(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年6 月22 日 (22.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/064754 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/343 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/022756

(22) 国際出願日: 2005 年12 月12 日 (12.12.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2004-359487
2004 年12 月13 日 (13.12.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平井 圭介 (HIRAI, Keisuke) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 宮本 政臣 (MIYAMOTO, Masaomi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 河宮 治，外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号 ＩＭＰビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, 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, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR SLEEP DISORDER

(54) 発明の名称: 睡眠障害予防治療剤

(57) **Abstract:** A combination of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide with a medicine capable of prolonging a slow-wave sleep time provides a preventive or therapeutic agent for sleep disorder that induces natural sleep, shortens sleep latency, increases deep sleep, excels in sleep sustention and ensures an appropriate sleep time.

(57) 要約: 徐波睡眠時間を延長させる薬剤と（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドとを組み合わせることにより、自然な睡眠を誘導し、睡眠潜時を短くし、深い睡眠を増加させ、睡眠の維持に優れ、および適切な睡眠時間を獲得できる睡眠障害の予防・治療剤を提供する。

WO 2006/064754 A1

明 細 書

睡眠障害予防治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、睡眠障害予防治療剤に関する。

背景技術

[0002] 睡眠障害の治療薬として用いられている睡眠薬のほとんどのものが、ベンゾジアゼピン系及びその類縁化合物であるが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬によって誘発される睡眠は、脳波の解析からは自然な睡眠とは異なるものである。

5－$HT_{2A/2C}$受容体アンタゴニストであるリタンセリン（ritanserin）は、不安およびうつに関連する疾患の治療に有効な薬剤であるが、近年では、深い睡眠を増加させて睡眠の質を向上させる薬剤としても、注目されている。リタンセリンによって誘発される睡眠は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬で誘発される睡眠よりも自然な睡眠である。

このように深い睡眠を増加させて睡眠の質を向上させる薬剤としては、5－HT_{2A}受容体アンタゴニスト、5－HT_{2c}受容体アンタゴニスト、5－$HT_{2A/2C}$受容体アンタゴニスト、セロトニン取り込み阻害薬、GABAモジュレーターおよびGABA取り込み阻害剤等が注目されている。

一方、特許文献1に記載されている、（S）－N－[2－（1，6，7，8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5，4－b]フラン－8－イル）エチル]プロピオンアミド（以下、化合物Aと称する場合がある）は、優れたメラトニンアゴニスト作用を有し、上記のリタンセリンよりも更に自然な睡眠を誘発する極めて優れた睡眠障害予防治療剤として期待されている化合物である。

睡眠障害の予防・治療剤の特性としては、例えば、自然な睡眠が誘導されること、睡眠潜時が短いこと、深い睡眠を増加させること（すなわち、徐波睡眠時間を延長させること）、睡眠を維持すること、および適切な睡眠時間を獲得できること、が望まれている。

特許文献1：国際公開第97／32871号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 上記のような、睡眠障害の予防・治療剤に望まれる特性を十分に満足させる薬剤は、現在まで知られていない。例えば、本発明者が試験した結果により、リタンセリンは深い睡眠を増加させるが、総睡眠時間が短くなることが明らかになった。

したがって、本発明は、自然な睡眠を誘導し、睡眠潜時を短くし、深い睡眠を増加させ、睡眠の維持に優れ、および適切な睡眠時間を獲得できる睡眠障害の予防・治療剤を目的とする。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、種々検討した結果、徐波睡眠時間を延長させる薬剤と化合物Aとを組み合わせて(合剤、配合剤または併用剤等として)用いることにより、睡眠潜時を短くし、深い睡眠を増加させ、睡眠の維持に優れ、かつ適切な睡眠時間を獲得できることを見出し、さらなる研究の結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

[1]徐波睡眠時間を延長させる薬剤と(S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8－イル)エチル]プロピオンアミドとを組み合わせてなる睡眠障害予防治療剤;

