

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-504036

(P2022-504036A)

(43)公表日 令和4年1月13日(2022.1.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/137	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22		
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K	31/138		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全31頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-517954(P2021-517954)	(71)出願人	518189792		
(86)(22)出願日	令和1年10月4日(2019.10.4)		クレキシオ バイオサイエンス エル		
(85)翻訳文提出日	令和3年3月31日(2021.3.31)		ティーディー.		
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/058476		イスラエル国、エルサレム、2 1 ナハム		
(87)国際公開番号	WO2020/070706		ハフトゥザディ ストリート		
(87)国際公開日	令和2年4月9日(2020.4.9)	(74)代理人	100104411		
(31)優先権主張番号	62/741,562		弁理士 矢口 太郎		
(32)優先日	平成30年10月5日(2018.10.5)	(72)発明者	カガン、エレナ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		イスラエル国、9 1 2 3 9 0 1 エルサ		
(31)優先権主張番号	PCT/IB2018/059107		レム、ギバト シャウル、2 1 ナハム		
(32)優先日	平成30年11月19日(2018.11.19)	(72)発明者	ハフトゥザディ ストリート		
(33)優先権主張国・地域又は機関	国際事務局(IB)		バステイーノ、ジーナ		
(31)優先権主張番号	62/867,354		アメリカ合衆国、1 9 0 6 3 ペンシル		
			バニア州、ミディア、1 2 1 コーブ レ		
			ーン		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 大うつ病性障害を治療するためのエスケタミンの投与計画

(57)【要約】

本発明は、エスケタミンの安全かつ効果的な投与のための方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害（MDD）を治療する方法であって、少なくとも 28 日間の治療計画にわたって約 5 mg ～約 40 mg の間のエスケタミンを含む経口投与剤形を前記患者に経口投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記経口投与剤形が約 5 mg のエスケタミンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記経口投与剤形が約 10 mg のエスケタミンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記経口投与剤形が約 20 mg のエスケタミンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記経口投与剤形が約 30 mg のエスケタミンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記経口投与剤形が約 40 mg のエスケタミンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記治療計画が 28 日～約 730 日の間である、請求項 1 ～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記治療計画が 28 日～約 365 日の間である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記投与が前記治療計画にわたり少なくとも 1 日 1 回である、請求項 1 ～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記投与が前記治療計画にわたり 1 日 1 回である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記投与が前記治療計画にわたり断続的である、請求項 1 ～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記投与が前記治療計画の 1 日おきに 1 回～月に 1 回である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記投与が週に 2 回である、請求項 11 に記載の投与。

【請求項 14】

前記投与が週に 1 回である、請求項 11 に記載の投与。

【請求項 15】

前記投与が月に 1 回である、請求項 11 に記載の投与。

【請求項 16】

前記投与の頻度が前記治療計画にわたり異なる、請求項 11 に記載の投与。

【請求項 17】

（R）－ケタミン以外の第 2 の薬物の投与をさらに含む、請求項 1 ～16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記第 2 の薬物が、抗うつ薬、抗うつ薬、または抗不安薬である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記抗うつ薬が、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エシタロプラム、ベンラファキシン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、およびフルボキサミンからなる群から選択される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記投与の前記エスケタミン C_{max} が 30 ng/ml 以下である、請求項 1 ～19 のい

10

20

30

40

50

いずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記投与の前記エスケタミン AUC_{0-t} が $60 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下である、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記投与の前記エスケタミン C_{max} が $30 \text{ ng} / \text{mL}$ 以下であり、前記投与の前記エスケタミン AUC_{0-t} が $60 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下である、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記投与の前記エスケタミン C_{max} が $15 \text{ ng} / \text{mL}$ 以下である、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 2 4】

前記投与の前記エスケタミン AUC_{0-t} が $30 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記投与の前記エスケタミン C_{max} が $15 \text{ ng} / \text{mL}$ 以下であり、前記投与の前記エスケタミン AUC_{0-t} が $30 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下である、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記エスケタミンがエスケタミン塩酸塩である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、前記患者に剤形を経口投与することを含み、前記剤形が $150 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下の (S) - ノルケタミン C_{max} をもたらす、方法。

【請求項 2 8】

治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、前記患者に剤形を経口投与することを含み、前記剤形が $850 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下の (S) - ノルケタミン AUC_{0-t} をもたらす、方法。

【請求項 2 9】

治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、前記患者に剤形を経口投与することを含み、前記剤形が $150 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下の (S) - ノルケタミン C_{max} および $850 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下の (S) - ノルケタミン AUC_{0-t} をもたらす、方法。

30

【請求項 3 0】

治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、前記患者に剤形を経口投与することを含み、前記剤形が $75 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下の (2 S、6 S) - OH - ノルケタミン C_{max} をもたらす、方法。

【請求項 3 1】

治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、前記患者に剤形を経口投与することを含み、前記剤形が $850 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下の (2 S、6 S) - OH - ノルケタミン AUC_{0-t} をもたらす、方法。

40

【請求項 3 2】

治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、前記患者に剤形を経口投与することを含み、前記剤形が $75 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下の (2 S、6 S) - OH - ノルケタミン C_{max} および $850 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 以下の (2 S、6 S) - OH - ノルケタミン AUC_{0-t} をもたらす、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願の相互参照

本出願は、2018年10月5日に出願された米国仮出願第62/741,562号および2019年6月27日に出願された第62/867,354号、および2018年11月19日に出願されたWO国際出願PCT/IB2018/059107の利益を主張し、それぞれの全体は参照により本明細書に組み込まれる。

本開示は、エスケタミンの安全かつ効果的な投与のための方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

ケタミンは、主に中枢神経系のNMDA受容体拮抗作用を介して作用する、非バルビツール酸系の即効性、誘導、全身麻酔薬である。この薬物は、1970年からKetalar（登録商標）の商品名で米国において販売されている。1971年、DE2062620は、ケタミンの（-）エナンチオマーであるエスケタミンについて記述した。エスケタミンは米国での使用が承認されていないが、欧州ではKetaneest（登録商標）Sの商品名で誘導、全身麻酔薬として入手可能である。

10

【0003】

Sofia et al（1975）は、うつ病を治療するために経口ケタミンの使用を提案した。Berman et al（1980）は、大うつ病の7名の患者においてケタミンの単回静脈内投与のプラセボ対照臨床試験の結果を記述した。DE102007009888は、うつ病の治療における（S）（+）-ケタミンの使用を提案している。最近では、うつ病が他の治療法に抵抗性であることが証明された場合を含め、大うつ病性障害（MDD）の治療にケタミンまたはエスケタミンを使用する可能性への関心が高まっている。

20

【0004】

ケタミンおよびエスケタミンの医薬組成物は、静脈内、鼻腔内および経口を含む様々な投与経路を介して健康な被験者および患者に投与されてきた。Clements et al（1982）は、経口ケタミンの相対的バイオアベイラビリティを17%、筋肉内ケタミンの相対的バイオアベイラビリティを93%と記載している。その論文以降、他のいくつかの研究では、ケタミンの相対的な経口バイオアベイラビリティが17~24%であると記載している。Malinovsky et al（1996）は、鼻腔内ケタミンの相対的バイオアベイラビリティを50%、直腸ケタミンの相対的バイオアベイラビリティを30%と記載している。Yanagihara et al（2003）は、直腸と舌下の両方のケタミンの相対的バイオアベイラビリティを30%と記載しているが、鼻のバイオアベイラビリティは45%であることを見出した。

30

【0005】

エスケタミンは40年以上利用可能であるが、非静脈内経路による相対的なバイオアベイラビリティに関する文献はほとんど発表されていない。Peltoniemi et al（2012）は、エスケタミンの経口バイオアベイラビリティを11%と記載しているが、Fanta et al（2015）は、それがわずか8%であることを見出し、エスケタミンの初回通過代謝がケタミンで見られるものよりも広範囲であることを示唆している。残念ながら、鼻腔内および経口エスケタミンの相対的バイオアベイラビリティに関する研究のプロトコルであるNCT02343289は、2015年にすでに記述されたが、結果は発表されていない。Daly et al（2017）は、鼻腔内投与された56mgおよび84mgが、0.2mg/kgのエスケタミンの静脈内投与によって達成される薬物動態範囲内である血漿エスケタミンレベルを生成することを記載し、鼻腔内エスケタミンの相対的バイオアベイラビリティがケタミンのそれよりもかなり低い可能性があることを示唆している。

40

【0006】

ケタミンの2つのエナンチオマーの相対的な有効性および安全性も、文献ではかなりの議論の源になってきた。Ebert et al（1997）は、エスケタミンが（R）-ケタミンよりもNMDA受容体に対して5倍高い親和性を有することを記載している。O

50

y e e t a l (1992) は、エケタミンが (R) - ケタミンの 4 倍強く、痛みの知覚を軽減し、聴覚および視覚障害を引き起こすことを記載している。Domino (2010) は、エスケタミンは (R) - ケタミンよりも強力であるように見えるが、望ましくない精神異常発現性の副作用も大きいことを記載している。対照的に、Zhang et al (2014) および Yang et al (2015) は、(R) - ケタミンが、精神異常発現性の副作用および乱用傾向のないうつ病の動物モデルにおいて、エスケタミンよりも高い効力およびより長く持続する抗うつ効果を示したことを記載している。これにより、一部は、例えば、Hashimoto (2016) は、これらの分子の抗うつ効果が NMDA 受容体拮抗作用によるものではない可能性があることを示唆している。

【0007】

うつ病の治療におけるケタミンとそのエナンチオマーの使用への関心が最近高まっているにもかかわらず、ほとんどの臨床報告は、単回投与後の効果を記述している。Blonk et al (2010) は、疼痛治療における経口ケタミンの慢性投与について記載された用量の広範なレビューを提供し、通常、200mg/日以上の高用量が1年以上の期間に処方されたことを示している。Paslak et al (2010) は、うつ病に苦しむ患者に併用療法として、最大1.25mg/kg/日の経口エスケタミンを14日間にわたって投与し、2名の患者には7日間の治療で最大150mg/日を投与したという4症例報告を記載している。Daly et al (2015) は、28mg、56mg、および84mgのエスケタミンを週2回、最大14日間患者に鼻腔内投与した後、さらに9週間、投与頻度を減らした非盲検延長試験を行い、すべての患者は、56mg/第2週目にこの延長試験を始め、ほとんどの患者は84mg/第2週目に試験を完了したことを記載している。

【0008】

驚くべきことに、今では、高レベルのエスケタミンの慢性投与は変異原性のリスクの増加と関連していることが明らかになっており、したがって、薬物の循環血中レベルは、エスケタミンの投与について制限されるべきである。

【発明の概要】

【0009】

一実施形態では、本発明は、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害 (MDD) を治療する方法に関し、少なくとも28日間の治療計画にわたって約5mg~約40mgのエスケタミンを含む経口投与剤形を前記患者に経口投与することを含む。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明は、治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法に関し、該方法は、前記患者に、約5mg~約40mg (例えば、5mg~40mg) のエスケタミンを含む経口投与剤形を少なくとも28日間の治療計画にわたり経口投与することを含む。

