

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-529022
(P2024-529022A)

(43)公表日 令和6年8月1日(2024.8.1)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/501 (2006.01) A 6 1 K 31/501 4 C 0 8 6

A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全17頁)			
(21)出願番号	特願2024-506897(P2024-506897)	(71)出願人	519426911
(86)(22)出願日	令和4年8月3日(2022.8.3)		ジャズ ファーマシューティカルズ アイ
(85)翻訳文提出日	令和6年3月1日(2024.3.1)		ルランド リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/074469		アイルランド国, ダブリン 4, ウォー
(87)国際公開番号	WO2023/015206		タールー ロード, ウォータールー エク
(87)国際公開日	令和5年2月9日(2023.2.9)		スチェンジ
(31)優先権主張番号	63/229,387	(74)代理人	110002572
(32)優先日	令和3年8月4日(2021.8.4)		弁理士法人平木国際特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	バブソン, キンバリー
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		アメリカ合衆国 9 4 3 0 4 カリフォルニア州, パロアルト, ポーター ドライブ 3 1 7 0, ジャズ ファーマシューティカルズ アイルランド リミテッド
		F ターム (参考)	4C086 AA01 AA02 BC41 GA07 GA08 MA01 MA04 MA3 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 心的外傷後ストレス障害を治療する方法

(57)【要約】

本開示は、薬学的化合物を投与することによって疾患または障害を治療するための方法を提供する。特に、本開示は、脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することによって、心的外傷後ストレス障害の治療を必要とする個体において心的外傷後ストレス障害を治療することに関する。

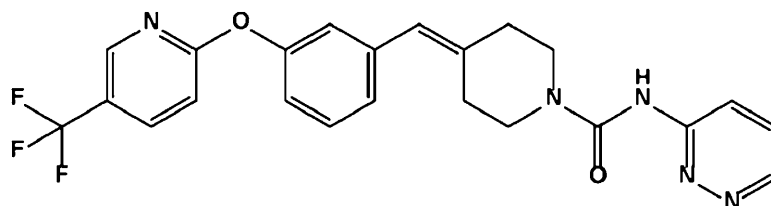
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心的外傷後ストレス障害（PTSD）の治療を必要とする個体において PTSD を治療する方法であって、前記個体に、以下の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の経口剤形：

【化 1】



10

を、少なくとも 8 週間の期間にわたって 1 日 1 回（QD）投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記経口剤形が、固体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記経口剤形が、少なくとも 0.3 mg の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 4】

前記経口剤形が、0.3 mg ~ 4 mg の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記期間が、少なくとも 12 週間の期間である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩の前記経口剤形が、1 ng/ml ~ 3 ng/ml の前記化合物またはその薬学的に許容される塩の血漿濃度を達成するために有効な量で前記個体に投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩の前記経口剤形が、少なくとも 12 時間にわたって少なくとも 1 ng/ml の前記化合物またはその薬学的に許容される塩の血漿濃度を維持するために有効な量で前記個体に投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩の前記経口剤形が、2 ng/ml ~ 5 ng/ml のエンドカンナビノイドアナンダミド（AEA）の血漿濃度を達成するために有効な量で前記個体に投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩の前記経口剤形が、少なくとも 12 時間にわたって少なくとも 2 ng/ml のエンドカンナビノイドアナンダミド（AEA）の血漿濃度を維持するために有効な量で前記個体に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

治療を必要とする前記個体が、成人である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

治療を必要とする前記個体が、PTSD に対する遺伝的素因を有する、請求項 1 ~ 10

50

のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その開示が参照によりその全体で本明細書に組み込まれる、2021年8月4日に提出された米国仮特許出願第63/229,387号の優先権及び利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

心的外傷後ストレス障害（PTSD）は、実際の死亡もしくは死亡の脅威、重傷または性的暴力への直接的または間接的曝露に起因し得る、一般的な精神状態である（APA 2013）。世界人口の約70%が、その生涯の間のある時点で心的外傷となる出来事を体験し、その大部分は、心的外傷曝露後の数日から数週間で回復する（Kessler 2017）。しかしながら、米国では4.7%～6.1%がPTSDを発症することになり（Goldstein 2016）、同様の割合が欧州連合国で観察されている（0.6%～6.7%）（Burri and Maercker 2014）。男性が、心的外傷となる出来事を体験する可能性がより高い一方で、女性は、PTSDを発症する可能性が2倍高い（Goldstein 2016、Kessler 2017）。

【0003】

心的外傷後ストレス障害は、潜在的に心的外傷となる出来事の後には体験される症状を特徴とする（Hoffman 2018）。PTSDの症状は、4つの症状群にグループ分けされる：1）再発性侵入／再体験、2）持続的回避、3）気分及び認知の陰性変化、ならびに4）顕著な覚醒／反応性。心的外傷となる出来事は、直接体験されるか、目撃されるか、愛する人に起こったことについて知った、実際の死亡もしくは死亡の脅威、重傷、または性的暴力への曝露、または仕事（例えば、第1対応者）を通じた嫌悪的詳細への極端な曝露もしくは繰り返しの曝露として定義される（APA 2013）。死亡率のリスクの増加に加えて、PTSDはまた、患者がどのように感じ、機能するかに重大な影響を及ぼす。心的外傷後ストレス障害は、仕事、学校、人間関係、住宅、法的問題、金銭的問題へのマイナスの影響、ならびに医療利用及び医療費の全体的な増加を含む、患者の生活のあらゆる側面に影響を及ぼす（Kessler 2017、Watson 2019）。様々なガイドラインがPTSDの治療のために存在し（APA 2004、NICE 2018、VA/DoD 2003、ISTSS 2018）、そのほとんどは、心理学的及び薬理学的治療のためのガイダンスを含む。PTSDに対する薬物療法治療の進歩の重大なギャップに対処する緊急の必要性がある（Krystal 2017）。

