

(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2012-505257
(P2012-505257A)

(43) 公表日 平成24年3月1日(2012.3.1)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/437 (2006.01)	A 61 K 31/437	4 C 065
A61K 31/444 (2006.01)	A 61 K 31/444	4 C 084
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 085
A61K 31/13 (2006.01)	A 61 K 31/13	4 C 086
A61K 31/485 (2006.01)	A 61 K 31/485	4 C 206
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-531261 (P2011-531261)	(71) 出願人	511090936 バイオヴィスタ, インコーポレイテッド
(86) (22) 出願日	平成21年10月13日 (2009.10.13)		アメリカ合衆国, バージニア州 2290 2, シャーロツヴィル, 927 レイモ
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月13日 (2011.6.13)		ンド ロード
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/060557	(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(87) 國際公開番号	W02010/045265	(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(87) 國際公開日	平成22年4月22日 (2010.4.22)	(72) 発明者	デフテレオス, スピローズ ギリシャ国, ジーアール-15342 ア
(31) 優先権主張番号	61/104,854		テネ, ヨルブス 67ビー ストリート
(32) 優先日	平成20年10月13日 (2008.10.13)	(72) 発明者	ペルズィディス, アンドレアス ギリシャ国, ジーアール-16673 ア
(33) 優先権主張国	米国(US)		テネ, イッポクラトス 18 ストリート
(31) 優先権主張番号	61/157,687		最終頁に続く
(32) 優先日	平成21年3月5日 (2009.3.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】多発性硬化症治療のための組成物および方法

(57) 【要約】

多発性硬化症治療のための組成物および方法が本明細書に記載されている。特に、1つ以上のジメボリンおよび/または薬学的に許容されるその塩を含む組成物ならびに多発性硬化症治療のためのその組成物の使用法が本明細書に記載されている。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

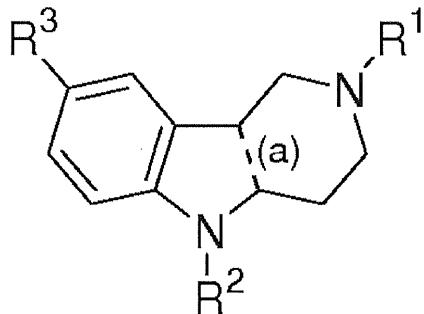
【請求項 1】

患者における多発性硬化症治療用の薬剤製造における治療有効量の 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2】

少なくとも 1 つのジメボリンが、式

【化 1】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R¹ がアルキルまたはアリールアルキルであり、

R² が水素、ベンジルまたは 6 - メチルピリジニル - 3 - エチルであり、

20

R³ が水素、アルキルまたはハロであり、かつ

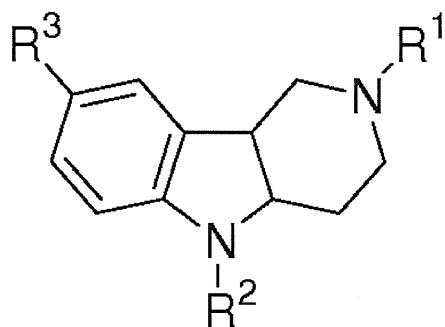
結合 (a) が単結合または二重結合である、

請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

少なくとも 1 つのジメボリンが、式

【化 2】



30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R¹ がアルキルまたはアリールアルキルであり、

R² が水素、ベンジルまたは 6 - メチルピリジニル - 3 - エチルであり、

40

R³ が水素、アルキルまたはハロであり、かつ

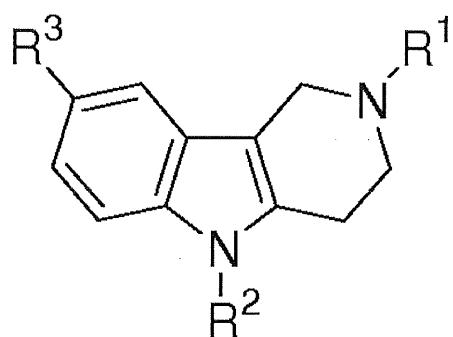
結合 (a) が単結合または二重結合である、

請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

少なくとも 1 つのジメボリンが、式

【化3】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R^1 がアルキルまたはアリールアルキルであり、
 R^2 が水素、ベンジルまたは 6 - メチルピリジニル - 3 - エチルであり、
 R^3 が水素、アルキルまたはハロであり、かつ
 結合 (a) が単結合または二重結合である、
 請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

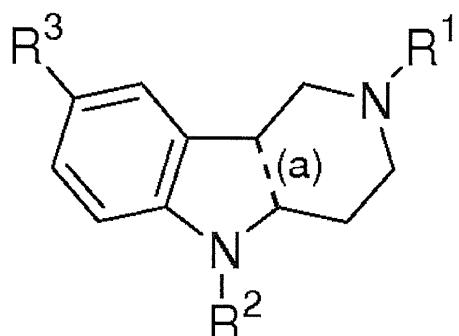
治療を必要とする患者における多発性硬化症の治療法であって、前記方法が、治療有効量の 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与する段階を含む方法。

20

【請求項 6】

少なくとも 1 つのジメボリンが、式

【化4】



30

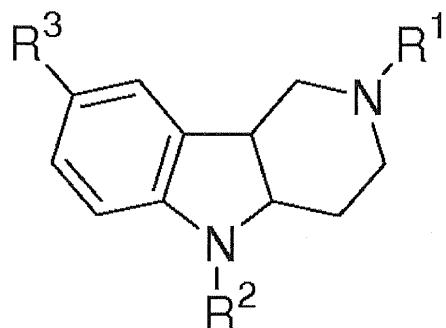
の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R^1 がアルキルまたはアリールアルキルであり、
 R^2 が水素、ベンジルまたは 6 - メチルピリジニル - 3 - エチルであり、
 R^3 が水素、アルキルまたはハロであり、かつ
 結合 (a) が単結合または二重結合である、
 請求項 5 に記載の方法。

40

【請求項 7】

少なくとも 1 つのジメボリンが、式

【化5】



10

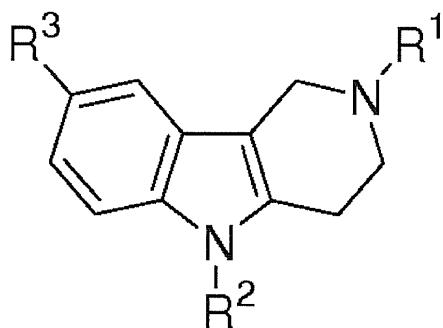
の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R¹ がアルキルまたはアリールアルキルであり、
 R² が水素、ベンジルまたは 6 - メチルピリジニル - 3 - エチルであり、
 R³ が水素、アルキルまたはハロであり、かつ
 結合 (a) が単結合または二重結合である、
 請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

少なくとも 1 つのジメボリンが、式

【化6】

20



30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R¹ がアルキルまたはアリールアルキルであり、
 R² が水素、ベンジルまたは 6 - メチルピリジニル - 3 - エチルであり、
 R³ が水素、アルキルまたはハロであり、かつ
 結合 (a) が単結合または二重結合である、
 請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

NMDA 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩を共投与する段階をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記 NMDA 受容体アンタゴニストが、リルゾール、メマンチン、アマンタジン、デキストロメトルファン、デキストロルファン、イボガイン、ケタミン、フェンシクリジン、チレタミンおよびレマセミドならびにそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 9 に記載の使用または方法。

【請求項 11】

HMG-CoA 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩を共投与する段階をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

50

前記 H M G - C o A 還元酵素阻害剤が、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよびセリバスタチンならびにそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 1 に記載の使用または方法。

【請求項 1 3】

免疫抑制剤またはその薬学的に許容される塩を共投与する段階をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記免疫抑制剤が、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスボリン、ミトキサントロン、ナタリズマブ、ダクリズマブ、アレムツズマブ、リツキシマブからなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の使用または方法。

10

【請求項 1 5】

免疫調節剤またはその薬学的に許容される塩を共投与する段階をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記免疫調節剤が、インターフェロン - 1 b、インターフェロン - 1 a、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、B G 1 2、フィンゴリモド、ラキニモドからなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の使用または方法。

20

【請求項 1 7】

多発性硬化症が一次進行型多発性硬化症である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

多発性硬化症が二次進行型多発性硬化症である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 9】

治療有効量の 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と、N M D A 受容体アンタゴニストと、それらのための 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤ならびにそれらの組合せとを含み、

前記 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩および前記 N M D A 受容体アンタゴニストが、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法での共投与に適合している医薬組成物。

30

【請求項 2 0】

治療有効量の 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と、H M G - C o A 還元酵素阻害剤と、それらのための 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤ならびにそれらの組合せとを含み、

前記 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩および前記 H M G - C o A 還元酵素阻害剤が、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法での共投与に適合している医薬組成物。

【請求項 2 1】

治療有効量の 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と、免疫抑制剤と、それらのための 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤ならびにそれらの組合せとを含み、

前記 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩および前記免疫抑制剤が、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法での共投与に適合している医薬組成物。

40

【請求項 2 2】

治療有効量の 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と、免疫調節剤と、それらのための 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤ならびにそれらの組合せとを含み、

50

前記 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩および前記免疫調節剤が、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法での共投与に適合している医薬組成物。

【請求項 2 3】

1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と、NMDA 受容体アンタゴニストと、免疫抑制剤と、それらのための 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤ならびにそれらの組合せとを含み、

前記 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩、前記 NMDA 受容体アンタゴニストおよび前記免疫抑制剤が、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法での共投与に適合している医薬組成物。 10

【請求項 2 4】

1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と、NMDA 受容体アンタゴニストと、免疫調節剤と、それらのための 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤ならびにそれらの組合せとを含み、

前記 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩、前記 NMDA 受容体アンタゴニストおよび前記免疫調節剤が、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用または請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法での共投与に適合している医薬組成物。 20

【請求項 2 5】

それぞれ共投与に適合している 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と NMDA 受容体アンタゴニストとを含むパッケージ。

【請求項 2 6】

それぞれ共投与に適合している 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と HMG-COA 還元酵素阻害剤とを含むパッケージ。

【請求項 2 7】

それぞれ共投与に適合している 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と免疫抑制剤とを含むパッケージ。

【請求項 2 8】

それぞれ共投与に適合している 1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と免疫調節剤とを含むパッケージ。

【請求項 2 9】

それぞれ共投与に適合している、1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と、NMDA 受容体アンタゴニストと、免疫抑制剤とを含むパッケージ。 30

【請求項 3 0】

それぞれ共投与に適合している、1 つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩と、NMDA 受容体アンタゴニストと、免疫調節剤とを含むパッケージ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は米国特許法第 119 条 (e) の下、2008 年 10 月 13 日に出願された米国特許仮出願第 61/104,854 号および 2009 年 3 月 5 日に出願された米国特許仮出願第 61/157,687 号に対する優先権を主張するものであり、各開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。 40

【0 0 0 2】

本明細書に記載の発明は、多発性硬化症の治療法に関する。特に、本発明は、治療有効量の 1 つ以上のジメボリンおよび / または薬学的に許容されるその塩を投与することにより多発性硬化症を治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

多発性硬化症 (MS) は中枢神経系 (CNS) の炎症性脱髓性疾患である。MS は、不

連続な発作（再発型）または長期間にわたる緩慢な蓄積（進行型）の形で新たな症状を生じる、いくつかの形態をとり得る。発作と発作の間は症状が完全に消失し得るが、特に疾患が進行するにつれ、やがて永続的な神経障害を生じる場合が多い。それでも、MSの症状は通常、突発的な急性期に現れ、ぶり返しの際に悪化し得る（再発、増悪、発作（bout）および／または発作（attack））。このような再発に伴い、緩徐進行性の神経機能低下へと発展し得る。MSの多数のサブタイプが急性発症と緩徐な悪化の両方の組み合わせで存在する。最も一般的なMS症状は、臨床的に疑われる最初の症状（clinical isolated syndrome）（CIS）であり、この症状では、患者は脱髓を示唆する発作を有するが、多発性硬化症の基準は満たさない。CISを経験した者の30～70%のみが後にMSを発症することが報告されている。

10

【0004】

特定のサブタイプまたは疾患進行のパターンがいくつか記載されている。米国国立多発性硬化症協会（United States National Multiple Sclerosis Society）は、4つのサブタイプの定義を再発寛解型、二次進行型、一次進行型および進行再発型として統一した。これらのサブタイプは、将来の経過を予測するための一手段として過去の疾患経過を利用することにより特徴付けられる。サブタイプの正確な特徴付けは、疾患の予後診断および治療方針の両方において有用である。

【0005】

再発寛解型サブタイプは、予測不可能な再発、そしてその後に続く疾患活動性の新たな徵候を伴わない比較的平穏な期間（寛解期）を特徴とする。このような比較的平穏な期間は数ヶ月または数年でさえ続き得る。発作の間に思う欠損は、消散するかまたは後遺症を残す。再発寛解型サブタイプは最も一般的なサブタイプであり、MSを有する85～90%の個人の初期経過を表す。発作と発作の間に常に欠損が消散する場合、このサブタイプは良性MSとも呼ばれ得る。

20

【0006】

二次進行型MSサブタイプもまた初期の再発寛解型MSを含むが、この場合、罹患者は次いで、明確な寛解期を伴わずに急性の発作と発作の間に進行性の神経衰退を呈し始める。しかし、偶発的再発および軽度の寛解が現われる場合がある。疾患発症と再発寛解型から二次進行型MSへの移行との間の平均期間は、19年であると報告されている。

30

【0007】

一次進行型サブタイプは、初期MS症状後に一度も寛解を経ていない個人の約10～15%を表す。このサブタイプはさらに、発症以来、寛解および改善が全く無いか、または偶発的かつ軽度の寛解および改善のみを伴って障害が進行することを特徴とする。一般に一次進行型サブタイプの発症年齢は他のサブタイプよりも遅い。

【0008】

進行再発型MSサブタイプは、発症以来、個人は着実な神経減退を呈し、明確な重畠発作にも苦しむことを特徴とする。このサブタイプは全サブタイプの中で最も稀なサブタイプである。

40

【0009】

標準的なサブタイプに加え、非標準的な動態を有する症例も記載されている。これらの非標準的サブタイプは、境界型多発性硬化症と呼ばれることがあり、デビック病、バロー同心円性硬化症、シルダービマン性硬化症およびマールブルグ多発性硬化症が挙げられる。しかし、これら非標準的サブタイプは、MSの非定型的変種であり得るか、またはそうではなくて別の疾患であり得るかのどちらかで報告されている。

【0010】

MSは、大部分の患者において最終的に進行性の経過をたどるため、能力障害の主な原因となっている。大部分の患者では、疾患の進行性の経過は、先行する再発および寛解期の最中または後に発症する（二次進行型疾患）一方で、少数の患者（10～15%）では、疾患の経過は始めから進行性である（一次進行型疾患）。多発性硬化症に対する最新の

50

利用可能な治療法は、疾患の炎症性要素の抑制を目的とする。その主な臨床的影響は再発に対するものであって、永続的な能力障害に対する効果はあまり立証されていない。一次進行型MSの患者は炎症活動性をあまり示さず、これが1つの理由となり、こうした患者が明白な臨床的進行にもかかわらず治療試験から除外されることが多い。MSの疾患経過において軸索消失がこれまでの予想よりも早期に起こり得ることが、最近の証拠により示唆されている。さらにこのような早期の軸索消失は、不可逆的な能力障害と病理学的な相関があり得る。MSはまた、脳および脊髄の神経線維における脱髓ブラークまたは病巣を特徴とする。脱髓は多発性の様々な神経的症状および徴候を引き起こし、通常は再発および増悪を伴う。

【0011】

MSの臨床経過は非常に変化に富みかつ予測不可能であり、多くの患者が増悪の急性発作とそれに続く寛解期を経験する。疾患は様々なペースで慢性の変性状態へと進行する。MSは、その症状が変化に富み、散発性であり、かつ他の疾患と関連する症状と類似し得るため、発症後何年間も診断がなされ得ない場合が多い。疾患の進行に伴い、患者は十分な歩行能力が維持できない場合が多く、その機能系は着実に減退する。MSの最も重篤な症例は、麻痺または死までも特徴とする。