【0011】

本明細書で使用される場合、「大うつ病性障害」またはMDDという用語は、以下の5つの基準を満たす精神障害として特徴付けられる：1) ほぼ毎日生じる以下の追加の基準のうちの5つ (またはそれ以上) とともに、同じ2週間の間に、以前の機能からの変化とともに表す、憂鬱な気分/悲しい気分、または興味と喜びの喪失、i) 憂鬱な気分/悲しい気分、i i) 興味と喜びの喪失、i i i) 食事療法をしていないのに、大幅な体重減少もしくは体重増加、または食欲の減少もしくは増加、i v) 不眠症または過眠症、v) 精神運動性の激越または遅滞、v i) 疲労または消耗感、v i i) 無価値感または過度のもしくは不適切な罪悪感、v i i i) 思考力もしくは集中力の減少、または優柔不断、i x) 死について繰り返し考えること、または自殺念慮、計画もしくは試み：2) 症状は、社会的、職業的または他の機能において臨床的に重大な苦痛または障害を引き起こす：3) エピソードは精神障害によってより適切に説明されていない：4) エピソードは物質の生理学的影響または別の病状に起因しない：5) 躁病または軽躁病のエピソードは一度もなか

10

20

30

40

50

った (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第5版, American Psychiatric Association, 2013)。企図される他の適応症には、レット症候群、うつ病、難治性うつ病、自殺傾向、強迫性障害、線維筋痛症、心的外傷後ストレス症候群、自閉症スペクトラム障害、および遺伝性疾患に関連するうつ病を含むがこれらに限定されない障害の1つ以上の症状の治療、予防、または寛解が含まれる。

【0012】

一実施形態では、大うつ病性障害は不安による苦痛を伴う。別の実施形態では、障害は混合性特徴を伴う。別の実施形態では、障害はメランコリアの特徴を伴う。別の実施形態では、障害は非定型の特徴を伴う。別の実施形態では、障害は、気分一致する精神病性特徴を伴う。別の実施形態では、障害は、気分一致しない精神病性特徴を伴う。別の実施形態では、障害は緊張病を伴う。別の実施形態では、障害は周産期発症を伴う。別の実施形態では、障害は季節型を伴う。

10

【0013】

一実施形態では、大うつ病性障害は、ケタミンまたはエスケタミン以外の抗うつ薬の適切な用量および治療期間に反応していない。いくつかの態様では、ケタミンまたはエスケタミン以外の抗うつ薬の適切な用量および治療期間の後、非応答者は、MADRSスコアまたは同様の心理測定スコアで最大25%の改善を示すことができなかった。他の態様では、ケタミンまたはエスケタミン以外の抗うつ薬の適切な用量および治療期間の後、非応答者は、MADRSスコアまたは同様の心理測定スコアで25~50%の不完全な改善を示した。他の態様では、ケタミンまたはエスケタミン以外の抗うつ薬の適切な用量および治療期間の後、非応答者は、MADRSスコアまたは同様の心理測定スコアで最大50%の不十分な改善を示した。いくつかの態様では、ケタミンまたはエスケタミン以外の抗うつ薬の適切な用量および治療期間は、現在のうつ病エピソード中ケタミンまたはエスケタミン以外の1種または複数種の抗うつ薬の用量および治療期間を指す。他の態様では、適切な経過は、以前のうつ病エピソード中ケタミンまたはエスケタミン以外の1種または複数種の抗うつ薬の用量および治療期間に対する非反応を指す。他の態様では、適切な経過は、以前のうつ病エピソード中および現在のうつ病エピソード中の両方において、ケタミンまたはエスケタミン以外の1種または複数種の抗うつ薬の用量および治療期間に対する非反応を指す。いくつかの態様では、障害は、治療抵抗性または治療抵抗性うつ病、すなわち、ケタミンまたはエスケタミン以外の少なくとも2種の抗うつ薬の適切な用量および治療期間に反応しなかったうつ病である。

20

30

【0014】

本明細書で使用される場合、「大うつ病性障害の治療」という用語は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度(MADRS)スコアの低下によって測定される、大うつ病性障害の症状の軽減を指すことができる。いくつかの態様では、「大うつ病性障害の治療」という用語は、MADRSスコアで測定されたベースラインからの変化を指す。いくつかの態様では、「大うつ病性障害の治療」という用語は、MADRSスコアの低下によって測定される寛解を指す。いくつかの態様では、「大うつ病性障害の治療」という用語は、MADRSスコアで測定される場合、50%以上の改善を指す。

40

【0015】

他の態様では、「大うつ病性障害の治療」という用語は、Sheehan障害尺度(SDS)のベースラインからの変化を指す。

【0016】

他の態様では、「大うつ病性障害の治療」という用語は、自己評価によるうつ病の症状に関する質問票(SDQ)のベースラインからの変化を指す。

【0017】

他の態様では、「大うつ病性障害の治療」という用語は、医師管理の臨床全般印象尺度-改善度(CGI-I)のベースラインからの変化を指す。

【0018】

50

他の態様では、「大うつ病性障害の治療」という用語は、医師管理の全般印象尺度－重症度（SCG－S）のベースラインからの変化を指す。

【0019】

他の態様では、「大うつ病性障害の治療」という用語は、全般性不安障害7項目スケールのベースラインからの変化を指す。

【0020】

本開示の方法は、許容可能な安全性および／または忍容性プロファイルを示すことになる。すなわち、本開示の方法を使用して達成される利点は、プラセボと比較して、開示された方法を使用することによって示されるあらゆる安全性および／または忍容性の考慮事項を上回るであろう。他の態様では、本開示の方法を使用して達成される利点は、治療抵抗性MDDを含むMDDを治療する他の方法と比較して、開示された方法を使用することによって示されるあらゆる安全性および／または忍容性の考慮事項を上回るであろう。治療抵抗性のMDDを含むMDDを治療する他の方法には、ケタミンおよびエスケタミンを使用する他の方法が含まれる。例えば、本開示の方法を使用して達成される利点は、プラセボと比較して、例えば、血液学、生化学、尿検査、免疫学的パラメータ、身体検査所見、血圧、および／または心拍数における有害な変化を含むあらゆる有害事象を上回るであろう。他の態様では、本開示の方法を使用して達成される利点は、治療抵抗性のMDDを含むMDDを治療する他の方法と比較して、例えば、血液学、生化学、尿検査、免疫学的パラメータ、身体検査所見、血圧、および／または心拍数の変化を含むあらゆる有害事象を上回るであろう。

10

20

【0021】

他の態様では、本開示の方法を使用して達成された利点は、プラセボと比較して、12誘導心電図所見、方法の中止、数値符号置換検査（DSST）、反応時間検査（Cambridge COGNITIONおよび／またはCogstateバッテリー）、自己管理型スタンフォード眠気尺度、膀胱痛／間質性膀胱炎症状スコア（BPIC－SS）、修正オブザーバーの覚醒／鎮静尺度（MOAA／S）、臨床医管理の解離状態尺度（CADSS）、自殺傾向尺度－臨床医管理のコロンビア自殺重症度評価尺度（C－SSRS）、簡便性精神医学的評価尺度（BPRS）からの4項目の陽性症状サブスケール、および／または20項目の医師用離脱症状チェックリスト（PWC－20）におけるあらゆる有害事象を上回るであろう。他の態様では、本開示の方法を使用して達成された利点は、治療抵抗性MDDを含むMDDを治療する他の方法と比較して、12誘導心電図所見、方法の中止、数値符号置換検査（DSST）、反応時間検査（Cambridge COGNITIONおよび／またはCogstateバッテリー）、自己管理型スタンフォード眠気尺度、膀胱痛／間質性膀胱炎症状スコア（BPIC－SS）、修正オブザーバーの覚醒／鎮静尺度（MOAA／S）、臨床医管理の解離状態尺度（CADSS）、自殺傾向尺度－臨床医管理のコロンビア自殺重症度評価尺度（C－SSRS）、簡便性精神医学的評価尺度（BPRS）からの4項目の陽性症状サブスケール、および／または20項目の医師用離脱症状チェックリスト（PWC－20）におけるあらゆる有害事象を上回るであろう。

30

【0022】

本明細書で使用される場合、「ケタミン」という用語は、化合物d,l 2－（2－クロロフェニル）－2（メチルアミノ）シクロヘキサノン、またはその薬学的に許容される塩を指すものとする。

40

【0023】

本明細書で使用される場合、「エスケタミン」という用語は、化合物（2S）－2－（2－クロロフェニル）－2－（メチルアミノ）シクロヘキサノン、または薬学的に許容されるその塩としても知られるケタミンの（S）－エナンチオマーを指すものとする。本明細書で使用される場合、「エスケタミン」という用語は、ケタミンまたはその薬学的に許容される塩において、エナンチオマー過剰率なしで見出される化合物を除外するものであると理解されるべきである。一実施形態では、エスケタミン、またはその薬学的に許容される塩は、エスケタミンの塩酸塩、すなわち、エスケタミン塩酸塩である。

50

【0024】

本明細書で使用される場合、「(R)－ケタミン」という用語は、化合物(2R)－2－(2－クロロフェニル)－2－(メチルアミノ)シクロヘキサノンとしても知られるケタミンの(R)－エナンチオマー、またはその薬学的に許容される塩を指すものとする。本明細書で使用される場合、「(R)－ケタミン」という用語は、ケタミン、またはその薬学的に許容される塩において、エナンチオマー過剰率なしで見出される化合物を除外するものであると理解されるべきである。

【0025】

本明細書で使用される場合、「(S)－ノルケタミン」という用語は、化合物(2S)－2－(2－クロロフェニル)－2－(アミノ)シクロヘキサノンとしても知られるノルケタミンの(S)－エナンチオマー、またはその薬学的に許容される塩を指すものとする。本明細書で使用される場合、「(S)－ノルケタミン」という用語は、エナンチオマー過剰率なしで、ノルケタミンまたはその薬学的に許容される塩において、見出される化合物を除外するものであると理解されるべきである。

10

【0026】

本明細書で使用される場合、「(2S、6S)－OH－ノルケタミン」という用語は、化合物(2S、6S)－2－アミノ－2－(2)－クロロフェニル)－6－ヒドロキシシクロヘキサノンとしても知られるヒドロキシノルケタミンの(2S、6S)－エナンチオマー、またはその薬学的に許容される塩を指すものとする。本明細書で使用される場合、「(2S、6S)－OH－ノルケタミン」という用語は、エナンチオマー過剰率なしで、ヒドロキシノルケタミンまたはその薬学的に許容される塩において、見出される化合物を除外するものと理解されるべきである。