【発明の概要】

【0004】

いくつかの態様では、心的外傷後ストレス障害を治療する方法が本明細書で提供される。様々な実施形態が、本明細書で企図される。いくつかの実施形態では、心的外傷後ストレス障害（PTSD）の治療を必要とする個体においてPTSDを治療する方法であって、個体に、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩の経口剤形：

10

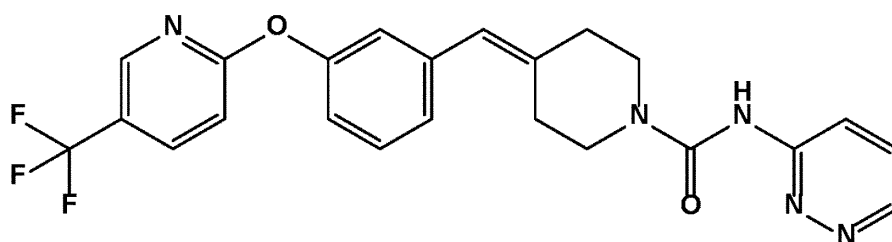
20

30

40

50

【化 1】



10

を、少なくとも 8 週間の期間にわたって 1 日 1 回（Q D）投与することを含む、方法が提供される。

【0005】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、固体である。ある特定の変形例では、経口剤形は、少なくとも 0.3 mg の化合物 A を含む。ある特定の変形例では、経口剤形は、0.3 mg ~ 4 mg の化合物 A を含む。

【0006】

いくつかの実施形態では、期間は、少なくとも 12 週間の期間である。いくつかの変形例では、化合物 A の経口剤形は、1 ng / ml ~ 3 ng / ml の化合物 A の血漿濃度を達成するために有効な量で個体に投与される。他の変形例では、化合物 A の経口剤形は、少なくとも 12 時間にわたって少なくとも 1 ng / ml の化合物 A の血漿濃度を維持するために有効な量で個体に投与される。さらに他の変形例では、化合物 A の経口剤形は、2 ng / ml ~ 5 ng / ml のエンドカンナビノイドアナンドミド（AEA）の血漿濃度を達成するために有効な量で個体に投与される。ある特定の変形例では、化合物 A の経口剤形は、少なくとも 12 時間にわたって少なくとも 2 ng / ml のエンドカンナビノイドアナンドミド（AEA）の血漿濃度を維持するために有効な量で個体に投与される。

20

【0007】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、成人である。一変形例では、個体は、ヒトである。ある特定の実施形態では、治療を必要とする個体は、PTSD に対する遺伝的素因を有する。

30

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1】 PTSD を有する成人参加者の治療における化合物 A の安全性及び有効性の二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群研究のスキーマである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

定義

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療すること」は、有益な結果または所望の結果を得るためのアプローチを指す。PTSD との関連では、有益な結果または所望の結果は、再発性侵入もしくは再体験、持続的回避、気分及び認知の陰性変化、ならびに顕著な覚醒もしくは反応性を含むがこれらに限定されない、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition（DSM-5）で定義される、心的外傷後ストレス障害に関連する 1 つ以上の症状を軽減もしくは緩和すること、または患者の生活の質を向上させることを含むことができる。

40

【0010】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」は、生物学的または別様に望ましくない物質ではないものを指し、例えば、物質は、いずれの顕著な望ましくない生物学的効果も引き起こすことなく、またはそれが含有される組成物の他の成分のうちのいずれと

50

も有害な様式で相互作用することなく、患者に投与される薬学的組成物に組み込まれ得る。薬学的に許容される担体または賦形剤は、好ましくは、毒性及び製造検査の必要な基準を満たしている、及び／または U. S. Food and Drug Administration によって作成された不活性成分ガイドに含まれている。

【0011】

本明細書で使用される場合、「経口剤形」は、経口投与に好適な任意の製剤を指す。

【0012】

本明細書で使用される場合、「個体」は、治療を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）を指す。

【0013】

「成人」という用語は、18歳以上の個体を指す。

【0014】

本明細書での「約」の値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする変動を含む（かつ説明する）。

【0015】

単数形「a」、「or」、及び「the」は、文脈が明確に別様に指示しない限り、複数の参照対象を含む。

【0016】

「含む (comprise)」という用語、または「含む (comprises)」もしくは「含む (comprising)」などの変形例は、記述された要素、整数、もしくはステップ、または要素、整数、もしくはステップの群の包含を含意するが、任意の他の要素、整数、もしくはステップ、または要素、整数、もしくはステップの群の除外を含意しないと理解される。