[2]徐波睡眠時間を延長させる薬剤が、5－HT_{2A}受容体アンタゴニスト、5－HT_{2c}受容体アンタゴニスト、5－$HT_{2A/2C}$受容体アンタゴニスト、セロトニン取り込み阻害薬、GABAモジュレーターおよびGABA取り込み阻害剤から選ばれる少なくとも一種である上記[1]記載の睡眠障害予防治療剤;

[3]徐波睡眠時間を延長させる薬剤が、M－100907、リタンセリン、トラゾドン、ガバペンチン、チアガビン、Org－50081およびエプリバンセリンから選ばれる少なくとも一種である上記[1]記載の睡眠障害予防治療剤;

[4]睡眠障害予防治療剤製造のための、徐波睡眠時間を延長させる薬剤と(S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8－イル)エチル]プロピオンアミドとの組み合わせの使用;および

[5]哺乳動物に対して、徐波睡眠時間を延長させる薬剤と(S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8－イル)エチル]プロピオンア

ミドとの組み合わせの有効量を投与することを特徴とする睡眠障害の予防または／および治療方法等を提供する。

図面の簡単な説明

[0005] [図1]本発明の睡眠障害の予防・治療剤の睡眠潜時に対する作用を示すグラフである。

[図2]リタンセリンの睡眠時間に対する作用を示すグラフである。

[図3]化合物Aの睡眠時間に対する作用を示すグラフである。

[図4]本発明の睡眠障害の予防・治療剤の睡眠時間に対する作用を示すグラフである。

[図5]薬物投与後の覚醒ステージの変化を示すグラフである。縦軸は覚醒ステージの時間(分)を、横軸は経過時間を示す。

[図6]薬物投与後の徐波睡眠ステージの変化を示すグラフである。縦軸は徐波睡眠ステージの時間(分)を、横軸は経過時間を示す。

[図7]薬物投与後の総睡眠時間の変化を示すグラフである。縦軸は測定8時間における総睡眠量(分)を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0006] 本発明で用いられる徐波睡眠時間を延長させる薬剤としては、例えば5－HT_{2A}受容体アンタゴニスト、5－HT_{2c}受容体アンタゴニスト、5－$HT_{2A/2C}$受容体アンタゴニスト、セロトニン取り込み阻害薬、GABAモジュレーターおよびGABA取り込み阻害剤が挙げられる。

[0007] 当該5－HT_{2A}受容体アンタゴニストとしては、例えばM－100907、Org－50081およびエプリバンセリンが好ましい。M－100907は、例えばMedicinal Chemistry Research, 1996, 6(pp1－10)に記載の方法、またはそれに準じた方法により製造される。Org－50081は、例えば、欧州特許公報EP0373998に記載の方法、またはそれに準じた方法により製造される。また、エプリバンセリンは、例えば、国際公開パンフレットWO2005005410に記載の方法、またはそれに準じた方法により製造される。

当該5－$HT_{2A/2C}$受容体アンタゴニストとしては、例えばリタンセリンが好ましい。こ

れは、例えばJ. Drugs Fut 1986, 11(5), p391に記載の方法、またはそれに準じた方法により製造される。

当該セロトニン取り込み阻害薬としては、例えばトラゾドンが好ましい。これは、市販品(Bristol－Myers Squibb社)にて入手可能である。

当該GABAモジュレーターとしては、例えばガバペンチンが好ましい。これは、市販品(ファイザー社)にて入手可能である。

当該GABA取り込み阻害剤としては、例えばチアガビンが好ましい。これは、市販品(セファロン(Cephalon)社)にて入手可能である。

これらの徐波睡眠時間を延長させる薬剤は、単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

本発明で用いる化合物Aは、例えばWO 97／32871の実施例11に記載の方法、またはそれに準じた方法により製造される。

[0008] 本明細書において、化合物または薬剤は特に記載の無い限り、フリー体もしくは塩、または無水和物もしくは水和物のいずれであってもよく、ラセミ体または光学活性体のいずれであってもよい。かかる塩としては、薬理学的に許容される塩であれば特に限定されないが、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などがあげられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