20

【0027】

本発明による本明細書に記載の化合物はまた、分子構造がそれらの構造上に存在する炭素原子、水素原子および窒素原子の同位体を含む化合物が含まれることを意図している。同位体には、原子番号は同じで質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体には重水素が含まれる。炭素の同位体にはC－13が含まれる。窒素の同位体にはN－15が含まれる。

【0028】

したがって、本明細書に開示される製剤に適しているとして本出願で教示される任意の化合物の化学構造内で、

30

- ・任意の水素原子または水素原子団は、水素の同位体、すなわち重水素と適切に置き換えられることができ、
- ・任意の炭素原子または炭素原子団は、炭素の同位体、すなわち ^{13}C と適切に置き換えられることができ、
- ・任意の窒素原子または窒素原子団は、窒素の同位体、すなわち ^{15}N と適切に置き換えられることができる。

【0029】

本明細書で使用される場合、「治療計画」という用語は、治療を必要とするヒト患者が、毎日または断続的に、エスケタミンの2回以上の投与によって治療される期間を指すものとする。本発明の好ましい実施形態では、治療計画は、少なくとも28日間に及ぶ。別の好ましい実施形態では、治療計画は、少なくとも30日間に及ぶ。別の好ましい実施形態では、治療計画は、28日～約365日に及ぶ。別の好ましい実施形態では、治療計画は、28日～約730日である。別の好ましい実施形態では、治療計画は、少なくとも1ヶ月間に及ぶ。別の好ましい実施形態では、治療計画は、少なくとも1年(365日)に及ぶ。本発明の別の好ましい実施形態では、治療計画は、少なくとも約730日間、すなわち、少なくとも約2年間に及ぶ。別の実施形態では、治療計画は、28日～約730日(すなわち、約2年)の過程にわたって変化する。精神医学の当業者は、28日～約730日(例えば、約2年)にわたって投与計画を決定することができる。

40

【0030】

50

パラメータ範囲が提供される場合、その範囲内のすべての整数、およびその10分の1もまた、本発明によって提供されることが理解される。例えば、「1～30 ng/mL」には、1.1 ng/mL、1.2 ng/mL、1.3 ng/mLなど、最大30 ng/mLが含まれる。別の例では、「0.1～2.5 mg/日」には、0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.3 mg/日など、最大2.5 mg/日が含まれる。

【0031】

本発明はさらに、少なくとも28日間の治療計画にわたり、約5 mg～約40 mg、好ましくは5 mg～40 mgのエスケタミンを含む経口投与剤形を前記患者に経口投与することによって、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害を治療する方法に関する。

【0032】

いくつかの態様では、本開示の経口投与剤形は、エスケタミン、すなわち、遊離塩基としてのエスケタミンを含む。他の態様では、本開示の経口投与剤形は、エスケタミンの薬学的に許容される塩を含む。本明細書で使用される場合、本開示の経口投与剤形中に存在するエスケタミンの量は、エスケタミン遊離塩基の量を指す。例えば、経口投与剤形がエスケタミン遊離塩基を含むこれらの態様では、「10 mgのエスケタミン」は、経口投与剤形中の10 mgのエスケタミン遊離塩基を指す。経口投与剤形が、エスケタミン塩酸塩などの薬学的に許容されるエスケタミンの塩を含む態様では、「10 mgのエスケタミン」は、経口投与剤形中の11.53 mgのエスケタミン塩酸塩に基づく10 mgのエケタミン遊離塩基を指す。

【0033】

本発明の好ましい一実施形態では、前記患者への経口投与は、約5 mgのエスケタミン、好ましくは5 mgのエスケタミンを含む経口投与剤形である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記患者への経口投与は、約10 mgのエスケタミン、好ましくは10 mgのエスケタミンを含む経口投与剤形である。別の好ましい実施形態では、前記患者への経口投与は、約20 mgのエスケタミン、好ましくは20 mgのエスケタミンを含む経口投与剤形である。別の好ましい実施形態では、前記患者への経口投与は、約30 mgのエスケタミン、好ましくは30 mgのエスケタミンを含む経口投与剤形である。さらに別の好ましい実施形態では、前記患者への経口投与は、約40 mgのエスケタミン、好ましくは40 mgのエスケタミンを含む経口投与剤形である。

【0034】

特定の理論に拘束されることを望まずに、大うつ病性障害の治療におけるエスケタミンの反復経口投与の治療効果は、より長い間隔でより高い用量の薬物を投与するか、またはより短い間隔でより低い用量の薬物を投与することによって達成できると考えられている。本明細書に記載のように、本発明により、薬物およびその代謝産物の経時的な同等の曝露およびより低いピーク濃度が可能になり、遺伝毒性事象の全体的なリスクを低減し、臨床安全性プロファイルを改善することができる。

【0035】

本発明はさらに、約5 mg～約40 mgのエスケタミン、好ましくは5 mg～40 mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の前記患者への経口投与によって、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害を治療する方法であって、前記投与のエスケタミンC_{max}が30 ng/mL以下である方法に関する。

【0036】

本明細書で使用される場合、「C_{max}」という用語は、任意の単回投与後にアッセイされた平均値（平均）の観察された最高血漿中濃度を指すものとする。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者の血漿レベルを測定することをさらに含む。

【0037】

本発明の一実施形態では、前記投与のエスケタミンC_{max}は、30 ng/mL以下、29 ng/mL以下、28 ng/mL以下、27 ng/mL以下、26 ng/mL以下、25 ng/mL以下、24 ng/mL以下、23 ng/mL以下、22 ng/mL以下、21 ng/mL以下、20 ng/mL以下、19 ng/mL以下、18 ng/mL以下、1

10

20

30

40

50

7 ng/ml以下、16 ng/ml以下、15 ng/ml以下、14 ng/ml以下、13 ng/ml以下、12 ng/ml以下、11 ng/ml以下、10 ng/ml以下、9 ng/ml以下、8 ng/ml以下、7 ng/ml以下、6 ng/ml以下、5 ng/ml以下、4 ng/ml以下、3 ng/ml以下、2 ng/ml以下、または1 ng/ml以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与のエスケタミンC_{max}は、30 ng/ml以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与のエスケタミンC_{max}は、15 ng/ml以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与のエスケタミンC_{max}は、15 ng/mL~30 ng/mLの間である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与のエスケタミンC_{max}は、10 ng/mL~15 ng/mLの間である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与のエスケタミンC_{max}は、5 ng/mL~15 ng/mLの間である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与のエスケタミンC_{max}は、11 ng/mL~13 ng/mLの間である。

10

【0038】

本発明はさらに、約5 mg~約40 mgのエスケタミン、例えば5 mg~40 mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の前記患者への経口投与によって、治療を必要とするヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、前記投与のエスケタミンAUC_{0-t}が60 ng*h/ml以下である方法に関する。

【0039】

本明細書で使用される場合、「AUC」という用語は、任意の単回投与後の血漿濃度/時間曲線下の面積を指すものとする。「AUC_{0-t}」という用語は、任意の単回投与後の時間0から最後の定量化可能な濃度までの血漿濃度/時間曲線下面積を指すものとし、「AUC_{0-inf}」という用語は、任意の単回投与後の血漿濃度/時間0から任意の無限大での推定濃度までの時間曲線血漿濃度/時間曲線下面積を指すものとする。「AUC_{tau}」という用語は、定常状態の投与間隔にわたる血漿濃度/時間曲線の下面積を指すものとする。

20

【0040】

本発明の一実施形態では、前記投与のエスケタミンAUC_{0-t}は、60 ng*h/ml、59 ng*h/ml、58 ng*h/ml、57 ng*h/ml、56 ng*h/ml、55 ng*h/ml、54 ng*h/ml、53 ng*h/ml、52 ng*h/ml、51 ng*h/ml、50 ng*h/ml、49 ng*h/ml、48 ng*h/ml、47 ng*h/ml、46 ng*h/ml、45 ng*h/ml、44 ng*h/ml、43 ng*h/ml、42 ng*h/ml、41 ng*h/ml、40 ng*h/ml、39 ng*h/ml、38 ng*h/ml、37 ng*h/ml、36 ng*h/ml、35 ng*h/ml、34 ng*h/ml、33 ng*h/ml、32 ng*h/ml、31 ng*h/ml、30 ng*h/ml、29 ng*h/ml、28 ng*h/ml、27 ng*h/ml、26 ng*h/ml、25 ng*h/ml、24 ng*h/ml、23 ng*h/ml、22 ng*h/ml、21 ng*h/ml、20 ng*h/ml、19 ng*h/ml、18 ng*h/ml、17 ng*h/ml、16 ng*h/ml、15 ng*h/ml、14 ng*h/ml、13 ng*h/ml、12 ng*h/ml、11 ng*h/ml、10 ng*h/ml、9 ng*h/ml、8 ng*h/ml、7 ng*h/ml、6 ng*h/ml、5 ng*h/ml、4 ng*h/ml、3 ng*h/ml、2 ng*h/ml、または1 ng*h/mlである。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与のエスケタミンAUC_{0-t}は、60 ng*h/ml以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与のエスケタミンAUC_{0-t}は、30 ng*h/ml以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与のエスケタミンAUC_{0-t}は、30 ng*h/ml~60 ng*h/mlの間である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与のエスケタミンAUC_{0-t}は、15 ng*h/ml~30 ng*h/mlの間である。

30

40

【0041】

本発明はさらに、剤形の前記患者への経口投与によって治療を必要とするヒト患者の大う

50

つ病性障害を治療する方法であって、前記剤形が 150 ng/ml 以下の (S) - ノルケタミン C_{max} をもたらす、方法に関する。

【0042】

本発明の一実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 150 ng/ml 以下、 145 ng/ml 以下、 140 ng/ml 以下、 139 ng/ml 以下、 138 ng/ml 以下、 137 ng/ml 以下、 136 ng/ml 以下、 135 ng/ml 以下、 134 ng/ml 以下、 133 ng/ml 以下、 132 ng/ml 以下、 131 ng/ml 以下、 130 ng/ml 以下、 129 ng/ml 以下、 128 ng/ml 以下、 127 ng/ml 以下、 126 ng/ml 以下、 125 ng/ml 以下、 120 ng/ml 以下、 115 ng/ml 以下、 110 ng/ml 以下、 105 ng/ml または 100 ng/ml 以下、 95 ng/ml 以下、 90 ng/ml 以下、 85 ng/ml 以下、 80 ng/ml 以下、 75 ng/ml 以下、 74 ng/ml 以下、 73 ng/ml 以下、 72 ng/ml 以下、 71 ng/ml 以下、 70 ng/ml 以下、 69 ng/ml 以下、 68 ng/ml 以下、 67 ng/ml 以下、 66 ng/ml 以下、 65 ng/ml 以下、 64 ng/ml 以下、 63 ng/ml 以下、 62 ng/ml 以下、 61 ng/ml 以下、 60 ng/ml 以下、 55 ng/ml 以下、 50 ng/ml 以下、 45 ng/ml 以下、 40 ng/ml または 35 ng/ml 以下、 34 ng/ml 以下、 33 ng/ml 以下、 32 ng/ml 以下、 31 ng/ml 以下、 30 ng/ml 以下、 25 ng/ml 以下、 20 ng/ml 以下、 19 ng/ml 以下、 18 ng/ml 以下、 17 ng/ml 以下、 16 ng/ml 以下、または 15 ng/ml 以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 150 ng/ml 以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 75 ng/ml 以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 35 ng/ml 以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 20 ng/ml 以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 $15 \text{ ng/mL} \sim 150 \text{ ng/mL}$ の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 $15 \text{ ng/mL} \sim 20 \text{ ng/mL}$ の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 $30 \text{ ng/mL} \sim 35 \text{ ng/mL}$ の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 $60 \text{ ng/mL} \sim 75 \text{ ng/mL}$ の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 $125 \text{ ng/mL} \sim 140 \text{ ng/mL}$ の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン C_{max} は、 $60 \text{ ng/mL} \sim 140 \text{ ng/mL}$ の間である。

