(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2009-501223
(P2009-501223A)
(43)公表日　平成21年1月15日(2009.1.15)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/27	(2006.01)	A61K	31/27	4C084
A61P 25/08	(2006.01)	A61P	25/08	4C086
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	4C206
A61K 31/55	(2006.01)	A61K	31/55	
A61K 31/5513	(2006.01)	A61K	31/5513	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 51 頁）　最終頁に続く

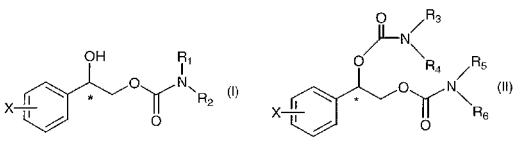
(21)出願番号　特願2008-521432 (P2008-521432)
(86)(22)出願日　平成18年7月7日 (2006.7.7)
(85)翻訳文提出日　平成20年3月7日 (2008.3.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/026277
(87)国際公開番号　WO2007/008551
(87)国際公開日　平成19年1月18日 (2007.1.18)
(31)優先権主張番号　60/698,625
(32)優先日　平成17年7月12日 (2005.7.12)
(33)優先権主張国　米国 (US)

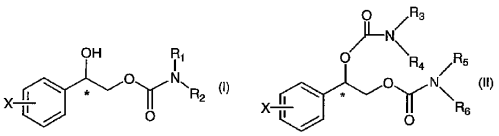
(71)出願人　390033008
ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ
ＪＡＮＳＳＥＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡ　ＮＡＡＭＬＯＺＥ　ＶＥＮＮＯＯＴＳＣＨＡＰ
ベルギー・ビー－２３４０－ビールセ・トウルンホウトセベーク３０
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(72)発明者　テイウマン，ロイ・イー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１８９０１ドイルスタウン・バイロンドライブ３３５５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】癲癇発生の処置法

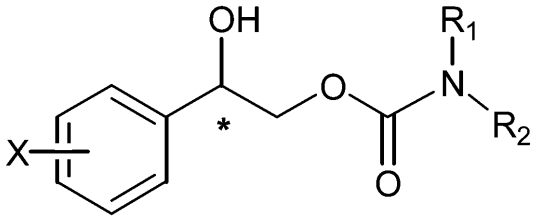
(57)【要約】
【化１】



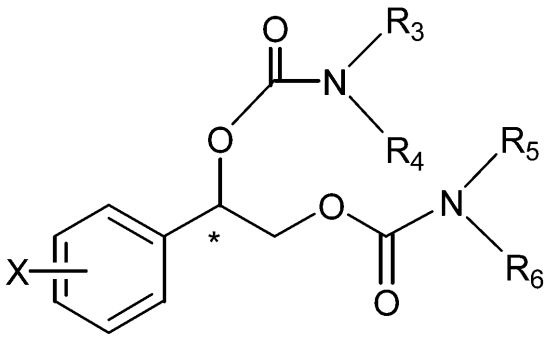


本発明は、治療的に有効量の、式（Ｉ）及び式（ＩＩ）：［式中、フェニルはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素よりなる群から選択される１～５個のハロゲン原子でＸにおいて置換され、そしてＲ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５及びＲ６は独立して、水素及びＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルよりなる群から選択され、ここでＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルは場合によりフェニル（ここでフェニルは場合により、ハロゲン，Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノよりなる群から独立して選択される置換基で置換されていてもよい）で置換されていてもよい］よりなる群から選択される化合物、製薬学的に許容できるその塩又はエステルをそれを必要とする被験体に投与する工程を含んでなる、被験体における癲癇発

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療的に有効量の式（Ｉ）及び式（ＩＩ）：
【化１】

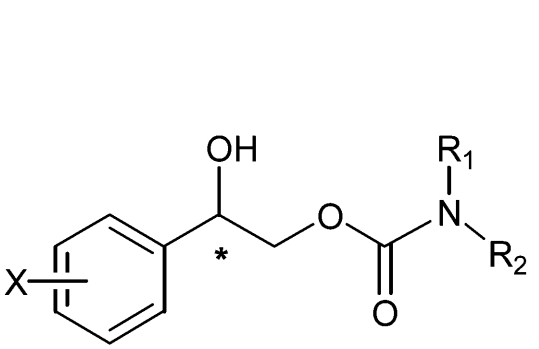


式 (Ⅰ)

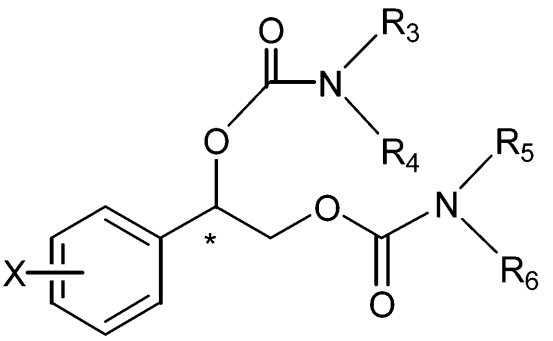


式 (Ⅱ)

［式中、
フェニルはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素よりなる群から選択される１個～５個のハロゲン原子でＸにおいて置換されており、そして
R_1，R_2，R_3，R_4，R_5及びR_6は独立して、水素及びC_1－C_4アルキルよりなる群から選択され、ここでC_1－C_4アルキルは場合によりフェニルで置換されていてもよい（ここでフェニルは場合により、独立してハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい）］
よりなる群から選択される化合物又は製薬学的に許容できるその塩又はエステルを、癲癇発生抑制薬（ａｎｔｉ－ｅｐｉｌｅｐｔｏｇｅｎｅｔｉｃ ｄｒｕｇ）（ＡＥＧＤ）による処置の必要な患者に投与することを含んでなる、癲癇発生（ｅｐｉｌｅｐｔｏｇｅｎｅｓｉｓ）を処置する方法。
【請求項２】
Ｘが塩素である請求項１の方法。
【請求項３】
Ｘがフェニル環のオルソ位で置換されている請求項１の方法。
【請求項４】
R_1，R_2，R_3，R_4，R_5及びR_6が水素から選択される請求項１の方法。
【請求項５】
治療的に有効量の式（Ｉ）及び式（ＩＩ）：
【化２】



式 (Ⅰ)



式 (Ⅱ)

［式中、

フェニルはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素よりなる群から選択される１個～５個のハロゲン原子でＸにおいて置換されており、そして

R_1，R_2，R_3，R_4，R_5及びR_6は独立して、水素及びC_1－C_4アルキルよりなる群から選択され、ここでC_1－C_4アルキルは場合によりフェニルで置換されていてもよい（ここでフェニルは場合により、独立してハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい）］、

よりなる群から選択されるエナンチオマー又は製薬学的に許容できるその塩又はエステルあるいはそこで式（Ｉ）及び式（ＩＩ）よりなる群から選択される１個のエナンチオマーが優勢であるエナンチオマー混合物を、癲癇発生抑制薬（ＡＥＧＤ）による処置の必要な患者に投与することを含んでなる、癲癇発生を処置する方法。

【請求項６】

Ｘが塩素である請求項５の方法。

【請求項７】

Ｘがフェニル環のオルソ位で置換されている請求項５の方法。

【請求項８】

R_1，R_2，R_3，R_4，R_5及びR_6が水素から選択される請求項５の方法。

【請求項９】

式（Ｉ）及び式（ＩＩ）よりなる群から選択される１個のエナンチオマーが約９０％以上の程度まで優勢である請求項５の方法。

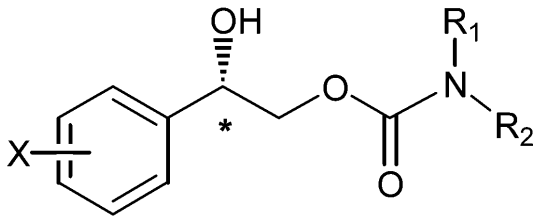
【請求項１０】

式（Ｉ）及び式（ＩＩ）よりなる群から選択される１個のエナンチオマーが約９８％以上の程度まで優勢である請求項５の方法。

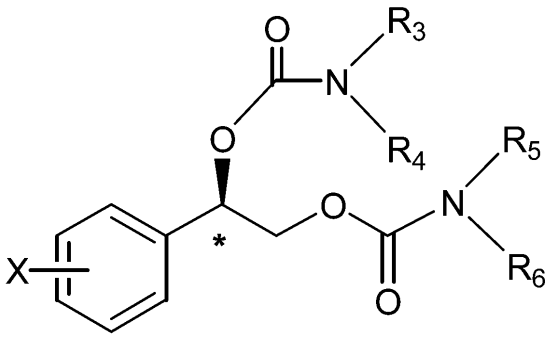
【請求項１１】

式（Ｉ）及び式（ＩＩ）よりなる群から選択されるエナンチオマーが、式（Ｉａ）及び式（ＩＩａ）：

【化３】



式 (Ia)



式 (IIa)

［式中、

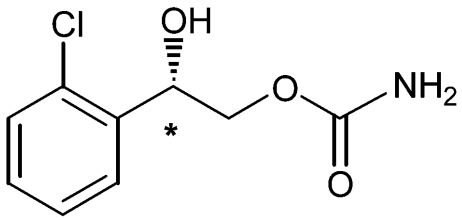
フェニルはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素よりなる群から選択される１個～５個のハロゲン原子でＸにおいて置換されており、そして

R_1，R_2，R_3，R_4，R_5及びR_6は独立して、水素及びC_1－C_4アルキルよりなる群から選択され、ここでC_1－C_4アルキルは場合によりフェニルで置換されていてもよい（ここでフェニルは場合により、独立してハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい）］、

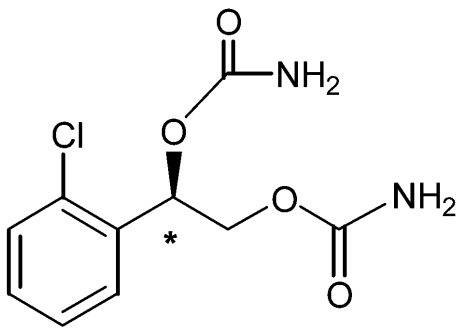
よりなる群から選択されるエナンチオマーである、請求項５の方法。

【請求項１２】

Ｘが塩素である請求項１１の方法。
【請求項１３】
Ｘがフェニル環のオルソ位で置換されている請求項１１の方法。
【請求項１４】
R_1，R_2，R_3，R_4，R_5及びR_6が水素から選択される請求項１１の方法。
【請求項１５】
式（Ｉａ）及び式（ＩＩａ）よりなる群から選択される１個のエナンチオマーが約９０％以上の程度まで優勢である請求項１１の方法。
【請求項１６】
式（Ｉａ）及び式（ＩＩａ）よりなる群から選択される１個のエナンチオマーが約９８％以上の程度まで優勢である請求項１１の方法。
【請求項１７】
式（Ｉ）及び式（ＩＩ）よりなる群から選択されるエナンチオマーが、式（Ｉｂ）及び式（ＩＩｂ）：
【化４】



式（Ib）



式（IIb）

よりなる群から選択されるエナンチオマー又は製薬学的に許容できるその塩又はエステルである請求項５の方法。
【請求項１８】
式（Ｉｂ）及び式（ＩＩｂ）よりなる群から選択される１個のエナンチオマーが約９０％以上の程度まで優勢である請求項１７の方法。
【請求項１９】
式（Ｉｂ）及び式（ＩＩｂ）よりなる群から選択される１個のエナンチオマーが約９８％以上の程度まで優勢である請求項１７の方法。
【請求項２０】
癲癇発生抑制薬（ＡＥＧＤ）による処置を患者に必要にさせる１種又は複数の要因が：ＣＮＳに対するいずれかの種類の傷害又は外傷；ＣＮＳの感染症；酸素欠乏症；脳卒中（ＣＶＡ）；ＣＮＳに影響する自己免疫疾患、例えば狼瘡；出産傷害、例えば周産期呼吸停止；心停止；治療的又は診断的血管手術法、例えば頸動脈血管内膜切除術又は脳血管造影法；脊髄外傷；低血圧；塞栓、高潅流又は低潅流からのＣＮＳに対する傷害；低酸素症；ＡＥＧＤに反応することが知られた障害の、知られた遺伝的素因；ＣＮＳの空間占居病巣；脳腫瘍、例えばグリア芽腫；ＣＮＳ中又はその周囲の出血又は大出血、例えば脳内出血又は硬膜下血腫；脳水腫；熱性痙攣；高体温；毒性又は有毒物質に対する暴露；薬物中毒又は使用中止、例えばコカイン又はアルコール；発作障害又は神経学的現象のような癲癇関連発作又は発作関連障害、痙攣重積状態の病歴の家族歴；発作閾値を低下する医薬、例えば炭酸リチウム、トラジン又はクロザピンによる最近の処置；患者が癲癇発生抑制薬による処置を要するという、代理マーカー又はバイオマーカーからの証明、例えば海馬硬化症を示すＭＲＩスキャン、ニューロン分解産物の上昇した血清レベル、毛様体神経向性因

子（ＣＮＴＦ）の上昇レベルあるいは、発作障害又は神経学的現象のような癲癇関連発作又は類似の発作関連障害を示唆するＥＥＧ：よりなる群から選択される、請求項１又は５に請求の方法。

【請求項２１】

患者に癲癇発生抑制薬（ＡＥＧＤ）による処置を必要とさせる１種又は複数の素因が、閉鎖又は貫通頭部外傷；卒中又は他の脳－血管事故（ＣＶＡ）；痙攣重積状態及びＣＮＳの空間占居病巣：よりなる群から選択される、請求項２０の方法。

【請求項２２】

１種又は複数の素因が閉鎖又は貫通頭部外傷である請求項２１の方法。

【請求項２３】

１種又は複数の素因が卒中又は他の脳－血管事故（ＣＶＡ）である請求項２１の方法。

【請求項２４】

素因が痙攣重積状態である請求項２３の方法。

【請求項２５】

化合物（又はエナンチオマー）又は製薬学的に許容できるその塩又はエステルが、１種又は複数の他の化合物あるいは治療剤と組み合わせ投与で投与される請求項１又は５の方法。

【請求項２６】

１種又は複数の他の化合物あるいは治療剤が、１つ又は複数の以下の特性：抗酸化作用；ＮＭＤＡ受容体拮抗性；内因性ＧＡＢＡ阻害を増強する能力；ＮＯ合成酵素インヒビター作用；鉄結合能（例えば鉄錯体形成剤）；カルシウム結合能（例えばＣａ（ＩＩ）錯体形成剤）；亜鉛結合能（例えばＺｎ（ＩＩ）錯体形成剤）；ナトリウム又はカルシウムイオンチャンネルブロック能；カリウム又は塩化物イオンチャンネルを開く能力；を有する化合物よりなる群から、患者における癲癇発生が抑制されるように、選択される、請求項２５の方法。

【請求項２７】

１種又は複数の化合物が更に、抗癲癇薬（ＡＥＤ）よりなる群から選択されることができる請求項２６の方法。

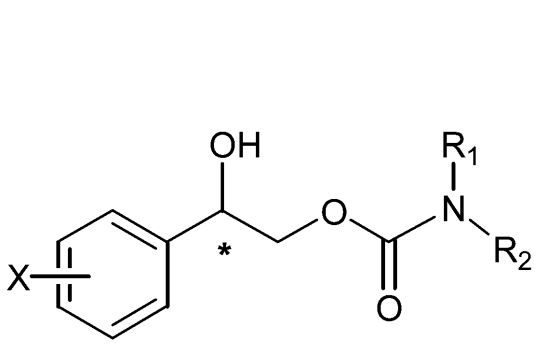
【請求項２８】

抗癲癇薬（ＡＥＤ）がカルバムアゼピン、クロバザム、クロンアゼパム、エトスクシイミド、フェルバメート、ガバペンチン、ラモチギン、レベチルアセタム、オキシカルボアゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、タラムパネル、チアガビン、トピラメート、バルプロエート、ビガバトリン、ゾニスアミド、ベンゾジアゼピン、バルビツレート又は鎮静催眠剤；よりなる群から選択される、請求項２７の方法。

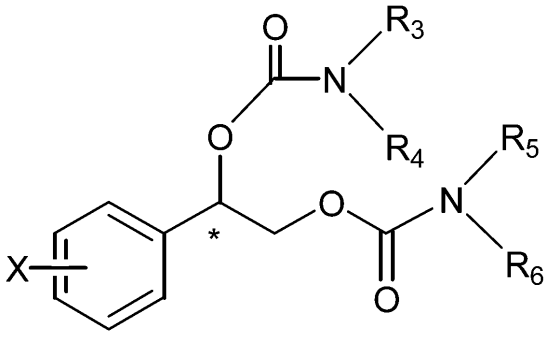
【請求項２９】

製薬学的有効量の式（Ｉ）及び式（ＩＩ）：

【化５】



式 (Ⅰ)



式 (Ⅱ)

［式中、
フェニルはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素よりなる群から選択される１個～５個のハロゲン原子でＸにおいて置換されており、そして
R_1，R_2，R_3，R_4，R_5及びR_6は独立して、水素及びC_1－C_4アルキルよりなる群から選択され、ここでC_1－C_4アルキルは場合によりフェニルで置換されていてもよく（ここでフェニルは場合により、独立してハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい）］、
よりなる群から選択されるエナンチオマー又は製薬学的に許容できるその塩又はエステルあるいは、そこで式（Ｉ）及び式（ＩＩ）よりなる群から選択される１種のエナンチオマーが優勢であるエナンチオマー混合物並びに製薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含んでなる、癲癇発生を処置するための製薬学的組成物。
【請求項３０】
適当な使用のための情報又は指示書と一緒に、適当な包装物又は容器中の、請求項２９に請求される製薬学的組成物の治療的に有効な投与剤形を含んでなるキット。
【請求項３１】
治療的有効量が約０．０１ｍｇ／Ｋｇ／１回～約１００ｍ／Ｋｇ／１回である請求項１又は５における方法。
【請求項３２】
患者が投与時に癲癇を発症していなかった、請求項１又は５に請求の方法。
【請求項３３】
患者が投与時に癲癇を発症する危険にある、請求項１又は５に請求の方法。
【請求項３４】
患者が投与時に癲癇を発症した、請求項１又は５に請求の方法。
【請求項３５】
患者における癲癇発生過程の処置が進行するに従って、治療量が次第に減少される、請求項１又は５に請求の方法。
【請求項３６】
患者における癲癇発生過程の処置が進行するに従って、化合物（又はエナンチオマー）又は製薬学的に許容できるその塩又はエステルと組わせて投与される１種又は複数の他の化合物又は治療剤の量が次第に減少される、請求項２５、２６、２７又は２８に請求の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は概括的に薬理学、神経学及び精神医学の分野を対象とする。本発明はとりわけ、発作又は発作関連障害の発症及び熟成（ｍａｔｕｒａｔｉｏｎ）を処置、予防、逆転、停止又は阻止する方法を提供する。より具体的には、本発明は癲癇発生を治療的に又は予防的に処置、予防、逆転、停止又は阻止するための特定のカルバメート化合物の使用法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
中枢神経系（ＣＮＳ）又は末梢神経系（ＰＮＳ）に対する種々の種類の傷害又は外傷は、重大なそして長期持続性の神経学的及び精神医学的症状及び障害をもたらす可能性がある。これらの効果の発生の１つの共通の機序は、ＣＮＳ又は、ＰＮＳの神経及び神経節における発作活動又は発作様現象の誘発である。ＣＮＳ又はＰＮＳの電気的活性、発作又は発作様神経学的機序における痙攣性混乱の兆候となるものは、広範な神経学的及び精神医学的障害における多数の病理学的現象の根底にあると考えられる。
【０００３】
発作を特徴として示す１つの重大な神経学的状態は癲癇である。癲癇は、米国のみで２

５０万人を超える人々に影響する、一般的なしかし衝撃的な障害である。用語の癲癇は、発作の周期的なそして予測不能な発生を特徴として示す脳機能の障害を表す（非特許文献１及び２参照）。明白な予兆なしに起る発作は癲癇性と分類される。被験体は典型的には、２４時間以上離れて起る、２回以上の発作を経験する時に、癲癇を罹患していると考えられる。

【０００４】

臨床的には、癲癇発作は、脳又は神経系の他の場所の相互連絡したニューロンの集合物に起因する突然の異常な放電から生ずる。関与する癲癇のタイプに応じて、生成される神経細胞の活動は、制御不可能な運動動作、患者の意識レベルの変化等のような広範な臨床症状により表われる可能性がある。

【０００５】

臨床的及び脳造影図の現象に基づき、４種の癲癇の副群：大発作癲癇（サブグループ：全身、局所、ジャクソニアンをもつ）、小発作癲癇、精神運動又は一過性大脳葉癲癇（サブグループ：困った又はねじれ運動又はそしゃく現象を伴なう通常の又は強直性精神運動の癲癇、記憶喪失を伴なう無意識の癲癇、あるいは幻覚又は夢遊状態を伴なう知覚性癲癇、を伴なう）並びに自律神経又は間脳癲癇（紅潮、蒼白、頻脈、高血圧、発汗又は他の内蔵症状を伴なう）、が認められている。

【０００６】

癲癇は発作関連障害のもっとも極端な例の１つであるが、広範な神経学的及び精神医学的症状及び障害はそれらの原因として、発作又は関連する発作様神経学的現象をもつことができる。単純な用語において、発作又は関連する発作様神経学的現象は、ニューロンの集合物又は「急発作発生（ｉｃｔｏｇｅｎｅｓｉｓ）」と呼ばれる過程によるニューロンの発作感受性群からの過剰放電により誘発される単一の別々の臨床事象である。従って、急発作発生性の発作は単に疾患の症状であることができる。しかし、癲癇及びその他の類似発作関連障害は動的であり、しばしば、病理学的変換の、複雑なそして十分に理解されていない系列を特徴としてもつ成熟過程を伴なう進行性の疾患である。

【０００７】

このような変化の発達及び成熟が、正常な脳であるニューロンのより大型の集合物が変化され、次いで異常な、自然発生的の、突然の、反復性の過剰な放電、すなわち発作に感受性になる、「癲癇発生」の過程である。癲癇発生過程の成熟は、「癲癇発生の焦点（ｆｏｃｕｓ）」の発達をもたらし、そこでは異常に放電するニューロン又は発作に感受性のニューロンの集合物が皮質組織全体に散在された局在群又は「癲癇発生区域」を形成する。癲癇発生区域は、異常な急発作発生放電が区域から区域にカスケードすることができるように生化学的に相互関連している。癲癇発生が進行するにつれて、神経系の関与領域は発作に更に感受性になり、そして発作がより容易に引き金を引かれるようになり、それが発作又は発作関連障害の進行的に悪化する症状をもたらす。