10

【0012】

MSの正確な原因はまだ不明であるが、いくつかの説が提案されている。これまでの研究では、MSの病因は、自己免疫、環境的、ウイルスおよび遺伝的因子のような因子の組合せと実際に関係し得ることが示されている。したがって、疾患を治療し、疾患の影響を最小限に抑え得るおよび/または疾患の進行を遅らせ得る、さらなるMSの治療法の特定が依然必要とされている。

20

【0013】

ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩が、多発性硬化症に罹患している、またはその軽減を必要とする患者の治療に有効であることが見出された。多発性硬化症におけるジメボリンまたはその薬学的に許容される塩の使用はこれまで知られていない。

【発明の概要】

【0014】

本明細書に記載されている本発明の一実施形態では、MSの治療法が記載されている。別の実施形態では、一次進行型MSの治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、二次進行型MSの治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、再発寛解型MSの治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、進行再発型MSの治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、一次進行型MSおよび/または二次進行型MSを含めたいずれの進行型MSの治療にも有用な方法が本明細書に記載されている。一態様では、本明細書に記載の方法は、1つ以上の型の多発性硬化症または境界型多発性硬化症に罹患している、あるいはそれらの軽減を必要とする患者に、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび/またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む。

30

【0015】

別の実施形態では、この方法は、1つ以上の型の多発性硬化症または境界型多発性硬化症に罹患している、あるいはそれらの軽減を必要とする患者に、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび/またはその薬学的に許容される塩を投与し、かつ治療有効量の1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストを投与する段階を含む。別の実施形態では、この方法は、1つ以上の型の多発性硬化症または境界型多発性硬化症に罹患している、あるいはそれらの軽減を必要とする患者に、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび/またはその薬学的に許容される塩を投与し、かつ治療有効量の1つ以上のスタチンとも呼ばれるHMG-CoA還元酵素阻害剤を投与する段階を含む。別の実施形態では、この方法は、1つ以上の型の多発性硬化症または境界型多発性硬化症に罹患している、あるいはそれらの軽減を必要とする患者に、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび/またはその薬学的に許容される塩を投与し、かつ治療有効量の1つ以上の免疫抑制剤を投与する段階を含む。別の実施形態では、この方法は、1つ以上の型の多発性硬化症または境界型多発性硬化症

40

50

に罹患している、あるいはそれらの軽減を必要とする患者に、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を投与し、かつ治療有効量の1つ以上の免疫調節剤を投与する段階を含む。別の実施形態では、この方法は、1つ以上の型の多発性硬化症または境界型多発性硬化症に罹患している、あるいはそれらの軽減を必要とする患者に、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を投与し、治療有効量の1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストを投与し、かつ治療有効量の1つ以上の免疫抑制剤を投与する段階を含む。別の実施形態では、この方法は、1つ以上の型の多発性硬化症または境界型多発性硬化症に罹患している、あるいはそれらの軽減を必要とする患者に、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を投与し、治療有効量の1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストを投与し、かつ治療有効量の1つ以上の免疫調節剤を投与する段階を含む。

10

【0016】

別の実施形態では、MSの治療に有用な組成物が本明細書に記載されている。一実施形態では、組成物は、一次進行型MS、二次進行型MS、再発寛解型MSおよび／または進行再発型MSを含めた、MSの任意の型または型の組合せの治療に有用である。別の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、一次進行型MSおよび／または二次進行型MSを含めた、いずれの進行型MSの治療にも有用である。一態様では、本明細書に記載の組成物は、1つ以上の型の多発性硬化症または境界型多発性硬化症に罹患している、あるいはそれらの軽減を必要とする患者に対する、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【0017】

別の実施形態では、組成物は、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩ならびに治療有効量の1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストを含む。別の実施形態では、組成物は、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩ならびに治療有効量の1つ以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤を含む。別の実施形態では、組成物は、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩ならびに治療有効量の1つ以上の免疫抑制剤を含む。別の実施形態では、組成物は、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩ならびに治療有効量の1つ以上の免疫調節剤を含む。別の実施形態では、組成物は、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩、治療有効量の1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストならびに治療有効量の1つ以上の免疫抑制剤を含む。別の実施形態では、組成物は、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩、治療有効量の1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストならびに治療有効量の1つ以上の免疫調節剤を含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】MS急性EAEマウスマルクで35日の観察期間にわたり、処置群3F(1mg/kg ip、)および5F(10mg/kg ip、)を生理食塩水媒体処置対照()およびデキサメタゾン(1mg/kg ip、陽性対照、)と比較した、平均臨床スコアを示す図である。

40

【発明を実施するための形態】

【0019】

治療有効量の1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩の投与によるMS治療の新規な方法が本明細書に記載されている。また、組成物が治療有効量の1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩を含む、MS治療のための組成物も本明細書に記載されている。一実施形態では、この方法は、MSに罹患している、またはその軽減を必要とする患者に、治療有効量の1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む。

【0020】

別の具体的実施形態では、医薬組成物が本明細書に記載されている。具体的な医薬組成

50

物は、1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩ならびにそのための1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤および／または希釈剤の剤形を含む。他の具体的な医薬組成物は、(a) 1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩と1つ以上のNMDAアンタゴニストとの混合物、(b) 1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩と1つ以上の免疫抑制剤との混合物、(c) 1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩と1つ以上の免疫調節剤との混合物、(d) 1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩と1つ以上のNMDAアンタゴニストと1つ以上の免疫抑制剤との混合物ならびに(e) 1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩と1つ以上のNMDAアンタゴニストと1つ以上の免疫調節剤との混合物を含む。他の具体的な剤形は、2つ以上の別々の薬物剤形が同時共投与のために適宜互いに接着されている、「サンドイッチ」型の製剤を含む。

10

【0021】

本明細書で使用される「ジメボリン」という用語は、一般に本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩のような、水素化ピリド[4,3-b]インドールを指す。また、上記のものそれぞれにおいて、任意の対応する薬学的に許容される塩も本明細書に記載の具体的な実施形態に包含されることも理解されるべきである。具体的な誘導体は、本明細書に記載の化合物から合成的に調製され得る上記化合物の他に、出発物質の選択が異なること以外は本明細書に記載のものと同様の方法で調製され得る上記化合物も共に非限定的に含む。このようなジメボリンの1つが、既知の抗ヒスタミン剤であるジメボンであり、長年臨床的に使用され、近年ではアルツハイマー病の治療の可能性が示されている(例えば、Doodyら, Lancet 2008; 372: 207-215; Bachurinら, Annals of the New York Academy of Sciences. 2001; 939: 425-435を参照されたい)。上記各刊行物および本明細書に引用されるさらなる各刊行物は、その内容全体が参考により本明細書に組み込まれる。さらに他にも、式(I)、(II)、(III)、(1)および(2)の具体的なジメボリンが本明細書に記載されている。これらの式はR³のような様々な芳香環上の官能基を含む。上記化合物の誘導体は、例えば、式(I)、(II)、(III)、(1)および(2)の定義で明確に示される芳香環上のものとは異なる官能基を有する化合物も含むことが理解されるべきである。さらに上記化合物の誘導体は、芳香環上の異なる位置にこれら同じまたは異なる官能基を有する化合物も含むことが理解されるべきである。同様に、誘導体は、本明細書に記載の化合物上にR¹などのような他の様々な類似の官能基を含む。さらに、本明細書で使用されるジメボリンという用語は、本明細書に記載の化合物のプロドラッグ誘導体も指し、様々な類似体のプロドラッグおよびそれらの誘導体を包含する。

20

【0022】

本明細書に記載の特定の化合物は、本明細書に記載の他の化合物の類似体および／または誘導体とも呼ばれ得ることが理解されるべきである。例えば、具体的な類似体は、本明細書に記載の化合物と機能的および場合によっては構造的類似性を共有する化合物を非限定的に含む。例えば、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリドインドール環系を含む式(I)、(II)、(III)の具体的なジメボリンが本明細書に記載されている。具体的な類似体は、対応するアゼピノインドール環系などのような、対応する環拡張化合物を非限定的に含む。その他の具体的な類似体としては、対応するピリダジノインドール環系などのような、追加的ヘテロ原子を含む対応する環系が非限定的に挙げられる。したがって、上記化合物もすべてジメボリンと見なされることが理解されるべきである。

30

【0023】

本明細書に記載の組成物および方法に含まれ得るさらなる具体的なジメボリンとしては、水素化ピリド[4,3-b]インドールまたはその薬学的に許容される塩、例えばその酸性もしくは塩基性塩などが挙げられる。水素化ピリド[4,3-b]インドールは、テトラヒドロピリド[4,3-b]インドールまたはその薬学的に許容される塩であってよ

40

50

い。水素化ピリド [4 , 3 - b] インドールはまた、ヘキサヒドロピリド [4 , 3 - b] インドールまたはその薬学的に許容される塩であってもよい。水素化ピリド [4 , 3 - b] インドール化合物は、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいが、非置換水素化ピリド [4 , 3 - b] インドール化合物または3個以上の置換基を有する水素化ピリド [4 , 3 - b] インドールもまた意図される。適切な置換基としては、アルキル、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、置換アリールアルキルおよびハロが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 4 】

水素化ピリド [4 , 3 - b] インドールはその薬学的に許容される塩の形態であってよく、それらは当業者に容易に知られる。薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容される酸性塩が挙げられる。特定の薬学的に許容される塩の例としては、塩酸塩または二塩酸塩が挙げられる。特定の変形では、水素化ピリド [4 , 3 - b] インドールは、2 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール二塩酸塩 (ジメボン) のような、2 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールの薬学的に許容される塩である。

10

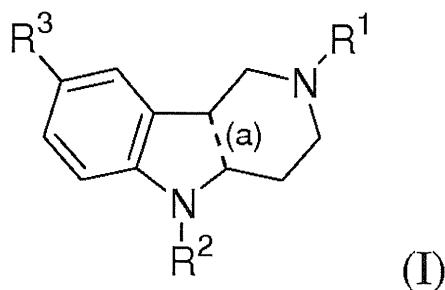
【 0 0 2 5 】

別の実施形態では、式 (I)

【 0 0 2 6 】

【 化 1 】

20



30

【 0 0 2 7 】

の1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩を治療有効量投与する段階を含む、MSの治療法が本明細書に記載され、ここでは、R¹はアルキルまたはアリールアルキルであり；R²は水素、ベンジルまたは6-メチルピリジニル-3-エチルであり；R³は水素、アルキルまたはハロであり；かつ結合 (a) は単結合または二重結合である。

【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、R¹がメチル、エチルまたはベンジルである式 (I) のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、R²が水素、ベンジルまたは6-メチルピリジニル-3-エチルである式 (I) のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、R³が水素、メチルまたはプロモである式 (I) のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。

40

【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、式 (I) のジメボリンを治療有効量投与する段階を含むMSの治療法が本明細書に記載され、ここでは、結合 (a) は単結合であり；R¹およびR³はそれぞれメチルであり；かつR²は水素である。別の実施形態では、式 (I) のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載され、ここでは、結合 (a) は単結合であり；かつ環縮合はシスである。別の実施形態では、式 (I) のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載され、ここでは、結合 (a) は二重結合で

50

あり； R^1 はエチルまたはベンジルであり；かつ R^2 および R^3 はそれぞれ水素である；あるいは、 R^1 および R^3 はそれぞれメチルであり；かつ R^2 はベンジルである；あるいは、 R^1 はメチルであり； R^2 は 6 - メチルピリジニル - 3 - エチルであり；かつ R^3 は水素である；あるいは、 R^1 および R^3 はそれぞれメチルであり；かつ R^2 は 6 - メチルピリジニル - 3 - エチルである；あるいは R^1 はメチルであり； R^2 は水素であり；かつ R^3 は水素またはメチルである；あるいは、 R^1 はメチルであり； R^2 は水素であり；かつ R^3 はブロモである。

【0030】

別の実施形態では、式(I)のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載され、ここでは、 R^1 は、アルキル、低級アルキルおよびアリールアルキルからなる群より選択され、 R^2 は、水素、アリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；かつ R^3 は、水素、アルキル、低級アルキルおよびハロからなる群より選択される。

10

【0031】

一変形では、 R^1 はアルキル、例えば、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_{10} \sim C_{15}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルキル、 $C_4 \sim C_8$ アルキル、 $C_6 \sim C_8$ アルキル、 $C_6 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_{15} \sim C_{20}$ アルキル； $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択されるアルキルなどである。一変形では、 R^1 はアリールアルキルである。一変形では、 R^1 は低級アルキル、例えば、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_2 \sim C_5$ アルキルからなる群より選択される低級アルキルなどである。一変形では、 R^1 は直鎖アルキル基である。一変形では、 R^1 は分岐アルキル基である。一変形では、 R^1 は環状アルキル基である。一変形では、 R^1 はメチルである。一変形では、 R^1 はエチルである。一変形では、 R^1 はメチルまたはエチルである。一変形では、 R^1 はメチルまたはベンジルのようなアリールアルキル基である。一変形では、 R^1 はエチルまたはベンジルのようなアリールアルキル基である。一変形では、 R^1 はアリールアルキル基である。一変形では、 R^1 は、前段落に記載のアルキルまたは低級アルキル置換基のいずれか 1 つがアリール基でさらに置換されている、アリールアルキル基（例えば、Ar - $C_1 \sim C_6$ アルキル、Ar - $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは Ar - $C_1 \sim C_{15}$ アルキル）である。一変形では、 R^1 は、前段落に記載のアルキルまたは低級アルキル置換基のいずれか 1 つが单環アリール残基で置換されている、アリールアルキル基である。一変形では、 R^1 は、前段落に記載のアルキルまたは低級アルキル置換基のいずれか 1 つがフェニル基でさらに置換されている、アリールアルキル基（例えば、Ph - $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは Ph - $C_1 \sim C_3$ アルキル、Ph - $C_1 \sim C_{15}$ アルキル）である。一変形では、 R^1 はベンジルである。 R^1 に対するすべての変形が R^2 および R^3 に対する下記のいずれの変形とも組み合わされることが意図され、ここに明記されることにより、 R^1 、 R^2 および R^3 のあらゆる組合せが具体的なかつ個別に記載されたものとする。

20

30

【0032】

一変形では、 R^2 は H である。一変形では、 R^2 はアリールアルキル基である。一変形では、 R^2 は置換ヘテロアリールアルキル基である。一変形では、 R^2 は水素またはアリールアルキル基である。一変形では、 R^2 は水素または置換ヘテロアリールアルキル基である。一変形では、 R^2 はアリールアルキル基または置換ヘテロアリールアルキル基である。一変形では、 R^2 は、水素、アリールアルキル基および置換ヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。一変形では、 R^2 はアリールアルキル基であり、ここでは、 R^2 は R^1 に対して上に挙げたいずれか 1 つのアリールアルキル基であってよく、これは R^1 に対して挙げられるあらゆるアリールアルキル変形物が R^2 に対して単独で個別に挙げられるのと同じことである。一変形では、 R^2 は置換ヘテロアリールアルキル基であり、ここでは、ヘテロアリールアルキルのアルキル部分が R^1 に対する上記基のような、任意のアルキルまたは低級アルキル基であってよい。一変形では、 R^2 は、ヘテロアリール

40

50

基が1～3個のC₁～C₃アルキル置換基で置換されている置換ヘテロアリールアルキル（例えば、6-メチル-3-ピリジルエチル）である。一変形では、R²は、ヘテロアリール基が1～3個のメチル基で置換されている置換ヘテロアリールアルキル基である。一変形では、R²は、ヘテロアリール基が1つの低級アルキル置換基で置換されている置換ヘテロアリールアルキル基である。一変形では、R²は、ヘテロアリール基が1つのC₁～C₃アルキル置換基で置換されている置換ヘテロアリールアルキル基である。一変形では、R²は、ヘテロアリール基が1つまたは2つのメチル基で置換されている置換ヘテロアリールアルキル基である。一変形では、R²は、ヘテロアリール基が1つのメチル基で置換されている置換ヘテロアリールアルキル基である。