【0043】

本発明はさらに、剤形の前記患者への経口投与によって治療を必要とするヒト患者のうつ病性障害を治療する方法であって、前記剤形が $850 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下の (S) - ノルケタミン AUC_{0-t} をもたらす、方法に関する。

【0044】

本発明の一実施形態では、前記投与の (S) - ノルケタミン AUC_{0-t} は、 $850 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $845 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $840 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $839 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $838 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $837 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $836 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $835 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $834 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $832 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $831 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $830 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $829 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $828 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $827 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $826 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $825 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $824 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $823 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $822 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $821 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $820 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $815 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $810 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $805 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $800 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $795 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $790 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $785 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $780 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 $775 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 以下、 77

0 ng * h / ml 以下、765 ng * h / ml 以下、760 ng * h / ml 以下、755 ng * h / ml 以下、750 ng * h / ml 以下、745 ng * h / ml 以下、740 ng * h / ml 以下、735 ng * h / ml 以下、730 ng * h / ml 以下、725 ng * h / ml 以下、720 ng * h / ml 以下、710 ng * h / ml 以下、700 ng * h / ml 以下、690 ng * h / ml 以下、680 ng * h / ml 以下、670 ng * h / ml 以下、660 ng * h / ml 以下、650 ng * h / ml 以下、640 ng * h / ml 以下、630 ng * h / ml 以下、620 ng * h / ml 以下、610 ng * h / ml 以下、600 ng * h / ml 以下、590 ng * h / ml 以下、580 ng * h / ml 以下、570 ng * h / ml 以下、560 ng * h / ml 以下、550 ng * h / ml 以下、540 ng * h / ml 以下、530 ng * h / ml 以下、520 ng * h / ml 以下、510 ng * h / ml 以下、500 ng * h / ml 以下、490 ng * h / ml 以下、480 ng * h / ml 以下、470 ng * h / ml 以下、460 ng * h / ml 以下、450 ng * h / ml 以下、440 ng * h / ml 以下、430 ng * h / ml 以下、425 ng * h / ml 以下、420 ng * h / ml 以下、419 ng * h / ml 以下、418 ng * h / ml 以下、417 ng * h / ml 以下、416 ng * h / ml 以下または415 ng * h / ml 以下、414 ng * h / ml 以下、413 ng * h / ml 以下、412 ng * h / ml 以下、411 ng * h / ml 以下、410 ng * h / ml 以下、405 ng * h / ml 以下、400 ng * h / ml 以下、390 ng * h / ml 以下、380 ng * h / ml 以下、380 ng * h / ml 以下、370 ng * h / ml 以下、360 ng * h / ml 以下、350 ng * h / ml 以下、340 ng * h / ml 以下、330 ng * h / ml 以下、320 ng * h / ml 以下、310 ng * h / ml 以下、300 ng * h / ml 以下、290 ng * h / ml 以下、280 ng * h / ml 以下、270 ng * h / ml 以下、260 ng * h / ml 以下、250 ng * h / ml 以下、240 ng * h / ml 以下、230 ng * h / ml 以下、220 ng * h / ml 以下、215 ng * h / ml 以下、210 ng * h / ml 以下、209 ng * h / ml 以下、208 ng * h / ml 以下、207 ng * h / ml 以下、206 ng * h / ml 以下、205 ng * h / ml 以下、200 ng * h / ml 以下、190 ng * h / ml 以下、180 ng * h / ml 以下、170 ng * h / ml 以下、160 ng * h / ml 以下、150 ng * h / ml 以下、140 ng * h / ml 以下、130 ng * h / ml 以下または120 ng * h / ml 以下、110 ng * h / ml 以下、105 ng * h / ml 以下、104 ng * h / ml 以下、103 ng * h / ml 以下、または102 ng * h / ml 以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、850 ng * h / ml 以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、420 ng * h / ml 以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、210 ng * h / ml 以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、105 ng * h / ml 以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、105 ng * h / ml ~ 850 ng * h / ml の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、105 ng * h / ml ~ 850 ng * h / ml の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、102 ng * h / ml ~ 105 ng * h / ml の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、205 ng * h / ml ~ 210 ng * h / ml の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、410 ng * h / ml ~ 420 ng * h / ml の間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の (S) -ノルケタミンAUC_{0-t}は、820 ng * h / ml ~ 840 ng * h / ml の間である。

【0045】

本発明はさらに、剤形の前記患者への経口投与によって治療を必要とするヒト患者の大きい病性障害を治療する方法であって、前記剤形が75 ng / ml 以下の (2 S、6 S) -

10

20

30

40

50

OH-ノルケタミン C_{max} をもたらす、方法に関する。

【0046】

本発明の一実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミン C_{max} は、
 75 ng/ml以下、74 ng/ml以下、73 ng/ml以下、72 ng/ml以下、
 71 ng/ml以下、70 ng/ml以下、69 ng/ml以下、68 ng/ml以下、
 67 ng/ml以下、66 ng/ml以下、65 ng/ml以下、64 ng/ml以下、
 63 ng/ml以下、62 ng/ml以下、61 ng/ml以下、60 ng/ml以下、
 55 ng/ml以下、50 ng/ml以下、45 ng/ml以下、40 ng/ml以下、
 35 ng/ml以下、34 ng/ml以下、33 ng/ml以下、32 ng/ml以下、
 31 ng/ml以下、30 ng/ml以下、25 ng/ml以下、20 ng/ml以下、
 19 ng/ml以下、18 ng/ml以下、17 ng/ml以下、16 ng/ml以下ま
 たは15 ng/ml以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与の(2S、
 6S)-OH-ノルケタミン C_{max} は、75 ng/ml以下である。本発明の別の好ま
 しい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミン C_{max} は、35 n
 g/ml以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-
 OH-ノルケタミン C_{max} は、20 ng/ml以下である。本発明の好ましい一実施形
 態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミン C_{max} は、15 ng/mL～
 75 ng/mLの間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6
 S)-OH-ノルケタミン C_{max} は、15 ng/mL～20 ng/mLの間である。本
 発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミン C_{m}
 a_{max} は、30 ng/mL～35 ng/mLの間である。本発明の別の好ましい実施形態で
 は、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミン C_{max} は、60 ng/mL～75
 ng/mLの間である。

【0047】

本発明はさらに、剤形の前記患者への経口投与によって治療を必要とするヒト患者の大う
 つ病性障害を治療する方法であって、前記剤形が850 ng*h/ml以下の(2S、6
 S)-OH-ノルケタミン AUC_{0-t} をもたらす、方法に関する。

【0048】

本発明の一実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミン AUC_{0-t}
 は、850 ng*h/ml以下、845 ng*h/ml以下、840 ng*h/ml以下
 、839 ng*h/ml以下、838 ng*h/ml以下、837 ng*h/ml以下、
 836 ng*h/ml以下、835 ng*h/ml以下、834 ng*h/ml以下、8
 32 ng*h/ml以下、831 ng*h/ml以下、830 ng*h/ml以下、82
 9 ng*h/ml以下、828 ng*h/ml以下、827 ng*h/ml以下、826
 ng*h/ml以下、825 ng*h/ml以下、824 ng*h/ml以下、823 n
 g*h/ml以下、822 ng*h/ml以下、821 ng*h/ml以下、820 ng
 *h/ml以下、815 ng*h/ml以下、810 ng*h/ml以下、805 ng*
 h/ml以下、800 ng*h/ml以下、795 ng*h/ml以下、790 ng*h
 /ml以下、785 ng*h/ml以下、780 ng*h/ml以下、775 ng*h/
 ml、770 ng*h/ml以下、765 ng*h/ml以下、760 ng*h/ml以
 下、755 ng*h/ml以下、750 ng*h/ml以下、745 ng*h/ml以
 下、740 ng*h/ml以下、735 ng*h/ml以下、730 ng*h/ml以下、
 725 ng*h/ml以下、720 ng*h/mlまたは未満、710 ng*h/ml以
 下、700 ng*h/ml以下、690 ng*h/ml以下、680 ng*h/ml以下
 、670 ng*h/ml以下、660 ng*h/ml以下、650 ng*h/ml以下、
 640 ng*h/ml以下、630 ng*h/ml以下、620 ng*h/ml以下、6
 10 ng*h/ml以下、600 ng*h/ml以下、590 ng*h/ml以下、58
 0 ng*h/ml以下、570 ng*h/ml以下、560 ng*h/ml以下、550
 ng*h/ml以下、540 ng*h/ml以下、530 ng*h/ml以下、520 n
 g*h/ml以下、510 ng*h/ml以下、500 ng*h/ml以下、490 ng

*h/ml以下、480ng*h/ml以下、470ng*h/ml以下、460ng*h/ml以下、450ng*h/ml以下、440ng*h/ml以下、430ng*h/ml以下、425ng*h/ml以下、420ng*h/ml以下、419ng*h/ml以下、418ng*h/ml以下、417ng*h/ml以下、416ng*h/ml以下、415ng*h/ml以下、414ng*h/ml以下、413ng*h/ml以下、412ng*h/ml以下、411ng*h/ml以下、410ng*h/ml以下、405ng*h/ml以下、400ng*h/ml以下、390ng*h/ml以下、380ng*h/ml以下、380ng*h/ml以下、370ng*h/ml以下、360ng*h/ml以下、350ng*h/ml以下、340ng*h/ml以下、330ng*h/ml以下、320ng*h/ml以下、310ng*h/ml以下、300ng*h/ml以下、290ng*h/ml以下、280ng*h/ml以下、270ng*h/ml以下、260ng*h/ml以下、250ng*h/ml以下、240ng*h/ml以下、230ng*h/ml以下、220ng*h/ml以下、215ng*h/ml以下、210ng*h/ml以下、209ng*h/ml以下、208ng*h/ml以下、207ng*h/ml以下、206ng*h/ml以下、205ng*h/ml以下、200ng*h/ml以下、190ng*h/ml以下、180ng*h/ml以下、170ng*h/ml以下、160ng*h/ml以下、150ng*h/ml以下、140ng*h/ml以下、130ng*h/ml以下、120ng*h/ml以下、110ng*h/ml以下、105ng*h/ml以下、104ng*h/ml以下、103ng*h/ml以下または102ng*h/ml以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、850ng*h/ml以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、420ng*h/ml以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、210ng*h/ml以下である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、105ng*h/ml以下である。本発明の好ましい一実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、105ng*h/ml~850ng*h/mlの間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、105ng*h/ml~850ng*h/mlの間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、102ng*h/ml~105ng*h/mlの間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、205ng*h/ml~210ng*h/mlの間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、410ng*h/ml~420ng*h/mlの間である。本発明の別の好ましい実施形態では、前記投与の(2S、6S)-OH-ノルケタミンAUC_{0-t}は、820ng*h/ml~840ng*h/mlの間である。