【0017】

本明細書に記載される実施形態は、「からなる」及び／または「から本質的になる」態様を含む。

【0018】

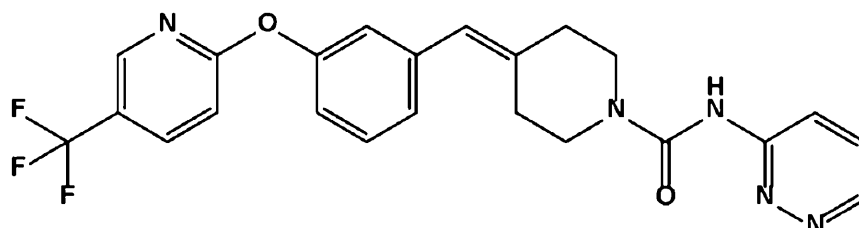
本出願は、様々な発行された特許、公開特許出願、学術論文、及び他の刊行物を指し、その各々は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【0019】

化合物 A

PF-04457845としても知られている化合物 A は、脂肪酸アミドヒドロラーゼ (FAAH) の経口で利用可能、高度選択的、かつ不可逆的な阻害剤である (Ahn 2011、Johnson 2011、Bonifacio 2020)。化合物 A は、以下の構造式を有する、N-ピリダジン-3-イル-4-{3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]ベンジリデン}ピペリジン-1-カルボキサミドとして化学的に記載される。

【化2】



化合物 A は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、「B i a r y l E t h e r U r e a C o m p o u n d s」と題された米国特許第 8 0 4 4 0 5 2 号に開示され

10

20

30

40

50

ている。化合物 A 及び化合物 A を作製する方法の説明は、例えば、上記の参照特許の列 35 の実施例 5 a 及び列 36 の実施例 5 b で見出すことができ、これらのセクションは、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

【0020】

最近の研究者主導のプラセボ対照研究は、化合物 A が、健康なボランティアにおける嫌悪刺激に応答して、恐怖消滅記憶の呼び起こしを増強し、悪影響を鈍らせることを示した。例えば、Mayo et al. *Biological Psychiatry* 2020, 87:538-547 を参照されたい。別の研究は、化合物 A が、ポリソムノグラフィによって測定される徐波睡眠を著しく増加させ、大麻使用障害 (CUD) を有する男性におけるプラセボと比較して全体的な自己報告睡眠を改善することを明らかにした (例えば、D'Souza et al. *The Lancet Psychiatry* 2019, 6:35-45 を参照されたい)。化合物 A はまた、大麻離脱及び大麻使用障害の治療のための臨床評価も受けている (例えば、NCT01618656 及び NCT03386487 を参照されたい)。

10

【0021】

方法

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の治療を必要とする個体において PTSD を治療する方法であって、個体に、化合物 A またはその薬学的に許容される塩の経口剤形を投与する方法が、本明細書で提供される。治療を達成するために、経口剤形は、任意の期間 (例えば、少なくともまたは約 4 週間、8 週間、12 週間、4 ヶ月、6 ヶ月、1 年など) にわたって個体に与えられ得る。経口剤形は、任意の量の化合物 A (例えば、少なくともまたは約 0.3 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg など) を含み得る。治療は、再発性侵入または再体験、持続的回避、気分及び認知の陰性変化、ならびに顕著な覚醒または反応性を含むがこれらに限定されない、心的外傷後ストレス障害に関連する 1 つ以上の DSM-5 で定義された症状を軽減または緩和し得る。

20

【0022】

経口剤形は、治療を達成するために任意の期間にわたって個体に与えられ得る。いくつかの実施形態では、期間は、少なくとも 8 週間の期間である。いくつかの実施形態では、期間は、少なくとも 12 週間の期間である。いくつかの実施形態では、期間は、1~3 ヶ月の期間である。いくつかの実施形態では、期間は、3~6 ヶ月の期間である。いくつかの実施形態では、期間は、1 年の期間である。

30

【0023】

いくつかの実施形態では、上記または以下の実施形態と併せて、経口剤形は、約 4 週間の期間にわたって個体に与えられる。いくつかの実施形態では、上記または以下の実施形態と併せて、経口剤形は、約 2 週間の期間にわたって個体に与えられる。いくつかの実施形態では、上記または下記の実施形態と併せて、経口剤形は、約 1 週間の期間にわたって個体に与えられる。

【0024】

経口剤形は、治療を達成するために任意の量の化合物 A またはその薬学的に許容される塩を含み得る。いくつかの実施形態では、経口剤形は、少なくともまたは約 0.3 mg の化合物 A を含む。いくつかの実施形態では、経口剤形は、約 0.3 mg ~ 約 4 mg の化合物 A を含む。いくつかの実施形態では、経口剤形は、約 0.5 mg ~ 4 mg、または 1 mg ~ 4 mg、または 2 mg ~ 4 mg、または 3 mg ~ 4 mg、または 2 mg ~ 3 mg のうちのいずれか 1 つの化合物 A を含む。いくつかの実施形態では、経口剤形は、少なくともまたは約 4 mg (例えば、少なくともまたは約 4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg) の化合物 A を含む。いくつかの実施形態では、経口剤形は、約 4 mg ~ 5 mg、または 4 mg ~ 6 mg、または 4 mg ~ 7 mg、または 4 mg ~ 8 mg、または 4 mg ~ 9 mg、または 4 mg ~ 10 mg のうちのいずれか 1 つの化合物 A を含む。