[0009] 有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6－ルチジン、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、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例と

しては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。

[0010] 本発明の睡眠障害予防治療剤においては、有効成分のすべてが一製剤中に含まれていてもよく、また有効成分のそれぞれまたは一部が別々に製剤化されていてもよい。すなわち、本発明の睡眠障害予防治療剤は、有効成分である徐波睡眠時間を延長させる薬剤と化合物Aとを、例えば(1)公知の製剤学的製造法に準じ、所望により適宜製剤学的に許容され得る賦形剤等と共に製剤化した単一剤であってもよく、(2)同時または時差を設けて組み合わせて使用(併用)するように、それぞれを所望により製剤学的に許容され得る賦形剤等を用いて製剤化した製剤であってもよく、または(3)それぞれを常法により適宜賦形剤と共にそれぞれ製剤化したものを組み合わせたセット(キット剤等)であってもよい。

本発明の睡眠障害予防治療剤の形態は、特に限定されないが、患者に経口的に投与しうる剤形(例えば錠剤、細粒剤、カプセル剤、顆粒剤等)が好ましい。中でも錠剤、細粒剤及びカプセル剤等が特に好ましい。

[0011] かかる本発明製剤は、自体公知の手段(例えば、日本薬局方記載の方法等)またはそれに準じて製造され、一般的に使用されている薬理学的に許容される担体が適宜、適量用いられる。

[0012] 本発明の睡眠障害予防治療剤は、哺乳動物(例えば、ヒト、ネコ、イヌ、サル等)の睡眠障害(不眠)の予防・治療に有効に使用することができる。かかる睡眠障害としては、例えば、

(1)内在因性睡眠障害(例、精神生理性不眠)、外在因性睡眠障害、および概日リズム障害(例、時間帯域変化症候群(時差ボケ)、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒)等の睡眠異常;

(2)睡眠時随伴症;

(3)内科または精神科障害(例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症)に伴う睡眠障害

が挙げられる。

なお、本明細書において、睡眠障害(不眠)は、入眠障害、途中覚醒、早朝覚醒、およびこれらの組み合わせを含む。

[0013] なお、化合物Aは、徐波睡眠時間を延長させる薬剤と組み合わせない単独使用においても、哺乳動物(例えば、ヒト、ネコ、イヌ、サル等)の睡眠障害(不眠)の予防・治療に有効に使用することができる。かかる睡眠障害としては、例えば、

(1)内在因性睡眠障害(例、精神生理性不眠)、外在因性睡眠障害、および概日リズム障害(例、時間帯域変化症候群(時差ボケ)、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒)等の睡眠異常;

(2)睡眠時随伴症;

(3)内科または精神科障害(例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症)に伴う睡眠障害

が挙げられる。

[0014] 本発明の睡眠障害予防治療剤は低毒性であり、安全にヒト等の哺乳動物に経口投与することができる。本発明の睡眠障害予防治療剤の投与は、上記の睡眠障害(不眠)の種類に応じて、就寝前、夜間覚醒時、および/または早朝覚醒時等に行なうことができる。なお同様に、化合物Aを単独で使用する場合も、睡眠障害(不眠)の種類に応じて、就寝前、夜間覚醒時、および/または早朝覚醒時等に化合物Aを含有する医薬組成物の投与を行なうことができる。

本発明の睡眠障害予防治療剤の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、使用する有効成分の種類等によって異なるが、睡眠障害の成人(体重約60kg)に対し、各有効成分の投与量として、次の量が1日に1～数回に分けて投与されればよく、各成分は同時または30分ないし3時間の時差を設けて組み合わせ投与するのがよい。

徐波睡眠時間を延長させる薬剤と化合物Aとを組み合わせてなる本発明の睡眠障害予防治療剤を使用した場合、徐波睡眠時間を延長させる薬剤および化合物Aを単独で用いる場合に比べ、それぞれ、これらの投与量を減量してもよい。