10

20

30

40

50

【0049】

本発明はさらに、約5mg~約40mg、例えば、5mg~40mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の前記患者への経口投与によって、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害を治療する方法であって、投与が毎日である、方法に関する。

【0050】

本発明の一実施形態では、エスケタミンの毎日の投与は、1日1回の投与で提供される。本発明の別の実施形態では、エスケタミンの毎日の投与は、2回の用量、3回の用量、または4回の用量で提供され、各用量は、24時間にわたってほぼ均等に分散される。

【0051】

本発明はさらに、5mg~40mgのエスケタミン、好ましくは5mg~40mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の前記患者への経口投与によって、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害を治療する方法であって、投与が治療計画にわたり断続的である、方

法に関する。

【0052】

本発明の好ましい実施形態では、間欠投与は、2日おきに1回～約月1回または4週間に1回である。本発明の一実施形態では、間欠投与は、2日ごとに1回、3日ごとに1回、週に2回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回、週に1回、8日に1回、9日ごとに1回、10日ごとに1回、11日ごとに1回、12日ごとに1回、13日ごとに1回、2週間ごとに1回、3週間ごとに1回、または月に1回である。本発明の好ましい一実施形態では、間欠投与は週に2回である。本発明の別の好ましい実施形態では、間欠投与は週に1回である。本発明のさらに別の好ましい実施形態では、間欠投与は月に1回である。本発明のさらに別の好ましい実施形態では、間欠投与は4週間に1回である。

10

【0053】

本発明の一実施形態では、間欠投与の頻度は、治療計画の期間にわたって変化し得る。本発明の好ましい実施形態では、間欠投与の頻度は、治療計画の期間にわたって徐々に減少する。本発明のより好ましい実施形態では、間欠投与の頻度は、週に2回から週に1回に減少する。本発明の好ましい別の実施形態では、間欠投与の頻度は、週に1回から2週間に1回に減少する。本発明のさらにより好ましい実施形態では、間欠投与の頻度は、週に2回から週に1回、2週間に1回に減少する。本発明の好ましい別の実施形態では、間欠投与の頻度は、治療計画の期間にわたり一貫して維持される。

【0054】

本発明はさらに、少なくとも28日間の治療計画にわたり、約5mg～約40mgのエスケタミン、好ましくは5mg～40mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の前記患者への経口投与によって、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害を治療する方法であって、投与が自己管理型である、方法に関する。本明細書で使用される場合、「自己管理型」とは、患者が薬物を服用する責任があり、経口投与剤形の経口投与中に医療専門家により支援されない投与を指す。いくつかの態様では、1つ以上の投与は、医療専門家によって支援され得、1つ以上の投与は、治療計画にわたり自己管理型であり得る。一実施形態では、前記自己投与は、患者自身の家で行われる。好ましい実施形態では、前記自己投与は夜間である。より好ましい実施形態では、前記自己投与は、患者が眠る前である。

20

【0055】

別の実施形態では、患者は、約5mg～約40mgのエスケタミン、好ましくは5mg～40mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の経口投与直後の24時間内の運転に制限がない。すなわち、経口投与剤形の経口投与は、自動車を操作する患者の能力に悪影響を与える精神的機能障害または運動機能障害をもたらさない。投与直後の24時間。

30

【0056】

さらに別の実施形態では、患者は、約5mg～約40mgのエスケタミン、好ましくは5mg～40mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の経口投与後10時間以内の運転が制限される。好ましい実施形態では、患者は、投与後8時間以内の運転が制限される。別の好ましい実施形態では、患者は、投与後6時間以内の運転が制限される。より好ましい実施形態では、患者は、投与後2時間以内の運転が制限される。最も好ましい実施形態では、患者は、約5mg～約40mgのエスケタミン、好ましくは5mg～40mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の経口投与後、1時間以内の運転が制限される。

40

【0057】

本発明の一実施形態では、経口投与剤形は、懸濁剤、エリキシル剤、または溶液剤などの液体製剤である。本発明の別の実施形態では、経口投与剤形は、固体製剤、例えば、散剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ剤、および錠剤である。好ましい実施形態では、経口投与剤形は、錠剤、ゲルキャップ剤、またはカプセル剤である。より好ましい実施形態では、経口投与剤形は錠剤である。

【0058】

本発明の製剤、すなわち経口投与剤形を調製するために、エスケタミン、および任意選択で(R)-エタミン以外の少なくとも1種の第2の薬物担体は、従来の医薬配合技術に従

50

って医薬担体と混合され、その担体は、投与に望まれる製剤の形態に応じて多種多様な形態をとることができる。経口製剤を調製する際に、通常の製剤媒体のいずれかを使用することができる。したがって、例えば、懸濁剤、エリキシル剤、または溶液剤などの液体経口製剤の場合、適切な担体および添加剤には、水、グリコール、油、アルコール、香味料、保存剤、着色剤などが挙げられる。例えば、散剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ剤、および錠剤などの固体経口製剤の場合、適切な担体および添加剤には、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤は、最も有利な経口投与単位形態であり、その場合、固形の医薬担体が使用される。

【0059】

本発明はさらに、約5mg～約40mgのエスケタミン、好ましくは5mg～40mgのエスケタミンを含む経口投与剤形の前記患者への投与によって、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害を治療する方法であって、経口投与剤形が乱用抑止製剤である、方法に関する。より好ましい実施形態では、乱用抑止製剤は錠剤である。乱用抑止錠剤製剤は、US7955619、WO2014006004、WO2008033523、WO2008023261、WO2016094358、およびUS2004052731に記載されるものを含む当技術分野で知られている方法によって調製することができ、これらのそれぞれは参照により本明細書に組み込まれる。

【0060】

本発明はさらに、約5mg～約40mgのエスケタミン、好ましくは5mg～40mgのエスケタミンを含み、(R)-エスケタミン以外の第2の薬物の投与をさらに含む、経口投与剤形の前記患者への経口投与によって、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害を治療する方法に関する。

【0061】

好ましい実施形態では、第2の薬物は、抗うつ薬、抗うつ薬、または抗不安薬である。本発明の一実施形態では、抗うつ薬は、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)、三環系抗うつ薬(TCA)、セロトニン特異的再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(NRI)、「天然物」(カバカバ、セントジョンズワートなど)、栄養補助食品(s-アデノシルメチオニンなど)などからなる群から選択される。より具体的には、抗うつ薬には、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキシペリン、プロトリプチリン、トリミプラミン、マプロチリン、アモキサピン、トラゾドン、ブプロピオン、クロミプラミン、フルオキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、チアネプチン、アゴメラチン、ネファザドン、ベンラファキシン、デスベンラファキシン、ビラゾドン、ボルチオキセチン、デュロキセチン、レボキセチン、ミルタザピン、ミアンセリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、および／またはモクロベミドが含まれるが、これらに限定されない。

【0062】

別の好ましい実施形態では、第2の薬剤は抗うつ薬である。本発明の一実施形態では、抗うつ薬は、カルバマゼピン、ガバペンチン、リチウムまたはその薬学的に許容される塩、バルプロ酸、およびリラシドン、カリプラジン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、パリペリドン、アリピプラゾール、およびブレキシプラゾールなどの抗精神病薬からなる群から選択される。

【0063】

別の好ましい実施形態では、第2の薬物は抗不安薬である。本発明の一実施形態では、抗不安薬は、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼ酸、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、トリアゾラム、ブスピロン、ゲピロン、イスパピロン、ヒドロキシジン、アモバルビタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、チオペンタルおよびプロパノロールからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0064】

本発明はさらに、約5mg～約40mg、好ましくは5mg～40mgのエスケタミンと、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、ベンラファキシン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、およびフルボキサミンからなる群から選択される抗うつ薬とを含む経口投与形態の前記患者への経口投与によって、治療を必要とするヒト患者の大うつ病性障害を治療する方法に関し、この投与は、少なくとも28日間の治療計画にわたって毎日行われる。

【0065】

本発明は、以下の実施例を参照することにより、よりよく理解されるが、当業者は、詳細な特定の実験が、その後に続く特許請求の範囲でより十分に記載される本発明の例示にすぎないことを容易に理解するであろう。

【実施例】

【0066】

実施例1：インビトロ染色体異常アッセイ

実施例1a：エスケタミン

エスケタミンの染色体異常誘発能は、誘発された代謝活性化系（Aroclor-1254に曝露されたラット由来の肝臓ホモジネートの9000g上清¥[S9]ミクロソーム分画）の非存在下および存在下の両方で、ヒト末梢血リンパ球（HPBL）を使用したin vitro哺乳類染色体異常試験で評価した。染色体異常誘発性を中期のHPBLの顕微鏡検査によって評価し、数的染色体異常および／または構造的染色体異常を有する中期細胞の有糸分裂指数（MI）および割合を決定した。

【0067】

この試験を2段階で行ない、予備毒性試験を用いて、最終的な染色体異常アッセイの適切な濃度を決定した。陰性（ビヒクル）対照として水を使用した。毒性（ビヒクル対照と比較してMIにおいて45%以上の減少として定義される）は、S9活性化の非存在下でHPBLをエスケタミンに20時間曝露した後、またはS9活性化の存在下または非存在下で4時間曝露し、続いて16時間の回復期間の後、0.0238～238μg/mLの範囲の9つの濃度で評価した。3つの治療条件のいずれにおいても、どの用量でも毒性は観察されなかった。これらの結果に基づいて、染色体異常アッセイのために選択した用量は、3つの治療条件すべてで30～238μg/mLの範囲であった。すべての濃度は、公称濃度の98%～101%の間であった。