40

【0025】

50

いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 A またはその活性代謝産物の血漿中の最小有効濃度 (MEC) を達成するために有効な化合物 A の量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、化合物 A の MEC は、少なくとも約 1 ng/ml である。いくつかの実施形態では、化合物 A の MEC は、少なくとももしくはは約 1 ng/ml 、 1.5 ng/ml 、 2 ng/ml 、 2.5 ng/ml 、 3 ng/ml 、 3.5 ng/ml 、 4 ng/ml 、 4.5 ng/ml 、 5 ng/ml 、 5.5 ng/ml 、 6 ng/ml 、 7 ng/ml 、 8 ng/ml 、 9 ng/ml 、または 10 ng/ml のうちのいずれか 1 つである。いくつかの実施形態では、化合物 A の MEC は、約 1 ng/ml ~ 約 2 ng/ml である。いくつかの実施形態では、化合物 A の MEC は、約 1 ng/ml ~ 2 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 3 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 4 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 5 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 6 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 7 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 8 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 9 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 10 ng/ml のうちのいずれか 1 つである。いくつかの実施形態では、本方法は、ある持続時間（例えば、少なくとも 6 時間、12 時間、15 時間、18 時間、24 時間など）にわたって化合物 A の MEC を維持するために有効な化合物 A の量を投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、化合物 A の MEC は、少なくとも 6 時間、12 時間、15 時間、18 時間、または 24 時間のうちのいずれか 1 つの持続時間にわたって維持される、約 1 ng/ml ~ 2 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 3 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 4 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 5 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 6 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 7 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 8 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 9 ng/ml 、 1 ng/ml ~ 10 ng/ml のうちのいずれか 1 つである。いくつかの実施形態では、化合物 A の投与は、経口剤形の投与を含む。いくつかの実施形態では、経口剤形は、1 日 1 回投与され、少なくとももしくはは約 6 時間、12 時間、15 時間、18 時間、または 24 時間の持続時間にわたって所望の MEC を達成する。

【0026】

いくつかの実施形態では、本方法は、エンドカンナビノイドアナンダミド (AEA) の血漿中の最小有効濃度 (MEC) を達成するために有効な化合物 A の量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、AEA の MEC は、少なくとも約 2 ng/ml である。いくつかの実施形態では、AEA の MEC は、少なくとももしくはは約 2 ng/ml 、 2.5 ng/ml 、 3 ng/ml 、 3.5 ng/ml 、 4 ng/ml 、 4.5 ng/ml 、 5 ng/ml 、 5.5 ng/ml 、 6 ng/ml 、 7 ng/ml 、 8 ng/ml 、 9 ng/ml 、または 10 ng/ml のうちのいずれか 1 つである。いくつかの実施形態では、AEA の MEC は、約 2 ng/ml ~ 約 3 ng/ml である。いくつかの実施形態では、AEA の MEC は、約 2 ng/ml ~ 3 ng/ml 、 2 ng/ml ~ 4 ng/ml 、 2 ng/ml ~ 5 ng/ml 、 2 ng/ml ~ 6 ng/ml 、 2 ng/ml ~ 7 ng/ml 、 2 ng/ml ~ 8 ng/ml 、 2 ng/ml ~ 9 ng/ml 、または 2 ng/ml ~ 10 ng/ml のうちのいずれか 1 つである。いくつかの実施形態では、本方法は、ある持続時間（例えば、少なくともまたは約 6 時間、12 時間、15 時間、18 時間、24 時間など）にわたって AEA の MEC を維持するために有効な化合物 A の量を投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、AEA の MEC は、少なくとももしくはは約 6 時間、12 時間、15 時間、18 時間、または 24 時間のうちのいずれか 1 つの持続時間にわたって維持される、少なくとももしくはは約 2 ng/ml 、 2.5 ng/ml 、 3 ng/ml 、 3.5 ng/ml 、 4 ng/ml 、 4.5 ng/ml 、 5 ng/ml 、 5.5 ng/ml 、 6 ng/ml 、 7 ng/ml 、 8 ng/ml 、 9 ng/ml 、または 10 ng/ml のうちの 1 つである。

【0027】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、PTSD と診断される。例えば、PTSD は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) の基準を使用して診断され得る。いくつかの実施形態では、PTSD 診断は、Mini International

10

20

30

40

50

Neuropsychiatric Interview (MINI) を使用して確認され得る。MINI は、精神障害に対する短い構造化された臨床医によって管理される診断面接である (Sheehan 1998)。MINI 評価は、PTSD 診断を確認するために使用され得る。いくつかの実施形態では、PTSD 診断は、CAPS-5 によって確認され得る。いくつかの実施形態では、個体は、DSM-5、MINI、CAPS-5、またはそれらの任意の組み合わせを使用して、PTSD と診断され得る。

【0028】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、少なくとも30（例えば、少なくとも30、31、32、33、34、35、40、45、50など）のPCL-5総スコアを有する。いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、少なくとも35のPCL-5総スコアを有する。いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、大うつ病性障害、持続性うつ病性障害、全般性不安障害、特定恐怖症、強迫性障害、社会不安障害、またはそれらの任意の組み合わせの併発診断を有する。いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、化合物Aを使用するPTSD治療の前に、選択的セロトニン再摂取阻害剤 (SSRI) またはセロトニンノルエピネフリン再摂取阻害剤 (SNRI) で治療されている（例えば、治療の少なくとも8週間前に安定した用量のSSRIまたはSNRIを受けている）。いくつかの実施形態では、化合物Aを使用するPTSD治療は、SSRIまたはSNRIを用いた治療を受けている個体に投与される追加療法である。いくつかの実施形態では、化合物Aを使用するPTSD治療は、SSRIを用いた治療を受けている個体に投与される追加療法である。いくつかの実施形態では、化合物Aを使用するPTSD治療は、SNRIを用いた治療を受けている個体に投与される追加療法である。いくつかの実施形態では、化合物Aを使用するPTSD治療は、個体に投与される単剤療法である。いくつかの実施形態では、化合物Aを使用するPTSD治療は、SSRIまたはSNRIを用いた治療を同時に受けない個体に投与される。