【0033】

10

他の変形では、R²は直前の段落中のいずれか1つの置換ヘテロアリールアルキル基であり、ここでは、ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分が単環ヘテロアリール基である。他の変形では、R²は直前の段落中のいずれか1つの置換ヘテロアリールアルキル基であり、ここでは、ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分が縮合多環ヘテロアリール基である。他の変形では、直前の段落中のいずれか1つの置換ヘテロアリールアルキル基であり、ここでは、ヘテロアリールアルキル部分がピリジル基（Py）である。一変形では、R²は6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-である。この部分を含む化合物の一例はジメボンである。

【0034】

20

一変形では、R³は水素である。他の変形では、R³はR¹に対して上に挙げたいずれか1つのアルキル基であり、これはR¹に対して挙げられるあらゆるアルキル変形物がRに対して単独で個別に挙げられるのと同じことである。別の変形では、R³はハロ基である。一変形では、R³は水素またはアルキル基である。一変形では、R³はハロまたはアルキル基である。一変形では、R³は水素またはハロ基である。一変形では、R³は、水素、アルキルおよびハロからなる群より選択される。一変形では、R³はBrである。一変形では、R³はIである。一変形では、R³はFである。一変形では、R³はClである。

【0035】

30

一変形では、化合物は式(I)であり、R¹は、低級アルキルまたはベンジルから選択され；R²は、水素、ベンジルまたは6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-から選択され、かつRは、水素、低級アルキルもしくはハロまたは任意のその薬学的に許容される塩から選択される。別の変形では、R¹は、-CH₃、CH₃CH₂-またはベンジルから選択され；R²は、-H、ベンジルまたは6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-から選択され；かつR³は、-H、-CH₃もしくは-Brまたは任意のその薬学的に許容される塩から選択される。別の変形では、化合物は以下のものからなる群より選択される：ラセミ混合物としてまたは実質的に純粋な(+)もしくは実質的に純粋な(-)型のシス(±)2,8-ジメチル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2,8-ジメチル-5-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2,8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2-メチル-5-(2-メチル-3-ピリジル)エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；または2-メチル-8-プロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールあるいは上記化合物の任意の薬学的に許容される塩。一変形では、化合物は、R¹が-CH₃であり、R²が-Hであり、かつR³が-CH₃または任意のその薬学的に許容される塩である、式AまたはBである。化合物は、R¹がCH₃CH₂-またはベンジルであ

40

50

り、R²が-Hであり、かつR³が-CH₃または任意のその薬学的に許容される塩である、式AまたはBであってもよい。化合物は、R¹が-CH₃であり、R²がベンジルであり、かつR³が-CH₃または任意のその薬学的に許容される塩である、式AまたはBであってもよい。化合物は、R¹が-CH₃であり、R²が6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-であり、かつR³が-Hまたは任意のその薬学的に許容される塩である、式AまたはBであってもよい。化合物は、R²が6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-または任意のその薬学的に許容される塩である、式AまたはBであってもよい。化合物は、R¹が-CH₃であり、R²が-Hであり、かつR³が-Hもしくは-CH₃または任意のその薬学的に許容される塩である、式AまたはBであってもよい。化合物は、R¹が-CH₃であり、R²が-Hであり、かつR³が-Brまたは任意のその薬学的に許容される塩である、式AまたはBであってもよい。化合物は、R¹が低級アルキルまたはアリールアルキルから選択され、R²が水素、アリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルから選択され、かつR³が水素、低級アルキルまたはハロから選択される、式AまたはBであってもよい。

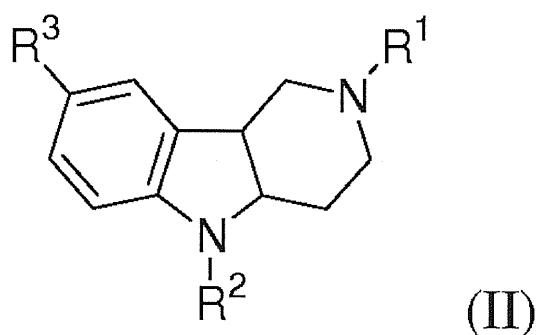
10

【0036】

別の実施形態では、式(II)

【0037】

【化2】



20

【0038】

30

の1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩を治療有効量投与する段階を含む、MSの治療法が本明細書に記載され、ここでは、R¹はアルキルまたはアリールアルキルであり；R²は水素、ベンジルまたは6-メチルピリジニル-3-エチルであり；R³は水素、アルキルまたはハロであり；かつ結合(a)は単結合または二重結合である。

【0039】

40

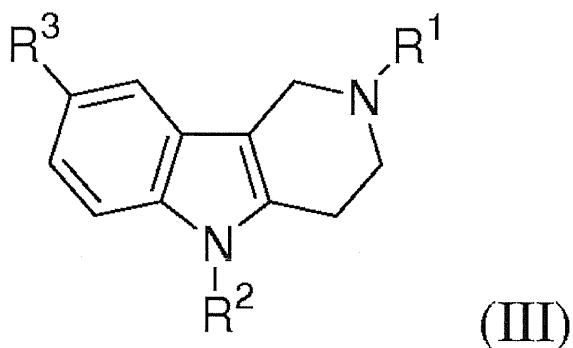
別の実施形態では、R¹がメチル、エチルまたはベンジルである式(II)のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む、MSの治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、R²が水素、ベンジルまたは6-メチルピリジニル-3-エチルである式(II)のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、R³が水素、メチルまたはプロモである式(II)のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、R¹およびR³がそれぞれメチルであり；かつR²が水素である式(II)のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、環縮合がシスである式(II)のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、薬学的に許容される四級塩形態の式(II)のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。

【0040】

別の実施形態では、式(III)

【0041】

【化3】



10

【0042】

の1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩を治療有効量投与する段階を含む、MSの治療法が本明細書に記載され、ここでは、R¹はアルキルまたはアリールアルキルであり；R²は水素、ベンジルまたは6-メチルピリジニル-3-エチルであり；R³は水素、アルキルまたはハロであり；かつ結合(a)は単結合または二重結合である。

【0043】

別の実施形態では、R¹がメチル、エチルまたはベンジルである式(III)の1つ以上のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む、MSの治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、R²が水素、ベンジルまたは6-メチルピリジニル-3-エチルである式(III)の1つ以上のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、R³が水素、メチルまたはプロモである式(III)の1つ以上のジメボリンを治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。

20

【0044】

別の実施形態では、式(III)の1つ以上のジメボリンを投与する段階を含む、MSの治療法が本明細書に記載され、ここでは、R¹はエチルまたはベンジルであり；かつR²およびR³はそれぞれ水素である；あるいは、R¹およびR³はそれぞれメチルであり；かつR²はベンジルである；あるいは、R¹はメチルであり；R²は6-メチルピリジニル-3-エチルであり；かつR³は水素である；あるいは、R¹およびR³はそれぞれメチルであり；かつR²は6-メチルピリジニル-3-エチルである；あるいは、R¹はメチルであり；R²は水素であり；かつR³は水素またはメチル；あるいは、R¹はメチルであり；R²は水素であり；かつR³はプロモである。別の実施形態では、式(III)の1つ以上のジメボリンを薬学的に許容される四級塩形態で治療有効量投与する段階を含む方法が本明細書に記載されている。

30

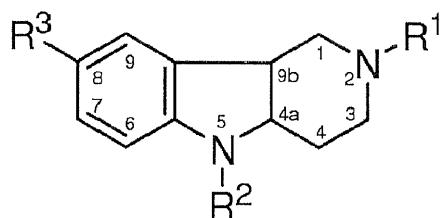
【0045】

本明細書に記載の組成物および方法に含まれ得るさらなる具体的なジメボリンとしては、式(1)または式(2)の水素化ピリド[4,3-b]インドールが挙げられる：

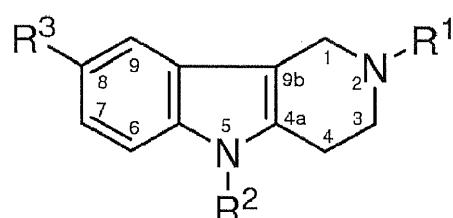
40

【0046】

【化 4】



(1)



(2)

10

〔 0 0 4 7 〕

一般式(1)または(2)に関して、 R^1 は-CH₃、CH₃CH₂-またはPhCH₂-（ベンジル）を表し； R^2 は-H、PhCH₂-または6CH₃-3-Py-（CH₂)₂-であり； R^3 は-H、-CH₃または-Brであって、上記置換基は任意で組み合わされる。式(1)および(2)の置換基の可能なすべての組合せは特定の個々の化合物として見なされ、それは単一の個々の化合物がそれぞれ化学名で記載されたのと同じことである。また、上記置換基から1つ以上の可能な部分が削除された式(1)または(2)の化合物も意図される：例えば、 R^1 が-CH₃を表す場合。一変形では、 R^2 は-H、PhCH₂-または6CH₃-3-Py-（CH₂)₂-であり；かつ R^3 は-H、-CH₃または-Brである、あるいは R^1 が-CH₃を表し； R^2 が6CH₃-3-Py-（CH₂)₂-であり；かつ R^3 が-H、-CH₃または-Brを表す場合。

20

[0 0 4 8]

化合物は、 R^1 が $-CH_3$ であり、 R^2 が $-H$ であり、かつ R^3 が $-CH_3$ である、式(1)であってよい。化合物は、式(2)であってよく、ここでは、 R^1 は $-CH_3$ 、 CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - で表され； R^2 は $-H$ 、 $PhCH_2$ - または $6-CH_3$ - $3-Py-(CH_2)_2-$ であり； R^3 は $-H$ 、 $-CH_3$ または $-Br$ である。化合物は、 R^1 が CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり、 R^2 が $-H$ であり、かつ R^3 が $-H$ である、式(2)；あるいは、 R^1 が $-CH_3$ であり、 R^2 が $PhCH_2$ - であり、 R^3 が $-CH_3$ である化合物；あるいは、 R^1 が $-CH_3$ であり、 R^2 が $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ であり、かつ R^3 が $-CH_3$ である化合物；あるいは、 R^1 が $-CH_3$ であり、 R^2 が $-H$ であり、かつ R^3 が $-H$ または $-CH_3$ である化合物；あるいは、 R^1 が $-CH_3$ であり、 R^2 が $-H$ であり、かつ R^3 が $-Br$ である化合物であってもよい。

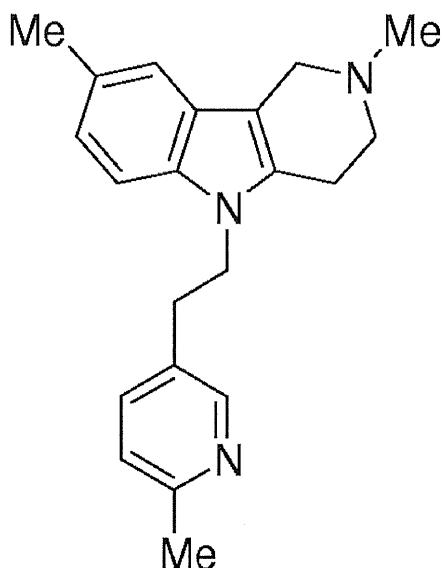
30

[0 0 4 9]

別の実施形態では、式

別の実施形

【化5】



10

【0051】

のジメボリンまたは塩酸塩のような薬学的に許容される塩を治療有効量投与する段階を含む、MSの治療法が本明細書に記載されている。

20

【0052】

別の実施形態では、2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールまたはそのメチルヨージド；シス-(±)2,8-ジメチル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ1H-ピリド[4,3-b]インドールまたはその二塩酸塩；2-メチル-8-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールまたはその塩酸塩；2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール；2,8-ジメチル-5-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールまたはその塩酸塩；2-メチル-5-[2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールまたはそのセスキスルファート-水和物；および2,8-ジメチル-5-[2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールまたはその二塩酸塩から選択される1つ以上の化合物を治療有効量投与する段階を含む、MSの治療法が本明細書に記載されている。上記化合物は、その開示が参照により本明細書に組み込まれる、Horlein, Chem. Ber., 1954, Bd. 87, hft 4, p. 463-472; Cattanachら, J. Chem. Soc. (ser. C) 1968, 1235-1243; YurovskayaおよびRodionov, Khim. Geterots. Soed., 1981, No. 8, p. 1072-1078; YakhontovおよびGlushkova, Synthetic Drugs (A. G. Natradze編), Moscow, "Meditrina Publishers", 1983, p. 234-237; Buu-Hoiら, J. Chem. Soc., 1964, No. 2, p. 708-711; KucherovaおよびKochetkov, J. Obsch. Khim., 1956, v. 26, p. 3149-3154; およびKostら, "Khim. Geterots. Soed.", 1973, No. 2, p. 207-212に従って調製し得る。

30

40

【0053】

本明細書に記載の組成物および方法に含まれ得るさらなる具体的なジメボリンとしては

50

：シス (±) 2, 8 -ジメチル - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールおよびその二塩酸塩；2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール；2 - ベンジル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールおよびその二塩酸塩；2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - ピリジル) エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールおよびそのセスキスルファート；2, 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールおよびその二塩酸塩 (ジメボン) ；2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール；2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールおよびそのメチルヨージド；2 - メチル - 8 - ブロモ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールおよびその塩酸塩が挙げられ、化合物 1 ~ 9 として文献から記載されている以下の上記化合物は、それぞれその内容全体が参照により本明細書に組み込まれる以下の刊行物で詳述されている。シス cis (±) 2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールおよびその二塩酸塩の合成ならびに神経遮断特性に関する研究が、例えば、以下の刊行物に報告されている : Yakhontov, L. N., Glushkov, R. G., Synthetic Therapeutic Drugs; A. G. Natradze, 編, Moscow Medicina, 1983, p. 234 - 237。上記化合物 2 、 8 および 9 の合成ならびにそのセロトニンアンタゴニストとしての特性に関するデータが、例えば、C. J. Cattanach, A. Cohen & B. H. Brown, J. Chem. Soc. (Ser. C) 1968, p. 1235 - 1243 に報告されている。上記化合物 3 の合成が、例えば、N. P. Buu-Hoi, O. Roussel, P. J. jacquignon, J. Chem. Soc., 1964, N2, p. 708 - 711 の論文に報告されている。上記化合物 4 の合成が、N. F. Kucherova および N. K. Kochetkov (General Chemistry (Russ.), 1956, 26 : 3149 - 3154) に記載されている。上記化合物 5 および 6 の合成が、Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1973, N2, p. 207 - 212 の A. N. Kost, M. A. Yurovskaya, T. V. Mel'nikova による論文に記載されている。上記化合物 7 の合成が、U. Horlein により Chem. Ber., 1954, Bd. 87, hft 4, 463 - p. 472. に、M. Yurovskaya および L. L. Rodionov により Chemistry of Heterocyclic Compounds (1981, N8, p. 1072 - 10) に記載されている。

【0054】

別の変形では、水素化ピリド [4, 3 - b] インドールは、2, 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールまたはその薬学的に許容される塩である。組成物および方法で使用される化合物は、2, 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールまたは任意のその薬学的に許容される塩、例えばその酸性塩、塩酸塩または二塩酸塩などであつてよい。

【0055】

ピリド [4, 3 - b] インドール環構造内に 2 つの立体中心 (例えば、化合物 (I) の炭素 4a および 9b) を有する本明細書に開示のいずれの化合物も、その立体中心がシスまたはトランス型である化合物を含むことが理解されるべきである。組成物は、実質的に純粋な型のこのような組成物、例えば、実質的に純粋な S, S または R, R または S, R または R, S 化合物の組成物などを含み得る。実質的に純粋な化合物の組成物は、その組成物が、15% 以下または 10% 以下または 5% 以下または 3% 以下または 1% 以下の異