【０００８】

急発作発生（ｉｃｔｏｇｅｎｅｓｉｓ）及び癲癇発生は種々の疾患の特定の生化学現象及び一般のニューロン経路に共通の発生源をもつことができるが、２過程は同一ではない。急発作発生（ｉｃｔｏｇｅｎｅｓｉｓ）は別々の時間及び空間における発作の開始及び伝達、数秒から数分にわたる期間に起る、急速で、決定的な電気的／化学的事象である。

【０００９】

それに比較して、癲癇発生は、正常な脳が急発作発生（ｉｃｔｏｇｅｎｅｓｉｓ）事象により癲癇発生により収束された脳に転換され、そこで急発作発生事象に感受性で反応性になるニューロン回路をもち、個体を次第に自然発生の、散発的で、時間限定された発作の反復に次第に感受性にさせ、発作又は発作関連障害の次第に悪化する症状及び処置に対する進行性の無反応性をもたらす、漸進的な生化学的又はニューロンの再構築過程である。「癲癇発生の焦点」の成熟とは、一般に数カ月から数年にかけて起る、遅い生化学的及び／又は構造的過程である。

【００１０】

癲癇発生：２相の過程：

「相１の癲癇発生」は最初の癲癇発作又は類似の発作関連障害の発作前の癲癇発生過程の開始であり、そしてしばしば、脳に対するある種の障害又は外傷、すなわち卒中、疾患（例えば、髄膜炎のような感染症）又は頭部に対する事故的打撃又は脳に対して実施された外科手当のような外傷の結果である。

【００１１】

「相２の癲癇発生」は、癲癇発作又は類似の発作関連障害の発作にすでに感受性である脳組織が、増加する頻度及び／又は重篤度をもつ発作に、更にまた感受性になり、そして／又は処置に対する反応性が低くなる過程を表す。

【００１２】

癲癇発生に関与する過程は決定的には解明されていないが、何人かの研究者は、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパルテート（ＮＭＤＡ）受容体により仲介される、ニューロン間の励起カップリングの過剰制御（ｕｐ　ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ）が関与すると考えている。他の研究者はガンマ－アミノ－酪酸（ＧＡＢＡ）受容体により仲介されるニューロン間の抑制的カップリングの制御低下（ｄｏｗｎ　ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ）を示唆している。ＮＯ（一酸化窒素）又は鉄、カルシウム又は亜鉛イオンの存在、濃度又は活性に関する多数の他の因子がこの過程に関与しているかも知れない。

【００１３】

癲癇発作はめったに致命的ではないが、発作の破壊的なそして潜在的に危険な結果を回避するために多数の患者が投薬を必要とする。多くの場合に、癲癇発作又は類似の発作関連障害の発作を管理するために使用される投薬は長期間にわたり必要であり、そしてある症例では患者は生涯、このような処方薬を摂取し続けなければならない。更に、このような薬剤は症状の管理のためにのみ使用することができ、慢性の長期の使用に伴なう副作用を有する。

【００１４】

癲癇発作の管理に入手できる広範な薬剤は、フェニトイン、バルプロエート及びカルバムアゼピン（鉄チャンネルブロッカー）のような比較的昔からの薬剤、並びにフェルバメート、ギャバペンチン、トピラメート及びチアガビンのような最近の薬剤を包含する。更に、β－アラニンは発作抑制作用、ＮＭＤＡ阻害作用及びＧＡＢＡ刺激作用をもつことが報告されているが、癲癇を処置するために臨床的に使用はされていない。癲癇の処置に認められている薬剤は抗痙攣剤、又はより適当な用語の抗癲癇薬（ＡＥＤ）であり、そこで用語「抗癲癇薬」は「発作抑制剤（ａｎｔｉ－ｓｅｉｚｕｒｅ）」又は「急発作発生抑制剤（ａｎｔｉ－ｉｃｔｏｇｅｎｉｃ）」と同義語である。これらの薬剤は単一の急発作発生事象の開始を阻止することにより治療的に発作を抑制する。しかし、それらは癲癇発生に影響を与えるのに予防的又は治療的に有効ではないと考えられる。

【００１５】

類似の発作関連障害に対する、すなわち双極性障害における気分の周期、衝動抑制障害を有する患者における衝動的行動のような、明らかに発作障害に関連付けることができる発作様神経学的現象を伴なう疾患及び障害に対する発作、あるいは脳傷害から発生する発作を処置する際には、幾つかのＡＥＤもまた、治療的に有用であるかも知れない。しかし、それらは同様に、これもまた類似の発作関連障害の特徴である、癲癇発生の癲癇発生焦点への最初の発達又は進行的成熟を予防的又は治療的に抑制することはできない。

【００１６】

癲癇発生の基礎になる、十分に理解されていない病理学的機序は、自然発生的発症を包含する種々の臨床環境下の、あるいは中枢神経系又は末梢神経系に対する多数の種類の傷害又は外傷の結果としての癲癇及び類似の発作関連障害の発症に明らかに役割を果たす。

【００１７】

近年の癲癇処置は、明白な臨床的癲癇が発症した後は、ＡＥＤを投与することにより発作活動を抑制することに焦点を当てる。ＡＥＤは発作抑制に有効な効果をもつが、それらは癲癇発生、すなわち癲癇及び他の関連発作様疾患の発症又は進行、を抑制するのに普遍

的には不成功であった。ＡＥＤによる前処置ですら、神経系に対する傷害又は外傷後の癲癇の発症を抑制しない。更に、ＡＥＤによる治療が中断されると、発作は典型的には再発し、そして不幸な症例では、経時的に悪化する。目下、癲癇の開始及び／又は進行を処置、予防、回復、停止又は阻止する有効な方法は知られていない。

【００１８】

更に、癲癇発生に対応する同様な神経学的機序が、双極性障害、衝動抑制障害、強迫性－衝動性障害、分裂情動障害及びその他の精神医学的障害における成熟疾患状態に認められる最初の発症及び進行性悪化のような、明白に「癲癇性」であるようには見えない、癲癇に臨床的に類似する多数の発作関連障害の展開及び発達に関与する可能性があると考えられている。

【００１９】

従って、癲癇の処置（すなわち急発作癲癇、すなわち癲癇性発作に伴なう痙攣の抑制による）及びその他の類似の発作関連障害の処置に利用可能な多数の薬剤にも拘わらず、癲癇及び類似の発作関連障害のような多数の重大な神経学的及び精神医学的障害において因果関係にあるかも知れない癲癇発生の基礎的過程を処置、予防、逆転、停止又は阻止するために一般に認められた薬剤は存在しない。

【００２０】

現在、臨床的にはまだその症状を示していないが、知らずにその疾患をもつ又は疾患を発症する危険にある患者における癲癇又は他の類似の発作関連障害の発症を予防するための、癲癇発生過程を阻止する方法は知られていない。更に、癲癇発生の発症を予防し、又はその過程を逆転し、従って、発作活動の原因であった、又はそれに感受性である、又はそれに関与することができる癲癇発生区域中のニューロンの集合物を、異常な、自然発生的、突然の、反復性の又は過剰な放電を示さない、あるいはこのような発作活動に感受性でない又はその活動ができない神経組織に変えるための方法は知られていない。更に、このような癲癇発生抑制の特性をもつことが認められた承認又は未承認医薬、すなわち真の癲癇発生抑制薬（ＡＥＧＤ）は存在しない（非特許文献３参照）。

【００２１】

従って、発作関連の神経学的及び／又は精神医学的障害における癲癇発生を有効に処置、予防、停止、阻止及び逆転させる安全で有効な薬剤及び処置法を開発する大きな需要が存在する。

【非特許文献１】Ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｅｐｉｌｅｐｓｙ，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ＆ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅｌａｉｎｅ Ｗｙｌｌｉｅ，Ｍ．Ｄ．Ｅｄｉｔｏｒ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００１

【非特許文献２】Ｇｏｏｄｍａｎ ＆ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，９ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９６

【非特許文献３】Ｓｃｈｍｉｄｔ，Ｄ．ａｎｄ Ｒｏｇａｗｓｋｉ，Ｍ．Ａ．，Ｅｐｉｌｅｐｓｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００２，５０；７１－７８

【発明の開示】

【００２２】

本発明は一部は、癲癇及び／又は類似の発作関連障害の症状をもつかも知れないが必ずしもそれらをもつとは限らない患者における、癲癇発生の処置及び／又は予防、停止、阻止及び逆転に有用な方法及び化合物を対象にする。

【００２３】

本発明は一部は、有効なＡＥＤでありそして癲癇発作を抑制することができる特定のカルバメート化合物が更に、強力に癲癇発生抑制的であり、そして発作及び関連現象を発症させそして／又は展開させる神経系における病理学的変化の発達及び成熟の発生を予防し、そしてこれらの変化を逆転させることができるという、予期されなかった発見に基づく。従って、本発明の方法に使用されるような、本発明のカルバメート化合物は真のＡＥＧ

Ｄであり、そしていずれの現在利用可能な医薬又はＡＥＤにより所有されない特性を有する。

【００２４】

従って、１つのアスペクトにおいて、本発明は処置を要する被験体の発作及び発作関連障害を処置、予防する方法を提供する。もう１つのアスペクトにおいて、本発明は被験体における癲癇発生を停止し、阻止しそして逆転する方法を提供する。該方法は、被験体における癲癇発生を処置、予防、停止、阻止そして逆転する有効量のカルバメート化合物を、投与を要する被験体に予防的又は治療的に投与する工程を包含する。

【００２５】

種々の態様において、本発明は癲癇発生を処置、予防、逆転、停止又は阻止する方法を提供する。特定の態様において、これらの方法は、被験体に予防的又は治療的に有効量のカルバメート化合物を投与する方法を含んでなる。

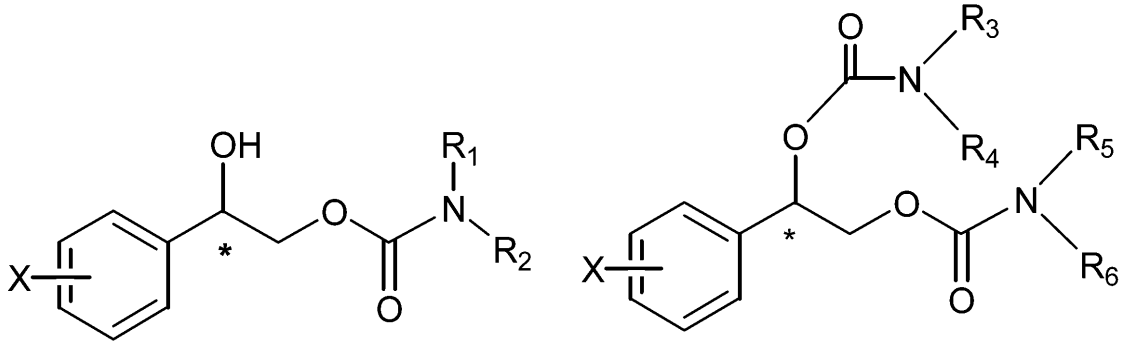
【００２６】

従って、本発明は、

式Ｉ又は式ＩＩ：

【００２７】

【化１】



式Ｉ　　式ＩＩ

【００２８】

［式中、

R_1，R_2，R_3及びR_4は独立して、水素又はC_1－C_4アルキルであり、ここでC_1－C_4アルキルはフェニルで置換されていても又は未置換でもよく、そしてここでフェニルは、独立してハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、アミノ（ここでアミノは場合によりC_1－C_4アルキルでモノ又はジ置換されていてもよい）、ニトロ又はシアノから選択される５個までの置換基で置換されていても又は未置換でもよく、そしてX_1，X_2，X_3，X_4及びX_5は独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である］

の少なくとも１種の化合物又は製薬学的に許容できるその塩又はエステルを含んでなる、予防的又は治療的に有効量の組成物を被験体に投与する工程を含んでなる、投与を要する被験体における癲癇発生を処置、予防、停止、阻止、そして逆転する方法を提供する。

【００２９】

本発明の態様は、そのX_1，X_2，X_3，X_4及びX_5が独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素から選択される式１又は式２の化合物を包含する。

特定の態様においては、X_1，X_2，X_3，X_4及びX_5は独立して水素又は塩素から選択される。他の態様においては、X_1はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素から選択される。もう１つの態様においては、X_1は塩素であり、そしてX_2，X_3，X_4及びX_5は水素である。もう１つの態様においては、R_1，R_2，R_3及びR_4は水素である。

【００３０】

本発明は投与を要する被験体における癲癇発生を処置するための式１又は式２のエナン

チオマーを提供する。特定の態様においては、式１又は式２の化合物はそれらの単一のエナンチオマーの形態にあるであろう。他の態様においては、式１又は式２の化合物はその一方のエナンチオマーがもう１つのエナンチオマーに対して優勢であるエナンチオマー混合物の形態にあるであろう。

【００３１】

もう１つのアスペクトにおいては、一方のエナンチオマーが約９０％以上の範囲内で優勢である。更なるアスペクトにおいては、一方のエナンチオマーが約９８％以上の範囲内で優勢である。

【００３２】

本発明はまた、そのR_1，R_2，R_3及びR_4が独立して水素又はC_1－C_4アルキルから選択され、そしてX_1，X_2，X_3，X_4及びX_5が独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素から選択される、式Ｉ又は式ＩＩの少なくとも一方の化合物を含んでなる予防的又は治療的に有効量の組成物を被験体に投与する工程を含んでなる方法を提供する。

【００３３】

本発明の態様において、被験体に対する組成物の予防的又は治療的投与の前に、被験体が癲癇又は類似の発作関連障害を罹患するか否か、あるいはこのような発作又は発作関連障害の発症の高い危険性にあると考えられるか否かにつき決定されるであろう。

【００３４】

本発明はまた、そこで被験体が癲癇又は類似の発作関連障害を罹患するか、あるいは癲癇発症の高い危険性にあるか、あるいは被験体がＡＥＧＤによる処置が必要である、癲癇発生抑制組成物の予防的又は治療的投与の必要な患者を識別するための方法を提供する。本発明は式１又は式２を有する少なくとも１種の化合物を含んでなる組成物を被験体に予防的又は治療的に投与する工程を含んでなる方法を提供する。

【００３５】

本発明の特定の態様において、癲癇発生の処置のための式１又は式２の化合物の予防的又は治療的に有効量は約０．０１ｍ／Ｋｇ／１回～約１５０ｍ／Ｋｇ／１回の範囲内にある。

【００３６】

特定の態様において、式１又は式２の化合物の１種又は複数のエナンチオマーを含んでなる、癲癇発生を予防、処置、逆転、停止又は阻止するための予防的又は治療的有効量の製薬学的組成物は、それによりこのような組成物がＡＥＧＤによる処置の必要な被験体に投与される、製薬学的に許容できる担体又は賦形剤と混合された製薬学的に許容できるその塩又はエステルを包含する。式１又は式２を有する少なくとも１種の化合物及び１種又は複数の製薬学的に許容できる賦形剤を含んでなる製薬学的組成物が治療を必要とする被験体に投与される。

【００３７】

特定の態様において、ＡＥＧＤによる処置の必要な被験体又は患者は投与時の前に、いまだ、癲癇又は類似の発作関連障害の症状を示していないものであってもよい。

【００３８】

もう１つのアスペクトにおいて、被験体又は患者は投与時に、癲癇又は類似の発作関連障害の発症の危険にあることを決定され、それにより被験体、すなわちＡＥＧＤによる処置の必要な患者になるであろう。他の態様において、処置を要する被験体は、投与前又は投与時に、癲癇の（例えば、明白な発作）又は類似発作関連障害（例えば感情周期、衝動的行動等）の症状を示した個体である。

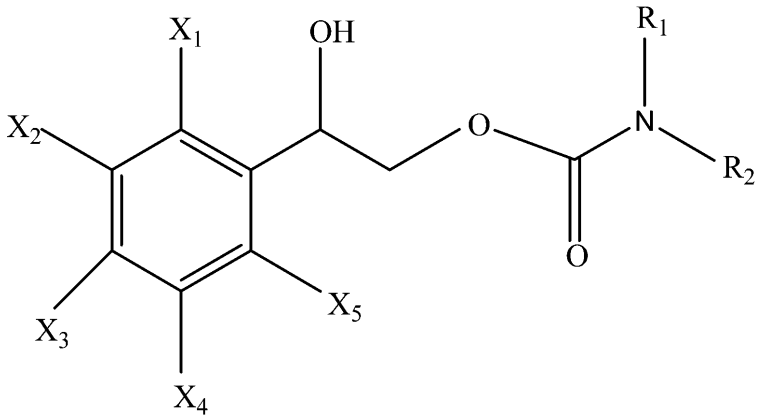
【００３９】

発明の詳細な説明

本発明のカルバメート化合物

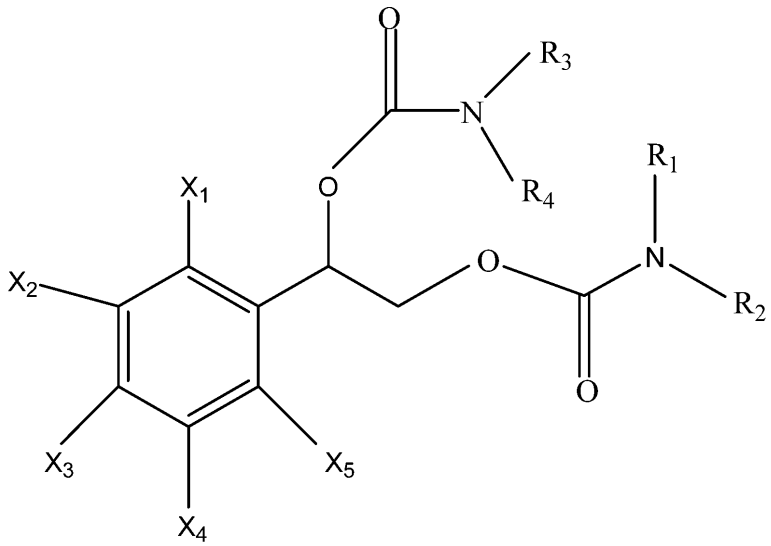
本発明は癲癇発生の処置／予防における、２－フェニル１，２－エタンジオールモノカルバメート及びジカルバメートを使用する方法を提供する。

【００４０】
本発明に従う代表的カルバメート化合物は式１又は式２：
【００４１】
【化２】



式１

【００４２】
【化３】



式２

【００４３】
［式中、R_1，R_2，R_3及びR_4は独立して水素又はC_1－C_4アルキルであり、そしてX_1，X_2，X_3，X_4及びX_5は独立して、水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である］を有するものを包含する。
【００４４】
本明細書で使用される「C_1－C_4アルキル」は１～４個の炭素原子を有する置換又は未置換脂肪族炭化水素を表す。「アルキル」の定義内に具体的に包含されるものは、場合により置換されていてもよい脂肪族炭化水素である。本発明の好ましい態様において、C_1－C_4アルキルは未置換でもフェニルで置換されていてもよい。
【００４５】
本明細書で使用される用語「フェニル」は単独で使用されても又はもう１つの基の一部として使用されても、６個の炭素原子を有する置換又は未置換芳香族炭化水素環基と定義

される。「フェニル」の定義内に具体的に包含されるものは、場合により置換されていてもよいフェニル基である。例えば、本発明の好ましい態様において、「フェニル」基は未置換でも、あるいはハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノで置換されていてもよい。

【００４６】

本発明の好ましい態様において、X_1はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素でありそしてX_2，X_3，X_4及びX_5は水素である。

【００４７】

本発明のもう１つの好ましい態様において、X_1，X_2，X_3，X_4及びX_5は独立して塩素又は水素である。

【００４８】

本発明のもう１つの好ましい態様において、R_1，R_2，R_3及びR_4はすべて水素である。

【００４９】

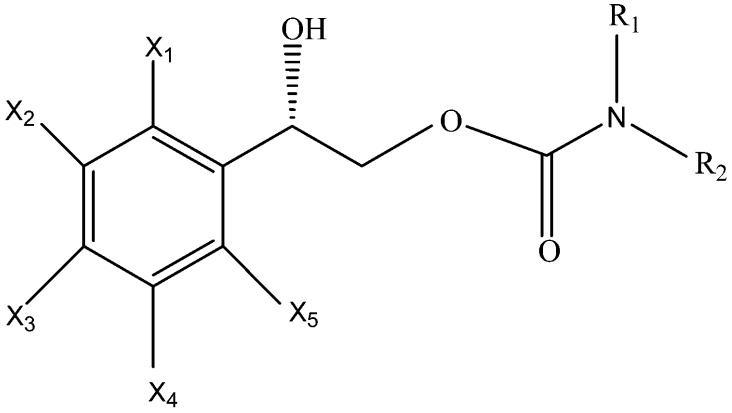
本発明の化合物上の置換基及び置換パターンは、化学的に安定であり、そして当業者に知られた技術並びに本明細書に提供される方法により容易に合成することができる化合物を提供するように当業者により選択されることができることは理解される。