【0029】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、PTSDに対する遺伝的素因を有する。いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、成人である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、成人男性である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体は、成人女性である。

【0030】

有効性評価

いくつかの実施形態では、治療は、以下の評価のうちの1つ以上において改善を達成するために有効であり得る：CAPS-5、CGI-S、CGI-C、PGI-S、PCL-5、B-IPF、ReQoL-10、SDS、PSQI-A、ISI、PHQ-9、及びSIGH-A。いくつかの実施形態では、治療は、CAPS-5、CGI-S、PGI-S、またはそれらの任意の組み合わせにおいて改善を達成するために有効であり得る。例えば、治療は、CAPS-5の変化を少なくとも5点（例えば、5、6、7、8、9、10、15、20点など）達成するために有効であり得る。いくつかの実施形態では、治療は、1つ以上のCAPS-5項目（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個のCAPS-5項目など）において少なくとも1点の変化を達成するために有効であり得る。いくつかの実施形態では、治療は、CAPS-5総症状重症度スコアで少なくとも30%（例えば、30%、35%、40%、45%、50%、またはそれ以上）の改善を達成するために有効であり得る。いくつかの実施形態では、治療は、CGI-Sで極めて大幅または大幅な改善を達成するために有効であり得る。いくつかの実施形態では、治療は、PGI-Sで少なくとも1単位（例えば、1、2、3、4、5単位など）の改善を達成するために有効であり得る。

【0031】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Clinician Administered PTSD Scale (CAPS-5) によって評価され得る。CAPS-5は、参加者がそのPTSDの症状について報告する、構造化された臨床医によって管理され

10

20

30

40

50

る臨床面接である（Weathers 2018）。CAPS-5は、資格のある医療関係者（例えば、PI、臨床評価者）によって管理され得る。これは、5点のリッカート型評価尺度を使用して、過去1週間のPTSD症状の頻度及び強度を把握する、十分に確立された広く使用されている有効な評価である。その独特の機能には、標準化されたプロンプト、症状の頻度、強度、重症度の評価、及び行動的に固定された評価が含まれる。CAPS-5総症状重症度スコアは、項目1～20のスコアを合計することによって導出される。各項目は、以下のカテゴリに対応する5点評価尺度（0～4）上の単一の重症度スコアで評価される：0非存在、1軽度／閾値未満、2中等度／閾値、3重度／著しく上昇、及び4極度／正常に生活できない。CAPS-5総症状重症度スコアは、0～80の範囲であり得る。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)によって評価され得る。CGI-Sは、7点のリッカート型評価尺度であり、病気の重症度を評価するために臨床精神薬理学試験で広く使用されている評価である（Guy 1976）。この治験責任医師が記入した尺度に対する反応は、1（正常、全く病気ではない）～7（病状が最も極めて重い患者の中の1人である）の範囲である。資格のある医療関係者は、この患者集団との体験に対して、PTSDに起因する参加者の現在の機能能力の重症度の印象を評価する。いくつかの実施形態では、CGI-Sは、個体のPTSDの重症度を評価するために使用され得る。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Clinical Global Impression of Change (CGI-C)によって評価され得る。CGI-Cは、7点のリッカート型評価尺度であり、臨床薬物試験における有効性を評価するために広く使用されている評価である（Guy 1976）。治験責任医師または訓練を受けた評価者は、1（極めて大幅な改善）から7（極めて大幅に悪化）の範囲である7点の尺度でベースライン以来の個体の状態の重症度の変化の任意の変化の印象を評価する。評価は、PTSDに起因する個体の機能能力の変化に焦点を当てる。

【0034】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Patient Global Impression of Severity (PGI-S)によって評価され得る。PGI-Sは、5点のリッカート型評価尺度であり、病気の重症度を評価するために臨床精神薬理学試験で広く使用されている評価である。この患者が記入した尺度の応答は、1＝なし～5＝非常に重度の範囲である。個体が、そのPTSD症状の重症度を報告し得る。

30

【0035】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Brief Inventory of Psychosocial Functioning (B-IPF)によって評価され得る。B-IPFは、PTSD関連の心理社会的機能障害を評価する7項目の自己報告質問票である（Kleiman 2018）。機能障害に関する質問は、0（全くない）から、1～5（ある程度）、6（極めて大幅）までの6点の尺度で評価される。

40

【0036】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Sheehan Disability Scale (SDS)によって評価され得る。SDSは、仕事／学校、社会生活、及び家族生活における機能障害を評価する簡素な5項目の自己報告ツールである（Leon 1997）。総スコアは、0～30である（0：障害なし、30：高度な障害）。高いスコアは、顕著な機能障害に関連する。

