答に正規化し、8 ~ 1 3 の読み取り値の平均及び S E M を示す。挿入図は、ペランパネル存在下でのそれぞれの I C ₅₀ 値を示す。スケールバーは、G l u A 1 / 2 では 1 5 0 n A、G l u A 2 / 3 では 3 0 n A (A)

10

20

30

40

50

、50 nA (E) 及び 200 nA (H) に相当する。スケールバーは、+1 μ M ペランパネルでは 60 nA、+4 μ M ペランパネルでは、75 nA (K) 及び 200 nA (L) に相当する。

【図 2 D】別段の記載がない限り、AMPA (GluA2/3、GluA1/2、又は GluA3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L-グルタミン酸 (100 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(D) GluA2/3 受容体に対する 50 μ M ~ 100 μ M のデカン酸でのペランパネルの阻害用量反応曲線の代表的な電流トレース。スケールバーは、GluA1/2 では 150 nA、GluA2/3 では 30 nA (A)、50 nA (E) 及び 200 nA (H) に相当する。スケールバーは、+1 μ M ペランパネルでは 60 nA、+4 μ M ペランパネルでは、75 nA (K) 及び 200 nA (L) に相当する。

10

【図 2 E】別段の記載がない限り、AMPA (GluA2/3、GluA1/2、又は GluA3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L-グルタミン酸 (100 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(E)、(F) GluA2/3 (E) 受容体及び GluA1/2 (F) 受容体に対する 50 μ M 及び 100 μ M の DA でのペランパネルの阻害用量反応曲線。各点は、L-グルタミン酸及び溶媒、50 μ M 及び 100 μ M の DA に対する最大応答に正規化し、8 ~ 13 の読み取り値の平均及び SEM を示す。挿入図は、DA 存在下でのそれぞれのペランパネル IC₅₀ 値を示す。スケールバーは、GluA1/2 では 150 nA、GluA2/3 では 30 nA (A)、50 nA (E) 及び 200 nA (H) に相当する。スケールバーは、+1 μ M ペランパネルでは 60 nA、+4 μ M ペランパネルでは、75 nA (K) 及び 200 nA (L) に相当する。

20

【図 2 F】別段の記載がない限り、AMPA (GluA2/3、GluA1/2、又は GluA3) 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、L-グルタミン酸 (100 μ M) 及び指定の化合物を灌流させた。TEVC を使用して電流を記録した。(E)、(F) GluA2/3 (E) 受容体及び GluA1/2 (F) 受容体に対する 50 μ M 及び 100 μ M の DA でのペランパネルの阻害用量反応曲線。各点は、L-グルタミン酸及び溶媒、50 μ M 及び 100 μ M の DA に対する最大応答に正規化し、8 ~ 13 の読み取り値の平均及び SEM を示す。挿入図は、DA 存在下でのそれぞれのペランパネル IC₅₀ 値を示す。スケールバーは、GluA1/2 では 150 nA、GluA2/3 では 30 nA (A)、50 nA (E) 及び 200 nA (H) に相当する。スケールバーは、+1 μ M ペランパネルでは 60 nA、+4 μ M ペランパネルでは、75 nA (K) 及び 200 nA (L) に相当する。

30

【図 3 A】(A) PTZ (2 mM) 及び [K⁺] (6 mM まで) を適用することによって、ラット嗅内皮質 - 海馬スライスで てんかん様 (発作性) 活性を誘導し、これを、ペランパネル濃度を固定し、デカン酸 (DA) 濃度を増加させて、経時的に記録した。挿入図は、てんかん様活性に対するペランパネルと合わせた DA の IC₅₀ のデータを示す。データは、少なくとも n = 3 の生物学的反復から得る。

【図 3 B】(B) てんかん様活性を、非存在下又は各濃度の存在下 (100 nM 及び 500 nM) での活性に対して正規化し、異なる DA 濃度で示す。挿入図は、てんかん様活性に対するペランパネルと合わせた DA の IC₅₀ のデータを示す。データは、少なくとも n = 3 の生物学的反復から得る。

40

【発明を実施するための形態】

【0050】

組み合わせ

本発明によると、デカン酸は、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩と組み合わせ使用される、又は、デカン酸は、ペランパネルと同じ AMPA 受容体部位に結合する AMPA 受容体阻害剤と組み合わせ使用される。

【0051】

本明細書で使用するとき、用語「組み合わせ」又は文言「組み合わせて」、「組み合わ

50

せて使用される」若しくは「組み合わせ製剤」は、(i)デカン酸と、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩との組み合わせ投与、又は(ii)デカン酸と、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤との組み合わせ投与を指し、ここで、デカン酸及びペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩は、同時投与、個別投与若しくは順次投与され得る、又は、デカン酸及びAMP A受容体阻害剤は、同時投与、個別投与若しくは順次投与され得る。

【0052】

本明細書で使用するとき、用語「同時(simultaneous)」又は「同時に(simultaneously)」は、薬剤が同時に投与される、すなわち同時に(at the same time)投与されることを意味するために使用される。

10

【0053】

用語「順次」又は「順次に」は、2つの薬剤が順々に投与されることを意味するために使用され、デカン酸が最初に投与されること、又はペランパネル、医薬として許容されるその塩、若しくはAMP A受容体阻害剤が最初に投与されることのいずれかを意味する。

【0054】

用語「個別」又は「個別に」は、2つの薬剤が互いに独立して投与されるが、薬剤の相乗効果を示すことが可能な時間間隔内で投与されることを意味するために使用される。したがって、「個別」投与は、薬剤が相乗効果を示すことを条件として、例えば、1つの薬剤の投与から1分以内、5分以内、又は10分以内に他の薬剤を投与することができる。

20

【0055】

薬剤は、別個の製剤として、又は単一の組み合わせ製剤として、いずれで投与されてもよい。同じ製剤中に組み合わせた場合、2つの薬剤は、安定であり、互いに、かつ製剤の他の成分と適合性がなければならないことは理解されよう。

【0056】

薬剤が共配合される場合、すなわち同じ組成物又は製剤中にある場合、それらは同時投与のみが可能である。薬剤が別個の組成物又は製剤中に配合される場合、それらは、同時投与、順次投与、又は個別投与することができる。同じ製剤又は別個の製剤での薬剤の同時投与はまた、2つの薬剤の共投与又は複合投与(joint administration)として記載することもできる。

30

【0057】

一実施形態では、デカン酸及びペランパネル又は医薬として許容されるその塩は、混合されている。他の実施形態では、デカン酸及びペランパネル又は医薬として許容されるその塩は、デカン酸及びペランパネル又は医薬として許容されるその塩の製剤と、所望により、製剤を、それを必要とする患者に同時投与、順次投与又は個別投与するための説明書とを含む、キットの形態で存在する。