【００５０】

代表的な２－フェニル１，２－エタンジオールモノカルバメート及びジカルバメートは例えば、以下の化合物：

【００５１】

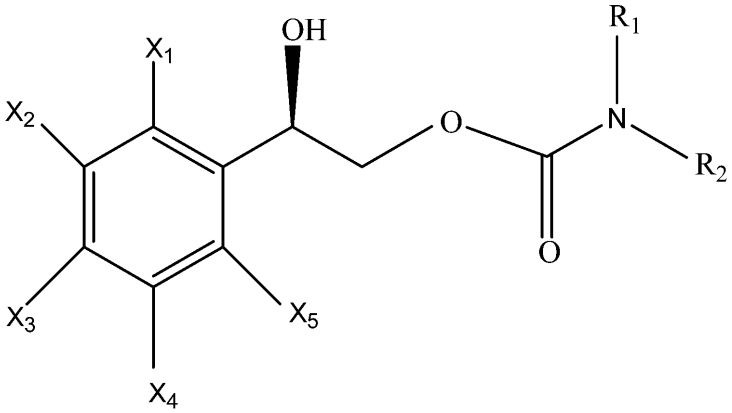
【化４】



式 3

【００５２】

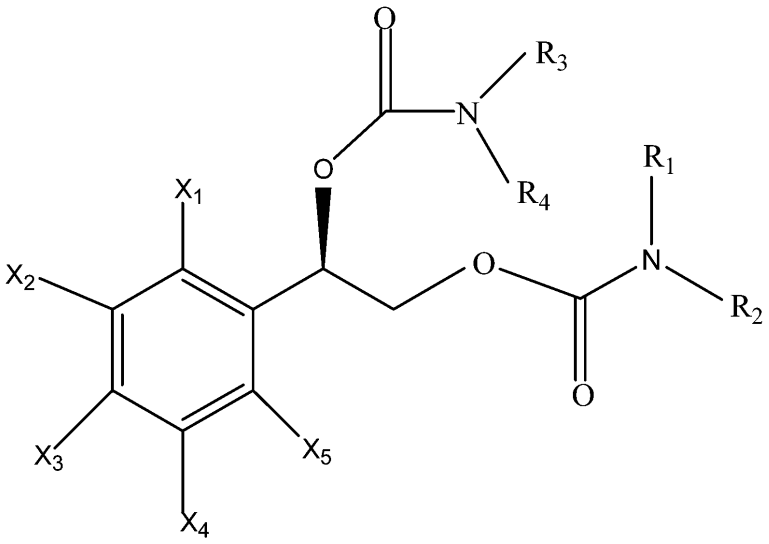
【化５】



式 4

【００５３】

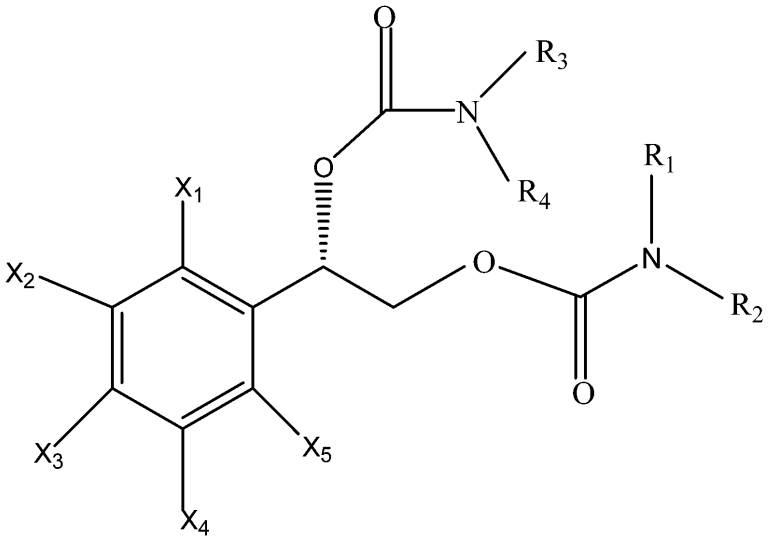
【化６】



式 5

【００５４】

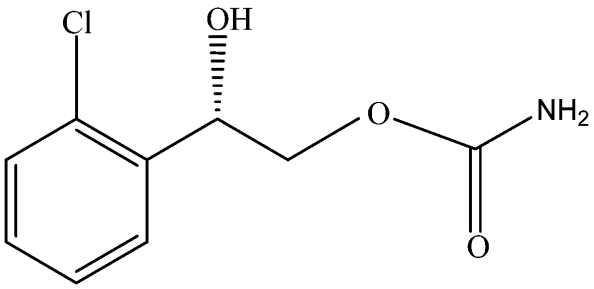
【化７】



式 6

【００５５】

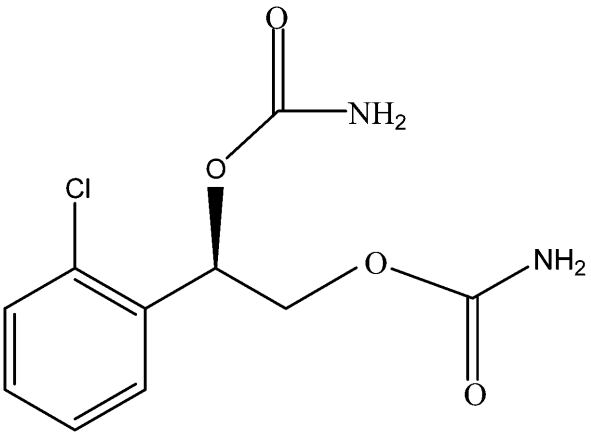
【化８】



式 7

【００５６】

【化９】



式 8

【００５７】

を包含する。

【００５８】

本発明の方法に使用されるカルバメートエナンチオマーを包含するカルバメート化合物を合成し、精製する適当な方法は当業者に周知である。例えば、２－フェニル１，２－エタンジオールモノカルバメート及びジカルバメートの純粋なエナンチオマー形態及びエナンチオマー混合物は米国特許第５，８５４，２８３号，第５，６９８，５８８号及び第６，１０３，７５９号明細書に記載されており、それらの明細はそれらの全体を引用により本明細書に編入されている。

【００５９】

本発明は式１及び式２の単離エナンチオマーの使用を包含する。

【００６０】

１つの好ましい態様において、式１の単離Ｓ－エナンチオマーを含んでなる製薬学的組成物が被験体の癲癇発生を処置するために使用される。

【００６１】

もう１つの好ましい態様においては、式２の単離Ｒ－エナンチオマーを含んでなる製薬学的組成物が被験体の癲癇発生を処置するために使用される。

【００６２】

もう１つの態様において、式１の単離Ｓ－エナンチオマー及び式２の単離Ｒ－エナンチオマーを含んでなる製薬学的組成物が被験体の癲癇発生を処置するために使用される。

【００６３】

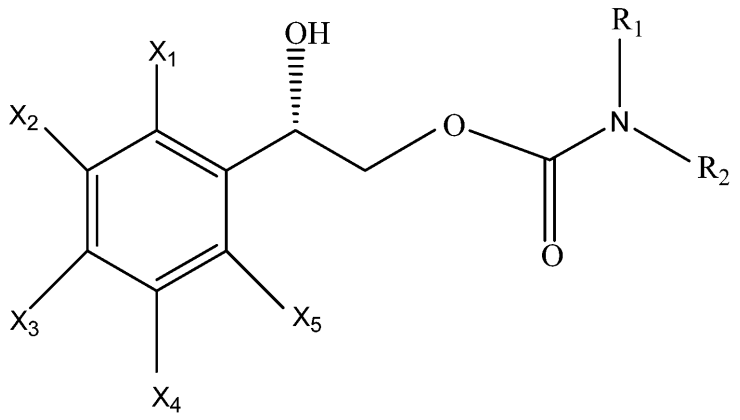
本発明はまた、式１又は式２のエナンチオマーの混合物の使用を包含する。本発明の１つのアスペクトにおいて、１つのエナンチオマーが優勢であろう。混合物中で優勢であるエナンチオマーは、混合物中に存在するいずれかの他のエナンチオマーよりも多い量で、例えば５０％を超える量で混合物中に存在するものである。１つのアスペクトにおいて、１つのエナンチオマーは９０％の程度まで、あるいは９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％又は９８％以上の程度まで優勢であろう。１つの好ましい態様において、式１の化合物を含んでなる組成物中で優勢であるエナンチオマーは式１のＳ－エナンチオマーである。もう１つの好ましい態様において、式２の化合物を含んでなる組成物中で優勢であるエナンチオマーは式２のＲ－エナンチオマーである。

【００６４】

本発明の好ましい態様において、本発明の組成物中で単独のエナンチオマーとして又は優勢なエナンチオマーとして存在するエナンチオマーは、式中X_1，X_2，X_3，X_4，X_5，R_1，R_2，R_3及びR_4が前記のとおりに定義される式３又は式５あるいは式７又は式８により表される。

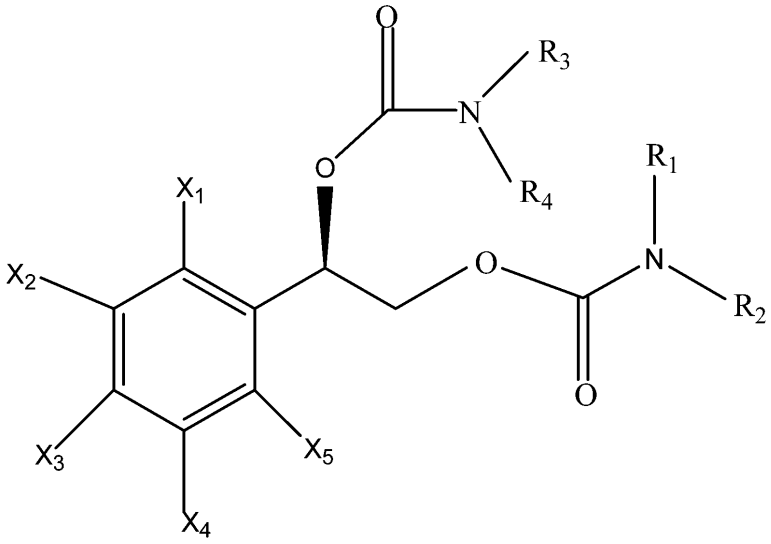
【００６５】

【化１０】



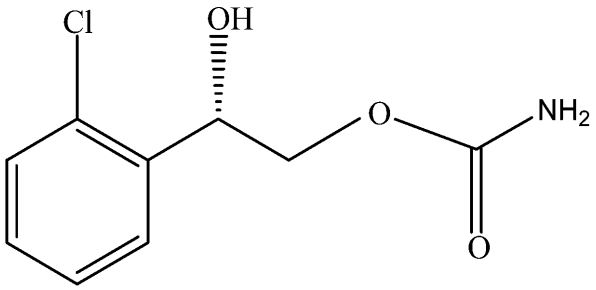
式 3

【００６６】
【化１１】



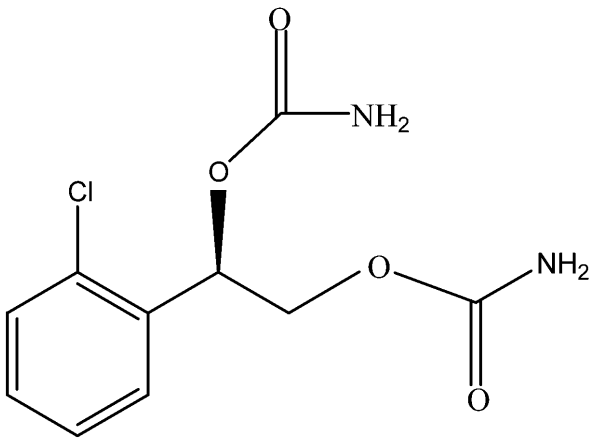
式 5

【００６７】
【化１２】



式 7

【００６８】
【化１３】



式 8

【００６９】
本発明は式１及び式２により表される化合物又は製薬学的に許容できるそれらの塩又はエステル形態のエナンチオマー及びエナンチオマー混合物を使用する方法を提供する。
【００７０】
式１又は式２のカルバメートエナンチオマーはフェニル環に隣接する脂肪族炭素である、ベンジル位における不斉キラル炭素を含有する。
【００７１】
単離されるエナンチオマーは対応するエナンチオマーを実質的に含まないものである。従って、単離エナンチオマーは分離法により分離される又は対応するエナンチオマーを含まずに調製される化合物を表す。本明細書で使用される「実質的に含まない」は化合物が有意により大きい割合の一方のエナンチオマーでなることを意味する。好ましい態様において、化合物は少なくとも約９０重量％の好ましいエナンチオマーを包含する。本発明の他の態様において、化合物は少なくとも約９９重量％の好ましいエナンチオマーを包含する。好ましいエナンチオマーは高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）及びキラル塩の形成及び結晶化を包含する、当業者に知られたいずれかの方法によりラセミ混合物から単離するかあるいは、好ましいエナンチオマーを本明細書に記載の方法により調製することができる。
【００７２】
好ましいエナンチオマーの調製法は当業者に知られていると思われそして、例えばＪａｃｑｕｅｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及びＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）に記載されている。更に、本発明の化合物は米国特許第３，２６５，７２８号明細書（その明細はその全体をすべての目的のために引用により本明細書に編入されている）、第３，３１３，６９２号明細書（その明細はその全体をすべての目的のために引用により本明細書に編入されている）及び前記に引用された米国特許第５，８５４，２８３号、第５，６９８，５８８号及び第６，１０３，７５９号明細書（その明細はその全体をすべての目的のために引用により本明細書に編入されている）に記載のように調製することができる。
【００７３】
癲癇発生の過程は一般に２相よりなる。第１の癲癇発生段階は初期発作又は傷害段階として知られる。初期の発作又は傷害は一般に、例えば、外傷性脳傷害；例えば細菌性髄膜炎、ウイルス性脳炎、細菌性脳膿瘍又は脳嚢尾虫症のようなＣＮＳ感染；脳血管疾患（卒中又は、例えば悪性グリオーマを包含する脳腫瘍；神経手術（例えば頭骨切開術のような）；並びに痙攣重積状態を包含する、１種又は複数の多数の可能な因子により誘発される脳損傷傷害である。
【００７４】
幾つかの症例において、初期発作は誕生前の発達問題の結果（限定はされないが、仮死出産、出産時頭蓋内外傷、脳の代謝妨害又は先天性奇形のような）あるいは遺伝的決定因子の結果であろう。
【００７５】
第２の癲癇発生段階は潜伏段階として知られる。本発明の方法は、投与を要する被験体における癲癇又は他の類似の発作関連障害のその後の発達を処置、阻止、予防、停止又は逆転させるための、第１又は第２の癲癇発生段階又はこれらの段階の前のいずれかの、本発明のカルバメート化合物の予防的又は治療的投与を包含する。

【００７６】
第２の癲癇発生段階は更に、反復発作（例えば症候性癲癇）又は類似の発作関連障害に示される症状を特徴として示す、ニューロンの再構築の過程を包含する。癲癇発生過程はまた、実際に、癲癇又は類似の発作関連障害を罹患している人々の間に認めることができる。例えば、癲癇を罹患している患者により経験される発作は、それらがその後の発作の発生を起こす傾向が大きい場合に癲癇発生性である。
【００７７】
同様に、癲癇に類似の、神経学的又は精神医学的障害における関連した発作様反応は、経時的に次第に重篤になるか、又は障害が成熟するに従って処置に抵抗性になる可能性がある。本発明の方法及び化合物はこのような類似の発作関連神経学的又は精神医学的障害における癲癇発生の過程をも同様に処置、予防、停止、阻止又は逆転させるために使用されることが意図される。
【００７８】
特定の態様において、相１の癲癇発生は、癲癇発生の可能性をもつ化合物、例えば三環式抗鬱剤、クロザピン及びリチウム等のような向精神薬の摂取によるような、前記のもの以外の因子により開始され得る。本発明の方法及び化合物はまた、被験体が癲癇発生になる潜在性を増加する傾向をもつ因子により開始された、癲癇発生の発症を処置、予防、停止、阻止又は逆転することを意図される。
【００７９】
従って、本発明の方法は、癲癇発生を処置する際に、発作、特に癲癇発作の発症を未然に防ぐことができる。従って、このような方法は癲癇及び癲癇発作を処置、予防し、癲癇の発症の危険を減少させ、癲癇の発症（特に、急発作性発作（ｉｃｔｏｇｅｎｉｃ ｓｅｉｚｕｒｅ）の原因である又はそれに感受性のニューロンの集合物の発達）を停止し、癲癇の発達及び成熟（特に癲癇発生領域及び癲癇発生焦点の発達）を阻止し、被験体の癲癇の重症度を減少し、そして癲癇における癲癇発生の過程を逆転させるために使用することができる。更に、本発明の方法に従って癲癇発生を処置、予防、阻止、停止又は逆転させることにより、その原因が一部又は全体的に、動作の発作様機序に基づく、神経学的及び／又は精神医学的障害に類似の発達又は進行が処置、予防、阻止、停止又は逆転されるであろう。
【００８０】
定義
本明細書で使用される用語「癲癇発生」は、中枢神経系（ＣＮＳ）を包含する神経組織を再発性の自然発生的発作に感受性にさせる、生化学的、遺伝的、組織学的あるいは他の構造的又は機能的過程又は変化を意味する。更に、用語「癲癇発生」はまた、本明細書では、ある癲癇に認められる臨床的進行及び、減少した薬剤感受性をもたらす神経生物学的変化の結果として、癲癇が、その処置がより困難になる「薬物抵抗性」の発達の原因である変化及び過程を表すために、より広義に使用される。
【００８１】
更に用語「癲癇発生」は本明細書では、その原因が発作に関連するように見える精神医学的障害を包含する、明らかに非癲癇性障害の徴候及び症状の経時的に進行性の悪化の同様な現象を表すために、もっとも広義に使用される。これは、限定はされないが、例えば：周期的な、増加している重篤度のエピソードの増加された率、次第に重篤な精神医学的症状及び／又は処置に対する減少された反応性、等により示される、経時的なあるいは抗鬱剤又は他の薬剤への暴露の結果としての双極性障害；衝動抑制障害；強迫衝動障害、特定の人格障害、神経変性又は関連障害における衝動的又は攻撃的行動、の悪化又は進行を包含することが意図される。
【００８２】
本明細書で使用される用語「癲癇発生の阻止」は癲癇発生過程を予防、遅延、停止又は逆転させることを表す。
【００８３】

本明細書で使用される用語「癲癇発生抑制剤又は薬剤」（ＡＥＧＤ）は、薬剤が被験体に投与される時に癲癇発生を阻止することができる薬剤を表す。

【００８４】

本明細書で使用される用語「痙攣性障害」は、被験体が痙攣、例えば癲癇性発作による痙攣を罹患する、被験体における障害を表す。痙攣性障害は限定はされないが、癲癇及び非癲癇性痙攣、例えば被験体に対する痙攣性薬剤の投与による痙攣、を包含する。

【００８５】

本明細書で使用される用語「１種又は複数の類似の発作関連障害」又は「癲癇関連発作様神経学的現象」は、明らかな発作活動をほとんど又は全く示さないかも知れないが、全体的に又は一部、発作様又は関連ニューロン機序の結果であるとまだ考えられ、そしてしばしば、ＡＥＤで処置可能であることが認められる神経生物学的障害又は精神医学的障害を表す。１種又は複数の類似の発作関連障害の例は、限定はされないが双極性障害、分裂情動性障害、精神障害、衝動調節障害及び関連衝動抑制障害疾患群、多食症又は拒食症のような摂食障害、強迫－衝動性障害（ＯＣＤ）、物質乱用障害及び一過性大脳葉癲癇をもつ患者又は原発性人格障害に起る人格及び行動障害、を包含する。

【００８６】

本明細書で使用される用語「被験体」は、癲癇又は類似の発作関連障害の症状をまだ示していないが、高い危険群にある可能性がある個体又は患者を包含する。

【００８７】

本明細書で使用される用語「ＡＥＧＤによる処置を要する被験体」は、癲癇又は類似の発作関連障害をもたないが、ＣＮＳ又はＰＮＳに対する傷害又は外傷のために、発作又は発作関連障害の発症の高い危険群にある可能性がある個体を包含すると考えられる。個体又は患者は、ＣＮＳ又はＰＮＳに対する傷害又は外傷のために、癲癇又は類似の発作関連障害に対する何か知られた生化学的又は遺伝的素因のためにあるいは、１種又は複数のこれらの障害の証明されたバイオマーカー又は代理マーカーが発見されたために、このような発作又は発作関連障害の発症の高い危険にあると考えられる。

【００８８】

用語「ＡＥＧＤによる処置を要する被験体」はまた、その臨床状態又は予後がＡＥＧＤによる処置から利益を得るであろういずれかの個体を包含すると考えられる。これは限定はされないが、なんらかの素因により前記に定義されたような癲癇、発作障害又は類似の発作関連障害又は癲癇関連発作様神経学的現象又は発作関連障害を発症する増加した危険にあると決定されるいずれの個体をも包含すると考えられる。素因は、限定はされないが、ＣＮＳに対するあらゆる種類の傷害又は外傷；ＣＮＳの感染症、例えば髄膜炎又は脳炎；無酸素症；卒中、すなわち脳血管事故（ＣＶＡ）；ＣＮＳに影響を与える自己免疫疾患、例えば狼瘡；出生時傷害、例えば新生児無酸素症；心停止；治療的又は診断的血管手術法、例えば頸動脈血管内膜切除術又は脳血管造影術；心臓バイパス手術；脊髄外傷；低血圧；ＣＮＳの閉塞、過剰又は低潅流からのＣＮＳに対する傷害；ＣＮＳに影響する低酸素症；ＡＥＧＤに反応することが知られている障害に対する知られた遺伝的素因；ＣＮＳの空間占居病巣；脳腫瘍、例えば、グリオーマ；ＣＮＳ中又はその周囲の出血又は大出血、例えば脳内出血又は硬膜下出血；脳水腫；熱性痙攣；過温症；毒性又は有害物質への暴露；薬物中毒、例えばコカイン；発作障害又は類似の発作関連障害の家族歴、痙攣重積状態の病歴；発作閾値を低下させる薬剤、例えば炭酸リチウム、ソラジン又はクロザピンによる最近の処置；患者が癲癇発生抑制薬による処置が必要であるという代理マーカー又はバイオマーカーからの証拠、例えば海馬梗塞又は他のＣＮＳ病原を示すＭＲＩスキャン、ニューロン分解生成物の高まった血清レベル、を包含する。

【００８９】

更に、用語「ＡＥＧＤによる処置を要する被験体」はまた、前記に定義の癲癇、発作障害又は類似の癲癇関連発作様神経学的現象又は発作関連障害あるいは患者の現在の臨床状態又は予後が、いずれかの神経学的又は精神医学的障害の拡大、進行又は処置に対する増加した抵抗を予防するための、癲癇発生過程の抑制又は阻止から利益を得ることができる

いずれかの障害の病歴をもつ、又は最近もついずれかの個体を表すであろう。

【００９０】

用語「抗癲癇薬」（ＡＥＤ）は用語「抗痙攣剤」と互換性に使用され、そして本明細書で使用される双方の用語は、薬剤が被験体又は患者に投与される時に発作活動又は急発作発生（ｉｃｔｏｇｅｎｅｓｉｓ）を阻止する（例えば予防する、遅延させる、停止する、又は逆転させる）ことができる薬剤を表す。

【００９１】

用語「薬作用発生団」は当該技術分野で知られており、そして本明細書で使用されるように、選択される生化学的効果、例えば酵素の阻害、受容体への結合、イオンの錯体形成等を実施することができる分子部分を表す。選択される薬作用発生団は２種以上の生化学的効果をもつことができ、例えば１つの酵素のインヒビターであり、第２の酵素のアゴニストであることができる。治療剤は、同一の又は異なる生化学的活性をもつことができる１個以上の薬作用発生団を包含することができる。