例えば、徐波睡眠時間を延長させる薬剤の1種と化合物Aとを組み合わせてなる剤

の場合、化合物Aの投与量は、通常1回当たり約0．05mg～約10mg、好ましくは1回当たり約4mg～約16mg、更に好ましくは約6mg～約10mgである。

また、徐波睡眠時間を延長させる薬剤の投与量は、その種類によって適当な量を選択すればよいが、通常、1回当たり約1mg～約3000mg、好ましくは1回当たり約5mg～約900mgである。

[0015] より具体的な化合物については、M－100907の投与量は、通常1回当たり約1mg～約100mg、好ましくは1回当たり約5mg～約20mgである。

リタンセリンの投与量は、通常1回当たり約1mg～約100mg、好ましくは1回当たり約5mg～約20mgである。

トラゾドンの投与量は、通常1回当たり約10mg～約500mg、好ましくは1回当たり約50mg～約300mgである。

ガバペンチンの投与量は、通常1回当たり約50mg～約2400mg、好ましくは1回当たり約100mg～約1600mg、更に好ましくは1回当たり約300mg～約900mgである。

チアガビンの投与量は、通常1回当たり約1mg～約100mg、好ましくは1回当たり約16mg～約56mgである。

[0016] 本発明の睡眠障害予防治療剤における、徐波睡眠時間を延長させる薬剤と化合物Aとの組み合わせ比率（投与割合）は、通常約0．1～約400：1、好ましくは約0．1～約30：1（重量比）が好ましい。特に、徐波睡眠時間を延長させる薬剤がガバペンチンである場合、ガバペンチンと化合物Aとの組み合わせ比率（投与割合）は、通常約0．1～約400：1、好ましくは約8～約400：1、さらに好ましくは約20～約200：1、最も好ましいのは約80～約120：1である。

更に、本発明の睡眠障害予防治療剤は、その優れた性質を実質的に害さない限度において、他の活性成分と組み合わせて併用してもよい。該その他の活性成分と徐波睡眠時間を延長させる薬剤と化合物Aとを自体公知の手段に従って混合し、医薬組成物（例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等）として、あるいは別途、製剤化したものを、本発明の製剤と同様に同時にまたは時間差をおいて同一対象に投与してもよい。

[0017] 本発明は、更に以下の及び実験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。下記実施例において、化合物AはWO97／32871に記載の方法にしたがって製造したものを使用した。また、リタンセリンは、Sigma－Aldrich社から入手したものを使用した。

実験例1

[0018] [方法]

実験には、3頭のメスのカニクイザル(Macaca fascicularis)を用いた。投薬はクロスオーバーデザインで行った。実験動物は脳波測定用電極の装着手術を行い、十分に実験ケージに馴化をさせた。実験動物は12時間明期・12時間暗期の明暗サイクル下(6:00から18:00までが明期)で飼育した。

化合物Aの用量は0．3mg／kg、リタンセリンの用量は1mg／kgとし、0．5%メチルセルロース溶液に1ml／kgの投与量となるように懸濁した。コントロールとしては、0．5%メチルセルロース溶液を用いた。投与は消灯の5－10分前(17:50－17:55)に、経鼻カテーテルを用いて経口投与した。

測定項目としては脳波、眼球運動、筋電位および赤外線カメラを用いた行動観察を行った。測定は消灯時刻(18時)から点灯時刻(6時)まで12時間行った。これらの結果を元に、Rechtschaffen and Kales(1968)のヒトの睡眠脳波の国際分類に準じて、動物の睡眠覚醒状態を、覚醒、浅いNREM(stage 1及び2:light sleep、LS)、徐波睡眠 (stage 3及び4:slow wave sleep、SWS)、REM睡眠に睡眠ステージを分類した。

データ解析は睡眠潜時および夜間総睡眠量について行った。結果を、図1～4に示す。

[0019] [結果]