【0058】

代替的实施形態では、デカン酸及びペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤は、混合されている。他の実施形態では、デカン酸及びペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤は、デカン酸及びAMP A受容体阻害剤の製剤と、所望により、製剤を、それを必要とする患者に同時投与、順次投与又は個別投与するための説明書とを含む、キットの形態で存在する。

40

【0059】

他の実施形態では、デカン酸及びペランパネル又は医薬として許容されるその塩は、てんかんの治療における、又はAMP A受容体の阻害を必要とする対象の当該阻害における、同時使用、個別使用又は順次使用のための組み合わせ製剤として製品中に存在する。

【0060】

あるいは、デカン酸及びAMP A受容体阻害剤は、てんかんの治療における、又はAMP A受容体の阻害を必要とする対象の当該阻害における、同時使用、個別使用又は順次使用のための組み合わせ製剤として製品中に存在する。

【0061】

50

デカン酸及びそれを含む組成物

デカン酸（カプリン酸としても知られる）は、式 $\text{C H}_3 (\text{C H}_2)_8 \text{C O O H}$ の飽和脂肪酸である。

【0062】

デカン酸は、遊離形態（又はその塩）であってもよく、又は、例えば、トリグリセリド、ジアシルグリセリド、モノアシルグリセリドの形態であってもよく、トリグリセリドが一般的に好ましいことが理解されるであろう。

【0063】

中鎖トリグリセリド（MCT）は、中の3つの脂肪酸部分全てが中鎖脂肪酸部分であるトリグリセリドである。中鎖脂肪酸（MFA）は、6～12個の炭素原子を有する脂肪酸であるが、8個及び10個の炭素原子を有する脂肪酸（すなわちオクタン酸及びデカン酸）が好ましく、本明細書では、C8脂肪酸又はC8、及びC10脂肪酸又はC10と称され得る。

10

【0064】

用語「脂肪酸部分」とは、グリセロールとのエステル化反応における脂肪酸に由来するMCTの一部を指す。例えば、グリセロールとデカン酸のみのエステル化反応は、デカン酸部分を有するMCTをもたらす。

【0065】

ホモトリグリセリド（すなわち、MCTの脂肪酸部分の全てが同一物であり、例えば、C10ホモトリグリセリドは、3つのデカン酸部分を含み得る）及び/又はヘテロトリグリセリド（すなわち、MCTの脂肪酸部分の全てが同一物というわけではない）を本発明で使用することができる。好ましいヘテロトリグリセリドは、オクタン酸部分及びデカン酸部分からなるヘテロトリグリセリドである。

20

【0066】

デカン酸（又はデカン酸を含むトリグリセリド）は、組成物の形態であり得る。ペランパネルは、同じ組成物中であってもよいし、個別に投与されてもよい。

【0067】

一実施形態では、組成物は、デカン酸又はオクタン酸ではない脂肪酸部分を含まない、又は実質的に含まない。一実施形態では、組成物は、デカン酸ではない脂肪酸部分を含まない、又は実質的に含まない。一実施形態では、組成物は、デカン酸及びオクタン酸ではない脂肪酸部分を含むMCTを含まない、又は実質的に含まない。一実施形態では、組成物は、デカン酸ではない脂肪酸部分を含むMCTを含まない、又は実質的に含まない。しかし、微量（例えば、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、又は0.5重量%未満）の、このようなMCTが存在してもよい。

30

【0068】

MCTの天然供給源の例としては、ココナッツ、ココナッツ油、パーム核、パーム核油などの植物性供給源、及び乳などの動物性供給源が挙げられる。デカン酸は、ココナッツ油の脂肪酸組成の約5～8%を形成する。

【0069】

MCTはまた、グリセロールを1つ以上の中鎖脂肪酸（MFA）とエステル化することによって合成することもできる。例えば、MCT-C10は、グリセロールをデカン酸とエステル化することによって合成することができる。

40

【0070】

デカン酸を含む組成物はまた、長鎖トリグリセリド（LCT）を含んでもよい。好ましくは、LCTは、組成物の5重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満又は0.1重量%未満の濃度である。一実施形態では、LCTは、組成物中に存在しない。

【0071】

組成物は更に、ミネラル類、ビタミン類、塩類、例えば、複数の嗜好剤（palatant）、複数の着色剤、複数の乳化剤、複数の抗菌剤、又は複数の他の防腐剤を含む複数

50

の機能性添加剤などの、複数の物質を含むことができる。このような組成物に有用な場合があるミネラル類としては、例えば、カルシウム、リン、カリウム、ナトリウム、鉄、クロリド、ホウ素、銅、亜鉛、マグネシウム、マンガン、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン、フルオリドなどが挙げられる。本明細書に記載される組成物に有用な場合があるビタミン類の例としては、水溶性ビタミン（例えば、チアミン（ビタミンB1）、リボフラビン（ビタミンB2）、ナイアシン（ビタミンB3）、パントテン酸（ビタミンB5）、ピリドキシン（ビタミンB6）、ビオチン（ビタミンB7）、ミオ-イノシトール（ビタミンB8）、葉酸（ビタミンB9）、コバラミン（ビタミンB12）、及びビタミンC）、並びに脂溶性ビタミン類（ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、及びビタミンKなど）が挙げられ、これらの塩類、エステル類、又は誘導体が挙げられる。イヌリン、タウリン、カルニチン、アミノ酸類、酵素類、補酵素類などは、様々な実施形態に含めると有用な場合がある。

10

【0072】

一実施形態では、組成物は、水中油型エマルジョンの形態である。エマルジョンは、タンパク質又は炭水化物を実質的に含まなくてもよい。一実施形態では、水中油型エマルジョンの総脂肪含有量は、5～40g/100mL、例えば5～30g/100mL、5～25g/100mL、10～25g/100mL若しくは10～20g/100mL、又は15～25g/100mLである。一実施形態では、エマルジョンのエネルギー値は、100mL当たり50～300kcal、例えば100mL当たり100～300kcal、100mL当たり50～200kcal、100mL当たり150～250kcal、又は100mL当たり160～200kcalである。

20

【0073】

他の実施形態では、デカン酸を含む組成物は、ケトン食の一部として送達される。本発明品がケトン食の一部として送達される場合、総脂肪含有量：タンパク質/炭水化物含有量の比は、栄養目標を達成するため、かつ臨床的利点を最適化するために、治療中に変更することができる。比は、例えば、1：1～7：1、1：1～5：1の範囲、例えば1：1、1.5：1、2：1、2.5：1、3：1、3.5：1、4：1、4.5：1、又は5：1であってもよい。

【0074】

一実施形態では、比は、2.25：1～3.9：1である。他の実施形態では、比は、2.26～3.8：1、又は2.7～3.4：1である。更なる実施形態では、比は、3.21：1、3.23：1、3.24：1、3.25：1、3.26：1、3.27：1、3.28：1、又は3.29：1である。