【0068】

決定的な染色体異常アッセイは、S9活性化の非存在下で20時間エスケタミンに曝露した後、またはS9活性化の存在下もしくは非存在下で4時間曝露し、続いて16時間の回復の後、HPBL細胞を評価した。非活性化およびS9活性化評価における染色体異常の陽性対照は、それぞれ、マイトマイシンC（MMC、0.6および0.3μg/mL、それぞれ4時間および20時間の曝露）と、シクロホスファミド（CP、2.5、5、および7.5μg/mL）とからなっていた。水は、13.4%～16.5%の平均MI値と、細胞の0%～0.7%の数的または構造的染色体異常と関連していた。非活性化系では、MMCは9%の平均MI値と関連しており、細胞の13.3%に構造的染色体異常が見られた。S9活性化系では、CPは6.2%の平均MI値と関連しており、細胞の10.7%に構造異常が見られた。陰性対照の結果は、既存対照の範囲内であり、陽性対照の結果は、統計的に有意であった（ $p \leq 0.01$ 、フィッシャーの直接確率検定）。したがって、有効な試験の要件は満たされた。染色体異常アッセイでは、細胞毒性（ビヒクル対照と比較して有糸分裂指数の45%以上の減少）は、非活性化4時間および20時間の処理条件下いずれのエスケタミン用量でも観察されなかった。細胞毒性は、S9活性化4時間曝露群で200μg/mL以上の用量で観察された。最初に、染色体異常の評価のために選択された用量は、非活性化4時間および20時間の処理条件下で、60、120、および238μg/mLであり、S9活性化4時間の処置条件下では、30、60、および200μg/mLであった。

10

20

30

40

50

【0069】

非活性化4時間および20時間暴露群では、構造異常または数的（倍数体細胞または核内倍加細胞）異常の著しい増加または用量依存的な増加は、どの用量でも観察されなかった（ $p > 0.05$ 、フィッシャーの直接確率検定およびコ克蘭・アーミテージ検定）。

【0070】

S9活性化4時間暴露群では、 $200 \mu\text{g}/\text{mL}$ で構造異常の統計的に有意な増加（5.0%）が観察された（ $p \leq 0.01$ 、フィッシャーの直接確率検定）。高用量で観察された統計的有意性が細胞毒性によるものではないことを確認するために、低用量（ $120 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）を評価に含めた。 $120 \mu\text{g}/\text{mL}$ で構造異常の統計的に有意な増加（4.3%）が観察された（ $p \leq 0.01$ 、フィッシャーの直接確率検定）。コ克蘭・アーミテージ検定は、用量反応に対して陽性であった（ $p \leq 0.01$ ）。数値（倍数体細胞または核内倍加細胞）異常の著しい増加または用量依存的な増加は、いずれの用量でも観察されなかった（ $p > 0.05$ 、フィッシャーの直接確率検定およびコ克蘭・アーミテージ検定）。

10

【0071】

試験の結果は、外因性代謝活性化系の存在下で、エスケタミンが構造的染色体異常の誘発に対して陽性であり、数的染色体異常の誘発に対して陰性であることを示していた。エスケタミンは、外因性代謝活性化系の非存在下での構造的染色体異常および数的染色体異常の誘発に対して陰性であった。

20

【0072】

実施例1b：（S）－ノルケタミン

（S）－ノルケタミンの染色体異常誘発能は、誘発された代謝活性化系（フェノバルビタール／5，6－ベンゾフラボンに暴露されたラット由来の肝臓ホモジネートの9000g上清¥ [S9] ミクロソーム分画）の非存在下および存在下の両方で、ヒト末梢血リンパ球（HPBL）を使用した *in vitro* 哺乳類染色体異常試験で評価した。染色体異常誘発性を中期のHPBLの顕微鏡検査によって評価し、数的染色体異常および／または構造的染色体異常を有する中期細胞の割合を決定した。

30

【0073】

この試験を2段階で行ない、予備毒性試験を用いて、最終的な染色体異常アッセイの適切な濃度を決定した。陰性（ビヒクル）対照として水を使用した。両方の段階で、細胞をS9ミックスの非存在下で3時間および21時間、S9ミックスの存在下で3時間処理した。細胞毒性を決定するために、すべての培養物について有糸分裂指数を評価した。予備毒性試験では、 $2.62 \sim 260.16 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で10の濃度を評価した。3つの治療条件のいずれにおいても、いずれの用量でも毒性は観察されなかった。これらの結果に基づいて、決定的な染色体異常アッセイの最高濃度は、この試験系の限界濃度（ $260.16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、1mM）に基づいており、細胞毒性は比較的観察されなかった。中期分析のために、93.66、156.10、または $260.16 \mu\text{g}/\text{mL}$ の（S）－ノルケタミン濃度を選択した。

40

【0074】

（S）－ノルケタミンは、ビヒクル対照と比較すると、分析されたいずれの濃度で、染色体異常を含む中期の図の割合に統計的に有意な増加を引き起こさなかった。ビヒクル対照（水）およびすべての（S）－ノルケタミン処理濃度のすべての平均値は、95%の上方対照限界値で測定した場合、実験室の既存対照の範囲を下回っていた。

【0075】

ビヒクル対照と比較すると、いずれの処理条件下で、倍数体または核内倍加された中期細胞の割合に統計的に有意に増加は、中間分析中に観察されなかったのに対して、ミトマイシンCおよびシクロホスファミドの両陽性対照化合物は、異常細胞の割合に統計的に有意な増加を引き起こし、試験系の感受性と、S9mixの有効性を示した。

【0076】

結論として、ヒト末梢血リンパ球を使用した *in vitro* 哺乳類染色体異常試験の結

50

果が示すのは、(S)-ノルケタミンがS9の有無にかかわらず染色体構造異常の頻度の増加を引き起こす証拠を示していないことである。したがって、この実験の条件下では、(S)-ノルケタミンは非染色体異常誘発性であるか、または構造的染色体異常および数

的染色体異常の誘発に対して陰性であった。

【0077】

実施例2：Sprague Dawleyラットにおけるエスケタミンのin vivo単細胞ゲル電気泳動アッセイおよび哺乳類赤血球小核試験

肝臓でDNA鎖切断を誘発するエスケタミンの可能性、およびCrL:CD(SD)ラットの骨髓細胞で小核を誘発する可能性を評価する。動物をエスケタミンで3回経口投与し、2回目の投与は1回目の投与の約24時間後に投与し、3回目の投与は2回目の投与の約21時間後、試料採取の3時間前に投与した。すべての動物に、10mL/kgの投与量を用いて強制経口投与により経口投与した。

【0078】

予備毒性試験では雌雄間で毒性に有意差が認められたため、現在のガイドラインに沿って雄と雌の両方の動物を用いて試験を行った。18.75、37.5、75mg/kg/日(雄動物)および12.5、25、50mg/kg/日(雌動物)の用量レベルを選択した。ビヒクル対照群には精製水を投与し、コメットフェーズの陽性対照群には200mg/kgのメタンスルホン酸エチルを投与した。血液試料を、投与の3日前に、投与後30分および3時間に、サテライト動物から、ならびに終了前のすべての主要な試験動物から尾静脈より採取した。

【0079】

各組織からの細胞懸濁液は、ビヒクル対照群および各試験項目群の動物から、3回目の投与の約3時間後に得られた。陽性対照群の動物からの細胞懸濁液は、単回投与の約3時間後に得られた。

【0080】

電気泳動に続いて、組織ごとに動物ごとに3枚のスライドをコメットについて分析した。スライドを、蛍光顕微鏡を介してSYBR GOLD(登録商標)で染色することにより視覚化した。150の形態学的に正常な細胞を、組織ごとの動物ごとのコメットの存在について分析した。DNA鎖切断を、ビヒクル対照値と比較した、エスケタミン処置動物からの平均および中央値の%尾の輝度(%TI)を比較することによって評価した。スライドを、明白な毒性、例えばバックグラウンド破片の増加および/または過度に損傷した細胞(すなわちヘッジホッグ細胞)の頻度の増加についても調べた。これらの細胞を、異常な染色アーチファクトを有するあらゆる細胞とともに分析から除外した。

【0081】

骨髓塗抹標本を、3回目の投与の約3時間後に、ビヒクル対照群および各試験項目群の動物から得た。さらに、特徴のはっきりした染色体異常誘発物質であるシクロホスファミドで処理された動物由来の別の試験[CT12GD]から調製したスライドを、この研究の動物由来の調製した骨髓塗抹標本とともに染色し、コード化した。

【0082】

各動物からの1つの塗抹標本を、4000個の多染性赤血球中の小核の存在について調べた。多染性赤血球の割合を、各動物からの少なくとも1000個の赤血球を検査することで評価した。小核の正染性赤血球の頻度の記録も保持した。

【0083】

ビヒクル対照値と比較して、75mg/kg/日($p < 0.001$)でエスケタミンを投与された雄のCrL:CD(SD)ラットの肝臓において、中央値%(TI)の統計的に有意な増加が観察された。75mg/kg/日でエスケタミンを投与された雄動物の群平均および中央値%TI値は、現在のビヒクルの既存対照の範囲外であった。ビヒクル対照値と比較して、25および50mg/kg/日($p < 0.001$)でエスケタミンを投与された雌のCrL:CD(SD)ラットの肝臓において、中央値%TIの統計的に有意な増加が観察された。25および50mg/kg/日でエスケタミンを投与された雌の動物

の群平均および中央値% T I 値は、現在のビヒクルの既存対照の範囲外であった。

【0084】

陽性対照化合物であるメタンスルホン酸エチルは、雄および雌の動物のビヒクル対照値と比較した場合、中央値% T I の有意な増加をもたらした ($p < 0.001$ 、 t 検定)。ビヒクル対照値と比較して、任意の用量レベルでエスケタミンを投与された雄または雌の Crl:CD(SD) ラットの肝臓においてヘッジホッグ細胞は観察されなかった。

【0085】

ビヒクル対照動物と、 75 mg/kg/day (雄動物)、 25 および 50 mg/kg/day (雌動物) でエスケタミンを投与された動物と由来の肝臓の切片を組織病理学的試験のために処理し、細胞毒性、壊死、アポトーシスの徴候について評価した。 75 mg/kg/day を投与された一部の雄動物に肝細胞の有糸分裂像の増加が観察された。3回の治療後に行った肉眼検査では、試験項目に関連する病変が認められなかった。

10

【0086】

ビヒクル対照値と比較して、任意の用量レベルでエスケタミンを投与した雄の Crl:CD(SD) ラットにおいて、小核多染性赤血球の頻度の統計的に有意な増加は観察されなかった。すべての個体および群の平均値は、現在のビヒクルの既存対照範囲 (対照限界値) 内であった。

【0087】

ビヒクル対照値と比較して、 37.5 mg/kg/day (ペアワイズ検定および傾向検定、 $p < 0.05$) および 75 mg/kg/day (傾向試験、 $p < 0.05$) でエスケタミンを投与した雄の Crl:CD(SD) ラットにおいて、多染性赤血球の割合の統計的に有意な減少が観察された。すべての個体および群の平均値は、現在のビヒクルの既存対照の範囲 (対照限界値) 内であり、したがって、この結果は生物学的に関連性があるとは見えない。