リタンセリン単独投与ではLSの睡眠潜時が18．7分から12．0分にSWSの睡眠潜時が67．3分から39．3分に短縮した。また、睡眠時間の内訳ではSWSが152分から249分に増加し、深い睡眠を増加させる作用は確認されたが、総睡眠時間は602分から573分に減少させる傾向が見られた(図2)。化合物A単独の投与ではLSの睡

眠潜時が15．0分から13．3分にSWSの睡眠潜時が57．7分から31．3分に短縮した。また、睡眠時間の内訳ではSWSが136分から135分とほとんど変わらず、総睡眠時間は601分から610分に若干増加させる傾向が見られた（図3）。この2種の薬剤を併用するとLSの睡眠潜時が10．3分から12．7分に若干増加したが、この場合は溶媒群（コントロール）がたまたま短かったためと考えられ、薬物処置群の睡眠潜時は先に試験した溶媒群（コントロール）とほとんど変わらなかったといえる。一方、SWSの睡眠潜時は62．7分から33．3分に短縮した（図1）。また、睡眠時間の内訳ではSWSが127分から200分に増加し、深い睡眠を増加させる作用は確認され、総睡眠時間は599分から599分と維持されていた（図4）。以上の結果から深い睡眠を増加させる作用があるリタンセリンではSWS睡眠時間を延長するものの、総睡眠時間が減少する傾向が見られ、化合物A単独では睡眠相を変えずに入眠を早くする作用が見られたが、両者を併用することで、入眠を促進しながら深い睡眠相を増加させ、総睡眠時間も維持されるという理想的なプロファイルの睡眠を得ることができることがわかった。

実験例2

[0020] ネコの睡眠覚醒に及ぼす化合物Aおよびガバペンチン（GBP）の併用効果

［方法］

1．慢性電極の埋め込み

使用動物：シャムネコ4匹（ナルク（株）より購入）、ヨーロピアンショートヘア2匹（日生研（株）より購入）および雑種ネコ1匹（ナルク（株）より購入）を用いた。

ペントバルビタール麻酔下、下記電極等を埋め込んだ。細菌感染を防ぐために抗生物質を投与し、術後3～4日から脳波測定用ケージへの馴化を開始した。馴化1～2週間後に脳波測定を行った。

・大脳皮質前頭葉、頭頂葉および海馬に脳波記録用電極

・眼窩骨に眼電図用電極

・背側頚部筋肉内に筋電図記録用ステンレス線

2．薬物投与群

1）化合物A（0.1 mg/kg）＋Vehicle （0.5%メチルセルロースin distilled water）

2)化合物A(0.1 mg/kg)＋ガバペンチン(10 mg/kg)

溶媒および投与薬物はカプセル(日本薬局方カプセル1号)に充填し、強制経口投与した。投与群は1群7匹として、クロスオーバー試験を行った。

3. 投与および睡眠脳波測定スケジュール

午前8:30 頃からネコに測定用電極を装着させた後、実験ボックスに入れた。投与は午前9:55～10:05までに行い、投薬後8時間の睡眠脳波を測定した。

4. 脳波測定および脳波解析

脳波データはNEC 三栄社のSynafit2500 を用いて取得した。解析はキッセイコムテック社の睡眠解析研究用プログラムであるSleep Sign Ver.2.0 を用いた。皮質から誘導した波形でδ(デルタ)波を、海馬から誘導した波形でθ(シータ)波を特徴パラメーターとして設定し、このパラメーターよりIf ～ Then 方式で20 秒ごとの解析を行い、覚醒(Wakefulness)、徐波睡眠(SWS)、レム睡眠(REM)を自動判定した。さらに、これらの自動判定終了後、目視判定を行い、明らかに睡眠ステージ判定が異なる場合は判定を修正した。また、徐波睡眠と判定されたステージを抽出し周波数解析を行い、徐波睡眠時のパワースペクトラムを算出した。

a≦ EMG Integral ≦100 → Yes Wakefulness

↓ No

20≦ Delta % Time ≦100 & 0≦ EMG Integral <b → Yes SWS

↓ No

25≦ Theta % Time ≦100 & 0≦ EMG Integral <c → Yes REM

↓ No

3≦ 速波% Time ≦100 → Yes Wakefulness

↓ No

Previous Stage (直前の睡眠判定を反映させる)