10

20

30

40

50

なる立体化学型の不純化合物を含むことを意味する。例えば、実質的に純粋な S, S 化合物の組成物は、その組成物が、15% 以下または 10% 以下または 5% 以下または 3% 以下または 1% 以下の R, R または S, R または R, S 型の化合物を含むことを意味する。組成物は、化合物をこのような立体異性体の混合物として含んでもよく、ここでは、化合物が、等量または不等量の鏡像異性体（例えば、S, S および R, R）またはジアステレオ異性体（例えば、S, S および R, S もしくは S, R）であってよい。組成物は、任意の立体異性体比の 2 つまたは 3 つまたは 4 つのこのような立体異性体の混合物として化合物を含んでもよい。ピリド [4, 3-b] インドール環構造内以外に立体中心を有する本明細書に開示の化合物では、任意の比の鏡像異性体およびジアステレオ異性体を非限定的に含めた、このような化合物のすべての立体化学的バリエーションが意図され、ラセミ混合物およびエナンチオ濃縮混合物およびその他の可能な混合物を含む。立体化学が構造で明示されない限り、その構造は、示された化合物の可能なすべての立体異性体を包含するものとする。

10

【0056】

本明細書に記載の任意の方法または組成物の実施形態では、対応する中性化合物に加えてまたはその代わりに、対応する酸付加塩を投与し得る。具体的な酸性塩は、無機酸、例えば、塩化水素酸または臭化水素酸を含めたハロゲン化水素酸；硫酸；硝酸；リン酸など；および有機酸、例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモン酸などから形成され得るが、これらに限定されない。さらに、二塩酸塩などのようなビス塩が形成され、投与され得ることが理解されるべきである。

20

【0057】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、単環式および多環式の芳香族炭素環基および芳香族複素環基を包含し、これらはそれぞれ任意で置換されていてもよい。本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、芳香族複素環基を包含し、これらはそれぞれ任意で置換されていてもよい。本明細書に記載の具体的な炭素環芳香族基は、フェニル、ナフチルなどを非限定的に包含する。具体的な複素環芳香族基としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0058】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、NH₂ 基、アルキルアミノ基およびジアルキルアミノ基を包含し、ここでは、ジアルキルアミノ中の 2 つのアルキル基は同じであっても異なっていても、すなわちアルキルアルキルアミノであってもよい。具体的なアミノとしては、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノなどが挙げられる。さらに、アミノアルキルまたはアシルアミノのように、アミノが別の用語を修飾するかまたは別の用語で修飾される場合、用語アミノの上記変形物は依然適用される。具体的には、アミノアルキルは、H₂N-アルキル、メチルアミノアルキル、エチルアミノアルキル、ジメチルアミノアルキル、メチルエチルアミノアルキルなどを包含する。具体的には、アシルアミノは、アシルメチルアミノ、アシルエチルアミノなどを包含する。

40

【0059】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、一般に、生体系に投与された際に、1種以上の自発的な化学反応（単数または複数）、酵素触媒化学反応（単数または複数）および/または代謝化学反応（1つ以上）あるいはそれらの組合せの結果として生物学的に活性な化合物を生じる、任意の化合物を指す。インビボにおいては、プロドラッグ

50

は通常、酵素（エステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼなど）、単純な生物化学またはその他のインビボプロセスの作用を受け、より薬学的に活性な薬物を遊離または再生する。この活性化は、内在性の宿主酵素またはプロドラッグ投与の前、後または間に宿主に投与される非内在性酵素の作用により生じる。プロドラッグ使用のさらなる詳細は、米国特許第5,627,165号；およびPathalkar, Enzymic protection group techniques in organic synthesis, Stereoselect. Biocatal. 775-797 (2000)に記載されている。標的化送達、安全性、安定性などの目標が達成され、直ちにプロドラッグが元の薬物に有利に変換された後、プロドラッグを形成する残りの放出された基がそれに続いて速やかに除去されることが認識される。

10

【0060】

プロドラッグは、最終的にインビボで切断される基を、化合物上に存在するOH、SH、CO₂H、NR₂のような1つ以上の官能基に結合させることにより、本明細書に記載の化合物から調製し得る。具体的なプロドラッグとしては、基がアルキル、アリール、アラルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキルであるカルボン酸エステルの他、結合した基がアシル基、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、リン酸または硫酸である、ヒドロキシル、チオールおよびアミンのエステルが挙げられるが、これらに限定されない。さらなる具体的なプロドラッグは、本明細書に記載の化合物の溶解性および/または安定性を増加させる機能を果たすアミドまたはリン基のような化学的部分を含有する。アミノ基に関するさらなる具体的なプロドラッグとしては、(C₃~C₂₀)アルカノイル；ハロ-(C₃~C₂₀)アルカノイル；(C₃~C₂₀)アルケノイル；(C₄~C₇)シクロアルカノイル；(C₃~C₆)-シクロアルキル(C₂~C₁₆)アルカノイル；任意で置換されたアロイル、例えば、非置換アロイルあるいはそれぞれ任意で1~3個のうち1つ以上のハロゲン原子でさらに置換されている、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁~C₃)アルキルおよび(C₁~C₃)アルコキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換されたアロイルなど；任意で置換されたアリール(C₂~C₁₆)アルカノイル、例えば、非置換アリールラジカルあるいはそれぞれ任意で1~3個のハロゲン原子でさらに置換されている、ハロゲン、(C₁~C₃)アルキルおよび(C₁~C₃)アルコキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換されたアリールラジカルなど；ならびにヘテロアリール部分中のO、SおよびNから選択される1~3個のヘテロ原子およびアルカノイル部分中の2~10個の炭素原子を有する任意で置換されたヘテロアリールアルカノイル、例えば、非置換ヘテロアリールラジカルあるいはそれぞれ任意で1~3個のハロゲン原子でさらに置換されている、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁~C₃)アルキルおよび(C₁~C₃)アルコキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換されたヘテロアリールラジカルなどが挙げられるが、これらに限定されない。例に挙げた基は具体的なものであって、網羅的なものではなく、従来の方法により調製され得る。

20

【0061】

プロドラッグそれ自体は有意な生物学的活性を有し得ないが、代わりにインビボ投与後に、1つ以上の自発的な化学反応（単数または複数）、酵素触媒化学反応（単数または複数）および/または代謝化学反応（単数または複数）あるいはそれらの組合せを受けて、生物学的に活性であるか、または生物学的に活性な化合物の前駆物質である、本明細書に記載の化合物を產生することが理解される。しかし、いくつかの場合では、プロドラッグは生物学的に活性であることが認識される。プロドラッグは、経口バイオアベイラビリティ、薬力学的半減期などの向上を介して薬物の効力または安全性を向上させるのにしばしば役立ち得ることも認識される。プロドラッグはまた、単に望ましくない薬物特性を覆うまたは薬物送達を向上させる基を含む、本明細書に記載の化合物の誘導体も指す。例えば、本明細書に記載の1つ以上の化合物は、有利に遮断または最小化される望ましくない特性を示し得るが、これは、低い経口薬物吸収、部位特異性の欠如、化学的安定性、毒性お

30

40

50

より乏しい患者受容性（嫌な味、臭気、注射部位の痛みなど）などのような、薬物の臨床適用における薬理学的、医薬的または薬物動態的障害となり得る。プロドラッグまたは可逆的誘導体を用いた他の方法が薬物の臨床適用の最適化に有用であり得ることが本明細書において認識される。

【0062】

本明細書で使用される「組成物」という用語は、一般に特定量の特定成分を含む任意の製造物の他に、特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的に生じる任意の製造物も指す。具体的には、組成物は1つ以上の担体、希釈剤および／または賦形剤を含み得る。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の方法のために、製剤化用の1つ以上の担体、希釈剤および／または賦形剤を含む従来の剤形で治療有効量で製剤化され得る。このような製剤組成物は、本明細書に記載の方法のための様々な従来の経路により、様々な用量フォーマットで、当業者に公知の製品を用いて投与され得る。概略的には、Remington's Pharmaceutical Sciences, (第16版, 1980)を参照されたい。本明細書に記載の組成物は、単離された本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の化合物の塩、溶液、水和物、溶媒和物およびその他の形態から調製され得ることが理解されるべきである。また、組成物は、本明細書に記載の化合物の様々な結晶質、非結晶質、部分結晶、結晶および／またはその他の形態学的形態から調製され得ることも理解されるべきである。

10

【0063】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、組織系、動物またはヒトにおいて、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医により求められる、治療される疾患または障害の症状の軽減を含めた生物学的または医学的応答を誘発する、活性化合物または医薬品の量を指す。一態様では、治療有効量は、任意の医療に適用できる妥当な利益／リスク比で疾患または疾患の症状を治療または軽減し得る量である。しかし、本明細書に記載の化合物および組成物の1日当たりの総用量は、適切な医学的判断の範囲内で担当医により決定され得る。任意の特定患者に対する特定の治療有効量は、治療される障害およびその障害の重症度；使用される特定化合物の活性；使用される特定組成物；患者の年齢、体重、全般的健康状態、性別および食事；使用される特定化合物の投与時間、投与経路および排出速度；治療期間；使用される特定化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物；および医療分野で公知の因子を含めた様々な因子に依存するであろう。

20

【0064】

本明細書で使用される「投与」という用語は、本明細書に記載の組成物の全身的使用および局所的使用を共に包含する。全身的使用は、経口経路、非経口経路（皮下、筋肉内、静脈内および髄腔内経路を含む）、吸入噴霧経路、経鼻、経眼、直腸内およびバッカル経路ならびに局所経路を含めた、組成物および方法を包含する。各経路において、組成物は投与単位剤形であり、1つ以上の従来の無害な薬学的に許容される担体、アジュvant、賦形剤、希釈剤および媒体を含有し得る。局所的使用は、疾患、損傷または欠陥部位に直接的または間接的に送達される局所非経口経路を含めた、組成物および方法を包含する。具体的な局所投与は、疾患、損傷または欠陥部位が接近可能な場合、観血手術またはその他の方法の間に行われ得る。あるいは、本明細書に記載の化合物または組成物が、治療患者の多様な他の非標的部位全体に分配されることなく、その部位に局所的に堆積される場合、局所投与は非経口送達を用いて行われ得る。局所投与は、損傷部位に直接的または周囲組織に局所的であり得ることがさらに認識される。器官などのような特定組織型への局所送達に関する同様の変形も本明細書に記載されている。

30

【0065】

別の実施形態では、治療有効量がミトコンドリア膜透過性遷移孔（MPTP）を遮断することができる組成物および方法が本明細書に記載されている。理論に拘束されることなく、本明細書においては、現在の仮説とは対照的に、ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩を使用したMS治療における治療の可能性は、これらの化合物がMPTPを阻害する能力に少なくとも部分的に基づくか、または関係し得ると考える。孔の開口妨害また

40

50

は開口孔数の減少などのM P T P 阻害および／または遮断は、ミトコンドリアの安定化をもたらし得ることが認識される。別の実施形態では、治療有効量がN M D A 受容体に拮抗することができる方法が本明細書に記載されている。理論に拘束されることなく、本明細書においては、ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩を使用したM S 治療における治療の可能性は、ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩がN M D A 受容体に拮抗するまたはN M D A 受容体に選択的に拮抗する能力に少なくとも部分的に基づくか、あるいは関係し得ると考える。さらに、理論に拘束されるわけではないが、本明細書において考えられるのは、ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩を使用したM S 治療における治療の可能性は、ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩がM P T P を阻害する、N M D A 受容体に拮抗するもしくはN M D A 受容体に選択的に拮抗する能力および／または上記の組合せに少なくとも部分的に基づくか、または関係し得るものであり、この能力および／または上記の組合せは、軸索損傷の減少もしくは防止、興奮毒性神経細胞死のような神経細胞死の減少もしくは防止、ミトコンドリアの過剰なカルシウム蓄積および損傷をもたらすN M D A 受容体の過剰刺激の減少もしくは防止および／または上記の組合せを生じるということである。さらに、理論に拘束されるわけではないが、本明細書においては、ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩を使用したM S 治療における治療の可能性は、ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩の、オリゴデンドロサイト保護薬のような神経保護薬としての能力に少なくとも部分的に基づくか、または関係し得ると考える。したがって、このような神経保護が軸索を保護し、より効率的なミエリン修復の内因性プロセスを可能にすることが認識される。

10

20

30

40

50

【0066】

しかし、全N M D A 部位の遮断は、P C P 麻薬およびその他の非選択的N M D A アンタゴニストで観察されてきたようないくつかの不必要的副作用を伴い得ることが認識される。したがって、選択的および／または特異的サブユニットにおける活性がM S 治療において有利であり得ることが理解され、さらにジメボリンおよびその薬学的に許容される塩がそのよう選択的および／または特異的活性を有し得ることが認識される。

【0067】

本明細書で使用される「多発性硬化症」またはM S という用語は、脱髓を生じる自己免疫反応を特徴とする神経障害を含めた、脱髓を特徴とする神経障害を包含する。M S は多くの身体的および精神的症状を生じ得、しばしば身体および認識障害まで進行する。疾患発症は通常、若年成人において発生し、さらにM S は女性により多く見られることが報告されている。M S の罹患率は、国または特定の集団にもよるが、1 0 0 , 0 0 0 人当たり2 ~ 1 5 0 人の範囲であることが報告されている（例えば、R o s a t i G (A p r i l 2 0 0 1) N e u r o l . S c i . 2 2 (2) : 1 1 7 - 3 9 . P M I D 1 1 6 0 3 6 1 4 2 6 を参照されたい）。

【0068】

M S は、白質として知られる脳／脊髄の領域を侵す。白質細胞は、処理が行われる灰白質領域とその他の身体部分との間のシグナルを伝達する。M S は、ミエリンの減少または完全喪失および軸索損傷を生じる。ミエリンが喪失した場合、ニューロンはもはや効率的に神経インパルスを伝導することができない。より具体的には、一般にM S は、神経ミエリン鞘の形成および維持に関与するグリア細胞であるオリゴデンドロサイトの破壊を伴う。理論に拘束されることなく、本明細書においては、M S がミトコンドリア膜透過性遷移孔を開口させることによりオリゴデンドロサイトの破壊を引き起こすか、または別の機構による脱髓の結果としてミトコンドリア膜透過性遷移孔が開口し、オリゴデンドロサイトの最終的な死がもたらされると考える。

【0069】

M S は、不連続な発作（再発型）または長期間にわたる緩慢な蓄積（進行型）の形で新たな症状を生じる、いくつかの形態をとり得る。多くの人々は始めに再発寛解型M S と診断されるが、何年も後になって二次進行型M S (S P M S) に進展する。発作と発作の間は症状が完全に消失し得るが、特に疾患が進行するにつれ、やがて永続的な神経障害が続

く場合が多い。

【0070】

疾患プロセスに関する機構については多くのことが知られているが、MSの根本的な原因または誘発は未だ知られていない。よく報告される理論は、この状態が自己免疫に関連しているということである。しかし、この疾患が代謝依存性疾患であると報告されている一方で、この疾患はエプスタイン・バーウイルスのようなウイルスにより引き起こされるとも報告されている。さらには、熱帯地域にはMSが事実上存在しないことから、MSは小児期の間のビタミンD不足により生じ得ることを含めた、他の理論も報告されている。その原因に関係なく、MSの治療法は今のところ存在しないが、いくつかの治療法が有用であることが証明されている。各場合において、治療は、発作後の機能回復、新たな発作の予防および/または障害を生じる疾患の悪化または進行の防止を試みるものである。成功した治療の予後は、疾患のサブタイプ、各患者の疾患特性、初期症状および時間の経過に伴い患者が経験する障害の程度に依存する。

【0071】

これに対し、理論に拘束されるわけではないが、本明細書においては、本明細書に記載の化合物の類似体を含めたジメボリンの1つの具体的な特性は、MPTP阻害であると考える。さらに、本明細書においては、ミトコンドリアの機能障害が軸索損傷および/または神経細胞死の発生に重要な役割を果たし得、これは全型の多発性硬化症において発生するが、特に一次および二次進行型においてよく見られ得ると考える。理論に拘束されることなく、本明細書においては、本明細書に記載の化合物の類似体を含めたジメボリンの別の具体的な特性は、NMDA拮抗作用であると考える。また、理論に拘束されることなく、本明細書においては、本明細書に記載の化合物の類似体を含めたジメボリンの別の具体的な特性は、低有害事象プロファイルと関連する、観察された薬物動態特性および血液脳関門通過能 (Doodyら, Lancet. 2008 Jul 19; 372 (9634): 207-15) であるとも考える。