【００９２】

本明細書で使用される用語「処置する」又は「処置」は、症状の軽減；寛解；減少のようないずれかの客観的又は主観的パラメーターを包含する、傷害、病理、症状又は状態の予防又は緩和、あるいは傷害、病原又は状態を患者により耐用され得る；悪化又は低下の速度を遅延させる；退行の最終点をより悲劇的でなくする；あるいは被験体の身体的又は精神的福利を改善する点における成功のなんらかの証拠を誘発する作用を表す。

【００９３】

従って、用語「処置」又は「処置すること」は用語が本明細書に定義され、使用される、癲癇発生の病理学的過程を改善し、予防し、逆転させ、停止し、又は阻止するいずれの作用をも包含することが意図される。症状の処置又は緩和は、身体検査、神経学的検査及び／又は精神医学的評価の結果を包含する、客観的又は主観的パラメーターに基づくことができる。

【００９４】

従って、用語「処置すること」又は「処置」は癲癇発生の過程を処置、予防、逆転、停止又は阻止するための本発明の化合物又は物質の投与を包含する。場合によっては、本発明の化合物による処置は、癲癇に伴なう脳機能不全又は脳過剰興奮の進行を予防し、阻止し、又は停止するであろう。

【００９５】

本明細書で使用される用語「治療的効果」は被験体における癲癇発生、癲癇発生の症状又は癲癇発生の副作用の処置、阻止、緩和、逆転又は予防を表す。

【００９６】

本明細書で使用される用語「治療的有効量」は癲癇発生、癲癇発生の症状又は癲癇発生の副作用のこのような処置、阻止、緩和、逆転又は予防を要する被験体又は患者における、前記に定義の治療的効果をもたらすために、十分量の、本発明の１種又は複数の化合物を意味する。

【００９７】

用語「被験体」又は「患者」は本明細書では互換性に使用され、本明細書では、本発明の組成物を投与することができるあらゆる哺乳動物の被験体又は患者を意味する。用語哺乳動物はヒトの患者及びヒト以外の霊長類並びに、ウサギ、ラット及びマウスのような実験動物及び他の動物を包含する。

【００９８】

幾つかの態様においては、本発明の方法は、有利には、１種又は複数の類似の発作関連障害を包含するカルバメート化合物又は現在知られているＡＥＤで有効に処置されることが当該技術分野で知られている状態を罹患していない又は罹患していることが知られている患者を処置するために使用されるであろう。これらの症例では、本発明の方法及び化合物を使用するという決定は、患者が、その用語が前記に定義されるような「癲癇発生抑制薬（ＡＥＧＤ）による処置の必要な患者」であるか否かの決定に基づいて実施されるであ

ろう。

【００９９】

幾つかの態様において、本発明は癲癇発生を処置、予防、逆転、停止又は阻止する方法を提供する。特定の態様において、これらの方法は、明白な臨床的癲癇又は発作関連障害をまだ発症してはいないが、神経系に対する傷害又は外傷のために、あるいは生化学的又は遺伝的のいずれかの何か知られた素因あるいは１種又は複数のこれらの障害の証明されたバイオマーカーの所見のために、発作又は発作関連障害の発症の高い危険群にあるかも知れない患者に、治療的に有効量のカルバメート化合物を投与する工程を含んでなる。

【０１００】

従って、幾つかの態様において、本発明の方法及び組成物は、癲癇あるいは発作関連障害あるいは１種又は複数の類似の発作関連障害を発症する危険にあるが、まだ癲癇又は発作の臨床的証拠を発症してはいない被験体における癲癇発生を処置する方法を対象とする。癲癇あるいは１種又は複数の類似の発作関連障害を発症する危険にあるが、まだ癲癇あるいは１種又は複数の類似の発作関連障害を発症していない被験体は、癲癇あるいは１種又は複数の類似の発作関連障害をもつと診断されてはいないが、癲癇あるいは１種又は複数の類似の発作関連障害を発症する危険度が一般集団より高い被験体であることができる。この「より高い危険性」は、被験体又はかれらの家族におけるいずれかの因子、医学暦、身体検査あるいは、癲癇あるいは１種又は複数の類似の発作関連障害の発症に対して平均より高い危険度を示すテストの認識により決定することができる。従って、患者がいずれかの利用可能な方法により「より高い危険度」にある可能性があるというこの決定は、患者が本発明の方法で処置されるべきかどうかを決定するために使用することができる。

【０１０１】

従って、代表的態様において、本発明の方法及び化合物による処置から利益を得ることができる被験体は、癲癇発生に伴なう危険因子を決定するための、承認されたスクリーニング法を使用して識別することができる。これらのスクリーニング法は例えば、例えば閉鎖又は貫通のいずれかの頭部外傷、細菌又はウイルスＣＮＳ感染症、限定はしないが卒中を包含する脳血管疾患、脳腫瘍、脳水腫、嚢尾虫症、ポルフィリン症、代謝脳症、限定はしないが鎮静催眠剤又はアルコール禁断を包含する薬物禁断、出生時無酸素症又はいずれかの種類の出生時障害を包含する異常出生時病歴、脳性麻痺、学習障害、多動症、幼児期の熱性痙攣歴、痙攣重積状態の病歴、癲癇又はいずれかの発作関連障害の家族暦、狼瘡を包含する脳の炎症性疾患、限定はしないがコカイン中毒を包含する直接的又は胎盤運搬のいずれかによる薬物中毒、両親の近親結婚及び向精神薬投薬を包含する発作閾値を低下する投薬による処置を包含する、癲癇発生に伴なう可能性がある危険因子を決定するための従来の処理法を包含する。

【０１０２】

幾つかの態様において、本発明の化合物は癲癇発生抑制薬（ＡＥＧＤ）による処置を要する患者を処置する目的のための医薬の製造のために使用することができるであろう。これは、前記に定義の通りの癲癇、発作障害あるいは１種又は複数の類似の発作関連障害あるいは癲癇関連発作様神経学的現象あるいは発作関連障害、あるいは患者の現在の臨床的状態又は予後が、癲癇発生過程の抑制又は阻止から利益を受けて、その拡大、悪化あるいはあらゆる神経学的又は精神医学的障害の処置に対する増加した抵抗性を予防することができるであろういずれかの障害：を最近発症した又は発症する危険にあった患者を処置する目的のための医薬の製造を包含する。

【０１０３】

患者が、癲癇又は関連障害の臨床的徴候又は症状をもたない患者における、ＡＥＧＤによる処置から利益を得ることができるという決定は、種々の「代理マーカー」又は「バイオマーカー」に基づくことができる。

【０１０４】

本明細書で使用される用語「代理マーカー」及び「バイオマーカー」は互換性に使用され、発作又は発作関連障害の現在の存在又は将来の発症と信頼性に相関させることができ

るいずれかの解剖学的、生化学的、構造的、電気的、遺伝的又は化学的指標又はマーカーを表す。幾つかの症例では、コンピューター断層撮影（ＣＴ）、磁気共鳴画像（ＭＲＩ）又は陽電子発射形断層撮影（ＰＥＴ）のような脳撮影法を使用して、被験体が癲癇又は発作関連障害を発症する危険にあるかどうかを決定することができる。

【０１０５】

本発明の方法に適するバイオマーカーは限定はしないが、海馬における梗塞、萎縮又は容量減少あるいは明白な近心の一過性梗塞（ＭＴＳ）又は同様な関連した解剖学的病理のＭＲＩ、ＣＴ又は他の撮影法による決定；タンパク質又は他の生化学的バイオマーカーのような分子群の患者の血液、血清又は組織中の検出、例えば毛様体の向神経因子（ＣＮＴＦ）の高いレベル又はニューロン分解産物の高い血清レベル；あるいは患者が癲癇発生抑制薬による処置を要するという代理マーカー又はバイオマーカーからの他の証拠、例えば発作障害あるいは１種又は複数の類似の発作関連障害あるいは癲癇関連発作様神経学的現象あるいは発作関連障害を示唆するＥＥＧ、を包含する。

【０１０６】

広範な検出法を使用する、ずっと多数のこのようなバイオマーカーが将来開発されるであろうと期待される。発作障害又は発作関連障害（後者の用語は本明細書に使用される）の存在又は可能な将来の発症のいずれかのこのようなマーカー又は指標を、本発明の化合物及び方法による処置の必要を決定するための本発明の方法に使用することができることが意図される。

【０１０７】

被験体が癲癇又は類似の発作関連障害を発症しているか又は発症する危険にあるかも知れないという決定はまた、例えば完璧な病歴、身体検査及び一連の関連血液試験を包含する医学的評価を包含するであろう。それはまた、脳波（ＥＥＧ）、ＣＴ、ＭＲＩ又はＰＥＴスキャンを包含することができる。類似の発作関連障害を発症する増加した危険の決定はまた、遺伝子発現プロファイル作成又はプロテオミック法を包含する遺伝子試験により実施することができる（Ｓｃｈｍｉｄｔ，Ｄ．Ｒｏｇａｗｓｋｉ，Ｍ．Ａ．Ｅｐｉｌｅｐｓｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５０；７１－７８（２００２）及びＬｏｓｃｈｅｒ，Ｗ，Ｓｃｈｍｉｄｔ Ｄ．Ｅｐｉｌｅｐｓｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５０；３－１６（２００２）を参照されたい）。

【０１０８】

「類似の発作関連障害」であることができる精神医学的障害、例えば双極性障害、衝撃調節障害、等に対して、前記の試験はまた、現在の状態の試験及び、気分障害の症状及び経時的そして、患者が経時的に受けてきたかも知れない他の処置に関連した精神病の症状のような患者の症状の経過の詳細な病歴、例えば生涯病歴を包含することができる。これら及び他の特別のそして定常的方法が、臨床家に、本発明の方法及び調合物を使用する治療の必要な患者を選択させる。

【０１０９】

本発明の幾つかの態様において、本発明の実施における使用に適するカルバメート化合物は単独で、あるいは、少なくとも１種又は複数の他の化合物又は治療剤、例えば他の抗癲癇薬、抗痙攣薬又は神経保護薬又は電気痙攣治療（ＥＣＴ）と同時のいずれかで投与されるであろう。これらの態様において、本発明は患者における癲癇発生を処置、予防又は逆転するための方法を提供する。該方法は、処置を必要とする患者に、癲癇発生を処置又は予防する能力あるいは本発明の化合物の癲癇抑制効果又は神経保護効果を増強する能力を有する、有効量の、１種又は複数の他の化合物又は治療剤と組み合わせて、本明細書に開示された有効量の１種のカルバメート化合物を投与する；工程を包含する。

【０１１０】

本発明の化合物との、化合物、治療剤又は知られた薬剤の、本明細書で使用される用語、「同時投与」又は「組み合わせ投与」は、知られた薬剤及び化合物双方が治療的効果をもつような時の、薬剤及び１種又は複数の化合物の投与を意味する。場合によっては、この治療効果は相乗的であろう。このような同時投与は、本発明の化合物の投与に対する薬

剤の同時（すなわち同じ時に）の、前の、又は後の投与を伴なうことができる。当業者は、特定の薬剤及び本発明の化合物に対して適当な投与のタイミング、順序及び用量を決定するのに何の困難も見いださないであろう。

【０１１１】

前記の１種又は複数の他の化合物あるいは治療剤は、１つ又は複数の以下の特性：抗酸化作用、ＮＭＤＡ受容体アンタゴニスト作用、内因性ＧＡＢＡ阻害の増強、ＮＯ合成酵素インヒビター作用、鉄結合能（例えば鉄錯体形成）、カルシウム結合能（例えばＣａ（ＩＩ）錯体形成）、亜鉛結合能（例えばＺｎ（ＩＩ）錯体形成）、ナトリウム又はカルシウムイオンチャンネルを有効にブロックする能力あるいは、患者における癲癇発生が抑制されるように、患者のＣＮＳのカリウム又は塩化物イオンチャンネルを開く能力、を有する化合物から選択することができる。

【０１１２】

幾つかの好ましい態様において、１個又は複数の他の化合物あるいは治療剤はＮＭＤＡ受容体に結合することにより（例えばＮＭＤＡ受容体のグリシン結合部位に結合することにより）ＮＭＤＡ受容体に拮抗するであろう、そして／又はその物質はグリアのＧＡＢＡ取り込みを減少することによりＧＡＢＡ阻害を増強するであろう。

【０１１３】

更に、前記の１種又は複数の他の化合物あるいは治療剤は、たとえその化合物が癲癇発生を阻止することが知られていなくても、発作活動を抑制することが知られたいずれかの薬剤であることができる。このような薬剤は限定はされないが、当業者に知られた、又は将来発見されるいずれかの有効なＡＥＤを包含するであろう、適当な薬剤は例えば、限定はされないが、カルバムアゼピン、クロバザム、クロンアゼパム、エトスクシイミド、フェルバメート、ガパペンチン、ラモチギン、レベチルアセタム、オキシカルボアゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、タラムパネル、チアガビン、トピラメート、バルプロエート、ビガバトリン、ゾニサミド、ベンゾヂアゼピン、バルビツレート又は鎮静催眠剤を包含する。

【０１１４】

本発明の幾つかの態様において、処置は、前記に定義の通りの癲癇又は癲癇関連発作様神経学的現象又は類似の発作関連障害を有した患者を対象にし、そして本発明の化合物の癲癇発生を逆転させる能力を利用することにより、維持投薬の用量あるいは、前記に定義の通りの患者の癲癇又は癲癇関連発作様神経学的現象又は類似発作関連障害の臨床的表示を制御するために使用される処置の強度における漸減を許すであろう。

【０１１５】

従って、本発明の化合物による処置が基礎となる障害の改善をもたらすに従って、それらが単独治療として使用されている場合は、患者は、それに限定はしないが、本発明の化合物自体を包含するそれらの維持投薬から撤退することができるであろう。従って、従来のＡＥＤの維持治療を受けている癲癇患者は、本発明の１種又は複数の化合物による処置が基礎となる癲癇障害を逆転させた後に、ＡＥＤから撤退することができるであろう。更に、限定はしないが、例えば双極性障害を包含する、前記に定義されたような癲癇関連発作様神経学的現象又は類似発作関連障害をもつ患者は、１種又は複数の前記の化合物による処置が進行するに従ってかれらの維持投薬、例えば炭酸リチウムを漸減させることができるであろう。同様に１種又は複数の該化合物が単独治療として使用されていた場合は、この化合物の用量を経時的にゼロまで漸減することができるであろう。

【０１１６】

当業者は、ＥＥＧ、ブレークスルー発作（ｂｒｅａｋｔｈｒｏｕｇｈ　ｓｅｉｚｕｒｅ）又は基礎の障害の他の適当なバイオマーカーを包含する臨床徴候及び症状に基づいて、いかに早急に漸減を実施するかを決定することができるであろう。

【０１１７】

医薬としてのカルバメート化合物

本発明は医薬として式１及び／又は式２のエナンチオマー混合物及び単離エナンチオマ

ーを提供する。カルバメート化合物は癲癇発生を処置する、例えば被験体の癲癇の発症を予防し、阻止し、逆転し又は停止させるための医薬として調合される。

【０１１８】

概括的に、本発明のカルバメート化合物は経口、舌下、局所、全身（例えば、経皮的、鼻腔内又は座薬により）、あるいは非経口（例えば、筋肉内、皮下又は静脈内注射）を包含する治療薬を投与するための当該技術分野で知られたいずれかの方法により、製薬学的組成物として投与することができる。神経系に対する化合物の直接の投与は例えば、大脳内、室内、脳室内、鞘内、槽内、脊髄内への投与、あるいはポンプ装置を使用して又は使用せずに頭蓋内又は脊椎内針又はカテーテルを介した送達による脊髄周囲投与経路を包含することができる。

【０１１９】

組成物は錠剤、ピル、カプセル、半固体、散剤、持続放出調合物、液剤、懸濁物、エマルション、シロップ、エリキシル、エアゾール又はいずれかの他の適当な組成物の形態を採ることができ、そして少なくとも１種の製薬学的に許容できる賦形剤と組み合わせた、少なくとも１種の本発明の化合物を含んでなることができる。適した賦形剤は当業者には周知であり、それら及び組成物の調合法は、その全体をすべての目的のために引用により本明細書に編入された、Ａｌｆｏｎｓｏ ＡＲ：Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ，１９８５，のような標準参考文献中に認めることができる。特に注射液に適した液体担体は、水、生理食塩水、デキストロース水溶液及びグリコールを包含する。

【０１２０】

カルバメート化合物は水性懸濁液として提供することができる。本発明の水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適する賦形剤と混合したカルバメート化合物を含有することができる。このような賦形剤は、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、ナトリウムアルギネート、ポリビニルピロリドン、ガムトラガカント及びガムアカシアのような懸濁剤、並びに天然に存在するホスファチド（例えばレシチン）、脂肪酸とのアルキレンオキシドの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンステアレート）、長鎖の脂肪族アルコールとのエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、脂肪酸及びヘキシトールから誘動される部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノ－オレエート）又は脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘動される部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノ－オレエート）のような、分散剤又は湿潤化剤を包含することができる。

【０１２１】

水性懸濁液はまた、エチル又はｎ－プロピルｐ－ヒドロキシベンゾエートのような１種又は複数の保存剤、１種又は複数の着色剤、１種又は複数の香り付け剤及び、スクロース、アスパルテーム又はサッカリンのような１種又は複数の甘味剤を含有することができる。調合物は浸透性のために調整することができる。

【０１２２】

本発明の方法における使用のための油懸濁物は落花生油、オリーブ油、ゴマ油又はココナツ油のような植物油、あるいは流動パラフィンのような鉱油、あるいはこれらの混合物中にカルバメート化合物を懸濁させることにより調合することができる。油懸濁物は蜜蝋、硬化パラフィン又はセチルアルコールのような増粘剤を含有することができる。グリセロール、ソルビトール又はスクロースのような甘味剤は、味のよい経口調製物を提供するために添加することができる。これらの調合物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により保存することができる。注射用油ベヒクルの１例として、Ｍｉｎｔｏ，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．２８１：９３－１０２，１９９７を参照されたい。本発明の製薬学的調合物はまた、水中油エマルションの形態にすることができる。油相は前記の植物油又は鉱油又はこれらの混合物であることができる。

【０１２３】
適した乳化剤はアカシアガム及びトラガカントガムのような天然に存在するガム、大豆レシチンのような天然に存在するホスファチド、ソルビタンモノ－オレエートのような脂肪酸とヘキシトール無水物から誘動されるエステル又は部分エステル並びにポリオキシエチレンソルビタンモノ－オレエートのようなエチレンオキシドとのこれらの部分エステルの縮合生成物を包含する。エマルションはまた、シロップ及びエリキシルの調合物中におけるような甘味剤及び香り付け剤含有することができる。このような調合物はまた、緩和薬、保存剤又は着色剤を含有することができる。
【０１２４】
単独で又は他の適当な成分と組み合わせて、選択するべき化合物は、吸入により投与されるためのエアゾール調合物に製造することができる（すなわち、それらは「噴霧」することができる）。エアゾール調合物はジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素等のような加圧された許容できる噴射剤中に入れることができる。
【０１２５】
例えば関節内（関節内）、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内及び皮下経路によるような非経口投与に適する本発明の調合物は、水性及び非水性、等張滅菌注射液を包含することができ、それらは抗酸化剤、バッファー、静菌剤及び、その調合物を意図される受益者の血液と等張にさせる溶質及び、懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤及び保存剤を包含することができる水性及び非水性滅菌懸濁物を含有することができる。許容できるベヒクル及び使用することができる溶媒の中には、水、リンゲル液、等張塩化ナトリウムがある。更に、滅菌不揮発性油は、溶媒又は懸濁媒質として便利に使用することができる。この目的のためには合成モノ－もしくはジグリセリドを包含するいずれかの緩和な不揮発性油を使用することができる。更に、オレイン酸のような脂肪酸も同様に注射液の調製に使用することができる。これらの液剤は滅菌され、一般に望ましくない物質を含まない。
【０１２６】
化合物が十分に可溶性である場合は、それらはプロピレングリコール又はポリエチレングリコールのような適当な有機溶媒の使用を伴なって又は伴なわずに通常の生理食塩水中に直接溶解することができる。微細に粉砕された化合物の分散物はデンプン又はナトリウムカルボキシメチルセルロース水溶液あるいは落花生油のような適当な油中に構成することができる。これらの調合物は従来の、周知の滅菌法により滅菌することができる。調合物は、ｐＨ調整及びバッファー剤、毒性調整剤、例えば酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウム等、のような生理学的状態に似せるために必要な製薬学的に許容できる補助物質を含有することができる。
【０１２７】
これらの調合物中のカルバメート化合物の濃度は広範にばらつくことができ、選択される特定の投与法及び患者の需要に従って、主として、流体の容量、粘度、体重等に基づいて選択されるであろう。ＩＶ投与のためには調合物は滅菌注射水溶液又は油性懸濁物のような滅菌注射用調製物であることができる。この懸濁物はこれらの適当な分散剤又は湿潤化剤及び懸濁剤を使用して知られた当該技術に従って調合することができる。滅菌注射用調製物はまた、１，３－ブタンジオール溶液のような無毒の非経口に許容できる希釈剤又は溶媒中の滅菌注射液又は懸濁物であることができる。推奨物（ｃｏｍｍｅｎｄｓ）の調合物はアンプル及びバイルのような単位用量又は複数用量のシール容器内に提供することができる。注射液及び懸濁物は、滅菌粉末、顆粒及び前記の種類の錠剤から調製することができる。
【０１２８】
本発明の実施における使用に適するカルバメート化合物は経口投与することができ、好ましくは経口投与される。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物のタイプ、単位用量のサイズ、賦形剤の種類、及び当業者に周知の他の因子に応じて広範にばらつく可能性がある。概括的に、最終組成物は例えば０．０００００１重量パーセント（％ｗ）～１０％ｗのカルバメート化合物、好ましくは０．００００１％ｗ～１％ｗを含んでなることがで

き、残りは１種又は複数の賦形剤である。

【０１２９】

経口投与用製薬学的調合物は、経口投与に適する投与物中に当該技術分野で周知の製薬学的に許容できる担体を使用して調合することができる。このような担体は、製薬学的調合物を、患者による摂取に適した錠剤、ピル、散剤、糖衣錠、カプセル、液剤、ロゼンジ、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁物、等のような単位投与形態に調合させることができる。

【０１３０】

経口投与に適した調合物は（ａ）水、生理食塩水又はＰＥＧ　４００のような希釈剤中に懸濁された有効量のパッケージされた核酸のような液体溶液、（ｂ）それぞれが液体、固体、顆粒又はゼラチンのような、前以て決定された量の有効成分を含有するカプセル、袋又は錠剤、（ｃ）適当な液体中の懸濁物並びに（ｄ）適当なエマルション、よりなることができる。