【0037】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、PTSDチェックリスト（PCL-5）によって評価され得る。PCL-5は、PTSDの20個のDSM-5症状を評価する20項目の自己報告尺度である。これは、治療中及び治療後の症状変化を監視するために使用

50

することができる (Blevins 2015)。

【0038】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Insomnia Severity Index (ISI) によって評価され得る。ISIは、不眠症の性質、重症度、及び影響を評価する7項目の自己報告質問票である (Morin 2011)。評価される様相は、睡眠開始、睡眠維持、及び早朝覚醒の問題の重症度、睡眠不満、日中の機能への睡眠困難の干渉、他者による睡眠障害の目立ちやすさ、ならびに睡眠困難によって引き起こされる苦痛である。5点のリッカート尺度が、各項目を評価するために使用される。

【0039】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Pittsburgh Sleep Quality Index-PTSD Addendum (PSQI-A) によって評価され得る。PSQI-Aは、過去1ヶ月間の睡眠の質及び妨害を評価する19項目の自己報告質問票である (Insana 2013)。PSQI-Aは、PTSDを有する成人によって一般的に報告される7つの異なる睡眠妨害項目 (例えば、体のほてり、心的外傷となる体験の記憶または悪夢、及び睡眠中の恐怖のエピソード) から構成される。項目は、0 (先月はない) ~ 3 (週に3回以上) 点尺度で評価され、総スコアを作成するために合計することができる。総スコアは、0 (正常) ~ 21 (重度) の範囲であり得る。

【0040】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Patient Health Questionnaire (PHQ-9) によって評価され得る。PHQ-9は、より長いPatient Health Questionnaireの構成要素であり、うつ病を評価するための簡潔な自己管理ツールである (Kroenke 2001)。これは、他の主要な大うつ病症状を伴うDSMうつ病基準を、スクリーニング及び診断、ならびに治療の選択及び監視に一般的に使用されている簡素な自己報告手段に組み込む。

【0041】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A) によって評価され得る。SIGH-Aは、不安症状の重症度を測定するために開発された臨床医によって管理される評価尺度である (Hamilton 1959)。本尺度は、一連の症状によって各々定義される14項目からなり、精神的不安 (精神的動揺及び心理的苦痛) ならびに身体的不安 (不安に関連する身体的愁訴) の両方を測定する。

【0042】

いくつかの実施形態では、治療の有効性は、Recovering Quality of Life (ReQoL) によって評価され得る。ReQoL-10は、異なる精神衛生状態を有する人々の生活の質を評価するために開発された患者報告結果である (Ketharuth 2018)。これは、一般的な精神衛生問題を含む全ての精神衛生集団にわたって使用するために好適である。

【0043】

投与

いくつかの実施形態では、経口剤形は、固体 (例えば、錠剤またはカプセル) であり得る。いくつかの実施形態では、経口剤形は、液体であり得る。いくつかの実施形態では、経口剤形は、個体に1日1回 (QD) 投与される。いくつかの実施形態では、経口剤形は、午前中に (例えば、約午前6時から約正午までの任意の時間に) 個体に投与される。いくつかの実施形態では、経口剤形は、起床後約4時間以内に (例えば、約4、3、2、または1時間以内に) 個体に投与される。いくつかの実施形態では、経口剤形は、食物に関係なく (例えば、食物の有無にかかわらず) 午前中にQDで患者に投与される。

【0044】

非経口 (例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、または胸膜内) 及び経皮投与経路を含むがこれらに限定されない、他の投与経路も使用され得る。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0045】

実施例1. PTSDを有する成人の治療における化合物Aの安全性及び有効性を評価するための第2相研究

研究設計

この研究は、PTSDを有する成人参加者の治療における化合物Aの安全性及び有効性の12週間の二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群研究である。この第2相研究の目的は、薬物動態(PK)/薬力学(PD)曝露応答分析を支援するために広範囲の化合物A用量を評価しながら、PTSDを有する参加者における化合物Aの有効性及び安全性の評価を提供することである。

10

【0046】

スクリーニング及びベースライン時に総PCL-5スコア ≥ 35 である、Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)によって決定されるPTSDのDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)の基準を満たす参加者が、登録に適格となる。PTSD診断は、ベースライン時に行われるCAPS-5によって確認されなければならない。スクリーニング後、適格な参加者(約270人の参加者)は、3つの治療群のうちの1つ: プラセボ、化合物A 0.3mg QD、または化合物A 4mg QDに無作為化される(2:1:2)。無作為化は、スクリーニング時の安定した選択的SSRI/セロトニンノルエピネフリン再摂取阻害剤(SNRI)の使用の存在対非存在に基づいて階層化される。出資者、治験責任医師、臨床評価者、及び参加者は、治療の割り当てに対して盲検化される。

20

【0047】

本研究は、以下の期間: スクリーニング期間及び禁止薬物の洗い流し(最大28日)、ベースライン及び無作為化(1日目)、二重盲検治療期間(12週間、例えば、1週目~12週目)、ならびに安全性追跡(2週間、例えば、最終投与後の14日)からなる。12週間の治療期間中、臨床来院は、1週目、4週目、8週目、及び12週目に生じる。研究スキーマが、図面に示される。