30

【0075】

デカン酸又はそれを含む組成物は、経腸投与用又は非経口投与用であってよい。好ましい実施形態では、組成物は、経口投与用のものである。

【0076】

一実施形態では、デカン酸又はそれを含む組成物は、錠剤、糖衣錠、カプセル、ゲルキャップ、粉末、顆粒、溶液、エマルジョン、懸濁液、被覆粒子、噴霧乾燥粒子、又はピルの形態である。

40

【0077】

他の実施形態では、デカン酸又はそれを含む組成物は、粉末の形態であってよい。粉末は、例えば、噴霧乾燥粉末又は凍結乾燥粉末であってもよい。

【0078】

組成物は、水に戻して（for reconstitution）使用可能なものであってよい。

【0079】

デカン酸又はそれを含む組成物は、食品物質に挿入又は混合されてもよい。組成物は、食料品又はフィードの形態であってよい。一実施形態では、食料品は、ヒトの食料品である。

50

【0080】

デカン酸又はそれを含む組成物は、医療用食品の形態であってもよい。本明細書で使用する時、用語「医療用食品」は、医学的疾患又は状態の食事管理のために特別に配合された食料製品を指し、例えば、医学的疾患又は状態は、通常食のみでは満たされ得ない、特有の栄養必要量があることがある。医療用食品は、医学的指揮下で投与される場合がある。医療用食品は、経口摂取又はチューブフィードのためののものであってもよい。

【0081】

デカン酸を含む組成物は、チューブフィードの形態であってもよい。用語「チューブフィード」とは、栄養を供給管によって対象の胃腸管 (gastrointestinal tract) に直接導入することが意図された、製品を指す。チューブフィードは、例えば、対象の鼻を通して配置された供給管 (経鼻胃管、経鼻十二指腸管、及び経鼻空腸管など)、又は対象の腹部に直接配置された供給管 (胃瘻管 (gastrostomy tube)、胃空腸瘻管 (gastrojejunostomy tube)、又は空腸供給管 (jejunostomy feeding tube) など) によって投与される場合がある。

10

【0082】

デカン酸を含む組成物は、栄養組成物又は栄養補給食品の形態であってもよい。用語「栄養補給食品」とは、対象の普段の食生活を補助することを意図する製品を指す。

【0083】

デカン酸を含む組成物は、完全栄養製品の形態であってもよい。用語「完全栄養製品」とは、対象に対する栄養の唯一の供給源とすることが可能な製品を指す。

20

【0084】

様々な実施形態では、組成物は、飲料、マヨネーズ、サラダドレッシング、マーガリン、低脂肪スプレッド、乳製品、チーズスプレッド、プロセスチーズ、乳製品デザート、フレーバーミルク、クリーム、発酵乳製品、チーズ、バター、コンデンスミルク製品、アイスクリームミックス、大豆製品、低温殺菌液状卵、ベーカリー製品、菓子製品、菓子バー、チョコレートバー、高脂肪バー、液体エマルジョン、噴霧乾燥粉末、凍結乾燥粉末、UHTデザート、低温殺菌デザート、ゲル、ジェリー、ヨーグルト、又は脂肪ベースのフィリング若しくは含水フィリングを有する食品の形態であってもよい。

【0085】

更に他の実施形態では、組成物は、食品をコーティングするために使用されてもよい。

30

【0086】

組成物は、医薬組成物の形態であってもよく、1つ以上の好適な医薬として許容される担体、希釈剤、及び/又は賦形剤を含んでもよい。

【0087】

本明細書に記載される組成物に好適な、このような賦形剤の例は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), (A Wade and PJ Weller 編)に見出すことができる。

【0088】

治療用途に許容される担体又は希釈剤は、医薬分野において既知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985)に記載されている。

40

【0089】

好適な担体の例としては、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。好適な希釈剤の例としては、エタノール、グリセロール、及び水が挙げられる。

【0090】

医薬担体、賦形剤又は希釈剤の選定にあたっては、意図した投与経路及び標準的な薬局

50

業務に関連して選択することができる。医薬組成物は、担体、賦形剤、若しくは希釈剤として、又はそれに加え、任意の好適な結合剤（複数可）、潤滑剤（複数可）、懸濁化剤（複数可）、コーティング剤（複数可）、及び/若しくは可溶化剤（複数可）を含んでもよい。

【0091】

好適な結合剤の例としては、デンプン、ゼラチン、グルコース、無水ラクトース、流動性ラクトース、 α -ラクトースなどの天然糖類、コーン甘味料類、アカシア、トラガカントなどの天然及び合成ガム類、又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0092】

好適な潤滑剤の例としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。

【0093】

複数の防腐剤、複数の安定剤、複数の染料、及び更には複数の香味剤を、組成物中に提供してもよい。複数の防腐剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及びp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。複数の酸化防止剤及び複数の懸濁剤もまた、使用されてもよい。

【0094】

栄養学的に許容可能な担体、希釈剤、及び賦形剤としては、ヒト又は動物による摂取に好適な、食品産業で標準として使用されているものが挙げられる。典型的な栄養学的に許容可能な担体、希釈剤、及び賦形剤は、当業者によく知られている。

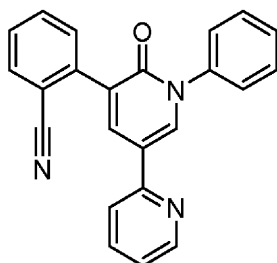
【0095】

ペランパネル

ペランパネルは、非競合型 AMPA グルタミン酸受容体アンタゴニストである。ペランパネルは、フィコンパ（商標）という名称で上市されており、てんかんを有する成人及び青年患者における二次性全般発作を伴う又は伴わない部分発作の補助治療に適応がある。また、特発性全般てんかんを有する成人及び青年患者における一次性全般性強直間代発作の補助治療にも適応があり、薬剤耐性てんかんの治療における潜在的可能性も示している。

本明細書で使用するとき、用語「ペランパネル」は、以下の構造を有する化合物を指す：

【化1】



ペランパネルは、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの化学名を有する。本発明はまた、ペランパネルの医薬として許容される塩を包含する。

【0096】

本明細書で言及される「医薬として許容される塩」は、薬学的用途での使用に適した任意の塩調製物である。医薬として許容される塩としては、限定するものではないが、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン、及び他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカ

10

20

30

40

50

ミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、1 - パラ - クロロ - ベンジル - 2 - ピロリジン - 1' - イルメチルベンゾイミダゾール、ジエチルアミン及び他のアルキルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどのアミン塩；リチウム、カリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属塩；バリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩；亜鉛、アルミニウムなどの遷移金属塩；リン酸水素ナトリウム、リン酸二ナトリウムなどの他の金属塩；塩酸塩、硫酸塩などの鉱酸；並びに酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、フマル酸塩などの有機酸の塩が挙げられる。