【０１３１】

経口使用のための製薬学的調製物は、場合により生成される混合物を粉砕し、そして所望される場合は適当な更なる化合物を添加後に顆粒の混合物を処理して、錠剤又は糖衣錠のコアを得て、固形賦形剤との本発明の化合物の組み合わせにより得ることができる。適当な固形の賦形剤は炭水化物又はタンパク質充填剤であり、限定はされないが、ラクトース、スクロース、マニトール又はソルビトールを包含する糖；コーン、小麦、米、ジャガイモ、又は他の植物からのデンプン；メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロース又はナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなセルロース；及びアラビアゴム及びトラガカントを包含するガム並びにゼラチン及びコラーゲンのようなタンパク質、を包含する。所望される場合は、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はその塩（アルギン酸ナトリウムのような）のような崩壊剤又は溶解剤を添加することができる。錠剤形態は１種又は複数のラクトース、スクロース、マニトール、ソルビトール、リン酸カルシウム、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、微細結晶セルロース、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及び他の賦形剤、着色剤、充填剤、結合剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤化剤、保存剤、香り付け剤、染料、崩壊剤及び製薬学的に相容性の担体を包含することができる。ロゼンジ形態はフレーバー（例えば、スクロース）中の有効成分並びに、有効成分に加えて当該技術分野で知られた担体を含有する、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアエマルション、ゲル等のような不活性基剤中の有効成分を含んでなる芳香製剤を含んでなることができる。

【０１３２】

本発明の化合物はまた、薬剤の直腸内投与のための座薬の形態で投与することができる。これらの調合物は薬剤を、常温で固体であるが、直腸温度で液体であり、従って直腸内で融解して薬剤を放出する、適当な刺激性のない賦形剤と混合することにより調製することができる。このような材料はココアバター及びポリエチレングリコールである。

【０１３３】

座薬、吸入、散剤及びエアゾール調合物（例えば、ステロイド吸入剤については、Ｒｏｈａｔａｇｉ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３５：１１８７－１１９３，１９９５；Ｔｊｗａ，Ａｎｎ．Ａｌｌｅｒｇｙ　Ａｓｔｈｍａ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．７５：１０７－１１１，１９９５を参照されたい）を包含する本発明の化合物はまた、鼻腔内、点眼、膣内及び直腸内経路により投与することができる。

【０１３４】

本発明の化合物は経皮的に、局所経路により送達することができ、アプリケータースティック、液剤、懸濁物、エマルション、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗り薬、散剤及びエアゾールとして調合することができる。

【０１３５】

カプセル封入材もまた、本発明の化合物とともに使用することができ、用語「組成物」

は、他の担体を伴なって又は伴なわずに、調合物としてカプセル封入材と組み合わせた有効成分を包含することができる。例えば、本発明の化合物はまた、体内での遅延放出のための微細球として送達することができる。１つの態様において、微細球を、皮下で緩徐に放出する（Ｒａｏ，Ｊ．Ｂｉｏｍａｔｅｒ　Ｓｃｉ．Ｐｏｌｙｍ．Ｅｄ．７：６２３－６４５，１９９５を参照されたい）薬剤（例えば、ミフェプリストン）－含有微細球の皮内注射により；生分解性及び注射可能なゲル調合物として（例えば、Ｇａｏ，Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．１２：８５７－８６３，１９９５を参照されたい）；又は経口投与用微細球として（例えば、Ｅｙｌｅｓ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４９：６６９－６７４，１９９７を参照されたい）投与することができる。経皮的及び皮内経路は双方とも数週間又は数カ月間一定の送達を与える。本発明の化合物の送達には糖衣錠もまた使用することができる。

【０１３６】

もう１つの態様において、本発明の化合物は、細胞膜と融合する又はエンドサイトーシスされるリポソームの使用により、すなわちエンドサイトーシスをもたらす細胞の表面膜タンパク質受容体に結合するリポソームに付着したリガンドを使用することにより、送達することができる。リポソームを使用することにより、特にリポソームの表面が標的細胞に特異的なリガンドを担持する、あるいは特異的な器官に優先的に導かれる場合に、インビボの標的細胞中にカルバメート化合物の送達を集中させることができる（例えば、Ａｌ－Ｍｕｈａｍｍｅｄ，Ｊ．Ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌ．１３：２９３－３０６，１９９６；Ｃｈｏｎｎ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．６：６９８－７０８，１９９５；Ｏｓｔｒｏ，Ａｍ．Ｊ．Ｈｏｓｐ．Ｐｈａｒｍ．４６：１５７６－１５８７，１９８９を参照されたい）。

【０１３７】

本発明の製薬学的調合物は塩として提供することができ、そして限定はされないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、等を包含する多数の酸により形成することができる。塩は、対応する遊離塩基形態である水性又は他のプロトン溶媒中に、より可溶性の傾向がある。他の場合には、好ましい調製物は凍結乾燥粉末であることができ、それは例えば、以下：１ｍＭ～５０ｍＭのヒスチジン、０．１％～２％のスクロース、２％～７％のマニトール（使用前にバッファーと合わせるとｐＨ範囲４．５～５．５）のいずれか又はすべてを含有することができる。

【０１３８】

製薬学的に許容できる塩及びエステルは、製薬学的に許容でき、そして所望の薬理学的特性をもつ塩及びエステルを意味する。このような塩は、化合物中に存在する酸性プロトンが無機又は有機塩基と反応することができる場合に形成することができる塩を包含する。適当な無機塩基は、アルカリ金属、例えばナトリウム及びカリウム、マグネシウム、カルシウム及びアルミニウムとともに形成されるものを包含する。適当な有機塩は、アミン塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミン、等のような有機塩基とともに形成されるものを包含する。製薬学的に許容できる塩はまた、親化合物中のアミン部分の、無機酸（例えば塩酸及び臭化水素酸）及び有機酸（例えば酢酸、クエン酸、マレイン酸、並びにアルカン－及びアレン－スルホン酸（メタンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸のような））との反応から形成される酸付加塩を包含することができる。製薬学的に許容できるエステルは、化合物中に存在するカルボキシ、スルホニルオキシ及びホスホンオキシ基から形成されるエステルを包含する。２個の酸性基が存在する時は、製薬学的に許容できる塩又はエステルはモノ－酸－モノ－塩又はエステルあるいはジ－塩又はエステルであることができ、そして同様に、２個を超える酸性基が存在する場合には、このような基の幾つか又はすべてが塩になり、又はエステル化されることができる。

【０１３９】

本発明中で名前を挙げた化合物は非塩化又は非エステル化形態、あるいは塩化及び／又はエステル化形態で存在することができ、そしてこのような化合物の命名は基礎の化合物

（非塩化及び非エステル化）及び製薬学的に許容できるその塩及びエステル双方を包含することが意図される。本発明は式１及び式２の製薬学的に許容できる塩及びエステル形態を包含する。式１又は式２のエナンチオマーの２種以上の結晶形態が存在する可能性があり、従って、それらも本発明に包含される。

【０１４０】

本発明の製薬学的組成物は、カルバメート化合物に加えて、場合により、癲癇発生に伴なう疾患又は状態の処置に有用な、少なくとも１種の他の治療剤を含有することができる。

【０１４１】

製薬学的組成物を調合する方法は、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ．第２版．改定及び拡大．１－３巻，編集Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ等；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ．１－２巻，Ａｖｉｓ ｅｔ ａｌ編集；及びＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ．１－２巻，Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ 等編集；Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ発行、のような多数の発刊物に記載されており、それらの明細はそれらの全体をすべての目的のために引用により本明細書に編入されている。

【０１４２】

製薬学的組成物は概括的に滅菌された、実質的に等張として、そして米国食品医薬品局の適正製造基準（ＧＭＰ）規制に完全に準拠して調合される。

【０１４３】

投与計画

本発明はカルバメート化合物を使用して哺乳動物における癲癇発生を処置する方法を提供する。癲癇発生を処置するために要するカルバメート化合物の量は治療的又は製薬学的有効量と定義される。この使用に有効な投与計画及び量、すなわち、投与量又は投与計画は疾患の段階、患者の身体状態、年齢等を包含する種々の因子に左右されるであろう。患者に対する投与計画を計算する際、投与方法も考慮に入れる。

【０１４４】

当業者は、必要以上の実験を伴なわずに、その技術及び本明細を参考にして、本発明の実施のための特定の置換カルバメート化合物の治療的に有効量を決定することができるであろう（例えば、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（Ｖｏｌｓ．１－３，１９９２）；Ｌｌｏｙｄ，１９９９，Ｔｈｅ ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇ；及びＰｉｃｋａｒ，１９９９，Ｄｏｓａｇｅ Ｃａｌｃｕｌａｔｉｏｎｓを参照されたい）。治療的有効量はまた、そこで有効物質のあらゆる毒性又は有害な副作用が、臨床的な意味で治療的に有益な効果により打ち負かされるものである。更に、各特定の被験体に対して、個体の需要及び化合物を投与する又は投与を監督する人の職業的判断に従って、特別の投与計画が評価され、経時的に調整されるべきであることに注意しなければならない。

【０１４５】

処置の目的のためには、本明細書に開示された組成物又は化合物は、１回のボーラス送達で、長期間にわたる連続的送達により、又は反復投与プロトコール（例えば、１時間、１日又は毎週１回の反復投与プロトコール）で被験体に投与することができる。本発明の製薬学的調合物は例えば、１日１回又は数回、毎週３回又は毎週１回で投与することができる。本発明の１つの態様において、本発明の製薬学的調合物は毎日１回又は２回経口投与される。

【０１４６】

本発明の化合物による処置計画は例えば、被験体が脳損傷傷害又は他の初回発作を罹患した後に、しかし被験体が癲癇をもつと診断される前、例えば被験体が第１又は第２の発作をもつ前に開始することができる。１つの態様において、癲癇発生の可能性をもつ化合

物、例えば、向精神薬で処置されている被験体、又は癲癇を発症する危険を伴なう疾患（例えば、自閉症）をもつ被験体は、本発明のカルバメート化合物による処置計画を開始することができる。

【０１４７】

特定の態様において、カルバメート化合物は脳損傷傷害又は初回発作の発生後、一定の期間（週、月、年）にわたり毎日投与することができる。担当医は、例えば患者の臨床検査により、あるいは血液又は脳脊髄液中の薬剤レベルを測定することにより、カルバメート化合物が治療的に有効レベルに達したことを、いかにして決定するかを知るであろう。

【０１４８】

これに関して、１種又は複数の生物学的に活性な物質の治療的に有効な投与量は、癲癇の発症を予防、逆転、停止又は阻止するために臨床的に有意な結果をもたらすであろう長期の処置計画内に反復投与量を包含することができる。これに関する有効量の決定は、典型的には動物モデルの研究とその後のヒトの臨床試験に基づき、そして被験体における標的とされる露出症状又は状態の発生又は重篤度を有意に減少する有効な用量及び投与プロトコールを決定することにより誘導される。これに関する適当なモデルは例えばネズミ、ラット、ブタ、ネコ、ヒト以外の霊長類及び当該技術分野で知られた他の許容される動物モデル被験体を包含する。あるいはまた、有効量はインビトロモデル（例えば、免疫学的及び組織病理学的アッセイ）を使用して決定することができる。このようなモデルを使用して、典型的にはごく通常の計算及び調整が必要とされて、１種又は複数の生物学的に活性な物質の治療的有効量（例えば、所望の反応を誘発するための鼻腔内投与で有効な、経皮的投与で有効な、静脈内投与で有効な、又は筋肉内投与で有効な量）を投与するために適当な濃度及び用量を決定する。

【０１４９】

本発明の代表的態様において、化合物の単位投与剤形が標準の投与計画のために調製される。この方法で、組成物は医師の指示により、より少量の用量に容易に分割することができる。例えば、単位用量は分包散剤、バイアル又はアンプルに、そして好ましくはカプセル又は錠剤形態に構成することができる。

【０１５０】

組成物のこれらの単位投与剤形中に存在する有効化合物は、患者の特定の需要に従って毎日１回又は複数回の投与に対し、例えば約１０ｍｇ～約１グラム以上の量で存在することができる。約１グラムの最低１日量による処置計画を開始することによりカルバメート化合物の血液レベルを使用して、より大量又は少量の用量を適用するべきか否かを決定することができる。

【０１５１】

本発明のカルバメート化合物の有効な投与は例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ／１回～約１５０ｍｇ／ｋｇ／１回の経口又は非経口用量で投与することができる。好ましくは、投与は約０．１ｍｇ／ｋｇ／１回～約２５ｍｇ／ｋｇ／１回、より好ましくは約０．２～約１８ｍｇ／ｋｇ／１回であろう。従って、本明細書に記載の投与単位当たりに含有される有効成分の治療的有効量は例えば、７０ｋｇの平均体重をもつ被験体に対して例えば約１ｍｇ／日～約７０００ｍｇ／日であることができる。

【０１５２】

癲癇発生を処置する際に使用のためのキット

カルバメート化合物を含んでなる医薬が適当な担体中に調合された後に、それを適当な容器に入れて、癲癇発生の処置用にラベルを貼ることができる。更に、癲癇発生、癲癇又は癲癇発生に伴なうもう１つの障害又は状態の処置に有用な少なくとも１種の他の治療剤を含んでなるもう１つの医薬も同様にその容器内に入れて、適用疾患の処置用にラベルを貼ることができる。このようなラベル貼付は、例えば各医薬の投与の量、頻度及び方法に関する指示を包含することができる。

【０１５３】

以上の発明は、理解の明確化の目的で、例を挙げて、詳細に説明されてきたが、特定の

変更及び修飾は、開示により理解され、そして限定しない具体例により提示される、付記の請求項の範囲内で、不必要な実験なしで実施することができることは当業者に明白であろう。以下の実施例は本発明の特別のアスペクトを具体的に示すために提供され、限定を意味しない。

【０１５４】

［実施例］

本明細書で「試験化合物」又はＴＣと呼ばれる式１の単離Ｓ－エナンチオマー（例えば、式７）の活性を、ラットにおいてリチウム及びピロカルピンにより誘発された一過性大脳葉癲癇モデルにおける神経保護に対する、そして癲癇発生の処置における化合物の効果を決定するために以下の実験において評価した。

【実施例１】

【０１５５】

一過性大脳葉癲癇のリチウム－ピロカルピンモデル

リチウムと結合されたピロカルピン（Ｌｉ－Ｐｉｌｏ）によりラットに誘発されるモデルはヒトの一過性大脳葉癲癇の臨床的及び神経生理学的特徴の大部分を再現する（Ｔｕｒｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，１９８９，Ｓｙｎａｐｓｅ　３：１５４－１７１；Ｃａｖａｌｈｅｉｒｏ，１９９５，Ｉｔａｌ　Ｊ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｓｃｉ　１６：３３－３７）．。成熟ラットにおいて、ピロカルピンの全身投与は痙攣重積状態（ＳＥ）をもたらす。死亡率は最初の数日で３０～５０％に達する。生存動物において、ニューロン損傷は海馬体、梨状皮質及び内側嗅皮質、視床、扁桃体、新皮質及び黒質内に優勢である。この急性発作期間の次に、１４～２５日間の平均期間継続する「沈黙」発作不在相が続き、次いですべての動物が１週間に２～５回の通常の頻度で自然発生の反復痙攣発作を示す（Ｔｕｒｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，１９８９，Ｓｙｎａｐｓｅ　３：１５４－１７１；Ｃａｖａｌｈｅｉｒｏ，１９９５，Ｉｔａｌ　Ｊ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｓｃｉ　１６：３３－３７；Ｄｕｂｅ　ｅｔ　ａｌ．，２００１，Ｅｘｐ　Ｎｅｕｒｏｌ　１６７：２２７－２４１）。

【０１５６】

リチウム－ピロカルピン及び試験化合物による処置

Ｊａｎｖｉｅｒ　飼育センター（Ｌｅ　Ｇｅｎｅｓｔ－Ｓｔ－ｌｓｔｅ，Ｆｒａｎｃｅ）により提供される、２２５～２５０ｇの雄のウィスターラットを調整標準条件下（明／暗周期、７．００ａ．ｍ．～７．００ｐ．ｍ．点灯）で飼料及び水を自由に与えて飼育した。すべての動物実験を１９８６年１１月２４日の欧州共同体協議会指令（８６／６０９／ＥＥＣ）及びフランス農業省（Ｌｉｃｅｎｓｅ　Ｎ°　６７－９７）の規則に準拠して実施した。電極の移植のためにラットを２．５ｍｇ／ｋｇのジアゼパム（ＤＺＰ，Ｖａｌｉｕｍ，Ｒｏｃｈｅ，Ｆｒａｎｃｅ）及び１ｍｇ／ｋｇのケタミンクロルヒドレート（Ｉｍａｌｇｅｎｅ　１０００，Ｒｈｏｎｅ　Ｍｅｒｒｉｅｕｘ，Ｆｒａｎｃｅ）の腹腔内注射により麻酔した。４個の単接点記録電極を片側に２個ずつ、頭蓋上の頭頂外皮上に置いた。

【０１５７】

痙攣重積状態の誘発

試験化合物による処置及び自然発生の反復発作（ＳＲＳ）の発生

すべてのラットが塩化リチウム（３ｍｅｑ／ｋｇ，腹腔内，Ｓｉｇｍａ，Ｓｔ　Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ，Ｕ．Ｓ．Ａ．）を投与され、約２０時間後に、基底皮質のＥＥＧを記録するために、動物をプレクシグラスの箱中に入れた。メチルスコポラミンブロミド（１ｍｇ／ｋｇ、皮下，Ｓｉｇｍａ）を投与して、痙攣剤の末梢効果を限定した。メチル－スコポラミンの３０分後にピロカルピン塩酸（２５ｍｇ／ｋｇ、皮下，Ｓｉｇｍａ）を注射することによりＳＥを誘発した。ＳＥの全期間中両側ＥＥＧ皮質活性を記録し、行動の変化に注目した。

【０１５８】

試験化合物の漸増用量の効果を３群のラットで研究した。第１群の動物はＳＥの開始の１時間後に１０ｍｇ／ｋｇの試験化合物（ｐｉｌｏ－ＴＣ１０）の腹腔内投与を受け、他

方第２群及び３群の動物はそれぞれ、３０及び６０ｍｇ／ｋｇの試験化合物（ｐｉｌｏ－ＴＣ３０及びｐｉｌｏ－ＴＣ６０）を受けた。

【０１５９】

もう１つの群は、ＳＥの開始後の動物の生存を改善するための我々の標準的処置である、２ｍｇ／ｋｇのジアゼパム（ＤＺＰ、筋肉内）をＳＥの開始の１時間後に注射した（ｐｉｌｏ－ＤＺＰ）。対照群はピロカルピン及び試験化合物の代りに生理食塩水を受けた（生理食塩水－生理食塩水）。次に、ＳＥ生存ｐｉｌｏ－試験化合物ラットは最初の試験化合物の注射の約１０時間後に、同量の試験化合物の第２の腹腔内注射を受け、更に６日間試験化合物による１日２回の処置で維持された。Ｐｉｌｏ－ＤＺＰラットはＳＥの日の第１の注射の約１０時間後に１ｍｇ／ｋｇのＤＺＰの第２の注射を受けた。その後、Ｐｉｌｏ－ＤＺＰラット及び生理食塩水－生理食塩水ラットは同量の生理食塩水を毎日２回受けた。

【０１６０】

ＥＥＧに対する、そしてＳＲＳの発生に対する潜伏期に対する試験化合物の効果を毎日１０時間、動物の毎日のビデオ記録及び８時間の毎週２回のエレクトログラフ活性の記録により研究した。

【０１６１】

細胞密度の定量

８匹のｐｉｌｏ－ＤＺＰ、８匹のｐｉｌｏ－ＴＣ１０、７匹のｐｉｌｏ－ＴＣ３０、７匹のｐｉｌｏ－ＴＣ６０及び６匹の生理食塩水－生理食塩水ラットにつきＳＥ後の６日間、細胞密度の定量を実施した。ＳＥの１４日後に、動物を１．８ｇ／ｋｇのペントバルビタール（Ｄｏｌｅｔｈａｌ（Ｒ），Ｖｅｔｏｑｕｉｎｏｌ，Ｌｕｒｅ，Ｆｒａｎｃｅ）で深く麻酔した。次に脳を切除し、凍結した。２０μｍの連続切片をクリオスタット中で切断し、チオニン染色の前に数日間空気乾燥した。

【０１６２】

細胞密度の定量を、ラット脳アトラスの定位座標に従って冠状断面上で１０×１０ボックスの１ｃｍ^{2}の顕微鏡グリッドにより実施した（Ｐａｘｉｎｏｓ ａｎｄ Ｗａｔｓｏｎ，１９８６）。細胞計数をブラインド法で２回実施し、各個々の動物において、２枚の連接切片からの少なくとも３種の値の平均であった。計数は１０μｍを超える細胞のみを伴ない、より小さいものはグリア細胞であると考えられた。

【０１６３】

Ｔｉｍｍ染色

自然発生の反復発作の開始の２カ月後に、試験化合物又はＤＺＰに暴露された慢性期のラット及び３匹の生理食塩水－生理食塩水ラットにおいて、苔状繊維の萌芽を検査した。動物を深く麻酔し、生理食塩水で、次に１００ｍｌの１．１５％（ｗ／ｖ）のNa_2S（０．１Ｍのリン酸バッファー中）及び１００ｍｌの４％（ｖ／ｖ）のホルムアルデヒド（０．１Ｍのリン酸バッファー中）により心臓を経て潅流した。脳を頭蓋から外し、３～５時間４％ホルムアルデヒド中に後固定し、４０μｍの切片をスライドビブラトーム上で切断し、ゼラチンコートスライド上に固定した。

【０１６４】

翌日、切片を４０～４５分間、５０％（ｗ／ｖ）のアラビアゴム（１６０ｍｌ）、クエン酸ナトリウムバッファー（３０ｍｌ）、５．７％（ｗ／ｖ）のヒドロキノン（８０ｍｌ）及び１０％（ｗ／ｖ）の硝酸銀（２．５ｍｌ）の２６℃の溶液中で暗所で現像した。次に切片を少なくとも４５分間４０℃の水道水ですすぎ、蒸留水で急速にすすぎ、乾燥させた。それらをエタノール中で脱水し、ガラスでカバーした。