【0072】

しかし、本明細書においては、MPTP遮断剤および/またはNMDAアンタゴニスト、特に非選択的NMDAアンタゴニストがすべてMS治療における同じ可能性を有するわけではないことも認識される。例えば、ミトコンドリア膜透過性遷移孔の公知のアンタゴニストはシクロスボリンAであるが（例えば、Sullivanら, Experimental Neurology. Volume 161, Issue 2, p. 631-637を参照されたい）、シクロスボリンAを用いた長期治療は、免疫抑制および付随する毒性を強力に誘導するという理由により制限される（例えば、Magnascoら, Current Clinical Pharmacol. 2008 Sep; 3 (3): 166-73を参照されたい。別の公知のNMDA受容体アンタゴニストは2-アミノ-5-ホスホノ吉草酸（AP5）（Evansら, Brit. J. Pharmacol., 1982, v. 75, p. 65）である。しかし、AP5は、運動調整の攪乱を含めた神経毒性作用および鎮静作用を有するという欠点があり、AP5がその抗NMDA作用を生じる用量（ED50 = 190mg/kg）で使用された場合にそれぞれ現れる（Grigorievら, Chem. Pharm. Journal, 1988, No. 3, p. 275-277）。さらに、シクロスボリンAおよびボンクレキン（bongkrek）酸のような他のMPTP遮断剤に関して、許容できない有害事象プロファイルが報告されている（例えば、Petterら, Journal of Biological Chemistry, (1970) 245, 6, 1319を参照されたい）。同様に、他のNMDAアンタゴニストの多くも、アプチガネル、フェンシクリジンおよびレマセミドで観察されているような許容できない有害事象、MRZ2/596およびMDL105, 519で見られるような好ましくない薬物動態特性あるいはレマセミドで観察されているような効力低下を有する。

【0073】

別の実施形態では、1つ以上の追加のNMDAアンタゴニストも含む組成物および方法が本明細書に記載されている。具体的には、追加のNMDAアンタゴニストは非競合チャ

10

20

30

40

50

10 ネル遮断剤である。具体的な非競合チャネル遮断剤としては、リルゾール、メマンチン、アマンタジン、デキストロメトルファン、デキストロルファン、イボガイン、ケタミン、フェンシクリジン、チレタミン、レマセミドなどおよびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。一変形では、追加のNMDA受容体アンタゴニストは、リルゾール、メマンチン、アマンタジンおよびデキストロメトルファンならびにそれらの薬学的に許容される塩から選択される。別の変形では、追加のNMDA受容体アンタゴニストは、メマンチン(AXURA、AKATINOL、NAMENTA、EBIXAおよび1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンタンとしても知られる)またはその薬学的に許容される塩である。具体的には、追加のNMDA受容体アンタゴニストは非競合アンタゴニストである。具体的な非競合アンタゴニストとしては、HU-211、ジゾシルピン(MK-801)、アブチガネル(CERESTAT、CNS-1102)、レマセミドなどおよびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。具体的には、追加のNMDA受容体アンタゴニストは、グリシン結合部位と結合するおよび/またはアロステリック作用部位を介してグリシン結合部位で作用する化合物のよう、グリシンアンタゴニストである。具体的なグリシンアンタゴニストとしては、7-クロロキヌレン酸、5,7-ジクロロキヌレン酸(DCKA)、キヌレン酸、1-アミノシクロプロパンカルボン酸(ACPC)などおよびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

20 別の実施形態では、1つ以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤も含む組成物および方法が本明細書に記載されている。具体的なHMG-CoA還元酵素阻害剤としては、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチンなどおよびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。一変形では、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、シンバスタチンおよび/またはロバスタチンあるいはその薬学的に許容される塩である。

【0075】

30 別の実施形態では、1つ以上の免疫抑制剤も含む組成物および方法が本明細書に記載されている。具体的な免疫抑制剤としては、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、副腎皮質ステロイド、ミトキサントロン、シクロホスファミド、メトレキサート、シクロスルホンなどおよびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。一部の免疫抑制剤はモノクローナル抗体であることが認識される。一変形では、具体的な免疫抑制剤はモノクローナル抗体である。具体的な免疫抑制剤としては、ナタリズマブ、ダクリズマブ、アレムツズマブ、リツキシマブなどが挙げられるが、これらに限定されない。別の変形では、免疫抑制剤はアザチオプリンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0076】

40 別の実施形態では、1つ以上の免疫調節剤も含む組成物および方法が本明細書に記載されている。具体的な免疫調節剤としては、インターフェロン-1b、インターフェロン-1a、酢酸グラチラマー(コパキソン)、ナタリズマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、BG12、フィンゴリモド、ラキニモドなどおよびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。一部の免疫調節剤はモノクローナル抗体であることが認識される。一変形では、具体的な免疫調節剤はモノクローナル抗体である。具体的な免疫調節剤としては、ナタリズマブ、ダクリズマブ、アレムツズマブ、リツキシマブなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

別の実施形態では、1つ以上のジメボリンおよび/またはその薬学的に許容される塩は、シンバスタチンおよび酢酸グラチラマーと共に投与される。

【0078】

本明細書に記載の方法において、共投与または併用の各構成要素は、任意の適切な手段により同時に、順次に、別々にまたは単一の医薬製剤として投与され得ることが理解され

るべきである。具体的には、1つ以上のジメボリンおよび／もしくはその薬学的に許容される塩、1つ以上のNMDA受容体アンタゴニスト、1つ以上のスタチン、1つ以上の免疫調節剤ならびに／または1つ以上の免疫抑制剤が別々の剤形で投与される場合、1日当たりに投与される各化合物の投薬数は、同じであっても異なっていてもよい。1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩ならびに任意で1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストおよび／または1つ以上のスタチンおよび／または1つ以上の免疫調節剤および／または1つ以上の免疫抑制剤は、同じまたは異なる投与経路により投与され得る。化合物または組成物は、同時または交互のレジメンに従って、治療過程中的同じまたは異なる時間に、分割されたまたは単一の形態で同時に投与され得る。

【0079】

10

別の具体的実施形態では、NMDA受容体アンタゴニストおよび／または免疫抑制剤のいずれかまたは両方が1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩と共に投与され、共投与は、2つ以上の化合物が同時または同期間に投与される投与プロトコールを含む。共投与はいかなる特定の時間枠にも限定されないことが理解されるべきである。例えば、1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩が隔日で投与され、かつNMDAアンタゴニストが、1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩が投与されない隔日に投与される投与プロトコールは、本明細書に記載の共投与法に含まれる。別の具体的実施形態では、NMDA受容体アンタゴニストおよび／または免疫調節剤のいずれかまたは両方が1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩と共に投与され、共投与は、1つ以上の化合物が同時または同期間に投与される投与プロトコールを含む。

20

【0080】

本明細書に記載の化合物の医薬組成物を製造する際に、本明細書に記載の任意の様々な形態の治療有効量の1つ以上の化合物を、1つ以上の賦形剤と混合するか、1つ以上の賦形剤中で希釈するか、またはカプセル、小袋、紙またはその他の容器の形態であり得る担体内に封入し得る。賦形剤は、希釈剤として機能を果たし得、有効成分の媒体、担体または媒質として働く固体、半固体または液体材料であってよい。したがって、製剤組成物は、錠剤、丸剤、粉末剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、噴霧剤（固体としてまたは液体媒質中で）、軟膏剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射用液剤ならびに滅菌包装粉末剤の形態であり得る。組成物は選択された用量および剤形に応じて、約0.1%～約99.9%のいずれかの有効成分を含み得る。適切な賦形剤のいくつかの例としては、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、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、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、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉛油のような潤滑剤；湿潤剤；乳化および懸濁化剤；メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸のような保存剤；甘味剤；ならびに着色剤をさらに含み得る。組成物は、患者への投与後に、有効成分が速やかに、持続的にまたは遅延して放出されるように、当該分野で公知の方法を用いて製剤化され得る。本明細書に記載の組成物の調製に使用される担体、希釈剤および賦形剤は、有利にはGRAS（一般に安全と認められる）化合物である。

30

【0081】

40

乳化剤の例は、天然ゴム（例えば、アラビアゴムまたはトラガカント）および天然リン脂質（例えば、ダイズレシチンおよびソルビタンモノオレアート誘導体）である。抗酸化剤の例は、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、アスコルビン酸およびその誘導体、トコフェロールおよびその誘導体、ブチル化ヒドロキシアニソールならびにシステインである。保存剤の例は、メチルまたはプロピルp-ヒドロキシ安息香酸のようなパラベンおよび塩化ベンザルコニウムである。保湿剤の例は、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールおよび尿素である。浸透促進剤の例は、プロピレングリコール、DMSO、トリエタノールアミン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミ

50

ド、2-ピロリドンおよびそれらの誘導体、テトラヒドロフルフリルアルコールならびにAZONEである。キレート剤の例は、EDTAナトリウム、クエン酸およびリン酸である。ゲル形成剤の例は、CARBOPOL、セルロース誘導体、ベントナイト、アルギン酸塩、ゼラチンおよびポリビニルピロリドンである。軟膏基剤の例は、蜜ろう、パラフィン、パルミチン酸セチル、植物油、脂肪酸のソルビタンエステル(Span)、ポリエチレングリコールおよび脂肪酸のソルビタンエステルとエチレンオキシドの縮合物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(TWEEN))である。

【0082】

経口使用のための固形剤形

経口使用のための製剤は、無害な薬学的に許容される賦形剤との混合物中に有効成分(単数または複数)を含有する錠剤を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤または增量剤(例えば、スクロース、ソルビトール、ショ糖、マンニトール、微結晶性セルロース、バレイショデンプンを含めたデンプン、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、硫酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム)；造粒および崩壊剤(例えば、微結晶性セルロースを含めたセルロース誘導体、バレイショデンプンを含めたデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩またはアルギン酸)；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、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、アルファ化デンプン、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またはポリエチレングリコール)；ならびに潤滑剤、流動促進剤および付着防止剤(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、水素化植物油またはタルク)であり得る。他の薬学的に許容される賦形剤は、着色剤、着香剤、可塑剤、保湿剤、緩衝剤などであってよい。

【0083】

錠剤は、未コーティングであってよく、または任意で既知の技術によりコーティングし、消化管での崩壊および吸収を遅延させることにより、長期間にわたり持続する作用を提供してもよい。活性薬剤物質が所定のパターンで放出されるように(例えば、放出制御剤を得るために)コーティングを適用しても、または、胃通過後まで活性薬剤物質が放出されないようにコーティングを適用してもよい(腸溶性コーティング)。コーティングは、ショ糖コーティング、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、アクリル酸コポリマー、ポリエチレングリコールおよび/またはポリビニルピロリドンをベースとする)または腸溶性コーティング(例えば、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセタートフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート、ポリビニルアセテートフタラート、セラックおよび/またはエチルセルロースをベースとする)であってよい。さらに、例えば、グリセリルモノステアラートまたはグリセリルジステアラートのような時間遅延材料を使用してもよい。

【0084】

固体錠剤組成物は、不必要的化学変化(例えば、活性薬剤物質の放出前の化学的分解)から組成物を保護するために適合させたコーティングを含み得る。コーティングは、Encyclopedia of Pharmaceutical Technologyに記載のものと同様の方法で固形剤形に適用され得る。

【0085】

放出制御経口剤形

経口使用のための放出制御組成物は、例えば、活性薬剤物質の溶解および/または拡散を制御することにより活性薬物を放出するよう構築され得る。具体的な徐放製剤は、その開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第3,847,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第3,630,2

10

20

30

40

50

00号；第4, 008, 719号；第4, 687, 610号；第4, 769, 027号；第5, 674, 533号；第5, 059, 595号；第5, 591, 767号；第5, 120, 548号；第5, 073, 543号；第5, 639, 476号；第5, 354, 566号；および第5, 733, 566号に記載されている。

【0086】

溶解または拡散放出制御は、化合物の錠剤、カプセル、ペレットまたは顆粒製剤の適切なコーティングにより、あるいは化合物を適切なマトリックス内に組み込むことにより達成される。放出制御コーティングは、1つ以上の上記コーティング物質および／または例えば、セラック、蜜ろう、グリコワックス、ヒマシ油ワックス、カルナウバワックス、ステアリルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、グリセリルジステアレート、グリセロールパルミトステアラート、エチルセルロース、アクリル樹脂、d1-ポリ乳酸、セルロースアセタートブチラート、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、ポリメタクリル酸、メチルメタクリル酸、2-ヒドロキシメタクリル酸、メタクリル酸ハイドロゲル、1,3ブチレングリコール、エチレングリコールメタクリル酸および／またはポリエチレングリコールを含み得る。放出制御マトリックス製剤では、マトリックスもまた、例えば、水和メチルセルロース、カルナウバワックスおよびステアリルアルコール、カルボポール934、シリコーン、グリセリルトリステアラート、メチルアクリル酸-メチルメタクリル酸、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンおよび／またはハロゲン化フッ化炭素を含み得る。

10

【0087】

特許請求される組合せの化合物を1つ以上含有する放出制御組成物は、浮遊性の錠剤またはカプセル（すなわち、経口投与時に、胃内容の最上部に一定時間浮遊する錠剤またはカプセル）の形態であってよい。化合物（単数または複数）の浮遊性錠剤製剤は、薬物（単数または複数）と、賦形剤および20～75%の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またはヒドロキシプロピルメチルセルロースのような親水コロイドとの混合物を顆粒化することにより調製することができる。次いで、得られた顆粒剤を圧縮して錠剤にすることができる。胃液との接触の際に、錠剤はその表面に実質的に水不浸透性のゲルバリアを形成する。このゲルバリアが1未満の密度維持に関与することにより、錠剤は胃液中で浮遊し続けることができる。

20

【0088】

30

経口投与のための液剤

水の添加による水性懸濁液の調製に適する分散性の粉末剤または顆粒剤は、経口投与に好都合な剤形である。懸濁液としての製剤は、分散または湿潤剤、懸濁化剤および1つ以上の保存剤との混合物中に有効成分を提供する。適切な分散または湿潤剤は、例えば、天然リン脂質（例えば、レシチン、またはエチレンオキシドと脂肪酸、長鎖脂肪族アルコールもしくは脂肪酸由来の部分エステルとの縮合物）およびヘキシトールもしくは無水ヘキシトール（例えば、ポリオキシエチレンステアラート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなど）である。適切な懸濁化剤は、例えば、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、アルギン酸ナトリウムなどである。

40

【0089】

非経口組成物

医薬組成物は、剤形、製剤で、あるいは従来の無害な薬学的に許容される担体およびアジュバントを含む適切な送達デバイスまたはインプラントを介して、注射、注入または埋め込み（静脈内、筋肉内、皮下など）により非経口的にも投与され得る。このような組成物の製剤化および調製は医薬製剤の当業者に公知である。製剤化は、Remington: The Science and Practice of Pharmacyに見出すことができる。

【0090】

50

非経口使用のための組成物は、単位投与剤形で（例えば、一回用量のアンプルで）また

は複数回用量を含むバイアルで提供してもよく、中に適切な保存剤を添加してもよい（以下を参照）。組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、注入デバイスまたは埋め込みのため送達デバイスの形態であってもよく、あるいは使用前に水または別の適切な媒体で再構成する乾燥粉末として提供されてもよい。活性薬物（単数または複数）とは別に、組成物は適切な非経口的に許容される担体および／または賦形剤を含み得る。活性薬物（単数または複数）は、放出制御用のマイクロスフィア、マイクロカプセル、ナノ粒子、リポソームなどの中に組み込まれ得る。さらに、組成物は、懸濁剤、可溶化剤、安定化剤、pH調整剤および／または分散剤を含み得る。

【0091】

上述のように、本明細書に記載の医薬組成物は、滅菌注射に適した形態であってもよい。このような組成物を調製するために、適切な活性薬物（単数または複数）を非経口的に許容される液体媒体中に溶解または懸濁させる。使用し得る許容される媒体および溶媒は、水、適当な量の塩酸、水酸化ナトリウムの添加により適切なpHに調整された水または適切な緩衝液、1,3-ブタンジオール、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム水溶液であってよい。水性製剤は1つ以上の保存剤（例えば、メチル、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシ安息香酸）も含有し得る。化合物の1つが水に難溶性またはわずかに溶ける場合、溶解促進剤または可溶化剤を添加してもよく、あるいは溶媒が10～60%w/wのプロピレングリコールなどを含んでもよい。