【0097】

ペランパネルは、有効性と忍容性とのバランスを最適化するために、個々の患者応答に従って投与され得る。

10

【0098】

好ましくは、ペランパネルは、経口投与される。

【0099】

4 mg / 日 ~ 12 mg / 日の用量でのペランパネルは、部分発作において有効な治療法であることが示されている。最大8 mg / 日の用量でのペランパネルは、一次性全般性強直間代発作において有効であることが示されている。一実施形態では、本発明で使用されるペランパネルの用量は、4 mg / 日 ~ 12 mg / 日である。しかしながら、ペランパネルの用量は、これらの用量に限定されず、対象の応答に応じて増加又は減少されてもよい。

20

【0100】

ペランパネルと同じAMPA受容体部位に結合するAMPA受容体阻害剤

AMPA受容体は、中枢神経系における高速シナプス伝達を媒介する非N - メチル - D - アスパラギン酸型(非NMDA型)イオンチャネル型グルタミン酸膜貫通受容体であり、ペランパネルは、NMDA受容体応答に影響を与えることなく、AMPA受容体を介したシナプスの興奮を選択的に阻害することが知られている(Rogawski M. A. , Acta Neurol Scand Suppl. 2013 ; (197) : 19 - 24)。Yelshanskaya, M. V. , Neuron 2016, 91, 1305 - 1315は、AMPA受容体上のペランパネルの結合部位を特異的に特徴付け、イオンチャネル細胞外側のアロステリック部位で結合が生じることを明らかにしている。

30

【0101】

本明細書で使用するとき、「ペランパネルと同じAMPA受容体部位に結合するAMPA受容体阻害剤」又は「ペランパネルと同じ受容体部位に結合するAMPA受容体阻害剤」という表現は、AMPA受容体阻害剤が、ペランパネルと同じAMPA受容体上の部位に結合することを意味する。ペランパネル及び関連化合物は、AMPA受容体のGluA2サブユニットの膜貫通ドメインと細胞外ドメインドメインの間のS1 - M1及びS2 - M4リンカーに結合することが示唆されている。ペランパネルが結合するAMPA受容体部位は、Yelshanskaya, M. V. , Neuron 2016, 91 : 1305 - 1315に特徴付けられている。ペランパネルが結合するAMPA受容体部位に関するYelshanskaya, M. V. の具体的開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0102】

AMPA受容体に対する阻害剤の特異的結合部位を決定することを含む、AMPA受容体を阻害する薬剤を同定及び特徴付けるのに好適な数多くの技術が当該技術分野において既知である。例えば、ホールセルパッチクランプ法などの電気生理学的技術は、AMPA受容体活性及び候補薬剤によるその阻害を定量的にアッセイするのに好適である。AMPA受容体に対する阻害剤の特異的結合部位を決定することを含む、AMPA受容体阻害剤を特徴付けるための例示的な方法は、Chang et al. , Brain. 2016 Feb ; 139 (2) : 431 - 443、及びYelshanskaya, M. V. et al. , Neuron 2016, 91 : 1305 - 1315に記載されている。

50

【0103】

阻害の決定には、AMP A受容体を好適な細胞（例えば、アフリカツメガエル卵母細胞又はHEK293細胞）で発現させ、パッチクランプ電流記録を使用して、候補薬剤による受容体電流（例えば、グルタミン酸により誘発される受容体電流）の阻害レベルを測定することができる。候補薬剤の濃度を変えて電流阻害の程度を測定することによって、阻害の定量的決定が達成され得る。

【0104】

候補薬剤の阻害活性は、例えば、 IC_{50} 値で表すことができる。 IC_{50} は、タンパク質の活性の50%低下（例えば、AMP A受容体活性の50%低下）を生じさせるのに必要な薬剤の濃度である。一実施形態では、本発明の薬剤は、 $10\mu M$ 、 $5\mu M$ 、 $4\mu M$ 、 $3\mu M$ 、 $2\mu M$ 、 $1\mu M$ 、 $0.9\mu M$ 、 $0.8\mu M$ 、 $0.7\mu M$ 、 $0.6\mu M$ 、 $0.5\mu M$ 、 $0.4\mu M$ 、 $0.3\mu M$ 、 $0.2\mu M$ 又は $0.1\mu M$ 未満のAMP A受容体阻害の IC_{50} 値を有する。

10

【0105】

一実施形態では、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤は、小分子、例えば有機化合物である。有機化合物は、例えば、約900ダルトン（Da）未満の分子量を有してもよい。他の実施形態では、AMP A受容体阻害剤は、ポリペプチド又はタンパク質である。好ましくは、ペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤は、小分子である。一実施形態では、AMP A受容体阻害剤は、ペランパネル誘導体である。

20

【0106】

治療

本明細書で使用するとき、用語「治療」は、ある状態を有する対象に対し、その状態に関連する少なくとも1つの症状を予防、減弱、低減、若しくは改善させることを目的として、及び/又はその状態の進行を遅らせる、低下させる、若しくは阻止することを目的として、本明細書に記載される組み合わせ又は組成物を投与することを意味する。

【0107】

「予防する」ことは、その状態に関係する少なくとも1つの症状の発症の低減又は予防のために、本明細書に記載される組み合わせ又は組成物を、その状態の症状を何ら示していない対象に投与することを意味する。

30

【0108】

治療される対象は、AMP A受容体阻害に応答する対象として特定され得る。そのような対象は、例えば、ペランパネル若しくは医薬として許容されるその塩、又はペランパネルと同じAMP A受容体部位に結合するAMP A受容体阻害剤による治療に対して、以前に応答した対象として特定することができる。

【0109】

てんかん

てんかんは、脳において神経細胞活性が破壊され、発作、又は異常な行動、感覚、及び時には意識喪失の期間を引き起こす、神経性疾患である。

【0110】

AMP A受容体は、てんかん発作の発生及び拡大において重要な役割を果たす（Rogawski et al., Acta Neurol. Scand. Suppl. 127 (197): 9-18）。受容体は、大脳皮質、扁桃核、視床、及び海馬をはじめとする、てんかんに関与する全ての領域に存在する。更に、AMP A受容体アンタゴニストは、様々なインビトロ及びインビボてんかんモデルにおいて、幅広い抗けいれん作用がある（Rogawski, Epilepsy Curr 2011; 11: 56-63）。

40

【0111】

本明細書で言及される組み合わせは、AMP A受容体を最適に阻害することができるので、本明細書に記載される組み合わせ又は組成物を使用して、てんかんを治療することができる。