【０１６５】

前記の標準に従って、背側海馬における苔状繊維萌芽を評価し（Ｃａｖａｚｏｓ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ １１：２７９５－２８０３．）、それは以下：０－ＤＧのチップ（ｔｉｐｓ）とクレスト（ｃｒｅｓｔ）間に顆粒状物なし；１－ＤＧのチップとクレスト間に寄せ集めの分布の顆粒領域上に散発的顆粒；２－ＤＧのチップ

とクレスト間に連続的分布のより多数の顆粒；３－チップとクレスト間の密集顆粒のまばらなパッチを伴なう、チップとクレスト間に連続的パターンの顕著な顆粒；４－チップとクレスト間に合流して密集した層状帯を形成する顕著な顆粒；５－内部分子層中に延伸する顆粒の合流して密集した層状帯、である。

【０１６６】

データ分析

ｐｉｌｏ－生理食塩水及びｐｉｌｏ－試験化合物投与動物におけるＳＥの特徴の比較のために非対スチューデントｔ－テストを使用した。両群で発作を起こすラット数の間の比較を、Ｃｈｉ平方テストにより実施した。ニューロン損傷に対しては、群の間の統計分析は、ＡＮＯＶＡ、次にＳｔａｔｖｉｅｗソフトウエア（Ｆｉｓｈｅｒ ＲＡ，１９４６ａ，Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｗｏｒｋｅｒｓ（１０ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ）Ｏｌｉｖｅｒ ＆ Ｂｏｙｄ，Ｅｄｉｎｂｕｒｇｈ；Ｆｉｓｈｅｒ ＲＡ，１９４６ｂ，Ｔｈｅ Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔｓ（４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ）Ｏｌｉｖｅｒ ＆ Ｂｏｙｄ，Ｅｄｉｎｂｕｒｇｈ）を使用する多数比較のためのＦｉｓｈｅｒのテストを使用して実施した。

【０１６７】

リチウム－ピロカルピン痙攣重積状態の行動的及びＥＥＧの特徴

２５０～３３０ｇ体重の全Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットを Ｌｉ－Ｐｉｌｏ誘発ＳＥに暴露した。ＳＥの行動的特徴はｐｉｌｏ－生理食塩水及びｐｉｌｏ－試験化合物群双方において同様であった。ピロカルピン注射後５分以内に、ラットは下痢、立毛及びコリン作動性刺激の他の徴候を示した。その後の１５～２０分間に、ラットは頭部上下運動、引っ掻き運動、咀嚼及び探索行動を示した。ピロカルピン投与の約１５～２０分後に反復性発作が開始した。立ち上がり及び転倒を伴なう頭部及び両側前肢のミオクローヌスのエピソードを伴なうこれらの発作（ｓｅｉｚｕｒｅ）は、前記（Ｔｕｒｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，１９８３，Ｂｅｈａｖ Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ ９：３１５－３３５）のようにピロカルピン投与の約３５～４０分後にＳＥに進行した。

【０１６８】

ＳＥ期間中のＥＥＧパターン

薬理学的処置の不在時のＳＥの第１時間中は、ＥＥＧの振幅は徐々に増加し、他方周波数は減少した。ピロカルピン注射の５分以内に、正常な背景ＥＥＧ活動が皮質中の低電圧の急速な活性と置き換わり、他方シータリズム（５～７Ｈｚ）が海馬中に現れた。１５～２０分までに、高電圧の急速な活性が海馬のシータリズムに重なり、孤立した高圧スパイクが海馬でのみが記録され、他方、皮質の活性は実質的に変化しなかった。

【０１６９】

ピロカルピン注射の３５～４０分後までに、動物は海馬及び皮質の双方に存在する高電圧の急速な活性を伴なう典型的なエレクトログラフ発作を発症し、それらは最初に、発作に先駆ける活性の突発として起り、そしてＤＺＰ又は試験化合物の投与まで継続する、一続きの連続的高電圧スパイク及びポリスパイクが続いた。ＳＥの約３～４時間目に、海馬のＥＥＧは、ｐｉｌｏ－ＤＺＰ及びｐｉｌｏ－１０群において、海馬及び皮質双方における周期的エレクトログラフ放電（ＰＥＤ、約１／秒）を特徴として示した。ＥＥＧの背景活性の振幅はｐｉｌｏ－ＴＣ６０動物において低かった。ＳＥの６～７時間までに、スパイク活性はＤＺＰ－及びＴＣ１０－処置ラットにおける皮質及び海馬中にはまだ存在し、他方、ＥＥＧの振幅はＴＣ３０ラットの海馬及びＴＣ６０処置ラットの両構造物中において減少し、そして基底レベルまで復帰した。ＴＣ１０、ＴＣ３０及びＴＣ６０群間に差異はなかった。ＳＥの９時間までに、試験化合物－処置ラットの海馬及び、時々は皮質に、孤立スパイクがまだ記録された。その時点で背景活性は両構造物において非常に低い振幅を有した。

【０１７０】

ＳＥに誘発される死亡率

ＳＥ後の最初の４８時間中、ｐｉｌｏ－ＤＺＰラット（２３％，５／２２）、ｐｉｌｏ

－ＴＣ１０ラット（２６％、６／２３）及びｐｉｌｏ－ＴＣ３０ラット（２０％、５／２５）において死亡率は同様であった。死亡率はｐｉｌｏ－ＴＣ６０ラットにおいて著しく減少し、４％（１／２３）のみに達した。その差は統計的に有意であった（ｐ＜０．０１）。

【０１７１】

沈黙相のＥＥＧ特徴及び自然発生反復性発作の発生

沈黙期中のＥＥＧパターンはｐｉｌｏ－ＤＺＰ及びｐｉｌｏ－ＴＣ１０、－ＴＣ３０又は－ＴＣ６０ラットにおいて同様であった。ＳＥ後の２４時間及び４８時間目に、基底のＥＥＧはまだ、その上に大きな波又はスパイクが重なることができる、ＰＥＤの発生の特徴を示した。試験化合物又はベヒクル注射後の１～８時間の間は、ｐｉｌｏ－ＤＺＰ又はｐｉｌｏ－ＴＣ１０群に変化はなかった。ＴＣ３０及びＴＣ６０ラットにおいて、ＰＥＤの周波数及び振幅は注射の１０分後にすぐに減少し、ＴＣ３０群では大きな振幅のスパイクにより、そしてＴＣ６０群では低い振幅のスパイクにより置き換わった。注射の４時間後までに、ＥＥＧは後者の２群においては基底レベルに復帰した。ＳＥの６日後までに、ＥＥＧはまだピロカルピン注射前よりも低い振幅を示し、大部分の群においてスパイクはｐｉｌｏ－ＤＺＰ、－ＴＣ１０及び－ＴＣ３０ラットにおいてまだ時々は、記録することができた。ｐｉｌｏ－ＴＣ６０ラットにおいて、大きい振幅のスパイクの周波数はすべての他の群より高かった。試験化合物又はベヒクル注射後に、ＥＥＧ記録はｐｉｌｏ－ＤＺＰ及びｐｉｌｏ－ＴＣ１０群においては注射により影響を受けなかった。ｐｉｌｏ－ＴＣ３０ラットにおいては、注射は海馬及び皮質双方のＥＥＧ上に遅い波の発生並びにｐｉｌｏ－ＴＣ６０ラットにおいては、スパイクの減少した周波数を誘発した。

【０１７２】

すべてのラットがＤＺＰ、ＴＣ１０及びＴＣ３０に暴露され、慢性相が同様な潜伏期を伴なってＳＲＳを発症するまで研究された。潜伏期はｐｉｌｏ－ＤＺＰラットにおいて１８．２±６．９日（ｎ＝９）、ｐｉｌｏ－ＴＣ１０ラットにおいて１５．４±５．１日（ｎ＝７）、ｐｉｌｏ－ＴＣ３０ラットにおいて１８．９±９．０日（ｎ＝１０）であった。ＴＣ６０に暴露されたラット群において、ラットの１サブグループが他の群のものと類似の潜伏期、すなわち１７．６±８．７日（ｎ＝７）を伴なって癲癇になり、他方もう１つの群のラットはＳＥ－後１０９～１９１日の範囲のずっと長い遅延を伴なって癲癇になり（１４９．８±３６．０日、ｎ＝４）、そして１匹のラットはＳＥ後９カ月の遅延で癲癇にならなかった。ｐｉｌｏ－ＤＺＰ、ｐｉｌｏ－ＴＣ１０、ｐｉｌｏ－ＴＣ３０及びｐｉｌｏ－ＴＰＭ６０ラットの第１のサブグループ間のＳＲＳに対する潜伏期の相異は統計的に有意ではなかった。生理食塩水－生理食塩水ラット（ｎ＝５）はどれもＳＲＳを発症しなかった。

【０１７３】

ピロカルピン暴露ラットにおけるＳＲＳの頻度を計算するために、発作の重篤度及び顕著な段階ＩＩＩ（顔面筋肉及び前肢の間代性発作）及び段階ＩＶ～Ｖの発作（立ち上がり及び転倒）を考慮した。ｐｉｌｏ－ＤＺＰ及びｐｉｌｏ－試験化合物ラットにおける１週間当たりの段階ＩＩＩのＳＲＳの頻度は群間でばらついていた。それは最初の３週間は、ｐｉｌｏ－ＤＺＰ及びｐｉｌｏ－ＴＣ６０（早期のＳＲＳ開始を伴なった）群で低く、一定であり、ｐｉｌｏ－ＤＺＰ群においては第４週中に消失した。段階ＩＩＩのＳＲＳの頻度はｐｉｌｏ－ＴＣ１０群でより高く、それは３週及び４週中、ｐｉｌｏ－ＤＺＰの値より有意に増加した。より重篤な段階ＩＶ～ＶのＳＲＳの頻度は大部分の群で第１週中に最高であったが、ｐｉｌｏ－ＴＣ３０及び－ＴＣ６０は遅い発作開始を伴ない、そこでＳＲＳの頻度はＴＣ３０群では全４週間にわたり一定であり、そして、ｐｉｌｏ－ＴＣ６０群においては最初の２週間に一定であり、段階ＩＶ～Ｖの発作を記録しない遅いＳＲＳ開始を伴ない、第２週後に発作の記録を示さなかった。段階ＩＶ～ＶのＳＲＳの頻度は第１週間中において、ｐｉｌｏ－ＤＺＰ群（１１．３ＳＲＳ／週）に比較して、ＴＣ１０、ＴＣ３０及びＴＣ６０（早期ＳＲＳ開始を伴なう）群において有意に減少した（２．３～６．１ＳＲＳ／週）。２～４週の間中は、段階ＩＶ～ＶのＳＲＳの頻度は２～６回の発作／週

の値に到達した第１週に比較して、すべての群で減少したが、例外は早期ＳＲＳ開始を伴なうｐｉｌｏ－ＴＣ６０群であって、その発作の頻度は、ＳＲＳの頻度が３．３～５．８の範囲であったｐｉｌｏ－ＤＺＰ群に比較して、０．６～０．９回の発作／週に有意に減少した。

【０１７４】

海馬、視床及び皮質における細胞密度

生理食塩水－生理食塩水ラットに比較してｐｉｌｏ－ＤＺＰラットにおいて、細胞数は、海馬のＣＡ１領域において大規模に減少し（錐体細胞層において７０％の細胞減少）、他方ＣＡＳ領域は比較的損傷が少なかった（ＣＡ３ａにおいて５４％の細胞減少、そしてＣＡ３ｂにおいて３１％の減少）。歯状回においてｐｉｌｏ－ＤＺＰラットは門において顕著な細胞減少を経験し（７３％）、他方顆粒細胞層は可視的損傷を示さなかった。同様な損傷が腹側海馬に認められたが、この領域では細胞計数を実施しなかった。側面視床核には顕著な損傷が記録されたが（９１％の細胞減少）、中間背側の視床核はより軽度に損傷された（５６％）。梨状皮質において、細胞減少は層ＩＩＩ～ＩＶにおいて全体的であり、もはや可視的ではなく、ｐｉｌｏ－ＤＺＰラットにおいては層ＩＩにおいて５３％に達した。背側内側嗅皮質において、層ＩＩ及びＩＩＩ～ＩＶは僅かな損傷を受けた（それぞれ９％及び１５％）。腹側内側嗅皮質の層ＩＩは全体的に保存されたが、他方層ＩＩＩ～ＩＶは４４％の細胞減少を受けた。

【０１７５】

ｐｉｌｏ－試験化合物の動物の海馬において、細胞減少はＣＡ１錐体層においてｐｉｌｏ－ＤＺＰラットに比較して軽減され、そこで細胞減少はｐｉｌｏ－ＤＺＰにおいて７５％に達し、ｐｉｌｏ－ＴＣ３０又はｐｉｌｏ－ＴＣ６０の動物においてそれぞれ３５％及び１６％であった。この差は２種の試験化合物用量において統計的に有意であった。ＣＡＳ錐体層において、試験化合物はＣＡ３ａ領域に何の保護をも与えたかったが、６０ｍｇ／ｋｇの試験化合物用量はＣＡ３ｂにおいて有意に神経保護的であった。歯状回において、門の細胞減少はｐｉｌｏ－試験化合物（６９～７２％）及びｐｉｌｏ－ＤＺＰ動物（７３％）で同様であった。２種の視床核において６０ｍｇ／ｋｇの用量はまた、側面及び中間背側核においてそれぞれ６５％及び４２％だけ神経損傷軽減において保護的であった。大脳皮質において、試験化合物による処置は最高用量、６０ｍｇ／ｋｇにおいてのみＤＺＰに比較してニューロンの保護を与えた。２種の低い用量、１０ｍｇ／ｋｇ及び３０ｍｇ／ｋｇにおいては梨状皮質の層ＩＩＩ～ＩＶに認めた総細胞減少及び組織破壊はｐｉｌｏ－ＤＺＰラットとｐｉｌｏ－試験化合物ラットにおいて同様であり、どちらの群においても計数できなかった。梨状皮質の層ＩＩ及びＩＩＩ～ＩＶにおいて、ＴＣ６０の処置はｐｉｌｏ－ＤＺＰラットに記録されたニューロン損傷をそれぞれ４１及び４４％減少した。腹側内側嗅皮質における神経保護は、層ＩＩＩ～ＩＶにおいてＴＣ６０投与により誘発され、ｐｉｌｏ－ＤＺＰラットに比較して、３１％に達した。内側嗅皮質においては、ｐｉｌｏ－ＤＺＰラットに比較してｐｉｌｏ－ＴＣ１０ラットにおいて、背側内側嗅皮質の層ＩＩＩ～ＩＶにおいて（２８％多い損傷）、そして腹側内側嗅皮質の層ＩＩＩ～ＩＶにおいて（３５％多い損傷）細胞減少の僅かな悪化をみた。試験化合物の他の用量においては、内側嗅皮質の細胞減少はｐｉｌｏ－ＤＺＰラットに記録されたものと同様であった。

【０１７６】

海馬における苔状繊維萌芽

ｐｉｌｏ－ＤＺＰ及びｐｉｌｏ－ＴＰＭ群でＳＲＳを示すすべてのラットが歯状回の内部分子層にＴｉｍｍ染色の同様な強度を示した（２～４点）。Ｔｉｍｍ染色は歯状回の上部及び下部のブレード双方の上に存在した。上部ブレードにおけるＴｉｍｍ評価の平均値はｐｉｌｏ－ＤＺＰラット（ｎ＝９）において２．８±０．８に達し、ｐｉｌｏ－ＴＣ１０ラット（ｎ＝７）において１．５±０．６、ｐｉｌｏ－ＴＣ３０ラット（ｎ＝１０）において２．６±１．０そしてｐｉｌｏ－ＴＣ６０ラット（ｎ＝１１）の全群において１．５±０．７に達した。６０ｍｇ／ｋｇ群におけるｐｉｌｏ－試験化合物がＳＲＳに対する潜伏期に従って準分割されると、早期ＳＲＳ発生を伴なうサブグループは１．８±０．６

（ｎ＝６）のＴｉｍｍスコアを示し、ＳＲＳの遅い発生又はＳＲＳを示さないラットのサブグループは１．２±０．６（Ｎ＝５）のＴｉｍｍスコアを有した。ｐｉｌｏ－ＤＺＰラットで記録された値はｐｉｌｏ－ＴＣ１０（ｐ＝０．０３２）及び遅い発作を伴なった又は発作をもたないｐｉｌｏ－ＴＣ６０サブグループ（ｐ＝０．０１６）における値と統計的に有意に異なっていた。

【０１７７】

考察及び結論

本研究の結果は、ＳＥの開始の１時間後に開始する試験化合物による７日間の処置が、ある脳領域、例えばＣＡ１及びＣＡ３ｂ領域の錐体細胞層、中間背側視床、梨状皮質のＩＩ及びＩＩＩ～ＩＶ層及び腹側内側嗅皮質の層ＩＩＩ～ＩＶにおいてニューロン損傷から保護することができるが、試験化合物の最高用量、すなわち６０ｍｇ／ｋｇにおいてのみであったことを示す。試験化合物の後者の用量はまた、少なくとも動物の１つのサブグループにおいてＳＲＳの発生を遅らせることができ、そこでは動物の他の群におけるより約９倍長い、平均遅延を伴なって癲癇になり、そして１匹はＳＥ後９カ月間癲癇にならなかった。

【０１７８】

これらの結果は、大部分の抗癲癇の市販薬の古典的な特性である、発作抑制性をもつ１つの化合物はまた、癲癇発生を遅らせる、すなわち癲癇発生抑制的であることができることを示す。本研究のデータはまた、使用される用量に拘わらず、試験化合物の処置は、それが主として発生の第１週間中に、そして６０ｍｇ／ｋｇの試験化合物の処置に伴なう４－週間の全観察期間中に、段階ＩＶ～Ｖの発作数を減少するので、癲癇の重症度を減少することを示す。更に、ＴＣ１０群において、ｐｉｌｏ－ＤＺＰ群におけるより多数である、重症度の低い段階ＩＩＩの発作の発生の増加への移行が存在する。

【実施例２】

【０１７９】

本プロジェクトの目的は、一過性大脳葉癲癇のリチウム－ピロカルピン（Ｌｉ－Ｐｉｌｏ）モデルにおける試験化合物（ＴＣ）の潜在的神経保護及び癲癇発生抑制の特性についての上記の実施例１に報告された研究の追跡であった。第１の研究において、ＴＣは、Ｌｉ－Ｐｉｌｏ痙攣重積状態（ＳＥ）により誘発されるニューロン損傷から、海馬の領域ＣＡ１及びＣＡ３、梨状及び腹側内側嗅皮質を保護することができることが示された。大部分のこれらの神経保護特性は、研究された最高用量、６０ｍｇ／ｋｇで起り、そしてその処置はラットの３６％（１１中４において）に自然発生発作の発生を遅延させることができた。本実施例においては、ニューロン損傷及び癲癇発生に対する、より高い用量のＴＣによる処置の結果を研究する。

【０１８０】

一過性大脳葉癲癇のリチウム－ピロカルピンモデル

リチウムと結合されたピロカルピン（Ｌｉ－Ｐｉｌｏ）によりラットに誘発された癲癇のモデルは、ヒトの一過性大脳葉癲癇の大部分の臨床的及び神経生理学的特徴を再現する（Ｔｕｒｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，１９８９；Ｃａｖａｌｈｅｉｒｏ，１９９５）。成熟ラットにおいて、ピロカルピンの全身投与は２４時間まで継続することができるＳＥをもたらす。死亡率は最初の数日間に３０～５０％に達する。生存動物におけるニューロン損傷は、海馬体、梨状皮質及びに内側嗅皮質、視床、扁桃体、新皮質及び黒質内に優勢である。この急性発作期間の次に、１４～２５日間の平均期間中継続する「沈黙」発作不在相が続き、その後すべての動物が１週間に２～５回の通常の頻度で自然発生の反復痙攣発作を示す（Ｔｕｒｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，１９８９；Ｃａｖａｌｈｅｉｒｏ，１９９５；Ｄｕｂｅ ｅｔ ａｌ．，２００１）。近年の抗癲癇薬は癲癇発生を予防せず、反復発作に対して一過性に有効なだけである。

【０１８１】

われわれの以前の研究において、われわれは、単独治療で投与されるＴＣの漸増用量の潜在的な神経保護性及び癲癇発生抑制効果を研究し、大部分高い死亡率を妨げるために投

与される、われわれの標準のジアゼパム（ＤＺＰ）処置に比較した。これらのデータは、ＳＥの開始の１時間後に開始する１０、３０又は６０ｍｇ／ｋｇのＴＣによる７日間の処置がニューロン損傷から幾つかの脳領域を保護することができることを示す。この効果は、ＣＡ１及びＣＡ３ｂ領域の錐体細胞層、中間背側視床、梨状皮質の層ＩＩ及びＩＩＩ～ＩＶ並びに腹側内側嗅皮質の層ＩＩＩ～ＩＶにおいて統計的に有意であるが、ＴＣの最高用量、すなわち６０ｍｇ／ｋｇにおいてのみである。更に、ＴＣの後者の用量はまた、動物の少なくとも１つのサブグループにおいてＳＲＳの発生を遅らせることができた唯一の用量であるように見え、そこでは動物の他の群におけるより約９倍長い平均遅延を伴なって癲癇になり、そして１匹はＳＥ後９カ月間癲癇にならなかった。

【０１８２】

本研究において、ＴＣの異なる用量、すなわち３０、６０、９０及び１２０ｍｇ／ｋｇ（ＴＣ３０、ＴＣ６０、ＴＣ９０及びＴＣ１２０）の効果を前研究と同様な計画を使用して試験した。処置はＳＥの開始後１時間に開始し、動物を同量の薬剤の２回目の注射で処置した。このＳＥの早期の処置の次に６日間のＴＣ処置を続けた。この報告はＳＥの１４日後の海馬、傍海馬、皮質、視床及び扁桃において評価されるニューロン損傷及び自然発生癲癇発作に対する潜伏期及びその頻度に対する４種の異なる用量のＴＣの効果を対象とする。

【０１８３】

方法

動物

Ｊａｎｖｉｅｒ 飼育センター（Ｌｅ Ｇｅｎｅｓｔ－Ｓｔ－ｌｓｔｅ，フランウ）により提供される、成熟雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットを２０－２２℃の、調整された、混雑しない標準条件下（明／暗周期、７．００ａ．ｍ．～７．００ｐ．ｍ．点灯）で飼料及び水を自由に与えて飼育した。すべての動物実験を１９８６年１１月２４日の欧州共同体協議会指令（８６／６０９／ＥＥＣ）及びフランス農業省（Ｌｉｃｅｎｓｅ Ｎ° ６７－９７）の規則に準拠して実施した。