【0092】

放出制御非経口組成物

放出制御非経口組成物は、水性懸濁剤、マイクロスフィア、マイクロカプセル、磁性マイクロスフィア、油性液剤、油性懸濁剤または乳剤の形態であってよい。あるいは、活性薬物（単数または複数）を、生体適合性の担体、リポソーム、ナノ粒子、インプラントまたは注入デバイスに組み込んでもよい。マイクロスフィアおよび／またはマイクロカプセルの調製に使用される材料は、例えば、ポリガラクチン、ポリ-(イソブチルシアノアクリレート)、ポリ(2-ヒドロキシエチル-L-グルタミン)およびポリ(乳酸)のような生物分解性／生体侵食性ポリマーである。放出制御非経口製剤を剤形化するときに使用し得る生体適合性の担体は、炭水化物（例えば、デキストラン）、タンパク質（例えば、アルブミン）、リポタンパク質または抗体である。インプラントに使用される材料は、非生物分解性（例えば、ポリジメチルシロキサン）または生物分解性（例えば、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)またはポリ(オルトエステル)）であってよい。

【0093】

直腸用組成物

直腸内適用のための組成物に適した剤形としては、坐剤（乳濁液または懸濁液型）および直腸用ゼラチンカプセル剤（液剤または懸濁剤）が挙げられる。典型的な坐剤製剤では、活性薬物（単数または複数）を、適当な薬学的に許容される坐剤基剤、例えばカカオバター、エステル化脂肪酸、グリセリンゼラチンならびにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルのような様々な水溶性または分散性基剤と組み合わせる。種々の添加剤、促進剤または界面活性剤を組み込んでもよい。

【0094】

吸入用組成物

吸入による投与のための典型的な剤形としては、経鼻スプレー剤および噴霧剤が挙げられる。典型的な経鼻剤形では、有効成分（単数または複数）を適切な媒体中に溶解または分散させる。薬学的に許容される媒体および賦形剤（ならびに希釈剤、促進剤、着香剤および保存剤のような、組成物中に存在するその他の薬学的に許容される材料）は、医薬製剤の当業者により理解されている方法で、従来の製薬法に従って選択される。

【0095】

経皮および局所組成物

医薬組成物はまた、マイクロスフィアおよびリポソームを含めた従来の無害な薬学的に

10

20

30

40

50

許容される担体および賦形剤を含有する剤形または製剤で、経皮吸収用に皮膚上に局所投与され得る。製剤としては、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、リニメント剤、ゲル剤、ハイドロゲル剤、液剤、懸濁剤、スティック剤、スプレー剤、ペースト剤、硬膏剤およびその他の種類の経皮薬物送達システムが挙げられる。薬学的に許容される担体または賦形剤は、乳化剤、抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、保湿剤、浸透促進剤、キレート剤、ゲル形成剤、軟膏基剤、香料および皮膚保護剤を含み得る。

【0096】

また、皮膚上での局所投与のための上記医薬組成物を、治療されるべき身体部分上でのまたはそれに近接した局所投与と関連させて使用してもよい。組成物を、直接塗布または身体の適切な開口部（単数または複数）（例えば、直腸、膣または口腔の開口部）内への導入に適用してもよい。組成物を、特殊な薬物送達デバイス、例えば包帯または硬膏、パッド、スポンジ、ストリップまたはその他の適切な可塑性材料の形態などの手段により適用してもよい。

10

【0097】

放出制御経皮および局所組成物

薬物の放出および経皮浸透の速度制御を提供するための方法がいくつか存在し、膜制御システム、接着剤拡散制御システム、マトリックス拡散型システムおよびマイクロリザーバーシステムが挙げられる。放出制御経皮および/または局所組成物は、上記方法の適切な組合せを用いて入手し得る。

20

【0098】

膜制御システムでは、活性薬物は、金属性プラスチック薄板のような薬物浸透性の薄板と微多孔性または非多孔性のポリマー膜（例えば、エチレン酢酸ビニルコポリマー）のような速度制御ポリマー膜とで形成される浅いコンパートメント内に完全に封入された、リザーバー内に存在する。活性化合物は速度制御ポリマー膜を通してのみ放出される。薬物リザーバー内では、活性薬剤物質は、固体ポリマーマトリックス内に分散しているか、またはシリコーン液のような粘性の液体媒質中に懸濁し得る。ポリマー膜の外表面上には、経皮システムと皮膚表面が密着するよう接着性ポリマーの薄膜が取り付けられている。接着性ポリマーは、好ましくは、活性薬物と適合性のある低アレルギー性ポリマーである。

【0099】

接着剤拡散制御システムでは、活性薬物を接着性ポリマー内に直接分散させ、次いで、活性薬物を含有するこの接着剤を、実質的に薬物透過性の金属性プラスチック基材の平板上に塗布して薄い薬物リザーバー層を形成することにより、活性薬物のリザーバーを形成する。マトリックス拡散型システムの特徴は、活性薬剤物質を親水性または親油性ポリマーマトリックス内に実質的に均一に分散させ、次いで、この薬物含有ポリマーを実質的に明確に定められた表面積と厚さを有する円盤に成型することにより、活性薬物のリザーバーを形成することである。接着性ポリマーを円周に沿って塗布し、円盤の周囲に細長い接着部を形成する。

30

【0100】

マイクロリザーバーシステムでは、まず水溶性ポリマーの水溶液中に薬物固体を懸濁させ、次いで、この薬物懸濁液を親油性ポリマー内に分散させて薬物リザーバーの微小球体を多数形成することにより、活性物質のリザーバーを形成する。

40

【0101】

用量

特許請求される組合せの各化合物の用量は、投与方法、治療される状態、状態の重症度、状態を治療するのか予防するのか、ならびに治療される者の年齢、体重および健康状態を含めた複数の因子に依存する。さらに、特定患者に関する薬理ゲノミクス（治療薬の薬物動態、薬力学または効力プロファイルに対する遺伝子型の影響）情報が、使用する用量に影響し得る。

【0102】

上述のように、対象とする化合物は、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤またはシロップ

50

剤の形態で経口的に、あるいは坐剤の形態で直腸内に投与され得る。化合物の非経口投与は、例えば、生理食塩水液剤の形態で、または化合物をリポソーム内に組み込んで、適切に行われる。化合物自体が溶解するのに十分可溶性でない場合、エタノールのような可溶化剤が適用され得る。

【0103】

上記具体的な用量および投与プロトコールに加え、本明細書に記載の化合物のいずれか1つまたはその混合物の有効量は、既知の技術の使用により、および／または類似した状況下で得られる結果の観察により、診断医または医師の立会いの下で容易に決定され得る。有効量または用量を決定する際には、立会いの診断医または医師によって多数の因子が考慮され、その因子としては、ヒトを含めた哺乳動物の種類、その大きさ、年齢および一般的健康状態、関与する特定の疾患または障害、疾患または障害の程度またはその関与または重症度、患者個人の応答、投与される特定化合物、投与様式、投与される製剤のバイオアベイラビリティー特性、選択される用量レジメン、併用薬の使用およびその他の関連する状況が非限定的に挙げられる。

10

【0104】

非経口投与に適した経路としては、静脈内、動脈内、腹腔内、硬膜外、尿道内、胸骨内、筋肉内および皮下の他、当該分野で認められている他の任意の非経口投与経路が挙げられる。適切な非経口投与手段としては、有針（極微針を含む）注射器、無針注射器および注入技術の他、当該技術分野で認められている他の任意の非経口投与手段が挙げられる。非経口製剤は通常、塩、炭水化物および緩衝剤のような添加剤を含有し得る水溶液（好ましくは、約3～約9の範囲のpH）であるが、一部の適用では、それらは滅菌非水溶液として、または滅菌無発熱物質水のような適切な媒体と共に使用される乾燥形態として、より適切に製剤化され得る。滅菌条件下での非経口製剤の調製、例えば、凍結乾燥による調製は、当業者に公知の標準的製薬技術を用いて容易に達成され得る。

20

【0105】

さらに、1つ以上のジメボリンおよび1つ以上のNMDAアンタゴニストおよび／またはそれらの薬学的に許容される塩を含む組成物および／または方法のような併用療法に関する本明細書に記載の実施形態では、治療有効量は、複合効果が所望の生物学的または医学的応答を誘発するように一緒に服用される薬剤の組合せの量を指す。例えば、1つ以上のジメボリンと1つ以上のNMDAアンタゴニストの治療有効量は、一緒に服用された場合に同時に順次に治療的に有効な複合作用を有する、1つ以上のジメボリンの量と1つ以上のNMDAアンタゴニストの量であり得る。さらに、共投与を含むこのような方法のいくつかの実施形態では、1つ以上のジメボリンまたは1つ以上のNMDAアンタゴニストが別々に服用された場合、その共投与量は治療的に有効であり得るか、または有効であり得ないということが認識される。

30

【0106】

単独療法または併用療法のいずれに關しても、治療有効量は、本明細書に記載の1つ以上の化合物投与の間に起こり得る、任意の毒性またはその他の望ましくない副作用を考慮して有利に選択されることもまた認識される。さらに、本明細書に記載の併用療法により、このような毒性またはその他の望ましくない副作用を示す化合物の低用量での投与が可能となるが、ここでは、この低用量は、毒性閾値よりも低いか、または併用療法なしで投与された場合よりも治療濃度域が低いということが認識される。

40

【0107】

別の具体的実施形態では、キットまたはパッケージが本明細書に記載されている。具体的なキットおよびパッケージは、共投与される化合物が本明細書に記載の投与プロトコールに従ったフォーマットで適宜配置されている調製品を含む。例えば、具体的なパッケージとしては、各セクションが、1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩、ならびに具体的には、NMDAアンタゴニスト用量、染色剤用量、免疫抑制剤用量および／または免疫調節剤用量のための2連または3連のバブルパックを含む、グリッドパターンを挙げ得る。免疫抑制剤、免疫調節剤またはその両方、ならびにNMDAアン

50

タゴニストおよび免疫抑制または免疫調節剤を含むその他の構成が、本明細書に記載されていることが認識される。

【0108】

別の実施形態では、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上のスタチンとも呼ばれるHMG-CoA還元酵素阻害剤と共に投与する段階を含む、一次進行型多発性硬化症の治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上の免疫調節剤と共に投与する段階を含む、一次進行型多発性硬化症の治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上の免疫抑制剤と共に投与する段階を含む、一次進行型多発性硬化症の治療法が本明細書に記載されている。

10

【0109】

別の実施形態では、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上のスタチンとも呼ばれるHMG-CoA還元酵素阻害剤と共に投与する段階を含む、二次進行型多発性硬化症の治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上の免疫調節剤と共に投与する段階を含む、二次進行型多発性硬化症の治療法が本明細書に記載されている。別の実施形態では、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上の免疫抑制剤と共に投与する段階を含む、二次進行型多発性硬化症の治療法が本明細書に記載されている。

20

【0110】

具体的な投与法の例としては、経口(p.o.)、静脈内(i.v.)、筋肉内(i.m.)、皮下(s.c.)、経皮および直腸内が挙げられるが、これらに限定されない。化合物はまた、神経系に直接投与してもよく、頭蓋内または脊椎内のポンプ装置付きまたはポンプ装置なしの針および／またはカテーテルを介した送達による、脳内、脳室内、側脳室内、髄腔内、槽内、脊髓内および／または脊髓周囲投与経路を非限定的に含む。

30

【0111】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の化合物または化合物の組合せの放出制御および／または徐放製剤の使用を含む。1つ以上のジメボリンおよび／またはその薬学的に許容される塩の放出制御および／または徐放製剤は、投与と投与との間の治療有効血中濃度の維持に有利であり得ることが認識される。別の実施形態では、非経口投与に適した製剤が本明細書に記載され、患者に接着または装着され得るポンプまたはパッチに適した製剤を含む。

【0112】

様々な用量の1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩が、単独でまたは別の成分と組み合わせて、本明細書に記載の方法および組成物において使用され得ることが理解されるべきである。さらに、任意の適切な投与経路が本明細書に記載の方法において使用され得る。さらに、任意の適切な製剤が本明細書に記載の組成物において使用され得る。

40

【0113】

別の具体的実施形態では、1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩の経口製剤が、単独でまたは別の成分と組み合わせて記載されている。別の実施形態では、本明細書に記載の方法が、一次進行型および二次進行型MSを含めた進行型MSの治療に適用される。この方法は、1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩の経口製剤を、疾患に罹患しているか、またはその軽減を必要とする患者に投与する段階を含む。理論に拘束されることなく、本明細書においては、経口投与および経口製剤は、特に進行型MSの治療に適用可能であり得ると考える。

【0114】

別の具体的実施形態では、1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩の非経口製剤が、単独でまたは別の成分と組み合わせて記載されている。別の実施形態では、

50

本明細書に記載の方法が、再発型および再発寛解型MSを含めた再発型MSの治療に適用される。この方法は、1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩の非経口製剤を、疾患に罹患しているか、またはその軽減を必要とする患者に投与する段階を含む。理論に拘束されることなく、本明細書においては、非経口投与および非経口製剤は、特に再発型MSの治療に適用可能であり得ると考える。

【0115】

本明細書に記載の方法の別の具体的実施形態では、本明細書に記載の化合物が患者に対して、約0.01mg/kg～約100mg/kgの範囲で、または具体的には、約0.01mg/kg～約10mg/kgもしくは約0.1mg/kg～約10mg/kgの範囲で、または具体的には、約0.01mg/kg～約1mg/kgもしくは約0.1mg/kg～約1mg/kgの範囲で経口投与される。本明細書に記載の方法の別の具体的実施形態では、本明細書に記載の化合物が患者に対して、約0.01mg/kg～約100mg/kgの範囲で、または具体的には、約0.01mg/kg～約10mg/kgもしくは約0.1mg/kg～約10mg/kgの範囲で、または具体的には、約0.01mg/kg～約1mg/kgもしくは約0.1mg/kg～約1mg/kgの範囲で非経口投与される。上記はそれぞれ、具体的には1日1回、1日2回および/または1日3回投与され得る。したがって、成人に対する1日当量は、1日当たり約10mg～約1gの範囲である。

【0116】

成人に対して具体的には、ジメボリンまたは薬学的に許容される塩は、総1日用量60mgでは20mgを1日3回、経口投与される。あるいは、ジメボリンまたは薬学的に許容される塩は、総1日用量30mgでは10mgを1日3回、または総1日用量120mgでは40mgを1日3回、または総1日用量180mgでは60mgを1日3回、または総1日用量240mgでは80mgを1日3回、経口投与される。具体的には、ジメボリンまたは薬学的に許容される塩は、総1日用量30mgでは10mgを1日3回、非経口投与される。あるいは、ジメボリンまたは薬学的に許容される塩は、総1日用量15mgでは5mgを1日3回、または総1日用量60mgでは20mgを1日3回、経口投与される。

【0117】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法は、5mgで1日2回または1日3回のジメボリンおよび/もしくは1つ以上の類似体またはそれらの誘導体を含めた、小児使用のための錠剤使用を含む。さらなる具体的な小児用量は、0.5～7.5mg/日(1歳未満)、5～15mg/日(1～2歳)、7.5～30mg/日(3～5歳)20～40mg/日(5歳超)であり、それぞれ1日2回または1日3回投与される。

【0118】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法は、所定の期間にわたり用量を漸増させる用量漸増段階、例えば、以下の成人に対する2段階プロトコール：10mgを1日3回で7日間、次いで20mgを1日3回などを含む。

【0119】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法は、所定の期間にわたり用量を漸増させる用量漸増段階、例えば、以下の小児患者に対する2段階プロトコール：2.5mgを1日3回で7日間、次いで5mgを1日3回、5mgを1日3回で7日間、次いで10mgを1日3回などを含む。