【0048】

研究集団

参加者は、以下の基準の全てが該当する場合にのみ、本研究に含まれるために適格である。1. 参加者は、インフォームドコンセントに署名する時点で18~70歳でなければならない。2. 参加者は、スクリーニング時のMINIに基づいてDSM-5で定義されたPTSDの一次診断を有し、ベースライン時にCAPS-5によって確認された外来患者でなければならない。3. スクリーニング及びベースライン時のPCL-5総スコア ≥ 35 。4. PTSDは、一次診断でなければならない。大うつ病性障害(現在の重度の症状を除く)、持続性うつ病性障害(以前は気分変調として知られていた)、全般性不安障害、特定恐怖症、強迫性障害(重度の症状を除く)、または社会不安障害の併発診断を有する参加者は、PTSDが一次診断である場合に適格である。5. SSRIまたはSNRIを処方された参加者は、試験の過程に用量または治療レジメンを変更する予定がなく、スクリーニング前に少なくとも8週間にわたって安定した用量を受けなければならない。スクリーニング時にSSRI/SNRIを受けていない参加者は、研究の過程にSSRI/SNRIを用いた治療を開始してはならない。

30

40

【0049】

研究目的及び評価

この研究の一次目的は、CAPS-5総症状重症度スコアの変化によって測定される、PTSDを有する成人の治療におけるプラセボと比較して、0.3mg及び4mgの用量で最大12週間にわたって1日1回投与される化合物Aの有効性を評価することである。一次エスティマンドの変数(評価項目)は、ベースラインから12週目までのClini

50

c i a n A d m i n i s t e r e d P T S D S c a l e (C A P S - 5) の総症状重症度スコアの変化である。

【0050】

この研究の主要な二次目的は、重症度の全体的な臨床医及び患者全体的印象について、プラセボと比較して0.3mg及び4mgの用量で12週間にわたって1日1回投与される化合物Aの有効性を評価することである。主要な二次エスティマンドの評価項目には、1) ベースラインから12週目までのC l i n i c a l G l o b a l I m p r e s s i o n o f S e v e r i t y (C G I - S) の変化、及び2) ベースラインから12週目までのP a t i e n t G l o b a l I m p r e s s i o n o f S e v e r i t y (P G I - S) の変化が含まれる。

10

【0051】

本研究の二次目的は、PTSDを有する成人における機能的転帰及び患者報告症状について、プラセボと比較して0.3mg及び4mgの用量で12週間にわたって1日1回投与される化合物Aの有効性を評価することを含む。エスティマンドの変数(評価項目)は、以下である。1) 3つの別々の方法で定義された応答者分析: i) ベースラインから12週目までのCAPS-5総症状重症度スコアで $\geq 30\%$ の改善がある参加者の割合、ii) 4週目及び12週目にCGI-Cで非常に大幅または大幅に改善した参加者の割合、iii) ベースラインから12週目までのPGI-Sで ≥ 1 単位の改善がある参加者の割合。2) ベースラインから4週目までのCAPS-5総症状重症度スコアの変化。3) ベースラインから12週目までにB r i e f I n v e n t o r y o f P s y c h o s o c i a l F u n c t i o n i n g (B - I P F) 及びS h e e h a n D i s a b i l i t y S c a l e (S D S) によって測定された機能的転帰の変化。4) ベースラインから1週目、4週目、8週目、及び12週目までにPTSDチェックリスト(PCL-5)、PGI-S、及びCGI-Sによって評価されるPTSDの患者及び臨床医報告症状の変化。5) ベースラインから12週目までにI n s o m n i a S e v e r i t y I n d e x (I S I) 及びP i t t s b u r g h S l e e p Q u a l i t y I n d e x (P S Q I - A) によって測定される自己報告睡眠問題の変化。6) ベースラインから12週目までCAPS-5のサブスケールの変化によって評価されるPTSD症状群(再体験、回避、覚醒、及び気分)の変化。7) P a t i e n t H e a l t h Q u e s t i o n n a i r e (P H Q - 9) 及びS t r u c t u r e d I n t e r v i e w G u i d e f o r t h e H a m i l t o n A n x i e t y S c a l e (S I G H - A) によって評価されるベースラインから4週目、8週目、及び12週目までの気分及び不安の変化。8) R e c o v e r i n g Q u a l i t y o f L i f e (R e Q o L) によって測定されるベースラインから12週目までの生活の質の変化。

20

30

【0052】

この研究の二次目的はまた、PTSDを有する成人における機能的転帰及び患者報告症状について、プラセボと比較して0.3mg及び4mgの用量で12週間にわたって1日1回投与される化合物Aの有効性を評価することを含む。化合物Aの安全性は、以下の評価によって評価される: A E、バイタルサイン、身体検査、12誘導ECG、臨床検査(化学、血液学、尿検査)、C o l u m b i a S u i c i d e S e v e r i t y R a t i n g S c a l e (C - S S R S)、及び離脱尺度(マリファナ離脱チェックリスト)。

40

【0053】

本研究の二次目的は、集団PKモデリング及びシミュレーション方法論を使用して、PTSDを有する成人における化合物AのPK及びPDを特性評価することをさらに含み、これは、A E A、化合物A及びその代謝産物の血漿濃度によって評価される。

【0054】

予備目的は、臨床評価項目上の選択された遺伝子における自然な遺伝的変異及び/またはA Eの発生率の間の関連性を評価することである。血液試料が、化合物Aの薬理学(例えば、F A A H及びC N R 1)に関連性がある単一ヌクレオチド多型(SNP)、ならば