【０１８４】

痙攣重積状態の誘発、ＴＣ処置及びＳＲＳの発生

すべてのラットが塩化リチウム（３ｍｅｑ／ｋｇ，腹腔内，Ｓｉｇｍａ，Ｓｔ Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ，Ｕ．Ｓ．Ａ．）を投与され、約２０時間後に、すべての動物がまた、痙攣剤の末梢効果を限定するために投与されるメチルスコポラミンブロミド（１ｍｇ／ｋｇ、皮下，Ｓｉｇｍａ）を投与された。メチルスコポラミンの３０分後にピロカルピン塩酸（２５ｍｇ／ｋｇ、皮下，Ｓｉｇｍａ）を注射することによりＳＥを誘発した。ＴＣの漸増用量の効果を５群のラットで研究した。動物はＳＥの開始の１時間後に２．５ｍｇ／ｋｇのＤＺＰ、筋肉内、又は、３０、６０、９０又は１２０ｍｇ／ｋｇのＴＣ（ＴＣ３０、ＴＣ６０，ＴＣ９０、ＴＣ１２０）腹腔内投与を受けた。対照群はピロカルピン及びＴＣの代りにベヒクルを投与された。ＳＥ生存ラットは次に、第１のＴＣ注射の約１０時間後に、ＤＺＰ群に対しては第２の１．２５ｍｇ／ｋｇのＤＺＰの腹腔内注射を、又は朝と同量のＴＣを注射され、更に６日間で１日２１回のＴＣ処置（皮下）で維持され、他方ＤＺＰラットはベヒクル注射を受けた。

【０１８５】

癲癇発生に対するＤＺＰ及び４用量のＴＣの効果を毎日、１０時間、動物の１日のビデオ記録により研究した。ビデオ記録は第１の発作が認められた４週間実施され、並びに全期間にわたり発作の総数を記録した。次に動物をビデオ記録システムから外し、更に４週間、われわれの動物施設に飼育し、次に全８週間の癲癇期間後に殺戮した。発作を示さなかったラットはビデオ記録の５カ月後に殺戮した。

【０１８６】

細胞密度の定量

細胞密度の定量はＳＥ後に２回実施した：第１群はＳＥの１４日後に研究し、７匹のＤＺＰ、８匹のＴＣ３０、１１匹のＴＣ６０、１０匹のＴＣ９０、８匹のＴＣ１２０及びＳ

Ｅに暴露されなかった８匹の対照ラットからなった。ＳＲＳに対する潜伏期の研究のために使用された第２群は、第１のＳＲＳの８週後又は、ＳＲＳがその遅延に認めることができない場合は５カ月後に殺戮され、１４匹のＤＺＰ、８匹のＴＣ３０、１０匹のＴＣ６０、１１匹のＴＣ６０、９匹のＴＣ１２０ラットにより構成された。現在、ニューロン計数は癲癇発生につき研究された動物の第２群においてはまだ進行中であり、長期の計数及び研究のその部分に関するデータは本報告には包含されないであろう。

【０１８７】

ニューロン計数のためには、動物を１．８ｇ／ｋｇのペントバルビタール（Ｄｏｌｅｔｈａｌ（Ｒ），Ｖｅｔｏｑｕｉｎｏｌ，Ｌｕｒｅ，Ｆｒａｎｃｅ）で深く麻酔した。次に脳を切除し、凍結した。２０μｍの連続切片をクリオスタット中で切断し、チオニン染色の前に数日間空気乾燥した。細胞密度の定量を、ラット脳アトラスの定位座標に従う冠状断面上で１０×１０ボックスの１ｃｍ^{2}の顕微鏡グリッドにより実施した（Ｐａｘｉｎｏｓ ａｎｄ Ｗａｔｓｏｎ，１９８６）。計数用グリッドを問題の脳構造物の十分に規定された領域に配置し、各単一の脳構造物に規定される２００－又は４００－倍の顕微鏡拡大により計数を実施した。細胞計数を、動物の処置を知らされていない一人の観察者により、各領域に対し、３枚の隣接切片の両側で２回実施した。各脳構造物中の１２種の計数領域で得られた細胞数を平均した。この方法を使用して、細胞数の過剰算定をもたらす二重計数からもたらされる可能性がある潜在的な誤差を最小にした。グリッドの内部及び右端に接するニューロンは計数しなかった。計数は１０μｍを超える細胞体をもつニューロンのみを伴なった。小細胞体をもつ細胞はグリア細胞と考えられ、計数されなかった。

【０１８８】

データ分析

ニューロン損傷及び癲癇発生に対する、群間の統計的分析は一元配置分散分析、次にＳｔａｔｉｓｔｉｃａソフトウエアを使用するｐｏｓｔ－ｈｏｃ Ｄｕｎｎｅｔｔ又はＦｉｓｈｅｒテストにより実施された。

【０１８９】

結果

リチウム－ピロカルピン痙攣重積状態の行動の特徴

２５０－３３０ｇ体重の総数１４３匹のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットをリチウム－ピロカルピン（Ｌｉ－ｐｉｌｏ）誘発ＳＥに暴露した。この数字中、１０匹はＳＥを発症せず、他方１３３匹のラットは完全な特徴的Ｌｉ－ｐｉｌｏＳＥを発症した。ＳＥの行動的特徴はｌｉ－ｐｉｌｏ－ＤＺＰ及びｌｉ－ｐｉｌｏ－ＴＣ群の両方で同様であった。ピロカルピン注射の５分以内に、ラットは下痢、立毛及びコリン作動性刺激の他の徴候を発症した。その後の１５～２０分間に、ラットは頭部上下運動、引っ掻き運動、咀嚼及び探索行動を示した。ピロカルピン投与の約１５～２０分後に反復性発作が開始した。立ち上がり及び転倒を伴なう頭部及び両側前肢のミオクローヌスのエピソードを伴なうこれらの発作（ｓｅｉｚｕｒｅ）は、前記（Ｔｕｒｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，１９８９；Ｄｕｂｅ ｅｔ ａｌ．，２００１；Ａｎｄｒｅ ｅｔ ａｌ．，２００３）のようにピロカルピン投与の約３５～４０分後にＳＥに進行した。ＳＥに暴露させず、リチウム及び生理食塩水を受けた対照群は２０匹のラットから構成された。

【０１９０】

ＳＥの１４日後に細胞計数に使用される５７匹の動物の群において、総数１３匹のラットはＳＥ後の最初の４８時間中に死亡した。死亡率の程度は処置とともに変動し：ＤＺＰラットの３６％（４／１１）、ＴＣ３０ラット３３％（４／１２）、ＴＣ６０ラット８％（１／１２）、ＴＣ９０ラット０％（０／１０）及びＴＣ１２０ラット３３％（４／１２）が死亡した。ＤＺＰ群において、４匹のラットがＳＥ後の最初の２４時間以内に死亡した。ＴＣ３０ラットの群において、１匹のラットはＳＥの当日に死亡し、１匹はＳＥ後の２４時間までに死亡し、そして２匹は４８時間までに死亡した。ＴＣ６０ラット群においては、１匹がＳＥ後の４８時間目に死亡した。ＴＣ１２０ラットの群では、２匹がＳＥ後の２４時間までに、そして２匹が４８時間までに死亡した。

【０１９１】
ＳＲＳに対する潜伏期の研究及び最近の細胞計数に使用された５５匹の動物群において、ＳＲＳ後の最初の４８時間以内の死亡率の度合いは以下であった：ＤＺＰラットの７％（１／１４）、ＴＣ３０ラットの２７％（３／１１）、ＴＣ６０ラットの０％（０／１０）、ＴＣ９０ラットの０％（０／１１）そしてＴＣ１２０ラットの０％（０／９）が死亡した。ＤＺＰラットの群においては、ＳＥ後の２４時間以内に１匹のラットが死亡した。ＴＣ３０の群においては、２匹のラットがＳＥ後の２４時間までに、そして４８時間までに１匹が死亡した。
【０１９２】
早期相（ＳＥの１４日後）における海馬及び皮質の細胞密度
対照ラットに比較してＤＺＰラットにおいては、ニューロン数は海馬のＣＡ１領域で膨大に減少し（錐体細胞層において８５％低下）、他方ＣＡ３領域は損傷が少なかった（４０％の低下）（表１及び図１）。歯状回においては、ＤＺＰラットは門において顕著なニューロン減少を経験した（６５％）が、顆粒細胞層は明白な損傷を示さなかった。損傷の同様な分布が腹側海馬に認められたが、この領域で細胞計数は実施されなかった。
【０１９３】
視床においては、ニューロン減少は中間背側の中心及び側面、背側の側面の中間背側及び中心の中間核に軽度であり（それぞれ、１８、２４、４０及び３４％の低下）、中間背側の核（４９％）でより顕著であり、そして背側の側面核の腹側の側面部（９０％）で主要であった（表１及び図２）。扁桃において、ニューロン減少は中間の腹側後方核（３８％）で軽度であり、そして基底側面及び中間背側前方核においてより顕著であった（それぞれ７３及び５３％低下）。中心核におけるニューロン損傷はなかった（表１及び図３）。
【０１９４】
梨状皮質においては、ニューロン減少のほとんど全部が層ＩＩＩ（９４％）にあり、それはもはや実際目に見えず、対照の生理食塩水処置ラットに比較してＤＺＰラットにおいて、背側及び腹側の層ＩＩでそれぞれ６６及び８９％に達した。背側の内側嗅皮質においては、層ＩＩ及びＩＩＩ～ＩＶは僅かな損傷を受け（それぞれ１８及び２４％）、腹側の層ＩＩ及びＩＩＩ／ＩＶにおいては、損傷はそれぞれ２２及び７４％に達した（以下の表１及び図４）。
【０１９５】

【表１】

表1： li－poloSEに暴露されたラットの海馬、視床、扁桃及び大脳皮質におけるニューロン細胞体数に対するTCの漸増用量の効果

	対照 (n=10)	pilo-DZP (n=7)	pilo-TC30 (n=8)	pilo-TC60 (n=11)	pilo-TC90 (n=10)	Pilo-TC120 (n=8)
海馬						
CA1 領域	74.8 ± 1.5	10.9 ± 1.9**	39.3 ± 4.4**° °	31.9 ± 4.4**° °	47.7 ± 6.6*°	65.5 ± 2.9° °
CA3 領域	52.1 ± 2.7	31.3 ± 2.9**	35.7 ± 1.8**	31.6 ± 1.4**	35.1 ± 2.9**	39.8 ± 1.5**
門	96.4 ± 3.5	33.5 ± 3.0**	33.0 ± 3.2**	32.8 ± 3.3**	37.5 ± 3.1**	44.8 ± 2.9**
視床						
中間背側の中間	31.9 ± 0.9	16.4 ± 1.9**	11.5 ± 2.5**	19.1 ± 2.6**	23.1 ± 2.8° °	28.6 ± 0.8° °
中間背側の中心	31.9 ± 1.2	26.3 ± 1.8**	26.9 ± 0.6*	24.1 ± 1**	27.4 ± 1.5	29.9 ± 1.7°
中間背側の側面	25.9 ± 0.6	19.6 ± 0.8**	20.5 ± 0.7**	18.9 ± 0.6**	22 ± 1.2*°	24.4 ± 1.1° °
背側の側面中間，背側	102.2 ± 2.5	61 ± 6.3**	64.2 ± 9.3**° °	77.5 ± 3.9**° °	79.4 ± 3.1**° °	89.8 ± 3.7*°
背側の側面，腹側の側面	97.8 ± 1.7	9.7 ± 2.5**	8.8 ± 2.8**	56.7 ± 8.7**	71.8 ± 5.3° ° *	79.0 ± 4.7° °
中心の中間	113.1 ± 5.9	74.2 ± 7.4*	75.6 ± 7.7*	83.7 ± 9.6*	88.2 ± 8.5	108.2 ± 6.6°
扁桃						
基底側面	46.7 ± 1.2	12.8 ± 5.3**	27.3 ± 4.9**°	27.8 ± 4.3**° °	40.7 ± 1.6° °	42.7 ± 1.3° °
中間の背側前方	84.3 ± 3.8	40.0 ± 2.5**	46.8 ± 5.0**	58.4 ± 2.8**°	72.2 ± 5.7° °	80.2 ± 2.6° °
中間の腹側後方	35.1 ± 1.7	21.8 ± 2.4**	22.3 ± 1.8**	26.2 ± 2.9**	30.7 ± 3.7° °	34.7 ± 1.7° °
大脳皮質						
梨状，層 II，背側	36.6 ± 0.8	12.6 ± 4.2**	15.7 ± 2.9**	27.5 ± 2.8**° °	32.4 ± 1.1° °	35.2 ± 1.1° °
梨状，層 II，腹側	33.0 ± 0.8	3.6 ± 0.7**	7.2 ± 3.8**	13.7 ± 4.2**	18.4 ± 4.0° °	30.5 ± 1.3° °
梨状，層 III	19.2 ± 0.7	1.2 ± 1.2**	1.8 ± 1.8**	6.4 ± 2.3**	9 ± 3.0° °	15 ± 2.2° °
内側嗅，層 II，背側	29 ± 0.6	23.5 ± 0.7**	23.4 ± 0.6**	23.9 ± 0.5**	26.3 ± 0.9**	27.3 ± 0.5° °
内側嗅，層 II，腹側	26.8 ± 0.7	21.7 ± 1.3**	22.7 ± 0.9	23.3 ± 0.8**	25.4 ± 1.1°	25.1 ± 0.6
内側嗅，層 III/IV，背側	29.2 ± 0.9	22.3 ± 0.5**	22.3 ± 0.5**	23.2 ± 0.8**	26.7 ± 0.8*	26.4 ± 0.7° °
内側嗅，層 III/IV，腹側	28.7 ± 1.7	7.7 ± 2.3**	13.2 ± 1.9**	16.5 ± 2.2**	23.7 ± 1.5° °	24.5 ± 1.4° °

* p < 0.05, ** p< 0.01, pilo-TC 及び対照の li-生理食塩水ラット間の統計的有意差

° p < 0.05, ° ° p< 0.01, pilo-TC 及び pilo-DZP ラット間の統計的有意差

【０１９６】

ＴＣ処置動物の海馬において、細胞減少はＣＡ１錐体細胞層においてＤＺＰラットに比

較して有意に減少した。この減少はＴＣ３０、６０又は９０のラットで顕著であり（３６～４７％の細胞減少）、ＴＣ１２０群で明らかであった（１２％細胞減少）。すべてのＴＣ用量で統計的に有意差があった（表１及び図１）。ＣＡ３錐体層において、１２０ｍｇ／ｋｇ用量においてのみＲＷＪにより誘発された僅かな神経保護の傾向があったが、ＤＺＰ群との相異は有意ではなかった。歯状回においては、門における細胞減少はＤＺＰ及びＴＣ３０、６０及び９０群において同様であり（６１～６６％の低下）、ＴＣ１２０群においてはＤＺＰ動物（６６％の低下）に比較して減少された損傷の僅かな傾向があった（５３％ニューロン減少）。これらの差はいずれも統計的に有意ではなかった。

【０１９７】

海馬においては、ニューロン減少はＤＺＰ及びＴＣ３０及びＴＣ６０ラットで同様であった。ＴＣは背側の側面の中間背側核において６０ｍｇ／ｋｇ用量で、そして２種の大量用量、９０及び１２０ｍｇ／ｋｇにおいては、すべての視床核で有意に保護的であったが、その差はＴＣ９０ラットにおける中間背側の中心及び中心の中間核においては有意に達しなかった。ＴＣ１２０ラットにおいては、ニューロン低下はＤＺＰラットに比較してかなり減少した。それは４～１９％の範囲にあり、ニューロン数は背側の側面の中間背側核を除いて対照動物と有意に異ならなかった（表１及び図２）。扁桃においては、ＴＣは基底側面核において３０ｍｇ／ｋｇ用量でそして中間背側前方核においてもまた、６０ｍｇ／ｋｇ用量において有意に保護的であった。最高用量において、ＴＣは著しく神経保護的であり、ニューロン数は対照のレベルと有意には異ならず、すべての扁桃核において対照のレベルの８６～９９％に達した（表１及び図３）。

【０１９８】

大脳皮質においては、ＴＣによる処置は３０ｍｇ／ｋｇの用量において、ＤＺＰ処置に比較していずれの皮質領域をも有意に保護しなかった。６０ｍｇ／ｋｇにおいて、ＴＣは背側の梨状皮質の層ＩＩ中にのみニューロン減少を有意に低下させた（ＤＺＰ群の６６％に比較して２５％の低下）。９０及び１２０ｍｇ／ｋｇにおいては、ＴＣは、ＤＺＰ処置に比較して梨状皮質のすべての３領域で有意に保護し、そしてＴＣの最高用量、１２０ｍｇ／ｋｇで、梨状皮質の、背側の層ＩＩ及び層ＩＩＩにおいてもニューロン密度は対照レベルの７８～９６％に達し、そこでＤＺＰ群ではニューロン数はほとんど全体に消耗された。背側及び腹側内側嗅皮質のすべての層において、ＴＣの２種の最低用量、３０及び６０ｍｇ／ｋｇは何の神経保護を与えなかった。ＴＣの９０ｍｇ／ｋｇ用量は腹側内側嗅皮質の層ＩＩ及びＩＩＩ／ＩＶを有意に保護した（ＤＺＰ群における１９及び７３％に比較して、背側部分の層ＩＩ及びＩＩＩ／ＩＶ及び腹側部分の層ＩＩに４及び１７％の損傷が残った）。ＴＣの最大用量、１２０ｍｇ／ｋｇにおいて、内側嗅皮質のすべての部分、背側及び腹側両方が保護され、これらの領域のニューロン数は対照のレベルと有意差はなかった（ＤＺＰ群の２７～８１％に比較して、ニューロンの８５～９４％が生存した）。

【０１９９】

反復発作に対する潜伏期及びその頻度

自然発生発作に対する潜伏期はＤＺＰ群（１４ラット）において１５．５±２．３日の平均値に達し、ＴＣ３０群（８ラット）と同様であった（１１．６±２．５日）。ＴＣのより大量濃度において、動物は短い潜伏期及び長い潜伏期をもつサブグループに分類することができるであろう。短い潜伏期はＳＥ後４０日より短い期間と考えられた。何匹かのラットは、ＤＺＰ及びＴＣ群で記録されたものと同様な最初の自然発生発作に対する潜伏期を示したが、この短い潜伏期の値を示すラット数は、ＴＣ濃度の増加とともに徐々に減少した。従って３０ｍｇ／ｋｇにおいて、ラットの７０％（７／１０）が発作に対し短い潜伏期を有し、他方９０及び１２０ｍｇ／ｋｇにおいては、この率はそれぞれ３６％（４／１１）及び１１％（１／９）に達した（以下の表２及び図５）。

【０２００】

【表２】

表2：自然発生発作に対する潜伏期に対するTCの漸増用量の効果

処置	動物数	最初の自然発生発作に対する潜伏期(日)		
DZP	14	15.5 ± 2.34		
Pilo-TC30	8	11.6 ± 2.5		
Pilo-TC60	10	2 群		
		短い潜伏期 (n=7)	長い潜伏期 (n=3)	
		17.4 ± 5.4	76.7 ± 15.6**°°	
Pilo-TC90	11	3 群		
		短い潜伏期 (n=4)	長い潜伏期 (n=2)	非癲癇性 (n=5)
		14.8 ± 5.7	52.0 ± 1.0*°	150**°°
Pilo-TC120	9	3 群		
		短い潜伏期 (n=1)	長い潜伏期 (n=4)	非癲癇性 (n=4)
		13.0	84.5 ± 16.7**°°	150**°°

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, pilo-DZP 群に比較して統計的に有意差

°° $p < 0.01$, ° $p < 0.05$, 短い潜伏期群に比較して統計的に有意差

【０２０１】

ＴＣ６０、９０及び１２０群において、長い潜伏期をもつラットの平均値は同様であり、５２～８５日の範囲にあった。最後にＴＣの２種の大量用量においては、ＳＥ後１５０日の期間にわたり、どんな発作をも発症しなかったラットの百分率を確認することができた。非癲癇ラットの百分率は双方のＴＣ用量で４５％に達した。

【０２０２】

自然発生発作の頻度は記録の４週間にわたり同様であった。それはＤＺＰ及びＴＣ３０群でより高い傾向を示したが、ＴＣ６０、９０及び１２０群でより低かった（図６）。これらの相異は、各個々の毎週の頻度レベルにおいては統計的に有意差に達しなかったが、４週間にわたる発作の総数又は平均数に対しては有意差に達した。

【０２０３】

発作数はまた最初の自然発生発作に対する潜伏期間に従ってプロットされた。短い潜伏期をもつ動物は長い潜伏期をもつラットよりも、記録の４週間にわたり２～３倍多い発作を示す傾向を示した。恐らくＴＣ１２０動物の短い潜伏期のサブグループには唯一匹の動物が存在したために、ＡＮＯＶＡが何の有意差をも示さなかったので、統計的分析は実施することができなかった（図７）。しかし、すべての潜伏期の値を発作数に対してプロットすると、－０．４の相関係数をもつ直線をもたらす有意な逆相関が存在した（図８）。

【０２０４】

この分析を最終化するために、２件の更なる測定を実施するであろう。第１は、最初の自然発生発作後２カ月間ビデオで記録されて追跡され、又は脳損傷の程度及び位置と、自然発生発作の発生及び／又はそれに対する潜伏期間の間の潜在的な相関を研究するために５カ月目に殺戮された動物に対する細胞計数である。第２のものは、５カ月目にわれわれが「非癲癇」であると宣言する動物が発作を起こさないままでいるかどうかを研究するために、ラットの群の発作発生の１年間の追跡を実施することであろう。