【0120】

投与されるべき最適な用量および投与計画は、日常的な実験により容易に決定され得、このような至適用量および投与計画は、投与様式、製剤の強さおよび疾患状態の進行度により変化することが理解される。さらに、患者の性別、年齢、体重、食事、身体活動、投与時間および合併症を含めた、治療される特定患者に関連した因子により、用量および/またはレジメンを調節する必要があるであろう。

【0121】

10

20

30

40

50

上記のものを制限することなく、このような低用量のジメボリンは、間欠または急性投与よりも、継続投与用に計画された継続または慢性治療の方に適用され得ることが認識される。したがって、1日1回投与が本明細書に記載されていることが理解されるべきであるが、1日用量を分割して、1日2回および／または1日3回投与してもよい。本明細書に記載の具体的な用量は1日用量を表すものであり、したがって、1日1回、1日2回、1日3回およびさらなる投与プロトコールに従って投与され得ることが理解されるべきである。さらに、用量は単回でも分割してもよいことが理解されるべきである。

【0122】

上記各実施形態の一変形では、1つ以上のジメボリンまたはその薬学的に許容される塩が1日3回投与される。

10

【0123】

別の実施形態では、医薬組成物パッケージが本明細書に記載されている。一実施形態では、パッケージは、それぞれ共投与に適合させた、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび治療有効量の1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストあるいはそれらの薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、パッケージは、それぞれ共投与に適合させた、治療有効量の1つ以上のジメボリンおよび治療有効量の1つ以上のスタチンあるいはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態では、パッケージは、それぞれ共投与に適合させた、治療有効量の1つ以上のジメボリン、治療有効量の1つ以上のNMDA受容体アンタゴニストおよび治療有効量の1つ以上の免疫調節剤あるいはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

20

【0124】

本明細書に記載の方法および薬剤の上記各実施形態では、本明細書に記載の任意の1つ以上のジメボリンが含まれ得ることが理解されるべきである。例えば、本明細書に記載の方法および薬剤の上記各実施形態では、ジメボリンは、ジメボン（塩酸塩として）またはその他のその薬学的に許容される塩であり得る。

【0125】

本明細書に記載の1つ以上の化合物を用いたMSの治療または軽減のための本明細書に記載の方法の効果的使用は、マウスおよびウサギモデルのような動物モデルに基づき得る。例えば、ヒトにおけるMSは機能喪失および／または症状の進行を特徴とするが、これらはそれぞれマウスおよびウサギおよびその他の代替実験動物のような動物において誘発され得ることが理解される。本明細書に記載の治療法および医薬組成物を評価し本明細書に記載の治療有効量を決定するために使用され得る多発性硬化症の具体的な動物モデルとしては、SJLマウス、NODマウスおよびC57BL/6Jマウス（Taconic or The Jackson Laboratory）が非限定期に挙げられ、これらにおいては、油性不完全フロイントアジュvant中に150μgのMOG35-55ペプチド（MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK；David Teplow, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA）および400μgの結核菌（Mycobacterium tuberculosis）抽出物H37Ra（Difco）を含有する乳濁液200μlで、10週齢のNODマウスまたは7週齢のC57BL/6Jマウスの腹側部内へ皮下免疫化することによりEAEが誘発される。さらに、0日目および2日目に150ngの百日咳毒素（List Biological Laboratories）をその動物に腹腔内投与する。SJLマウスでのEAEは、油性完全フロイントアジュvant中のPLP131-151ペプチド50μgでの免疫化により誘発される。

30

【実施例】

【0126】

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態をさらに説明する；しかし、以下の具体例は、本発明を限定するものであると決して解釈されるべきではない。

【0127】

実施例

40

50

ジメボン（20mg錠、経口）を、多発性硬化症に罹患している、またはその軽減を必要とする患者に1日3回（1日用量60mg）投与する。具体的には、経口投与用の錠剤形態のジメボン（ジメボン20mg、ラクトース30mgおよびステアリン酸マグネシウム5mgを含む）。本実施例および本明細書に記載の他の実施例での治療期間は、各患者個人における多発性硬化症の進行度に応じて決定し、それに従って用量の調節を行う。本実施例および本明細書に記載の他の実施例における治療効果は、自己申告により監視し、治療結果は、スチューデントt検定および/またはフィッシャーの「F i」基準を用いて統計的に評価する。

【0128】

実施例

別の非限定的な例としては、10mg（1/2錠、経口）を1日3回、20mg（1錠、経口）を1日3回、30mg（1と1/2錠、経口）を1日3回、40mg（2錠、経口）を1日3回、10mg（1/2錠、経口）を1日2回、20mg（1錠、経口）を1日2回、30mg（1と1/2錠、経口）を1日2回および40mg（2錠、経口）を1日2回の成人用量が挙げられる。

10

【0129】

実施例

別の非限定的な用量漸増法の例としては、以下のプロトコールに従った用量漸増法が挙げられる：第一週に5mg（小児用錠剤、経口）を1日3回、第二週に10mg（1/2錠、経口）を1日3回および第三週と継続的治療に20mg（1錠、経口）を1日3回、ならびに第一週に10mg（1/2錠、経口）を1日3回、第二週と継続的治療に20mg（1錠、経口）を1日3回。

20

【0130】

小児および成人用量の適切な選択により、10mgの成人半錠および2.5mgの小児半錠のような1/2錠用量を含めた、さらなる用量漸増プロトコールが本明細書に記載されていることがここで理解されるべきである。

30

【0131】

実施例

ジメボン（5mg錠、経口）を、多発性硬化症に罹患している、またはその軽減を必要とする小児患者に1日3回投与する。具体的には、経口投与用の錠剤形態のジメボン（ジメボン5mg、ラクトース10～20mgおよびステアリン酸マグネシウム1～5mgを含む）。本実施例および本明細書に記載の他の実施例での治療期間は、各患者個人における多発性硬化症の進行度に応じて決定し、それに従って用量の調節を行う。本実施例および本明細書に記載の他の実施例における治療効果は、自己申告により監視し、治療結果は、スチューデントt検定および/またはフィッシャーの「F i」基準を用いて統計的に評価する。

30

【0132】

実施例

別の非限定的な例としては、2.5mg（1/2錠、経口）を1日3回、5mg（1錠、経口）を1日3回、7.5mg（1と1/2錠、経口）を1日3回、10mg（2錠、経口）を1日3回、2.5mg（1/2錠、経口）を1日2回、5mg（1錠、経口）を1日2回、7.5mg（1と1/2錠、経口）を1日2回および10mg（2錠、経口）を1日2回の小児用量が挙げられる。

40

【0133】

実施例

ジメボンを、二次進行型多発性硬化症と診断された患者に、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、10mgの経口メマンチンと1日2回共投与する。一変形では、1つ以上のジメボンおよび/またはメマンチンを上記のように用量を漸増し得る。例えば、第一週は1日5mg（朝に半錠）から始め得る。第二週は、1日当たり10mg（半錠を1日2回）、そして第三週は、1日当たり15mg（朝に1錠、午

50

後または晩に半錠)が推奨される。第四週から、1日当たり20mg(1錠を1日2回)の推奨維持投与量で治療を継続し得る。

【0134】

実施例

ジメボンを、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、経口シンバスタチン(20mg錠、Merck & Co Inc)と1日1回共投与する。

【0135】

実施例

ジメボンを、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、経口シンバスタチン(10mg錠、Merck & Co Inc)と1日1回共投与する。

10

【0136】

実施例

ジメボンを、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、経口シンバスタチン(40mg錠、Merck & Co Inc)と1日1回共投与する。

【0137】

実施例

ジメボンを、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、経口シンバスタチン(80mg錠、Merck & Co Inc)と1日1回共投与する。

20

【0138】

実施例

ジメボリンとシンバスタチンの共投与の上記各実施例において、シンバスタチンを同じ記載用量、例えば、1日1回10mg、20mg、40mgまたは80mgのロバスタチンと置き換えた、さらなる実施例が記載されていることがここで理解されるべきである。

【0139】

実施例

ジメボンを、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、皮下で酢酸グラチラマー(Teva)20mgと1日1回共投与する。

30

【0140】

実施例

ジメボンを、一次進行型または二次進行型多発性硬化症と診断された患者に、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、経口シンバスタチン(10~80mg、20mg経口錠など)と1日1回共投与し、さらに酢酸グラチラマー(20mg皮下注射、Teva)と1日1回共投与する。

30

【0141】

実施例

ジメボンを、一次進行型または二次進行型多発性硬化症と診断された患者に、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、経口アザチオブリン(大量注入用に50mg分割錠を100mg(ナトリウム塩として)、GalaxosmithKline)と1日2回共投与する。

40

【0142】

実施例

上記実施例は、アザチオブリンの以下の用量漸増プロトコールを含み得る:初回投与量は、単回用量としてまたは1日2回のスケジュールにより投与される約1.0mg/kg(50~100mg)であるべきである。6~8週間目から始めて、その後4週間隔で段階的に用量を漸増し得る。

【0143】

実施例

ジメボンを、再発寛解型多発性硬化症と診断された患者に、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、経口ミコフェノール酸モフェチル(500mg錠、250mgカプセル、Roché)と1日2回共投与する。腎移植患者での使用に

50

は、1日2回の経口または静脈内（2時間以上にわたる）で投与される1g用量（2gの1日用量）が推奨される。1日2回投与される1.5g用量（3gの1日用量）が臨床試験で使用され、安全かつ効果的であることが示されたが、腎移植患者に対しては効果上の利点は確認されなかった。2g/日のセルセプトを投与された患者では、3g/日のセルセプトを投与された患者よりも全般的に良好な安全性プロファイルが示された。

【0144】

実施例

ジメボンを、進行再発型多発性硬化症と診断された患者に、20mgで1日3回の経口投与など、本明細書に記載の通りに投与し、経口ミコフェノール酸モフェチル（500mg錠、Rochester）と1日2回共投与する。

10

【0145】

実施例

透過性細胞における膜透過性遷移の判定

材料および製造物

K B 細胞のような口腔扁平上皮癌細胞系由来の細胞を、10%（v/v）のウシ胎仔血清、2mMのグルタミン、50単位/mlのペニシリンおよび50μg/mlのストレプトマイシンを添加した RPMI 1640 培地を用いて指数増殖期に維持する。これらの細胞は A . T . C . C . (参照番号 CCL - 17) から購入し得る。カルセイン - アセトメトキシルエステルおよびカルシウムグリーン - 5N を Molecular Probes 社から、モノクローナル抗体を BD Biosciences Pharmingen 社 (San Diego, CA, U . S . A .) から入手する。他のすべての化学薬品は民間の業者から購入し得る。

20

【0146】

無傷 K B 細胞（5 × 10⁶）を、ジメボンのようなジメボリンなし（対照）または有り（25μMまたは約25μM～約10mMの範囲などの適当な濃度）で30分間インキュベートする。次いで、細胞を遠心分離し、250mMのスクロース、10mMのMops、1mMのPi / Tris および 50μg/ml のジギトニンを含有する培地（pH 7.35）中に再懸濁し、蛍光光度計のガラスキュベットに入れ、攪拌し続けながらサーモスタットで25℃に維持する。2分後、細胞を透過化し、さらに1μMのCsA または 媒体も上記培地に添加する。シグナル安定化後に、10μlの1mM Ca²⁺を、培地中へのCa²⁺放出で示されるPTP開口まで2分間隔で連続的に加える。Ca²⁺の測定を、PTI Quantamaster C61 蛍光光度計を用いて蛍光定量的に行う。それぞれ506および532nmの励起および発光波長の設定で、0.25μMカルシウムグリーン - 5N の存在下、遊離Ca²⁺を測定する。

30

【0147】

無傷細胞における膜透過性遷移の判定

細胞（5 × 10⁴）を22mm径の円形ガラスカバースリップ上で48時間増殖させ、5mMのグルコース、0.35mMのピルビン酸、1mMのCoCl₂ および 1μM のカルセイン - アセトメトキシルエステルを添加した PBS 培地に 37℃ で 15 分間曝露することにより、K B 細胞をカルセイン染色する。負荷後、細胞をカルセインおよびCoCl₂なしで洗浄し、1μMのCsA または 媒体を、あるいは25μMのまたは約25μM～約10mMの範囲などでジメボンのようなジメボリンを添加した、PBS / グルコース / ピルビン酸培地中で20分間37℃でさらにインキュベートする。低濃度のジメボリンに関しては、カルセインおよびCoCl₂負荷段階の前に、まずK B 細胞を、ジメボンのようなジメボリンなし（対照）または有り（10μM、または約10μM～約100μMの範囲、または約10μM～約1mMの範囲などの適当な濃度）で24時間プレインキュベートする。次いで、カバースリップを倒立顕微鏡のステージに載せ、グルタチオン酸化剤であるtBH (t - ブチルヒドロペルオキシド) 50μMを加えることにより、PTP開口させる。適当なイメージングソフトウェアを用いて細胞蛍光の変化を定量化する。tBH 添加後の細胞10個の蛍光強度を追跡する。

40

50

【0148】

細胞死の判定

K B 細胞 (2×10^7) を、 $1 \mu M$ の C s A もしくは媒体、または $25 \mu M$ もしくは約 $25 \mu M$ ~ 約 $10 mM$ の範囲などの適当な濃度のジメボンのようなジメボリンと共に、ペトリ皿内で 30 分間プレインキュベートするか、あるいはジメボリンなし(対照)または有り ($10 \mu M$ 、または約 $10 \mu M$ ~ 約 $100 \mu M$ の範囲、または約 $10 \mu M$ ~ 約 $1 mM$ の範囲などの適当な濃度)で 24 時間 37 度でプレインキュベートする。細胞を PBS で洗浄した後、 $0.2 mM$ の t B H に 45 分間曝露する。細胞を再び PBS で洗浄し、完全 R P M I 1 6 4 0 培地中で 6 ~ 24 時間、37 度でインキュベートする。壊死細胞を $20 \mu g / ml$ のヨウ化プロピジウムで染色するか、またはトリパンブルー (5%、v/v) 排除試験を用いて、細胞障害性を評価する。

【0149】

落射蛍光照射機能を装備し、キセノン光源 (75 W) および 12 ビットデジタル冷却電荷結合素子カメラ (S P O T - R T ; D i a g n o s t i c I n s t r u m e n t s , S t e r l i n g H e i g h t s , M I , U S A) を備えた、N i k o n T E 2 0 0 顕微鏡 (N i k o n F r a n c e , C h a m p i g n y - s u r - M a r n e , F r a n c e) などを用いて、25 度での細胞画像を得る。カルセイン蛍光に関しては、 $488 \pm 5 / 525 \pm 10 nm$ の励起 / 発光フィルター設定を使用し、 $60 \times / 1.40$ P l a n A p o 油浸対物レンズ (N i k o n) を用いて一定の露出時間で画像を毎分収集する。ヨウ化プロピジウムの検出には、 $550 \pm 10 / 580$ ロングパスの励起 / 発光キューブおよび E L W D $20 \times / 0.45$ P l a n F l u o r 対物レンズ (N i k o n) を用いて、5 つの無作為に選択された視野を各ペトリ皿から得る。対応する明視野画像も入手し、適当なソフトウェア、例えば S P O T 3.0.6 ソフトウェアの適当な機能などを用いて、2 つのチャンネルを重ね合わせる。

【0150】

ジギトニン法を用いて K B 細胞を分画した後、ミトコンドリアおよび細胞質空間の両方におけるシトクローム c を評価する。細胞質タンパク質 ($3 \mu g$) およびミトコンドリアタンパク質 ($15 \mu g$) を M e s 緩衝液中、S D S / P A G E (10% ゲル) で分離した後、ウエスタンプロット解析を行う。メンブレンをシトクローム c に対するモノクローナル抗体 ($1 \mu g / ml$) クローン 7 H 8 . 2 C 1 2 でプローブし、西洋ワサビペルオキシダーゼ標識二次ヤギ抗マウス抗体で顯出させた後、化学発光検出を行う。適当なイメージングソフトウェアを用いて定量化を行う。

【0151】

統計

結果を平均 \pm S . E . M . で表してよく、A N O V A 、次いで、フィッシャーの P L S D (制約付最小有意差検定) 事後検定または対もしくは不対スチュードント t 検定により、統計的に有意な差を評価し得る。

【0152】

実施例

本明細書に記載の化合物を含めた 1 つ以上のジメボリンおよび / またはその薬学的に許容される塩は、慢性進行性 E A E のマウス M O G 誘導モデルにおいて有効であることが示される。簡潔には、S J L マウスにおける慢性進行性 E A E を、完全フロイントアジュvant 中 $50 \mu g$ の P L P 1 3 1 - 1 5 1 ベブチドでの免疫化により誘導する。動物を通常の無菌施設内で飼育する。例えば、ジメボンを 20 日目に $10 mg / kg$ から始めて、静脈内に毎日投与する。2% D M S O からなる媒体。E A E の臨床兆候を以下のスコアに従って評価する：0、疾患の徵候無し；1、尾部の緊張喪失；2、後肢不全麻痺；3、後肢完全麻痺；4、四肢麻痺；5、瀕死状態。(F o r t e M , G o l d B G , M a r r a c c i G , C h a u d h a r y P , B a s s o E , J o h n s e n D , Y u X , F o w l k e s J , R a h d e r M , S t e m K , B e r n a r d i P , B o u r d e t t e D . C y c l o p h i l i n D i n a c t i v a t i o n p r

10

20

30

40

50

protects axons in experimental autoimmune encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May 1; 104 (18): 7558-63. Epub 2007 Apr 26.)