＊ a、b、c の値は、各個体で適切な数値を定めることとする。

5. 統計解析

統計解析はSAS 前臨床パッケージの二剤二期クロスオーバー試験の手法を適用し、危険率が*P<0.05 となるとき統計的に有意であると判定した。

[0021] [結果]

図5～7に薬物投与後の各睡眠ステージの変化を示す。化合物A単独群はGBP併用群に比べ、投与後2時間目から4時間程度、徐波睡眠時間の増加が観察された(総徐波睡眠時間:124.9分→142.1 分)。また、総睡眠時間も化合物A単独群に比べ、GBP併用群は有意に増加した(図7)。以上の結果から化合物AとGBPの併用効果は、徐波睡眠時間の増加および総睡眠時間増加などについては、化合物A単独の作用と比べてもなお更に高い効果が認められ、良好なプロファイルの睡眠が得られることがわかった。また、徐波睡眠時間の増加の効果が現れる時間帯の知見から中途覚醒の抑制の効果が認められる。

製剤例1

[0022] (1)リタンセリン 10．0g

(2)化合物A 10．0g

(3)乳糖 60．0g

(4)コーンスターチ 35．0g

(5)ゼラチン 3．0g

(6)ステアリン酸マグネシウム 2．0g

リタンセリン10．0gと化合物A10．0gと乳糖60．0g及びコーンスターチ35．0gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30ml(ゼラチンとして3．0g)を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2．0gと混合し、圧縮する。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得る。

産業上の利用可能性

[0023] 本発明によれば、自然な睡眠が誘導し、睡眠潜時を短くし、深い睡眠を増加させ、睡眠の維持に優れ、および適切な睡眠時間を獲得できる睡眠障害の予防・治療剤を提供することができる。

請求の範囲

[1] 徐波睡眠時間を延長させる薬剤と(S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8－イル)エチル]プロピオンアミドとを組み合わせてなる睡眠障害予防治療剤。

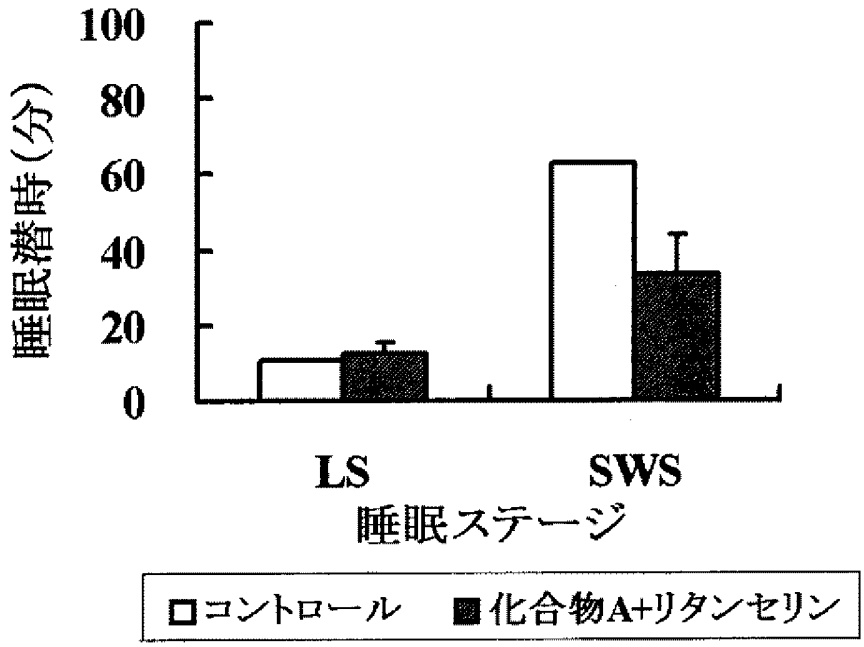
[2] 徐波睡眠時間を延長させる薬剤が、5－HT_{2A}受容体アンタゴニスト、5－HT_{2c}受容体アンタゴニスト、5－$HT_{2A/2C}$受容体アンタゴニスト、セロトニン取り込み阻害薬、GABAモジュレーターおよびGABA取り込み阻害剤から選ばれる少なくとも一種である請求項1記載の睡眠障害予防治療剤。