20

【0088】

ビヒクル対照値と比較して、任意の用量レベルでエスケタミンを投与された雌の Crl:CD(SD) ラットにおいて、小核多色赤血球の頻度の統計的に有意な増加および多染性赤血球の割合の統計的に有意な減少が観察されなかった。すべての個体およびグループの平均値は、現在のビヒクルの既存対照の範囲 (対照限界値) 内であった。ICH S2 (R1) に従って、CT12GDの試験から調製したコード化した陽性対照スライドは、小核多染性赤血球の増加を検出するスコアラの能力を示した。

30

【0089】

試験の結果は、エスケタミンを強制経口投与した場合、雄と雌の Crl:CD(SD) ラットの肝臓においてDNA鎖切断の増加を引き起こす証拠を示したが、強制経口投与した場合、雄または雌の Crl:CD(SD) ラットにおいて小核多染性赤血球または骨髓細胞毒性の誘発の増加を引き起こすいずれの証拠も示さなかった。

【0090】

PROAST v63.3 (開発中) を使用して、ベンチマーク用量 (BMD50) を、エスケタミンへの曝露後の雄と雌のラットについて、それぞれテール輝度値の平均および中央値に基づいてモデル化した。Hillモデルと指数モデルは、*in vivo* のコメントテール輝度データに適切に適合し、これは非線形の用量反応と一致している。低いベンチマーク用量 (BMDL50) の測定基準を、雌ラットで 9.83 mg/kg/day 、雄ラットで 27.31 mg/kg/day と算出した。どちらも、「単スライドの中央値テール輝度」を使用しており、これは「単スライドの平均テール輝度」を使用して導き出した場合よりも、低く、より保存的であったこれらの出発点 (POD) の測定基準は、雌ラットで 12.5 mg/kg/day 、雄ラットで 37.50 mg/kg/day で、肝臓における遺伝毒性無影響量のコメントテール輝度に匹敵する。

40

【0091】

実施例3: Sprague Dawley ラットにおけるエスケタミンの反復投与28日間毒性動態試験

50

この試験の目的は、強制経口投与により Sprague Dawley ラットに 28 日間経口投与した場合の、エスケタミンの潜在的な毒性、神経行動学的影響、および毒性動態 (TK) を評価し、14 日間の無薬物期間中の回復を評価することであった。50 匹の雄と 50 匹の雌のラットをランダムに 4 つの群 (15 匹/雌雄の別/群 1 と 4 ; 10 匹/雌雄の別/群 2 と 3) に分けた。エスケタミンを、10 mL/kg の投与量で、0 (ビヒクル対照)、6、10 または 30 mg/kg/日 で雄に、および 0 (ビヒクル対照)、2、10 または 20 mg/kg/日 で雌に 28 日間連続して 1 日 1 回強制経口投与した。29 日目 (10 匹/雌雄の別/群) または 43 日目 (群 1 および 4 から 5 匹/雌雄の別) に安楽死させて剖検するまで動物を観察した。毒性を、死亡率、臨床観察、体重、摂餌量、眼科、運動活性、機能観察バッテリー、臨床病理学 (臨床化学、血液学、凝血および検尿)、臓器重量、解剖学的 (肉眼的または顕微鏡的) 病理学に基づいて評価した。毒性動態分析のために、毒性動態評価用動物 (3 匹/雌雄の別/群 1 ; 6 /雌雄の別/群 2、3、および 4) に同様に投与し、1 日目と 4 週目に採血した。

10

【0092】

この試験では死亡数は見られず、臨床徴候、体重、摂餌量、眼科、運動活性、機能観察バッテリー、臨床病理学または解剖病理学の変化に対してエスケタミン関連の影響はなかった。

【0093】

エスケタミン曝露は、雄では 6 ~ 30 mg/kg/日の用量範囲にわたり、大体、用量比例的様式で増加し、雌では 2 ~ 20 mg/kg/日の用量範囲にわたり、用量比例的様式よりもわずかに大きく増加した。用量レベル差を正規化してから、雄は雌よりも曝露が低かった。曝露は、1 日目と比較して、雌において 28 日目に高かった C_{max} 以外は 28 日目も同様であった。1 日目のエスケタミン曝露の結果を表 1 に、28 日目の結果を表 2 に示す。

20

【表 1】

雌雄の別	エスケタミン用量 (mg/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	用量に正規化 AUC _{0-∞} (ng*h/ml)/(mg/kg)	t _{1/2} (h)
雌	2	0.17	67.2	57	58	29.0	0.5
雌	10	0.17	294.9	418	440	44.0	0.7
雌	20	0.17	671.8	993	995	49.8	0.9
雄	6	0.17	108.7	99	103	17.2	0.8
雄	10	0.17	179.2	175	181	18.1	0.7
雄	30	0.17	296.0	580	585	19.5	1.2

30

表 1

40

【表 2】

雌雄の別	エスケタミン用量(mg/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng*h/ml)	用量に正規化 AUC _{0-t} (ng*h/ml)/(mg/kg)	t _{1/2} (h)
雌	2	0.17	132.7	62	31.0	算出せず
雌	10	0.17	767.9	514	51.3	0.4
雌	20	0.17	1451.1	1064	53.2	0.6
雄	6	0.17	113.1	61	10.2	0.6
雄	10	0.17	211.3	179	17.9	0.6
雄	30	0.5	398.0	575	19.2	1.5

10

表 2

【0094】

実施例 4：長期発がん性試験

20

Sprague Dawley ラットに強制経口投与したエスケタミンの 104 週間の発がん性試験を行い、発がん可能性を評価し、エスケタミンの毒物動態を決定する。

【0095】

医薬品規制調和国際会議（ICH）S1 ガイドライン S1A、（医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス）、S1B（医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス）、および S1C（R2）（医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス）に基づき、236 匹の雄および 236 匹の雌の Sprague Dawley ラットに、雄ラットには 0（ビヒクル対照）、6、10、または 30 mg/kg/日の用量で、および雌ラットには 0（ビヒクル対照）、2、10、または 20 mg/kg/日の用量で 104 週間にわたってエスケタミンを投与する。

30

【0096】

試験のエンドポイントには、臨床観察、体重変化、摂餌量、生物分析的毒物動態分析、および解剖学的な肉眼的および顕微鏡的病理所見が含まれる。

【0097】

したがって、実施例 1 および 2 に示される遺伝毒性の変化は、出発点での用量および低下させた用量で 28 日間の投与後に特定されなかったことを示すことができる。これは、730 日後に少なくとも 10 倍の安全マージンを考慮に入れ、それにより、慢性的なエスケタミン投与のための最小限の安全なウィンドウを提供する。

【0098】

実施例 5：雄ラットでの 7 日間の強制水泳テスト

40

6～7 週齢の雄の Sprague Dawley ラットの群に、腹腔内注射によってエスケタミンを投与し、強制水泳試験によって行動の断念を評価した。10 匹のコホートの動物に、15 mg/kg のエスケタミンの単回投与か、7.5 もしくは 15 mg/kg のエスケタミンのいずれかの 1 日 7 回の投与、またはビヒクル対照を投与し、投与の 30 分後に試験を実施した。統計的評価を、通常の一元配置分散分析、t 検定、および未修正のフィッシャーの LSD 比較検定を使用して行った。

【0099】

エスケタミンの 7 日間の継続的な治療は、同じ用量レベルでの単回急性投与よりも強い抗うつ様効果をもたらした。7.5 および 15 mg/kg のエスケタミンは、慢性処置後の無動時間でそれぞれ 40% および 60% の統計的に有意な減少を示したが、効果の程度は

50

急性処置ラットではそれほど顕著ではなかった（ 15 mg/kg の対照の42%）。これは、複数回投与が同じ用量レベルの単回急性投与よりも効果的であることを示しており、急性ではなく慢性のエスケタミン投与計画を介してうつ病患者を治療する理論的根拠を示唆している。

【0100】

実施例6：健康なボランティアを対象とした単回投与、ランダム化、非盲検、クロスオーバー試験

16名の健康な男性および女性の被験者を対象としたランダム化非盲検4方向クロスオーバー試験を実施し、被験者をランダムに割り当てた順序で配置し、エスケタミンを投与した。4名の被験者が各治療シーケンスに割り当てられるように、各被験者をランダム化コードに従って4つの治療シーケンスのうちの1つに割り当てた。経口または静脈内のエスケタミン塩酸塩のいずれからなる用量での投与期間の間に少なくとも7日間のウォッシュアウト期間があった。この試験は、28日間の適格性スクリーニング期間、エスケタミン塩酸塩の単回投与、続いて試験薬投与後72時間までのPK目的の採血による安全性評価を含む4つの試験期間、試験薬投与後72時間での退院、および4日目に最後のPK血液試料を採取してから7～14日後のフォローアップ訪問からなっていた。

10

【0101】

16名の被験者のうち15名が試験を完了した。1名の被験者（被験者11名）は最初の治療期間だけ参加した。この被験者は、軽度の高ビリルビン血症のAEのために試験から除外されたため、残りの3つの治療期間中に計画された治療を受けなかった。表3に示すように、被験者11名はPKセットに含まれていなかったため、15名の被験者を含めた。

20

30

40

50

【表 3】

パラメータ	統計	20mg 経口錠剤	20mg 経口液剤	100mg 経口錠剤	0.3mg/kg 静脈内
エスケタミン					
C _{max} (ng/ml)	幾何平均(変動係数%)	11.92 (45%)	16.48 (48%)	65.34 (44%)	94.50 (33%)
t _{max} (h)	中央値	0.75	0.50	0.75	1.00
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	幾何平均(変動係数%)	20.05 (58%)	23.44 (40%)	172.71 (51%)	249.15 (21%)
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	幾何平均(変動係数%)	22.46 (58%)	25.82 (39%)	180.84 (48%)	257.14 (21%)
t _{1/2} (h)	幾何平均(変動係数%)	2.84 (56%)	2.91 (37%)	7.66 (33%)	10.16 (41%)
(S)-ノルケタミン					
C _{max} (ng/ml)	幾何平均(変動係数%)	89.73 (22%)	99.78 (26%)	351.89 (24%)	42.25 (16%)
t _{max} (h)	中央値	1.00	0.75	1.00	1.25
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	幾何平均(変動係数%)	418.33 (22%)	404.96 (19%)	2267.52 (19%)	425.96 (18%)
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	幾何平均(変動係数%)	429.05 (22%)	416.89 (19%)	2282.91 (19%)	440.76 (18%)
t _{1/2} (h)	幾何平均(変動係数%)	8.75 (28%)	8.88 (26%)	9.27 (25%)	11.26 (28%)
(2S, 6S)-OH-ノルケタミン					
C _{max} (ng/ml)	幾何平均(変動係数%)	45.75 (33%)	46.46 (28%)	189.32 (24%)	24.79 (28%)
t _{max} (h)	中央値	1.50	1.00	2.00	3.00
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	幾何平均(変動係数%)	390.10 (27%)	365.99 (32%)	1945.85 (18%)	376.15 (28%)
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	幾何平均(変動係数%)	400.91 (26%)	377.68 (31%)	1959.73 (18%)	389.50 (27%)
t _{1/2} (h)	幾何平均(変動係数%)	7.77 (31%)	7.83 (30%)	8.92 (26%)	10.68 (25%)