【0153】

実施例

MS重症EAE動物モデル

実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は、実験的アレルギー性脳脊髄炎とも呼ばれ、健常な動物、例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、マカク、アカゲザルおよびマーモセットなどにおいて、ミエリンを構成する様々なタンパク質、例えば、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP)、プロテオリピドタンパク質 (PLP) およびミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG) などの全部または一部を注射することにより誘発することができる。簡潔には、重症EAEを生じさせるために、12週齢のC57BL/6雌マウス (Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA) の尾背部および7日後に側腹部に、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) (H37Ra) をさらに含有する完全フロイントアジュvant (CFA) (Difco Laboratories, Detroit, Mich., USA) 中に乳化されたMOG35-55ペプチド (Bernard CC, Johns TG, Slavin AJ, Ichikawa M, Ewing C, Liu Jら, Myelin oligodendrocyte glycoprotein: a novel candidate autoantigen in multiple sclerosis. [Review]. J Mol Med 1997; 75: 77-88) 300 µgを皮下注射する。マウス腹腔内に、200 µl PBS中の再構成された凍結乾燥百日咳毒素 (List Biological Laboratories, Campbell, Calif., USA) 300 ngを注射する。百日咳毒素注射を48時間後に繰り返す (Liu J, Marino MW, Wong G, Graill D, Dunn A, Bettadapura Jら, TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. Nat Med 1998; 4: 78-83) 。

【0154】

実施例

MS軽症EAE動物モデル

簡潔には、軽症EAEを得るために、CFA 100 µl中に乳化されたMOG35-55ペプチドを12週齢のC57BL/6雌マウス (Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA) に一度だけ注射する。次いで、用量を300 µgから25 µgに減らし、かつ結核菌をCFAに添加しない。百日咳毒素を重症EAEレジメンと同様に投与し続ける。

【0155】

実施例

SJL/Jマウス (Jackson Laboratories) EAEおよびDark Agouti (DA) ラット (Harlan) EAEを用いた同等のMSモデルも記載されている。これらのモデルの詳細は、その開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第7,041,661号に記載されている。

【0156】

実施例

ジメボリンおよびその薬学的に許容される塩の評価

ジメボリンまたは媒体 (生理食塩水) を、MOG導入日から始めて毎日、動物に腹腔内処置する。一群当たり7~9匹の動物を用いる。対照EAEマウスに生理食塩水200 µ

10

20

30

40

50

1を毎日注射し、これに対して、ジメボリンEAEマウスにはジメボリンを、約1mg/kg～約50mg/kgで1日1回または2回、1mg/kg～約25mg/kgで1日1回または2回あるいは約1mg/kgで1日1回または2回の範囲で、マウスが屠殺されるまで投与する。最後のマウス群では、ジメボリンの腹腔内処置（1日約5mg/kg～約50mg/kg、1日5mg/kg～約25mg/kgまたは1日約5mg/kg 25mg/kg）を、臨床疾患がマウスに現れ始める免疫化後10日目に始めて開始する。

【0157】

すべてのマウスの体重を毎日測定する。Liu J, Marino MW, Wong G, Graill D, Dunn A, Bettadapura Jら, TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nat Med* 1998; 4: 78-83)に従い、EAEの重症度を段階付ける。段階は以下の通りである：0、疾患なし；1、跛行尾部；2、後肢1本または2本の部分麻痺；3、後肢完全麻痺；4、後肢麻痺および前肢不全対麻痺；5、瀕死状態。

【0158】

組織学的解析のために、麻酔したマウスに40mlの冷生理食塩水を還流し、CNSを切開する。脊髄の仙骨部を4%パラホルムアルデヒドに一晩浸漬し、パラフィンろうに包埋して、6～8μmで横断切片を作成し、脱髄の証拠用にルクソールファーストブルーで染色し、炎症の証拠用に任意でヘマトキシリン-エオシンで染色する。視神経を2.5%グルタルアルデヒドで固定し、エポンに包埋し、2μmで切片を作成して、トルイジンブルーで染色する。

【0159】

5匹の媒体処置EAEマウスならびにジメボリン処置マウス#1および#2を、MOG免疫化後19～21日目に屠殺する。ジメボリン処置マウス#3～#5を、疾患末期の27日目に屠殺する。右髄および左髄の前柱（Ant）、側柱（Lat）および後柱（Post）を、0（炎症なし）～3（CNS実質深部における重度の炎症であり、灰白質領域に接近している）の基準を用いて盲検評価する。

【0160】

実施例

急性EAEマウスモデル

実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）は、中枢神経系（CNS）の自己免疫性脱髄性疾患であり、多発性硬化症（MS）の臨床的および病理学的特徴の多くを模倣する。MOGマウスモデルは、実験0日目および6日目に完全フロイントアジュバント（CFA）中に乳化されたMOGの単回皮下（SC）注射、次いで、EAE誘発時に1回および48時間後にもう1回行われる百日咳毒素（PT）による腹腔内（IP）補助免疫刺激により誘発される、感作期からなる。さらなる詳細は、Gilgun-Sherki Y.ら, *Neurosciences Research* 47: 201-207, 2003に記載されている。

【0161】

簡潔には、若年成体として実験開始時点で8～9週齢の雌C57BL/6Jマウス（Harlan Laboratories Israel, Ltd.）において実験を行い、動物を実験室環境に少なくとも5日間順応させる。順応期間中および全実験期間中は、底面が硬く、床敷の素材として木屑を敷き詰めたポリプロピレン製ケージ内で、最大10匹のマウスのグループで動物を飼育する。動物には、市販のげっ歯類用飼料を適宜与え、ステンレス鋼製先管付きのポリエチレン製ボトルを介して各ケージに供給される飲用水に自由にアクセスさせる。水は定期的に監視する。自動制御の環境条件を設定して、温度20～24、相対湿度（RH）30～70%、12時間：12時間の明：暗サイクルおよび1時間当たり15～30回の実験室内の換気を維持する。温度およびRHは毎日に監視する。光サイクルは親時計で監視する。治療開始時点での動物間の体重変動は、平均体重の±20%を超えてはならない。実験終了時に、生き残った動物をCO₂窒息により安楽死する。

10

20

30

40

50

死させる。

【0162】

抗原

各接種セッションの前に、R P - H P L C で精製した凍結乾燥粉末をリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 中に溶解して、最終注射濃度 2 m g / m l の溶液を得ることにより、M O G ペプチド (35 - 55 ヒト、[H] - M E V G W Y R P F S R V V H L Y R N G K - [O H]) 溶液を新たに調製する。この濃度は、選択された用量およびP B S 1 0 0 μ L 中の 2 0 0 μ g M O G の用量体積に適している。

【0163】

感作物質

熱殺菌した結核菌 (*Mycobacterium Tuberculosis*) H 3 7 R a を 3 m g / m L の濃度で含有する鉛油中の完全フロイントアジュバント (C F A) 懸濁液を補充物として使用する。

【0164】

M O G / C F A 乳濁液

実験 0 日目および 6 日目に行う各接種の前に、1 0 0 μ l のM O G 溶液 (2 0 0 μ g) を、1 0 0 μ l のC F A 懸濁液 (3 0 0 μ g の熱殺菌した結核菌 (*Mycobacterium Tuberculosis*) H 3 7 R a) で乳化する。この溶液を、L u e r により接続された 2 本の注射器を用いて十分に攪拌し、総用量体積 2 0 0 μ l / 動物となるように合わせる。

【0165】

免疫刺激剤

実験 0 日目に行う最初の免疫刺激注射の前に、市販のP T 試料 (0 . 2 m g / m L、総計 5 0 μ g / 2 5 0 m L / バイアル) を滅菌蒸留水 (注射用水) 中に希釈して、ストック濃度 1 0 0 μ g / m L を得ることにより、百日咳毒素 (P T) ストック溶液 (百日咳菌 (*Bordetella Pertussis*) により作製した外毒素清澄液、0 . 2 m g / m l、Sigma - Aldrich) を新たに調製する。

【0166】

実験 0 日目および 2 日目の各注射の前に、P T ストック溶液 (1 0 μ g / m L) をリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 中に希釈して、選択された用量レベルおよび体積用量に適した最終注射濃度 2 μ g / m l を得る。

【0167】

各P T 注射の後、バイアルを毎日廃棄する。希釈ストック溶液 (1 0 0 μ g / m L) は冷蔵保管 (2 ~ 8) し、実験 2 日目の 2 回目のP T 注射に再使用する。調製後 4 8 時間よりも経過した溶液は使用しない。各P T 注射セッションの直前に十分にボルテックスする必要がある。

【0168】

実験 0 日目 (実験開始) および 6 日目に、すべての動物にM O G / C F A の単回接種物注射を行う。接種物注射は、以下のようなM O G とC F A のホモジネート乳化混合物からなる、すなわち、M O G / C F A の脳炎誘発性乳化接種物 (2 0 0 μ g M O G / 3 0 0 μ g C F A) を総用量体積 2 0 0 μ L / 動物で注射し、傍腰部上方での 2 × 1 0 0 μ L の皮下 (S C) 両側注射として送達する。

【0169】

血液脳関門 (B B B) の透過性を増加させるために、すべてに動物に百日咳毒素 (P T) による補助免疫刺激を与えるが、これは、2 つの時機に、すなわち実験 0 日目のE A E 誘発時に 1 回および 4 8 時間後 (実験 2 日目) に 1 回、2 0 μ g / k g (約 4 0 0 n g / マウス) の用量レベルで腹腔内 (I P) 注射により投与するものである。百日咳毒素溶液は 1 0 m L / k g の体積用量で注射する。

【0170】

実施例

10

20

30

40

50

ジメボン

試験化合物を毎週濃縮されたストック溶液として作製して、7本のバイアルに分注し、-20℃で凍結させる。毎日の投与に1本のバイアルを解凍する。毎週1回、一定分量の調製を行う。デキサメタゾン（陽性対照、Sigma）をエタノール中に希釈して1mg/mLの濃度を得、蒸留水で希釈して0.05mg/mLの用量濃度を得る。媒体、試験化合物およびデキサメタゾン陽性対照を、実験0日目から始めて1日1回IP投与する。

【0171】

【表1】

処置群

群番号	群サイズ	試験物質	用量レベル (mg/kg/投与)	体積用量 (mL/kg)
1 F	n = 10	媒体対照	0	10
2 F	n = 10	陽性対照 (デキサメタゾン)	1.0	10
3 F	n = 10	ジメボン	1.0	10
5 F	n = 10	ジメボン	10.0	10

【0172】

【0172】

35日間の実験を通して、EAEの臨床スコア化および評価に加え、少なくとも1日1回は臨床検査を行って記録する。観察事項には、皮膚、被毛、眼、粘膜、分泌および排泄（例えば、下痢）の発生、自立神経活動（例えば、流涙、流涎、立毛、瞳孔の大きさ、異常な呼吸パターン）、歩調、体位ならびにハンドリングに対する応答における変化の他、異常行動、振戦、痙攣、睡眠および昏睡の有無が含まれる。

【0173】

体重減少は疾患発症の最初の徴候であり得るのに対し、急な著しい体重増加はEAE症状の寛解に付随する傾向がある。したがって、実験0日目（実験開始）のEAE誘発直前に、動物の個々の体重測定を行い、35日間の観察期間を通して毎日監視する。

【0174】

最初に、任意の神経的応答および症状の徴候について、EAE誘発前（実験0日目）に検査し、35日間の観察期間を通して毎日検査する。0~15の基準の臨床兆候スコア化法に従って、EAE反応をスコア化し記録する。各項目のスコアを合計することにより臨床スコアを決定する（Weaverら, 2005）。

【0175】

【表2】

	徴候/症状	段階
尾部	なし	0
	尾部半麻痺	1
	尾部完全麻痺	2
肢（各後肢および前肢）	なし	0
	歩行の低下または異常	1
	不全麻痺	2
	肢完全麻痺	3
	死亡	15

【0176】

結果を図1に示す。陽性対照（2F）で観察された活性は、媒体のみ処置群（1F）に比べて統計的に有意であった（p < 0.01）。処置群3Fで観察された活性は、媒体のみ処置群（1F）に比べて統計的に有意であった（p < 0.05）。処置群5Fで観察さ

10

20

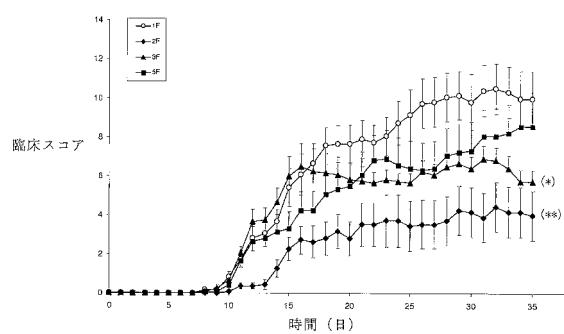
30

40

50

れた活性は、実験終了時点では媒体のみ処置群（1F）に比べて統計的に有意ではなかった（ p 約 0.5）が、26日目および27日目の中間時点では、媒体のみ処置群（1F）に比べて統計的に有意であった（ $p < 0.1$ ）。

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/60557
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/46; A61K 31/40, 31/55 (2009.01) USPC - 514/411 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) USPC - 514/411		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/ 229.8; 540/546, 547, 555, 557 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Search Terms Used: dimebolin, multiple sclerosis, dimebon, fused tricyclic, neurodegenerative disease, hmg-coa reductase inhibitors		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0146644 A1 (WULFERT et al.) 19 June 2008 (19.06.2008) para [0009]	1 and 5 ---
Y	US 2007/0117835 A1 (HUNG) 24 May 2007 (24.05.2007) para [0003-0087]	2-4, 6-24 25 ---
Y	US 2007/0265332 A1 (GE et al.) 15 November 2007 (15.11.2007) para [0139]	2-4, 6-24, 26-30
Y	US 2003/0105102 A1 (LI et al.) 05 June 2003 (05.06.2003) para [0228-0243]	11-12, 20, 26
Y	US 2008/0038275 A1 (MARTIN et al.) 14 February 2008 (14.02.2008) para [0109]	13-16, 21-24, 27-30
		17-18
<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 30 November 2009 (30.11.2009)	Date of mailing of the international search report 14 DEC 2009	
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	

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 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	G
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(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,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,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,IS,JP,KE,KG,KM,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,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C065 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL01 PP03
 PP12
 4C084 AA02 AA19 DA11 DA23 NA05 ZA021 ZB072 ZB082 ZC202 ZC422
 4C085 AA14
 4C086 AA01 AA02 BA06 BA17 BC05 BC13 BC17 BC21 BC27 BC42
 CB05 CB07 DA10 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA02
 4C206 AA01 AA02 DB03 DB56 FA29 FA31 MA02 MA04 MA17 NA05
 ZA02