[3] 徐波睡眠時間を延長させる薬剤が、M－100907、リタンセリン、トラゾドン、ガバペンチン、チアガビン、Org－50081およびエプリバンセリンから選ばれる少なくとも一種である請求項1記載の睡眠障害予防治療剤。

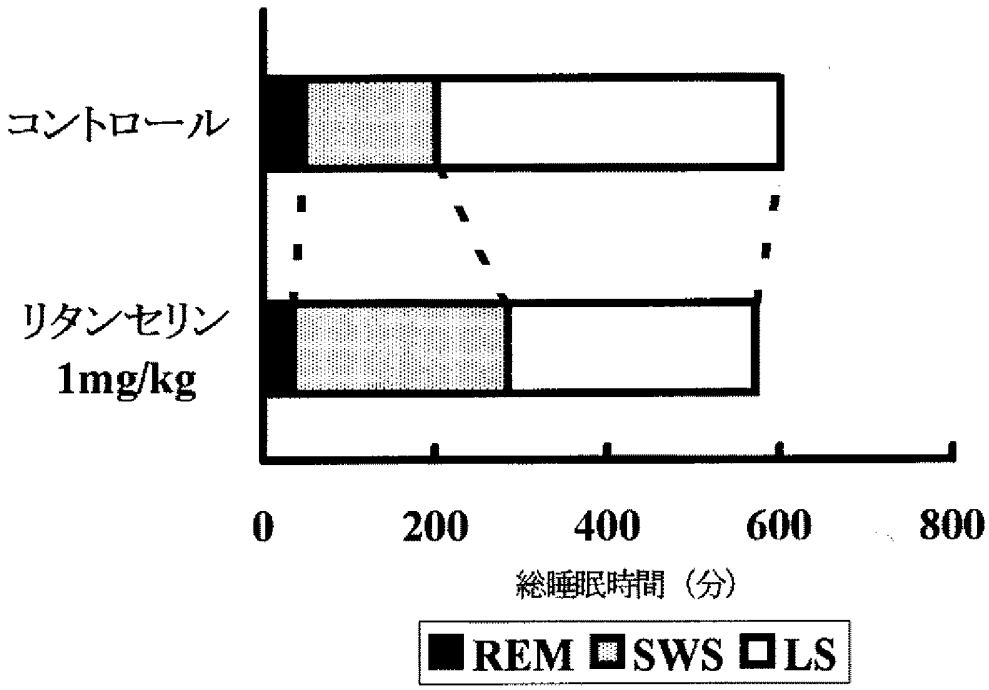
[4] 睡眠障害予防治療剤製造のための、徐波睡眠時間を延長させる薬剤と(S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8－イル)エチル]プロピオンアミドとの組み合わせの使用。

[5] 哺乳動物に対して、徐波睡眠時間を延長させる薬剤と(S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8－イル)エチル]プロピオンアミドとの組み合わせの有効量を投与することを特徴とする睡眠障害の予防または／および治療方法。