50

【0112】

筋萎縮性側索硬化症

ルーゲーリック病及び運動ニューロン疾患(MND)としても知られる筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、最も一般的な成人発症運動ニューロン疾患であり、上部及び下部運動ニューロンの両方の進行性損失によって特徴付けられ、身体全体にわたって筋力低下及び萎縮をもたらす。ALSは、遺伝的である場合もあり、散発性である場合もある。典型的には、ALSの患者は、疾患発症後数年以内に、進行性呼吸筋麻痺により亡くなる。興奮毒性、すなわち、ニューロンがAMPA受容体の過剰活性によって損傷及び死滅する病理学的プロセスが、ALS病因の根底にあると提唱されている。ALSのマウスモデルにおいて、ペランパネルを経口投与すると、ALS表現型の進行が阻害された(Akama et al., Sci. Rep (2017) 6:28649)。本明細書で言及される組み合わせ又は組成物は、AMPA受容体を最適に阻害することができるので、組成物を使用して、ALSを治療することができる。

10

【0113】

虚血

虚血は、酸素及びグルコース供給の有害な不足、例えば低酸素症及び低血糖症に付随する、組織への血流の制限である。虚血の際、AMPA受容体のCa²⁺透過性は増加する場合があります、興奮毒性及び関連する神経細胞死につながる場合があります。Ca²⁺透過性のAMPA受容体は、CA1錐体神経細胞において高度に発現することが示されており、海馬のこの領域は、虚血イベントに続く細胞死に対して、他の海馬領域よりも脆弱である。NBQXなどのAMPA受容体アンタゴニストは、虚血の動物モデルにおける神経細胞の損失を防止するのに有益であることが実証されている(Chang et al., (2012) European Journal of Neuroscience, 35, 1908-1916)。本明細書で言及される組み合わせ又は組成物は、AMPA受容体を最適に阻害することができるので、本明細書に記載される組み合わせ又は組成物を使用して、虚血を治療することができる。

20

【0114】

癌

MCTケトン食、AMPA受容体及び癌治療の関連は、ヒト神経膠芽腫細胞が高レベルのAMPA受容体を発現することを実証した研究によって確立されており(Choi, J., et al., Glioblastoma cells induce differential glutamatergic gene expressions in human tumor-associated microglia/macrophages and monocyte-derived macrophages. Cancer Biol Ther, 2015. 16(8): p. 1205-13)、AMPA受容体の阻害は、多形性神経膠芽腫細胞(GBM)(Ishiiuchi, S., et al., Ca²⁺-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. J Neurosci, 2007. 27(30): p. 7987-8000, Ishiiuchi, S., et al., Blockage of Ca(2+)-permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells. Nat Med, 2002. 8(9): p. 971-8, Yoshida, Y., et al., Serum-dependence of AMPA receptor-mediated proliferation in glioma cells. Pathol Int, 2006. 56(5): p. 262-71.)及び他の癌細胞(von Roemeling, C.A., et al., Neuronal pentraxin 2 supports clear cell renal cell carcinoma by activating the AMPA-selective glutamate receptor-4

30

40

50

. *Cancer Res*, 2014. 74 (17) : p. 4796 - 810) の移動及び増殖を抑制する。更に、ペランパネルは、GBM治療の単一事例研究において、化学療法的に活性な補助剤である可能性が示された (Rosche, J., et al., [Perampanel in the treatment of a patient with glioblastoma multiforme without IDH1 mutation and without MGMT promotor methylation]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2015. 83 (5) : p. 286 - 9)。したがって、これらの研究は、デカン酸とペランパネルとの組み合わせによるAMPA受容体阻害が癌の補助治療を提供する可能性があることを示唆している。

10

【0115】

アルツハイマー病

アミロイド (A β) によりAMPA受容体電流が増加し、サブユニットの内在化を誘発するという強い証拠が存在し、アルツハイマー病においてグルタミン酸受容体の過剰活性 (hyperactivity) を神経毒性及び記憶喪失と直接関係付ける理論が存在する。A β は、cAMP/PKAシグナル伝達カスケードを介して、AMPA型グルタミン酸受容体を含む様々な受容体の遺伝子発現及び活性を制御する アドレナリン受容体と相互作用することが示されている (Wang, D., et al., Binding of amyloid beta peptide to beta2 adrenergic receptor induces PKA-dependent AMPA receptor hyperactivity. *FASEB J*, 2010. 24 (9) : p. 3511 - 21, Wisely, E. V., Y. K. Xiang, and S. O. Ddo, Genetic suppression of beta2-adrenergic receptors ameliorates tau pathology in a mouse model of tauopathies. *Hum Mol Genet*, 2014. 23 (15) : p. 4024 - 34)。PKAによるAMPA受容体GluA1サブユニットのリン酸化反応は、チャネル開口確率を増加させ、これにより、細胞へのカルシウム流入が増加することが示されている (Banke, T. G., et al., Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase. *J Neurosci*, 2000. 20 (1) : p. 89 - 102)。実際、多数の研究により、神経細胞培養物にA β を加えると、カルシウム依存性AMPA受容体による生成電流が強くなり、神経毒性が生じることが示されている (Whitcomb, D. J., et al., Intracellular oligomeric amyloid-beta rapidly regulates GluA1 subunit of AMPA receptor in the hippocampus. *Sci Rep*, 2015. 5 : p. 10934)。これにより、A β 誘発興奮毒性は、アルツハイマー病における広範な神経細胞死に寄与し得ることが示唆されている。したがって、耐糖性ニューロンにエネルギーをもたらすケトンに加えて、MCTケトン食により、デカン酸によるAMPA受容体の阻害を通してニューロンの生存を改善することができる。加えて、A β 処理により、GluA2サブユニット、すなわち、カルシウム不透過性をもたらす唯一のAMPA受容体サブユニット型の内在化が誘発されるという証拠が存在する。したがって、GluA2の内在化は、シナプス後部での総カルシウム流入を更に増加させ、炎症及び神経毒性を更に増加させる可能性があり (Beppu, K., et al., Expression, subunit composition, and function of AMPA-type glutamate receptors are changed in activated microglia; possible contribution of GluA2 (GluR-B) deficiency under pathological conditions. *Glia*, 2013. 61 (6) : p. 881 - 91, Noda, M., Dysfunction of Gluta

20

30

40

50

mate Receptors in Microglia May Cause Neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res*, 2016. 13(4): p. 381-6)、このことは、アルツハイマー病の治療におけるAMPA受容体アンタゴニストの役割を示唆している。本明細書で言及される組み合わせ又は組成物は、AMPA受容体を最適に阻害することができるので、本明細書で言及される組み合わせ又は組成物を使用して、アルツハイマー病を治療することができる。

【0116】

投与

本明細書に記載される組み合わせ、製品、又は組成物は、経腸的に又は非経口的に投与され得る。

10

【0117】

好ましくは、製品、組み合わせ、又は組成物は経腸的に投与される。

【0118】

経腸的投与は、経口、経胃、及び/又は経直腸投与であってよい。

【0119】

一般論として、本明細書に記載される組み合わせ又は組成物の投与は、例えば、経口経路又は別の経路により胃腸管へと投与するというものであってよく、例えば、投与はチューブフィードによるものであり得る。