50

に研究中の臨床状態と関係がある予備SNPの遺伝子型決定のためにベースライン時に収集される。全エクソームシーケンシングを介した薬理ゲノミクス分析が、研究の終了時に実施され得る。

【 0 0 5 5 】

藥物動態

化合物 A 及びその代謝産物の血漿濃度の測定のための血液試料が、1 週目、8 週目、及び 12 週目に収集される。4 mL の血液試料が、投与前に採取され、1 つの試料が、1 週目及び 12 週目の投与後 2 時間（± 15 分）、ならびに 8 週目の投与後 5 時間（± 15 分）及び 8 時間（± 15 分）に採取される。12 週目の投与後試料は、CAPS-5 評価の完了後に収集されるべきである。連続血液試料が、投与後の公称時間の 5 分以内に採取される。

10

【 0 0 5 6 】

薬理ゲノミクス

DNA単離のための10mLの血液試料が、1日目（例えば、ベースライン及び無作為化）に研究の遺伝子分析構成要素に参加することに同意した参加者から収集される。

【 0 0 5 7 】

バイオマーカー

約 4 m L の血液試料が、1 日目、1 週目、8 週目、1 2 週目、及び最終投与の 1 4 日後に関連性のある P D バイオマーカー（例えば、血漿 A E A 濃度、F A A H 活性）を調査するために収集される。

20

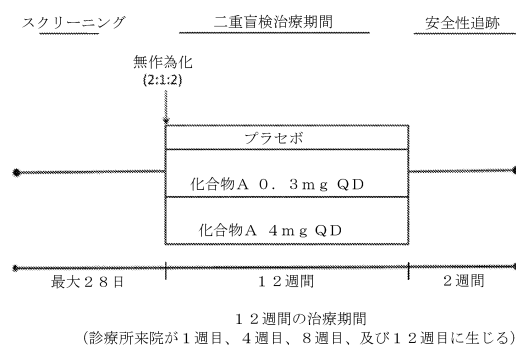
【 0 0 5 8 】

他の実施形態

上記は、本開示のある特定の非限定的な実施形態について記載されている。当業者は、この説明に対する様々な変更及び修正が、以下の特許請求の範囲で定義される本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく行われ得ることを理解するであろう。

【図面】

【図 1】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/074469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61K31/501 A61P25/18**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAYO LEAH M ET AL: "Elevated Anandamide, Enhanced Recall of Fear Extinction, and Attenuated Stress Responses Following Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase: A Randomized, Controlled Experimental Medicine Trial", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 87, no. 6, 13 August 2019 (2019-08-13), pages 538-547, XP086051321, ISSN: 0006-3223, DOI: 10.1016/J.BIOPSYCH.2019.07.034 [retrieved on 2019-08-13] the whole document ----- -/--	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2022

Date of mailing of the international search report

27/10/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ansaldo, M

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/074469

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "A Study To Assess the Effects Of PF-04457845 On BOLD fMRI In Subjects With Post Traumatic Stress Disorder -NCT02216097", , 8 April 2016 (2016-04-08), pages 1-7, XP055972514, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T02216097 [retrieved on 2022-10-18] the whole document -----	1-11
A	WO 2008/047229 A2 (PFIZER PROD INC [US]; FAY LORRAINE KATHLEEN [US] ET AL.) 24 April 2008 (2008-04-24) examples 5a, 5b page 14, paragraph 5 -----	1-11

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/074469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008047229 A2	24-04-2008	AP 2780 A	30-09-2013
		AR 063331 A1	21-01-2009
		AT 493984 T	15-01-2011
		AU 2007311591 A1	24-04-2008
		BR PI0717596 A2	29-10-2013
		CA 2663984 A1	24-04-2008
		CL 2007003000 A1	13-06-2008
		CN 101595102 A	02-12-2009
		CR 10701 A	30-04-2009
		CR 20140313 A	28-07-2014
		CY 1111170 T1	11-06-2015
		DK 2076508 T3	21-02-2011
		EA 200970296 A1	30-10-2009
		EP 2076508 A2	08-07-2009
		ES 2357340 T3	25-04-2011
		GE P20125425 B	26-03-2012
		HK 1139652 A1	24-09-2010
		HN 2007000407 A	04-10-2010
		HR P20110158 T1	30-04-2011
		IL 197664 A	31-01-2013
		JP 4434313 B2	17-03-2010
		JP 2010506896 A	04-03-2010
		KR 20090061051 A	15-06-2009
		MA 30801 B1	01-10-2009
		ME 01308 B	20-12-2013
		MY 145460 A	15-02-2012
		NO 342266 B1	30-04-2018
		NZ 575624 A	24-02-2012
		PE 20081265 A1	17-09-2008
		PL 2076508 T3	31-05-2011
		PT 2076508 E	07-03-2011
		RS 51647 B	31-10-2011
		RS 20090154 A	31-10-2010
		SI 2076508 T1	29-04-2011
		TN 2009000138 A1	18-10-2010
		TW 200825062 A	16-06-2008
		US 2008261941 A1	23-10-2008
		UY 30649 A1	31-05-2008
		WO 2008047229 A2	24-04-2008
		ZA 200902548 B	31-03-2010

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
F ターム (参考) 4 MA52 NA14 ZA02 ZC20