【０２０５】

本研究の結果は、Ｌｉ－ｐｉｌｏ誘発ＳＥの開始１時間後に開始するＴＣによる処置が海馬のＣＡ１錐体細胞層並びに腹側及び背側の梨状及び内側嗅皮質のすべての層中で神経保護性を有することを示す。ＴＣはまた、視床及び扁桃核を保護する。しかしＴＣは、ＣＡ１における、１例の視床及び１例の扁桃核を除き、３０ｍｇ／ｋｇの用量では保護的でない。６０ｍｇ／ｋｇの用量では、背側の梨状皮質の層ＩＩ及び第２の扁桃核もまた保護される。９０及び１２０ｍｇ／ｋｇにおいては、薬剤は、海馬のＣＡ３及び歯状回の門を除き、研究された大部分の脳領域を保護する。後者の２つの構造物プラス背側の側面の腹側背側の視床核が、ニューロン数が１２０ｍｇ／ｋｇのＴＣ用量において対照と有意差をもった唯一の領域である。これらのデータから、ＴＣの極めて強力な神経保護性が明らかに見える。分子はＬｉ－ｐｉｌｏにより誘発される辺縁系の癲癇の回路に属する大部分の領域、すなわち海馬、視床、扁桃及び傍海馬皮質におけるニューロン死滅を予防するように思われる。これらはすべて、われわれがＬｉ－ｐｉｌｏ処置ラットで癲癇発生の経過中ＭＲＩ信号を検出した領域である（Ｒｏｃｈ ｅｔ ａｌ．，２００２ａ）。ＴＣにより有効に保護されない２種のみの領域は、ＣＡ３錐体細胞層及び、歯状回の門である。後者の領域は急速な、膨大な細胞損傷を受け（Ａｎｄｒｅ ｅｔ ａｌ．，２００１；Ｒｏｃｈ ｅｔ ａｌ．，２００２ａ）、そして以前の研究でわれわれが使用した神経保護のいずれもこの構造物を保護することができなかった。われわれはまた、以前の研究に基づき、Ｌｉ－ｐｉｌｏモデルにおける癲癇発作の開始及び維持におけるキー領域としてこの構造物を識別した（Ｄｕｂｅ ｅｔ ａｌ．，２０００）。本データは明らかに、損傷がこの領域に極めて顕著に残る場合ですら、癲癇発生を予防することができることを示す。ビデオ記録された動物群に対する長期の細胞計数は、この領域の損傷の程度がこのモデルにおける癲癇発生に対して決定的である（ｃｒｉｔｉｃａｌ）かどうかを示すことができるであろう。

【０２０６】

処置は３０ｍｇ／ｋｇの用量において、最初の自然発生発作に対する潜伏期に影響を与えなかった。３種のより高い用量においては、ある割合の動物がＤＺＰ又はＴＣ３０ラットと同様に早く癲癇を発症したが、このサブグループの相対的重要性は使用されるＴＣ用量に逆相関した。サイズ（２～４匹／群）の一定なもう１つのサブグループは４～６倍長い潜伏期後に癲癇を発症したが、他方薬剤の２種の最高用量においては、４～５匹のラットは５カ月後、すなわち短い潜伏期の約１０倍、そして長い潜伏期の２～３倍後に癲癇にならなかった。癲癇の発症のこの遅延は、動物の基底皮質中で保護されたニューロン数と相関するかも知れない。この推定は、われわれがＳＥの１４日後に短期のニューロン計数にかけた動物の基底皮質中の神経保護の程度に、ある均一性を認めた事実に基づく。しかし、現在のところ、われわれは癲癇発生の研究に使用された動物においてニューロン計数を実施しておらず、従って基底皮質中に生存しているニューロン数と、癲癇発生の率又は発生すらとの潜在的な相関に対する結論を出すことはできない。

【０２０７】

本研究で得たデータは、６０ｍｇ／ｋｇ用量のＴＣがニューロン損傷から海馬及び基底皮質を保護し、そして反復発作の発生を遅らせた（以前の報告、２００２を参照されたい）ことを報告する本グループの以前の研究と一致する。それらは、基底皮質の保護が、癲癇のリチウム－ピロカルピンモデルにおいて、疾患改変効果を誘発するキー因子である可能性があることを確証する。癲癇過程の開始物としての基底皮質の重要な役割は、リチウム－ピロカルピンモデルにおいてわれわれのグループにより以前に示された（Ａｎｄｒｅ

ｅｔ ａｌ．，２００３；Ｒｏｃｈ ｅｔ ａｌ．，２００２ａ，ｂ）。
結論として、本研究は、試験化合物（ＴＣ）が非常に希望のもてる癲癇発生抑制効果を有することを示す。
【０２０８】
実施例２に対する引用文献
Ａｎｄｒｅ Ｖ，Ｍａｒｅｓｃａｕｘ Ｃ，Ｎｅｈｌｉｇ Ａ，Ｆｒｉｔｓｃｈｙ ＪＭ（２００１）（海馬のＧＡＢＡ作動系の変更は、一過性大脳葉癲癇のリチウム－ピロカルピンモデルにおける自然発生の反復発作の発症の原因である。）Ｈｉｐｐｏｃａｍｐｕｓ １１：４５２－４６８．
Ａｎｄｒｅ Ｖ，Ｒｉｇｏｕｌｏｔ ＭＡ，Ｋｏｎｉｎｇ Ｅ，Ｆｅｒｒａｎｄｏｎ Ａ，Ｎｅｈｌｉｇ Ａ（２００３）（ラットのリチウム－ピロカルピンモデルにおける長期プレガバリン処置は基底皮質を保護し、自然発生発作の発生を遅らせる）Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ４４：８９３－９０３．
Ｃａｖａｌｈｅｉｒｏ ＥＡ（１９９５）（癲癇のピロカルピンモデル）Ｉｔａｌ Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ １６：３３－３７．
Ｄｕｂｅ Ｃ，Ｍａｒｅｓｃａｕｘ Ｃ，Ｎｅｈｌｉｇ Ａ（２０００）（リチウム－ピロカルピン誘発癲癇発生期間中の未成熟及び成熟ラット脳に発生する可塑的変化の理解に対する代謝的及び神経病理学的方法）Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ４１（Ｓｕｐｐｌ ６）：Ｓ３６－Ｓ４３．
Ｄｕｂｅ Ｃ，Ｂｏｙｅｔ Ｓ，Ｍａｒｅｓｃａｕｘ Ｃ，Ｎｅｈｌｉｇ Ａ（２００１）（未成熟及び成熟ラットにおける癲癇のリチウム－ピロカルピンモデルの慢性相期間中のニューロン減少と内部（ｉｎｔｅｒｉｃｔａｌ）グルコース代謝間の相関）Ｅｘｐ Ｎｅｕｒｏｌ １６７：２２７－２４１．
Ｐａｘｉｎｏｓ Ｇ，Ｗａｔｓｏｎ Ｃ（１９８６）（定位座標におけるラット脳），２ｎｄ ｅｄ．Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ．
Ｒｏｃｈ Ｃ，Ｌｅｒｏｙ Ｃ，Ｎｅｈｌｉｇ Ａ，Ｎａｍｅｒ ＩＪ（２００２ａ）（成熟ラットにおける一過性大脳葉癲癇のリチウム－ピロカルピンモデルの研究に対する磁気共鳴画像の寄与）Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ４３：３２５－３３５．
Ｒｏｃｈ Ｃ，Ｌｅｒｏｙ Ｃ，Ｎｅｈｌｉｇ Ａ，Ｎａｍｅｒ ＩＪ（２００２ｂ）（生後Ｐ２１日ラットにおける一過性大脳葉癲癇の発症に対する皮質傷害の予測的価値：リチウム－ピロカルピンモデルを使用するＭＲＩ法）Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ４３：１１２９－１１３６．
Ｔｕｒｓｋｉ Ｌ，Ｉｋｏｎｏｍｉｄｏｕ Ｃ，Ｔｕｒｓｋｉ ＷＡ，Ｂｏｒｔｏｌｏｔｔｏ ＺＡ，Ｃａｖａｌｈｅｉｒｏ ＥＡ（１９８９）（総論：コリン作動機序及び癲癇発生。ピロカルピンにより誘発される発作：手に負えない癲癇の新規実験モデル）Ｓｙｎａｐｓｅ ３：１５４－１７１．
【０２０９】
引用文献
本明細書に引用されたすべての文献は、あたかも個々の刊行物又は特許又は特許出願物がそれぞれ、特別にそして個別にすべての目的のためにその全体を引用により編入されることが示されたものと同程度に、その全体をすべての目的のために引用により本明細書に編入されている。
【０２１０】
本明細書の文献の考察はそれらの著者により実施された主張を単に要約することが意図され、どんな文献も先行技術を構成することは承諾されていない。出願者は引用文献の精度及び妥当性を問題にする（ｃｈａｌｌｅｎｇｅ）権利を保持する。
【０２１１】
本発明は、本発明の個々のアスペクトの単一の具体例として意図される、本出願書に記載の特定の態様に関して限定されない。本発明の多数の修飾物及び変更物は、当業者に明白であろうように、その精神及び範囲から逸脱せずに実施することができる。本明細書に

列挙されたものに加え、本発明の範囲内の、機能的に同等な方法及び装置は以上の説明及び付記の図面から当業者に明白であろう。このような修飾物及び変更物は付記の請求項の範囲内に入ることが意図される。本発明は、このような請求項がそれに対して権利をもつ同等物の完全な範囲とともに、付記の請求項の条件によってのみ限定される。

【図面の簡単な説明】

【０２１２】

【図１】ｌｉ－ｐｉｌｏＳＥの１４日目に計数された、海馬の異なる領域中のニューロン数に対するＴＣの漸増用量の効果を示すグラフである。値は問題の各領域中のニューロン細胞体の数±Ｓ．Ｅ．Ｍとして表される。

【図２】ｌｉ－ｐｉｌｏＳＥの１４日後に計数された、扁桃の異なる核中のニューロン数に対するＴＣの漸増用量の効果を示すグラフである。値は問題の各領域中のニューロン細胞体の数±Ｓ．Ｅ．Ｍとして表される。

【図３】ｌｉ－ｐｉｌｏＳＥの１４日後に計数された、視床の異なる核中のニューロン数に対するＴＣの漸増用量の効果を示すグラフである。値は問題の各領域中のニューロン細胞体の数±Ｓ．Ｅ．Ｍとして表される。

【図４】ｌｉ－ｐｉｌｏＳＥの１４日後に計数された、皮質の異なる領域中のニューロン数に対するＴＣの漸増用量の効果を示すグラフである。値は問題の各領域中のニューロン細胞体の数±Ｓ．Ｅ．Ｍとして表される。

【図５】最初の自然発生発作に対する潜伏期に対するＴＣの漸増用量の効果を示すグラフである。値は各群に対する平均潜伏期日数±Ｓ．Ｅ．Ｍとして表される。

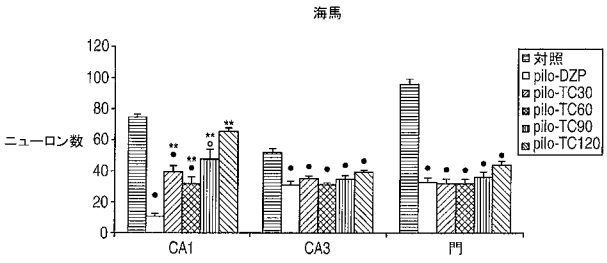
【図６】４週間の期間にわたりビデオ記録された自然発生発作の頻度に対するＴＣの漸増用量の効果を示すグラフである。値は発作の平均数±Ｓ．Ｅ．Ｍとして表される。総量はビデオ記録の４週間の期間中に認めた発作の総数を表し、平均は１週間当たりの平均発作数を表す。Ａｎｏｖａテストは、発作の総数（ｐ＝０．０４５）及び１週間当たりの平均発作数（ｐ＝０．０４５）に対する処置の効果を示した。

【図７】最初の自然発生発作に対する潜伏期に従ってプロットした、４週間にわたりビデオ記録された発作の総数を示す（ＳＬ＝短い潜伏期、ＬＬ＝長い潜伏期）。値は各サブグループに対する平均発作数±Ｓ．Ｅ．Ｍとして表される。ＡＮＯＶＡテストは処置のなんの有意な効果をも示さなかった。

【図８】最初の自然発生発作に対する潜伏期と、その後４週間に認めた発作の総数との間の相関を示す。

【図１】

FIG. 1

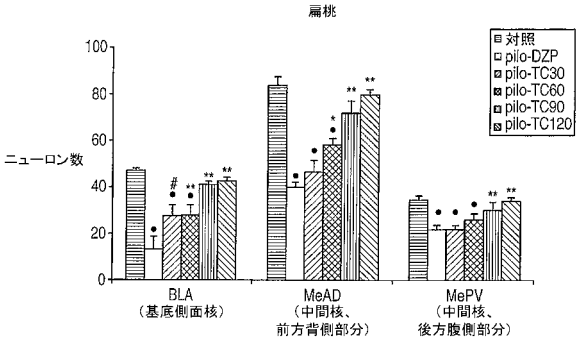


∘ $p < 0.05$, • $p < 0.01$, pilo－TCと対照のli－生理食塩水ラット間に統計的に有意差

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, pilo－TCとpilo－DZPラット間に統計的に有意差

【図２】

FIG. 2

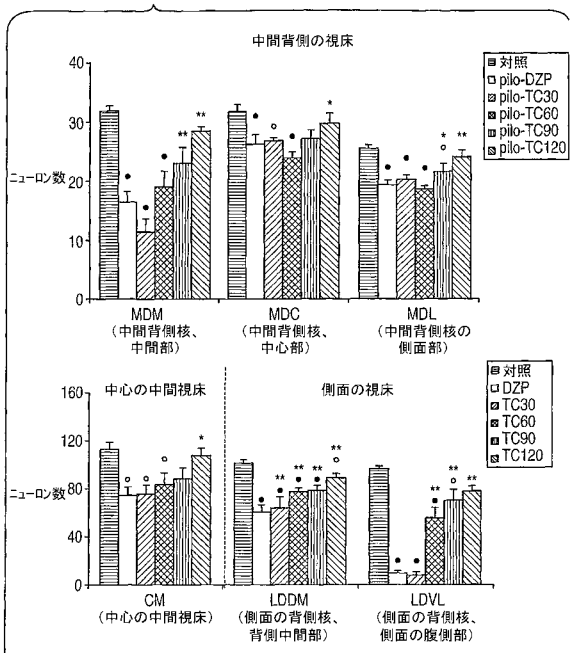


∘ $p < 0.05$, • $p < 0.01$, pilo－TCと対照のli－生理食塩水ラット間に統計的に有意差

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, pilo－TCとpilo－DZPラット間に統計的に有意差

【図３】

FIG. 3

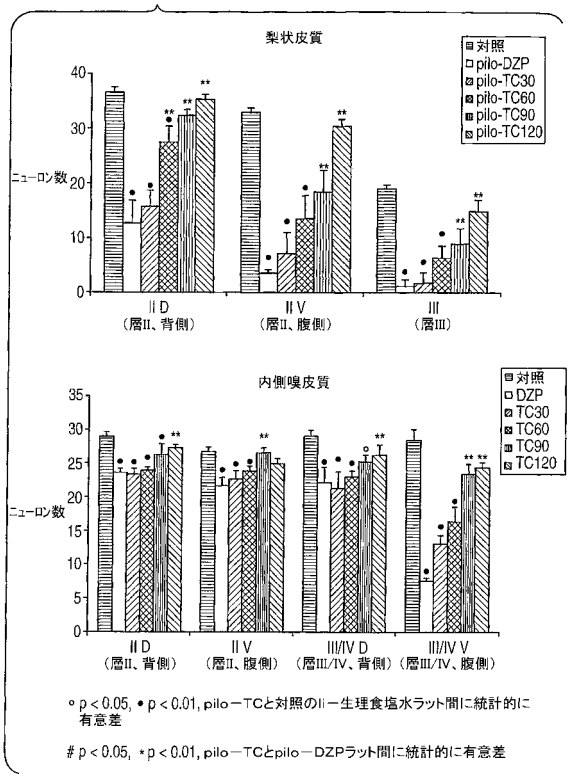


∘ $p < 0.05$, • $p < 0.01$, pilo－TCと対照のli－生理食塩水ラット間に統計的に有意差

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, pilo－TCとpilo－DZPラット間に統計的に有意差

【図４】

FIG. 4

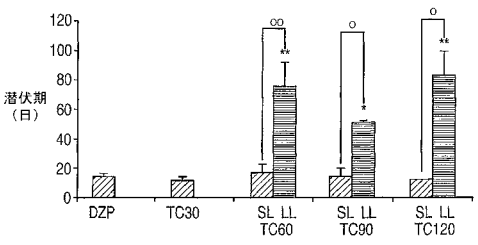


∘ $p < 0.05$, • $p < 0.01$, pilo－TCと対照のli－生理食塩水ラット間に統計的に有意差

# $p < 0.05$, * $p < 0.01$, pilo－TCとpilo－DZPラット間に統計的に有意差

【図５】

FIG. 5



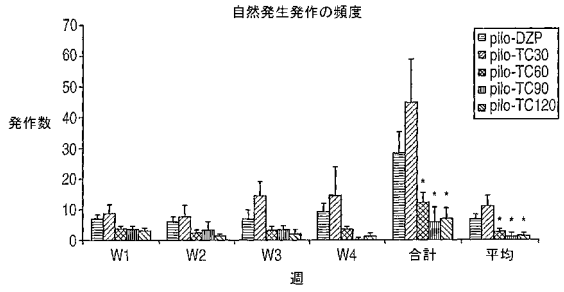
SL：短期潜伏期
LL：長期潜伏期

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, pilo－DZP群に比較して統計的に有意差

oo $p < 0.01$, o $p < 0.05$, SL群に比較して統計的に有意差

【図６】

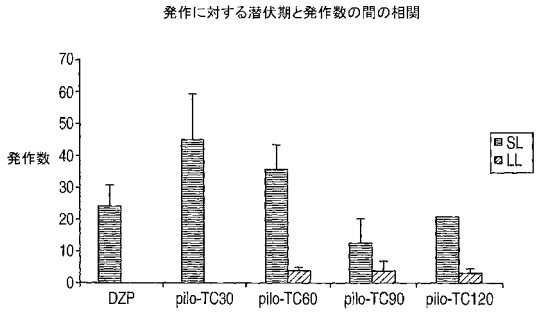
FIG. 6



* $p < 0.05$, pilo－TC30群に比較して統計的に有意差（post－hoc Donnet's t－テスト）

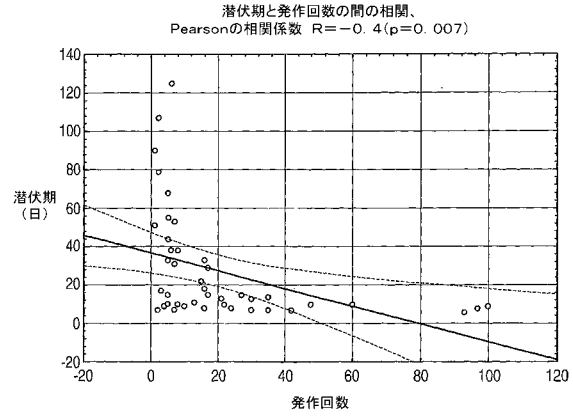
【図７】

FIG. 7



【図８】

FIG. 8



【国際調査報告】

60800370052

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2006/026277

International application No
PCT/US2006/026277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/27

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

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 854 283 A (CHOI ET AL) 29 December 1998 (1998-12-29) cited in the application column 3, lines 12-43; claims 1-6	1-87
X	US 5 698 588 A (CHOI ET AL) 16 December 1997 (1997-12-16) cited in the application column 2, line 53 - column 3, line 21; claims 1-7	1-87
X	US 6 103 759 A (CHOI ET AL) 15 August 2000 (2000-08-15) cited in the application column 3, line 23 - column 4, line 17; claims 1-12	1-87

-/---

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 document 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
26 March 2007	07/05/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Engl, Brigitte 07. 7. 2008

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT PCT/US2006/026277

International application No
PCT/US2006/026277

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/067921 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 6 September 2002 (2002-09-06) page 7, line 5 - page 10, line 5 page 13, line 20 - page 15, line 13 page 15, line 15 - page 17, line 7	1-87
X	WO 02/067924 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 6 September 2002 (2002-09-06) page 7, line 9 - page 9, line 25 page 11, line 26 - page 12, line 32 page 13, line 30 - page 15, line 27 page 15, line 30 - page 17, line 12	1-87
A	US 2002/099418 A1 (NARITOKU DEAN K ET AL) 25 July 2002 (2002-07-25) column 22, line 45 - column 23, line 27	1-87
A	US 2002/156070 A1 (MACDONALD TIMOTHY L) 24 October 2002 (2002-10-24) column 22, line 62 - column 23, line 12 column 25, line 53 - column 26, line 56	1-87

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

31

INTERNATIONAL PCT/US2006/026277

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/026277

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5854283	A	29-12-1998	AU	1320597 A	11-08-1997
			WO	9726241 A1	24-07-1997
			US	5698588 A	16-12-1997
US 5698588	A	16-12-1997	AU	1320597 A	11-08-1997
			WO	9726241 A1	24-07-1997
			US	5854283 A	29-12-1998
US 6103759	A	15-08-2000	US	6127412 A	03-10-2000
			US	2001034365 A1	25-10-2001
WO 02067921	A	06-09-2002	BR	0207644 A	09-03-2004
			CA	2439475 A1	06-09-2002
			CN	1505506 A	16-06-2004
			CZ	20032300 A3	12-01-2005
			DK	1408953 T3	21-08-2006
			EP	1408953 A1	21-04-2004
			HU	0303243 A2	28-01-2004
			JP	2004533415 T	04-11-2004
			MX	PA03007717 A	08-11-2005
			NO	20033802 A	22-10-2003
			NZ	527988 A	27-01-2006
			PL	364638 A1	13-12-2004
			PT	1408953 T	31-07-2006
			TW	250872 B	11-03-2006
			US	2002198257 A1	26-12-2002
			YU	67803 A	17-08-2006
WO 02067924	A	06-09-2002	BR	0207832 A	22-06-2004
			CA	2439292 A1	06-09-2002
			CN	1503666 A	09-06-2004
			CZ	20032312 A3	16-06-2004
			EP	1368021 A1	10-12-2003
			HU	0303261 A2	28-01-2004
			JP	2004525905 T	26-08-2004
			MX	PA03007716 A	12-11-2004
			NO	20033799 A	10-09-2003
			NZ	527989 A	23-12-2005
			PL	364640 A1	13-12-2004
			RU	2286147 C2	27-10-2006
			US	2002193433 A1	19-12-2002
			YU	68003 A	17-08-2006
US 2002099418	A1	25-07-2002	US	2002099417 A1	25-07-2002
US 2002156070	A1	24-10-2002	US	6538024 B1	25-03-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/40	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/40	
Ａ６１Ｋ 31/515	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/515	
Ａ６１Ｋ 31/19	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/19	
Ａ６１Ｋ 31/42	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/42	

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ザオ，ボユ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９４４６ランスデイル・ウエイマスサークル１０５

Ｆターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA061 ZA062
4C086 AA01 AA02 BC08 BC32 BC38 BC44 BC56 BC67 MA02 MA04
NA05 ZA06
4C206 AA01 AA02 HA23 MA02 MA04 MA14 NA05 NA14 ZA06

【要約の続き】
生を予防し、処置し、逆転し、阻止し又は停止するための方法を対象とする。