【0120】

対象は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ヤギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、シカ、及び霊長類などの哺乳動物であってもよい。好ましくは、対象は、ヒトである。

20

【実施例】

【0121】

本発明の実施には、別途記載しない限り、化学、分子生物学、微生物学、組換えDNA及び免疫学の従来技術を用いており、これらの技術は当業者の能力の範囲内である。かかる技術は文献で説明されている。例えば、J. Sambrook, E. F. Fritsch, and T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition*, Books 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. et al. (1995 and periodic supplements; *Current Protocols in Molecular Biology*, ch. 9, 13, and 16, John Wiley & Sons, New York, N. Y.); B. Roe, J. Crabtree, and A. Kahn, 1996, *DNA Isolation and Sequencing: Essential Techniques*, John Wiley & Sons; J. M. Polak and James O'D. McGee, 1990, *In Situ Hybridization: Principles and Practice*; Oxford University Press; M. J. Gait (Editor), 1984, *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, Irl Press; D. M. J. Lilley and J. E. D. ahlberg, 1992, *Methods of Enzymology: DNA Structure Part A: Synthesis and Physical Analysis of DNA Methods in Enzymology*, Academic Press; 及び E. M. Shevach and W. Strober, 1992 and periodic supplements, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York, NY. を参照されたい。これらの一般的なテキストの各々は、本明細書に参照により組み込まれる。

30

40

【0122】

実施例 1 - 方法

50

直接的 AMPA 受容体電流記録

前述のように (Chang et al., 2016, Brain 139: 431-43)、AMPA 受容体サブユニット (GluA2/3、GluA1/2、及び GluA3) をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、アゴニストにより誘発された内向き電流を使用して、デカン酸 (Sigma Ltd) 及びペランパネル (Apexmol Technology Co. Ltd) による阻害を測定した。

【0123】

ラット海馬 PTZ 発作様活性分析

前述のように (Chang et al., 2016, Brain 139: 431-43)、灌流液に PTZ (2 mM) を適用し、 $[K^+]$ を増加させて (6 mM まで)、ラット嗅内皮質 - 海馬スライスで発作様活性を誘導した。ペランパネル (100 又は 500 nM) 又は DMSO を灌流液に適用し、次いでデカン酸 (Sigma Ltd) を 10 分間隔で濃度を増加させて適用した。放電の周波数変化を 1 分間隔で測定し、5 分毎に平均し、ベースラインに正規化した。Origin (Origin Lab Corporation, MA USA) 及び SPSS (IBM, UK) を使用してデータを分析し、ヒルプロットを用いてフィッティングしたデータ値から IC_{50} 値を計算した。統計分析は、一元配置分散分析と両側ダネット事後検定を使用して実施した。

10

【0124】

実施例 2 - ペランパネル及びデカン酸による AMPA 受容体の直接阻害

まず、海馬中に最もよく認められる 2 つの AMPA 受容体サブユニットの組み合わせである GluA1/2 又は 2/3 を発現するアフリカツメガエル卵母細胞にグルタミン酸 (100 μ M) を適用することによって誘発される電流に対するペランパネルの効果を決定した (Jacob and Weinberg, 2015, Hippocampus 25: 798-812)。ペランパネルは、GluA2/3 に対して 1.51 μ M ($CI_{0.96} \sim 2.37$)、及び GluA1/2 に対して 1.12 μ M ($CI_{0.79} \sim 1.58$) の IC_{50} 値で AMPA 受容体電流を阻害した (図 1 A、B)。加えて、ペランパネルは、非競合的な方法で AMPA 受容体電流を阻害し、グルタミン酸濃度が増加しても、ペランパネルの阻害は逆転しなかった (図 1 C)。ペランパネルはまた、グルタミン酸誘発最大応答を 75.2% (2.5 μ M) 及び 16.9% (5 μ M) まで低減させた。これらのデータは、ペランパネルによる、サブユニット特異性を伴わない非競合的阻害を介した AMPA 受容体の阻害を初めて直接的に示すものである。

20

30

【0125】

最近の研究では、AMPA 受容体に対するペランパネル及びデカン酸の結合部位は異なることが示唆されている (Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, et al., 2016, Brain 139: 431-43; Yelshanskaya MV, Singh AK, Sampson JM, Narangoda C, Kurnikova M, Sobolevsky AI., 2016, Neuron 91: 1305-15)。ペランパネル及び関連化合物は、膜貫通ドメインと細胞外ドメインとの間の S1-M1 及び S2-M4 リンカーに結合することが示唆されている (Yelshanskaya MV, Singh AK, Sampson JM, Narangoda C, Kurnikova M, Sobolevsky AI., 2016, Neuron 91: 1305-15)。対照的に、デカン酸モデリングは、M3 領域に結合することを示唆している (Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, et al., 2016, Brain 139: 431-43)。これを確認するために、GYKI 耐性サブユニットの GluA3 変異体 (11) を発現させ、ペランパネル及びデカン酸に対する感受性について評価した (図 1 C)。ペランパネル (20 μ M) は、野生型 AMPA 受容体 (GluA3) グルタミン酸誘導電流を 94.7% 減少させたが、変異体受容体では 54.3% しか減少しなかった ($p < 0.0001$)。対照的に、デカン酸 (1 mM) は、野生型及び変異型グルタミン酸誘導電流をそれぞれ 74.5% (SEM 6.4) 及び 72.8% (SE

40

50

M0.3) 減少させ、このことは、デカン酸が AMPA 受容体と異なる部位で相互作用することを強く裏付けている。

【0126】

デカン酸とペランパネルとの間の相乗作用の可能性を調べるために、2つの濃度のペランパネル(1 μM 及び 4 μM)で、MCT ケトン食(12) 摂取患者において観察される濃度範囲内のデカン酸に対する AMPA 受容体(GluA2/3) 感受性を試験した(図1E、F)。これらの実験では、デカン酸の効力は、ペランパネルによって増加し、GluA2/3 に対する IC₅₀ は、0.52 mM (ペランパネルの非存在下) から、1 μM 又は 4 μM のペランパネルの存在下でそれぞれ 0.10 mM 又は 0.04 mM に低下した(p < 0.0001)。この効果はまた、GluA1/2 の AMPA 受容体においても観察され(図1G)、GluA1/2 に対するデカン酸の IC₅₀ は、0.92 mM (ペランパネルの非存在下) から、1 μM 又は 4 μM の存在下でそれぞれ 0.21 mM 及び 0.09 mM 減少した(p < 0.0001)。このアプローチを、ペランパネル及び2つの濃度のデカン酸(50 mM 及び 100 mM) を使用して繰り返すと(図1H、I、J)、ペランパネルの効力が有意に増大することも示され、IC₅₀ 値は、GluA2/3 で、5.1 μM (DA の非存在下) から、50 mM 及び 100 mM の DA の存在下でそれぞれ 1.7 μM 及び 1.6 μM に減少し、GluA1/2 で、6.2 μM からそれぞれ 2.1 μM 及び 2.2 μM に減少した(いずれも p < 0.0001)。これらの結果は、デカン酸及びペランパネルによる AMPA 受容体の相乗的阻害を示唆している。