表 3

【0102】

試験を完了した15名の被験者の中で、治療は一般的に忍容性が良好であった。合計128のTEAE（治療に起因する有害事象）が15／16名（94％）の被験者によって報告され、そのうち14／16名（88％）の被験者によって報告された79のTEAEが試験薬に関連していた。全体として、4名（25％）の被験者によって報告された128のTEAEのうち合計14が中程度の重症度であり、15名（94％）の被験者によって報告された128のTEAEのうち114が軽度の重症度であった。重度のTEAEまたはSAEは報告されなかった。最も頻繁に起こった有害事象（2回以上報告される）は、頭痛、めまい、運動低下、異常感、疲労、多幸感 不相応な情動、吐き気、発汗過多であ

った。表 4 は、最も頻繁に報告された関連する T E A E の頻度を、治療ごとに副作用を経験した被験者の割合として示す。

【表 4】

治療下で発現した有害事象	20mg 経口錠 剤/%	20mg 経口液 剤/%	100mg 経口錠 剤/%	0.3mg/kg 静 脈内/%
頭痛	-	19	13	19
めまい	13	-	13	6
運動機能低下	-	-	13	6
異常感	7	19	20	13
疲労	7	-	-	6
多幸感	-	-	13	19
不相応な情動	-	6	7	6
吐き気	-	-	20	6
発汗過多	7	-	7	-

表 4

【0103】

実施例 7：経口エスケタミン剤形

エスケタミン塩酸塩の経口投与剤形は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる WO 2016094358 に記載された手順に従って製造された。

【0104】

集団 PK モデリング分析を実施例 5 の結果に対して行い、本明細書に記載の用量の複数回投与計画に従ってシミュレートした PK データを提供する。

【0105】

製剤およびそれらの予測される定常状態での PK パラメータを表 5 に示す。

【表 5】

	5mg 錠*	10mg 錠	20mg 錠	40mg 錠
成分(重量%)				
16.0%コーティングされたエス ケタミン顆粒	312.5	6.25	12.50	25.00
コーティングされたポリマー 顆粒	30.55	27.42	21.17	7.06
マンニトール	28.13	28.13	28.13	29.74
クロスポビドン	20.00	20.00	20.00	20.00
結晶セルロース	13.00	13.00	13.00	13.00
カーボマー	2.00	2.00	2.00	2.00
重炭酸ナトリウム	2.00	2.00	2.00	2.00
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	0.20	0.20	0.20
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	1.00	1.00
予測される定常状態の薬物動態パラメータ				
エスケタミン C_{max} (ng/ml)	2.04	4.09	9.03	18.33
エスケタミン AUC_{0-tau} (ng.h/ml)	6.4	12.7	29.0	61.8
(S) -ノルケタミン C_{max} (ng/ml)	16.46	32.92	68.63	136.02
(S) -ノルケタミン AUC_{0-tau} (ng.h/ml)	97.3	194.6	413.4	835.2

表 5

* 10mg の予測データに基づいて算出されたデータ

【0106】

実施例 7：標準的な抗うつ療法に対する反応が不十分な大うつ病性障害（MDD）の患者における補助療法としての 10mg、20mg、および 40mg の経口エスケタミンの安全性と有効性を決定するための用量範囲の検索、多施設、二重ランダム化、二重盲検、プラセボ対照のフェーズ II 試験

フェーズ II、用量範囲の検索、国際共同、二重ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験では、抗うつ療法に不十分な反応を示す 204 名の MDD 被験者を対象に、1 日 1 回の 10、20、または 40mg 経口エスケタミンの有効性、安全性、忍容性をプラセボ治療と比較する。すべての被験者は、試験中に用量を変更することなく、現在の抗うつ薬を維持する。

【0107】

この試験は、スクリーニング（0～28 日目）、2 つの 2 週間の期間（期間 1、期間 2）で構成される二重盲検治療（29～56 日目）、および最後の試験治療投与後の治療後の安全性フォローアップ（57～70 日目）の 3 つのフェーズを含む。

【0108】

スクリーニング中に、被験者を試験の適格性について評価し、許可されていない薬物からウォッシュアウトする。適格であることが判明した後、被験者を期間 1 の開始時に、3 : 1 : 1 割り当てスキームを使用してランダム化し、プラセボまたは 10mg、20mg、もしくは 40mg の経口エスケタミンをそれぞれ 1 日 1 回投与する。期間 1 の終了時に、すべての被験者をベースラインから 2 週間までの MADRS-10 スコアの変化に基づいて、反応を盲検評価する。期間 1 の間にプラセボを投与された被験者を、1 : 1 : 1 割り当てスキームを使用して再ランダム化し、2 週間（期間 2）内にプラセボまたは 10mg、20mg、もしくは 40mg の経口エスケタミンをそれぞれ 1 日 1 回投与する

。再ランダム化は、期間 1 のプラセボ反応によって層別化する（MADR S の変化 < または $\geq 50\%$ 、および MADR S スコア < または ≥ 18 ）。期間 1 で経口エスケタミンを服用していた被験者は、期間 2 の 2 週間、同じ投与量で薬物を維持する。

【0109】

被験者は、試験サイトで試験薬の初回投与を受け、次いで 3 時間綿密にモニターされ、眠気効果、鎮静効果、および解離効果を特定するための包括的な一連の尺度を使用して、潜在的な精神神経系有害事象を評価される。その後、被験者にそれぞれの居住地で投与するための試験薬物の 1 週間の供給を提供し、夕方に試験薬を服用し（試験施設で服用する場合、毎週の訪問の日を除く）、翌朝まで運転しないよう指示する。被験者の各訪問時に、精神科医は被験者の MADR S - 10 スコアを評価する。

10

【0110】

この試験の主要な有効性エンドポイントは、10 項目の Montgomery - Asberg うつ病評価尺度（MADR S - 10）におけるベースラインから 2 週目（期間 2 内）への変化である。

【0111】

副次的有効性エンドポイントには、2 週間でのベースライン Sheehan 障害スケール（SDS）からの変化、2 週間での寛解率（MADR S - 10 ≤ 10 ）、2 週間でのレスポonder 率（MADR S - 10 で 50% 以上の改善）、2 週間での自己評価によるうつ病質問票（SDQ）におけるベースラインからの変化、2 週間で医師管理の臨床全般印象尺度 - 改善度（CGI - I）、および 2 週間で医師管理の臨床全般印象尺度 - 重症度（CGI - S）のベースラインからの変化が含まれる。

20

【0112】

探索的エンドポイントには、全般性不安障害 7 項目スケール（GAD - 7）の 2 週間でのベースラインからの変化、および 4 週間同じ試験薬物を投与された被験者のサブセットについて Montgomery - Asberg うつ病評価尺度（MADR S - 10）でのベースラインから 4 週目への変化が含まれる。

【0113】

安全性と忍容性のエンドポイントには、有害事象、血液学、生化学と尿分析、免疫学的パラメータ、身体検査所見、試験薬物投与後 30 分ごとに 3 時間の血圧と心拍数、12 誘導心電図所見、離脱率、数値符号置換検査（DSST）、反応時間検査（Cambridge COGNITION）、自己管理型スタンフォード眠気尺度、膀胱痛／間質性膀胱炎症状スコア（BPI C - SS）、修正オブザーバーの覚醒／鎮静尺度（MOAA / S）、臨床医管理の解離性症状尺度（CADSS）、自殺傾向尺度 - 臨床医管理のコロンビア自殺重症度評価尺度（C - SSRS）、簡便性精神医学的評価尺度（BPRS）からの 4 項目の陽性症状サブスケール、およびフォローアップ期間中 20 項目の医師用離脱症状チェックリスト（PWC - 20）が含まれる。

30

【0114】

当業者は、本開示の好ましい実施形態に対して多数の変更および修正を行うことができ、そのような変更および修正を本開示の趣旨から逸脱することなく行うことができることを理解するであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本開示の真の趣旨および範囲に含まれるすべての等価的变化を網羅することが意図される。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2019/058476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/135 A61K45/06 A61P25/24 A61K31/138 A61K31/15 A61K31/343 A61K31/4525 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	US 2016/338977 A1 (CAERS I; DALY E; DREVETS W; DREVETS W C; SHIRTZ J; SING J; SINGH J) 24 November 2016 (2016-11-24)	1,7,8, 11-18
Y	paragraphs [0036], [0037], [0042], [0122]; claims 1-8, 11-13, 21-22, 28	1-32
Y	DE 10 2007 009888 A1 (HERMANN HOLGER LARS [CH]) 4 September 2008 (2008-09-04) cited in the application the whole document	1-32
----- -/--		
☒ 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		Date of mailing of the international search report
19 December 2019		09/01/2020
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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2019/058476

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	SANNE Y. SMITH-APELDOORN ET AL: "Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial", BMC PSYCHIATRY, vol. 19, no. 1, 29 November 2019 (2019-11-29), XP055651157, DOI: 10.1186/s12888-019-2359-1 the whole document -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/058476

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016338977 A1	24-11-2016	AU 2016263598 A1	23-11-2017
		CA 2986477 A1	24-11-2016
		CL 2017002904 A1	20-04-2018
		CN 107735081 A	23-02-2018
		CO 2017011564 A2	19-04-2018
		DO P2017000268 A	15-04-2018
		EA 201792545 A1	31-05-2018
		EP 3297618 A1	28-03-2018
		JP 2018515557 A	14-06-2018
		KR 20180008634 A	24-01-2018
		PE 20180260 A1	05-02-2018
		PH 12017502103 A1	07-05-2018
		US 2016338977 A1	24-11-2016
		WO 2016187491 A1	24-11-2016

DE 102007009888 A1	04-09-2008	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/166 (2006.01)	A 6 1 K	31/166
A 6 1 K	31/4525 (2006.01)	A 6 1 K	31/4525
A 6 1 K	31/343 (2006.01)	A 6 1 K	31/343
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K	31/381
A 6 1 K	31/15 (2006.01)	A 6 1 K	31/15

(32)優先日 令和1年6月27日(2019.6.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

F ターム (参考)

4C084 AA19 MA02 MA52 NA05 NA14 ZA02 ZA12
 4C086 AA01 AA02 BA06 BB02 BC21 GA02 GA07 MA01 MA02 MA04
 MA52 NA05 NA14 ZA02 ZA12 ZC75
 4C206 AA01 AA02 FA08 FA14 FA21 FA29 HA01 KA01 MA01 MA02
 MA04 MA13 MA17 MA72 NA05 NA14 ZA02 ZA12 ZC75