10

20

【0127】

実施例3 - 発作モデルに対するペランパネル及びデカン酸の効果

次に、ペンチレンテトラゾール(PTZ) による処理により発生させた発作様活性を有するラット海馬スライスにおける、発作に対するペランパネル及びデカン酸の相乗効果を調べた。これらの実験において、デカン酸の濃度を上げると、てんかん様活性は 300 μM で減少し、1000 μM で遮断され(図3A)、これは、先のデータと一致する(Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, et al. 2016. Brain 139: 431-43)。ペランパネル(100 及び 500 nM) を添加してこのアッセイを繰り返し、データをペランパネル単独に正規化すると、10 ~ 1000 μM のデカン酸でてんかん様制御の増大が示された。これらのデータをモデリングすると、ペランパネル(100 nM) と組み合わせたデカン酸(10 μM) が、発作活性を、デカン酸の非存在下 95.6% (CI 80.8 ~ 110.4) から、デカン酸の存在下で 76.8% (CI 63.1 ~ 90.4、p = 0.048) に有意に減少させ、600 μM で活性を遮断することが示される。高濃度のペランパネル(500 nM) でも同様の活性が示され、ベースライン(10 μM) 阻害が 69.6% (CI 53.1 ~ 86、p = 0.015) に減少した。これらのデータはまた、デカン酸の IC₅₀ が、352 μM (CI: 200.1 ~ 621.5) から、100 nM 及び 500 nM のそれぞれで、196 μM (145.2 ~ 264.8) 及び 122 μM (49.13 ~ 302.9、p = 0.0252) に減少したことを示している。

30

【0128】

概要

本明細書に提示されるデータは、てんかんの治療のためのデカン酸及びペランパネルを含む組み合わせの使用を調べるものである。本明細書で提供されるデータは、2つの最も一般的な AMPA 受容体サブユニットの組み合わせ(GluA2/3 及び GluA1/2) に対して、ペランパネルの IC₅₀ 値が約3倍有意に減少したことを示しており、分子レベルでのこれらの受容体の直接的な相乗的阻害を実証している。組み合わせ治療の相乗効果はまた、PTZ の適用によっててんかん様活性を誘導した *ex vivo* 発作モデルにおいても明らかであることが示されている。

40

【0129】

ペランパネルとデカン酸との間の潜在的な相乗効果は、各化合物の好適な濃度に依存する。MCT ケトン食の患者における中鎖脂肪酸の末梢血中濃度に関する初期研究では、デ

50

カン酸の血中濃度は、約 87 ~ 552 μM であり、平均は 157 μM である (Haidukewych D, Forsythe WI, Sils M. 1982. Clin Chem 28:642-5; Sils MA, Forsythe WI, Haidukewych D. 1986. Arch Dis Child 61:1173-7)。

【0130】

げっ歯類モデルでは、動物モデルの血漿中デカン酸と脳中デカン酸との比は、約 0.7 である (Wlaz P, Socala K, Nieoczym D, Zarnowski T, Zarnowska I, et al. 2015. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 57:110-6)。この比をヒトの脳に外挿すると、デカン酸は、脳内に約 110 μM の平均濃度で存在する可能性が高いことが示唆される。本明細書のデータは、100 μM のデカン酸が、ペランパネルによる AMPA 受容体の阻害を 3 倍増加させ、発作活性に更に大きな影響を与えることを示唆している。

10

【0131】

これらのデータは、患者におけるこの相乗効果の潜在的な臨床関連性を裏付けるものである。これは、ペランパネルの副作用プロファイルを低減する手段を提供することができ、あるいは、AMPA 受容体の阻害が有益である発作制御の治療などの疾患の治療において有意な改善をもたらすことができる。したがって、ペランパネルとデカン酸との組み合わせによる AMPA 受容体の相乗的阻害は、患者集団における治療の改善及び副作用の低減の両方をもたらす得る。ペランパネルの副作用、特に、Rugg-Gunn, F. 2014 Jan; 55 Suppl 1:13-5 により報告されている、高用量で観察された認知及び精神的副作用を考慮すると、これは、本発明の顕著な利点である。本発明者らは、デカン酸とペランパネル（又は医薬として許容されるその塩）との組み合わせが、てんかんの治療において、ペランパネルの低用量での使用を可能にし、それにより、副作用の重症度及び/又は有病率を低減させ得ると考える。

20

【図 1 A】

【図 1 B】

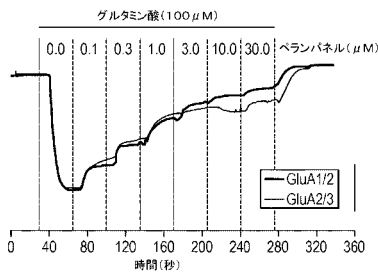


FIG. 1A

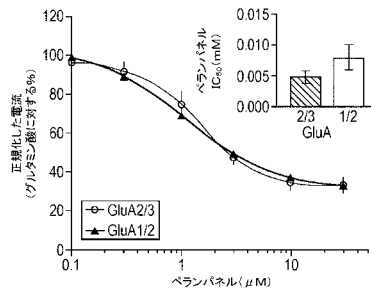


FIG. 1B

【 図 1 C 】

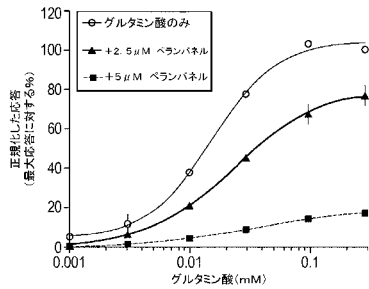


FIG. 1C

【 図 1 D 】

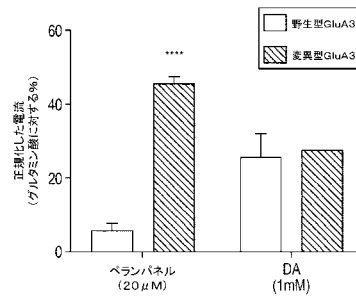


FIG. 1D

【 図 2 A 】

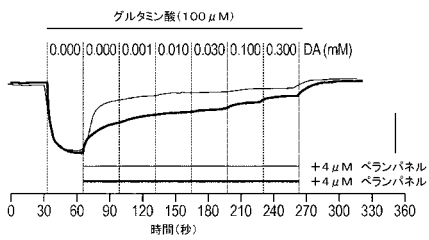


FIG. 2A

【 図 2 B 】

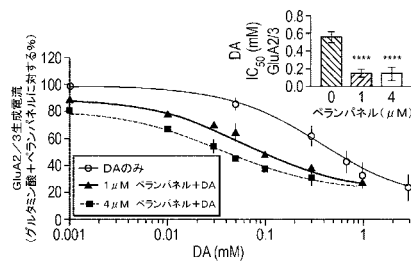


FIG. 2B

【 図 2 C 】

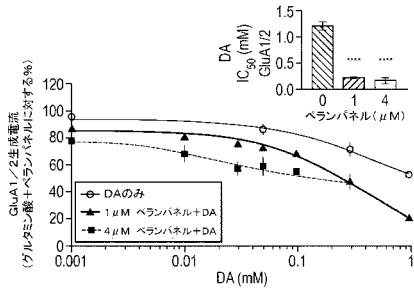


FIG. 2C

【 図 2 D 】

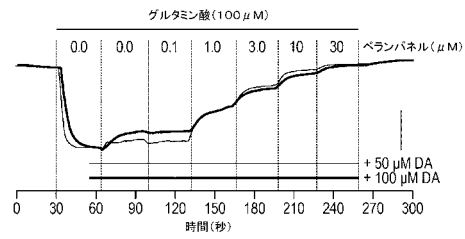


FIG. 2D

【 図 2 E 】

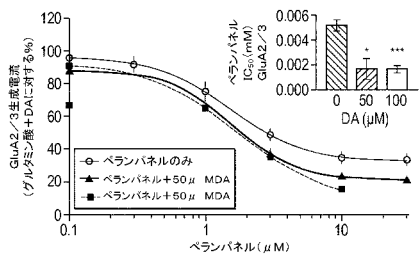


FIG. 2E

【 図 2 F 】

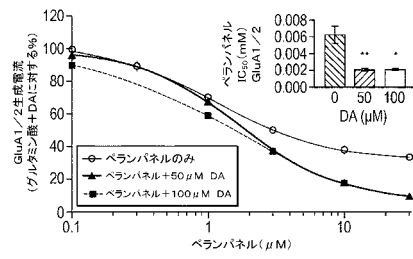


FIG. 2F

【 図 3 A 】

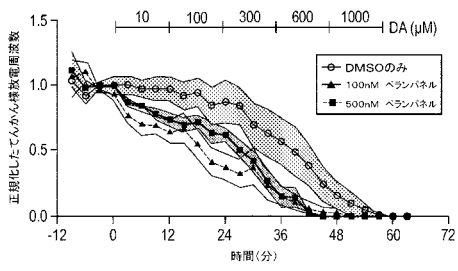


FIG. 3A

【 図 3 B 】

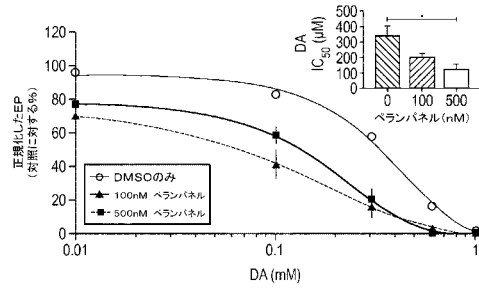


FIG. 3B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/EP2018/067355 |
|---|

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/20 A61K31/4412 A61P25/08 ADD. | | |
|---|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | PIOTR WLAZ ET AL: "Anticonvulsant profile of caprylic acid, a main constituent of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet, in mice", NEUROPHARMACOLOGY, vol. 62, no. 4, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 1882-1889, XP055075889, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.12.015 | 1,3-8, 14,15 |
| Y | the whole document ----- -/-- | 1-15 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * 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 | | Date of mailing of the international search report |
| 2 October 2018 | | 10/10/2018 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Damiani, Federica |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/067355

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | G KÜNIG ET AL: "Inhibition of [3H][alpha]-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid [AMPA] binding by the anticonvulsant valproate in clinically relevant concentrations: an autoradiographic investigation in human hippocampus", EPILEPSY RESEARCH., vol. 31, no. 2, 1 July 1998 (1998-07-01), pages 153-157, XP055430576, NL ISSN: 0920-1211, DOI: 10.1016/S0920-1211(98)00022-9 the whole document | 1-15 |
| Y | ----- PISHAN CHANG ET AL: "Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids", NEUROPHARMACOLOGY, vol. 69, 1 June 2013 (2013-06-01), pages 105-114, XP055075887, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.004 the whole document | 1-15 |
| A | ----- WO 2013/186570 A1 (VITAFLO INTERNATIONAL LTD [GB]; UCL BUSINESS PLC [GB]) 19 December 2013 (2013-12-19) abstract page 1 - page 3 claims 34-37 ----- | 1-15 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/067355

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2013186570 | A1 | 19-12-2013 | |
| | | AU 2013276254 A1 | 18-12-2014 |
| | | AU 2018200433 A1 | 08-02-2018 |
| | | BR 112014031302 A2 | 27-06-2017 |
| | | CA 2876286 A1 | 19-12-2013 |
| | | CN 104519880 A | 15-04-2015 |
| | | CN 107456450 A | 12-12-2017 |
| | | EP 2861226 A1 | 22-04-2015 |
| | | HK 1208367 A1 | 04-03-2016 |
| | | JP 2015522256 A | 06-08-2015 |
| | | JP 2018121635 A | 09-08-2018 |
| | | US 2015164840 A1 | 18-06-2015 |
| | | WO 2013186570 A1 | 19-12-2013 |

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 K 31/23 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | |
| A 2 3 L 33/115 (2016.01) | A 6 1 K 31/23 | |
| A 2 3 L 33/10 (2016.01) | A 2 3 L 33/115 | |
| | A 2 3 L 33/10 | |

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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

(71) 出願人 510133975
 ユーシーエル ビジネス リミテッド
 イギリス国, ロンドン ダブリュ1ティー 4ティーピー, トッテナム コート ロード 97,
 ザ ネットワーク ビルディング

(74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人

(74) 代理人 100162352
 弁理士 酒巻 順一郎

(74) 代理人 100123995
 弁理士 野田 雅一

(72) 発明者 ウィリアムズ, ロビン, シモン, ブルック
 イギリス, エガム サリー ティーダブリュ20 オーイーエックス, ロイヤル ホロウェイ
 ユニバーシティ オブ ロンドン

(72) 発明者 ウォーカー, マシュー
 イギリス, ロンドン エスダブリュ18 3エルエル, ロクスリー ロード 57

F ターム(参考) 4B018 MD10 MD14 MD18 ME14
 4C084 AA19 MA02 MA52 MA60 NA05 NA14 ZA061 ZA062 ZC422 ZC751
 4C086 AA01 AA02 BC17 MA02 MA04 MA52 MA60 NA05 NA14 ZA06
 ZC75
 4C206 AA01 AA02 DA03 DB06 DB48 MA02 MA04 MA42 MA63 MA72
 MA80 NA05 NA14 ZA06 ZC75