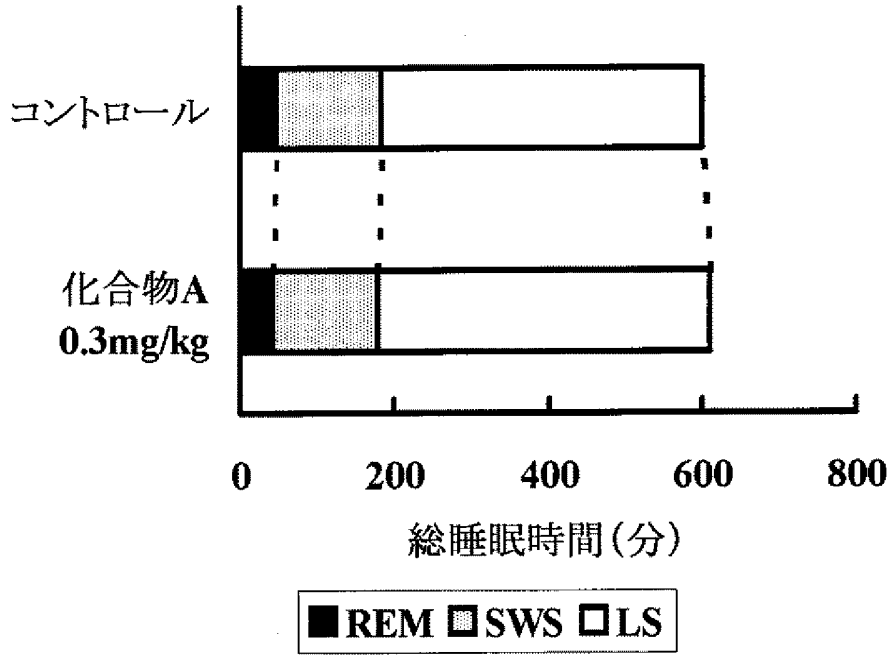
[図1]


100
80
60
40
20
0
睡眠潜時（分）
LS
SWS
睡眠ステージ
コントロール
化合物A+リタンセリン

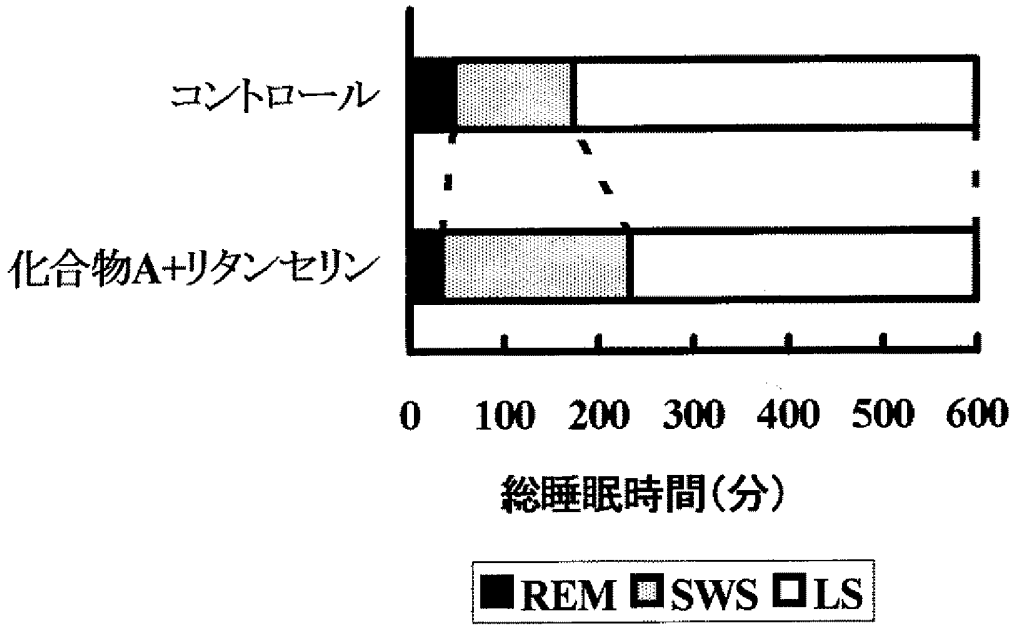
[図2]


コントロール
リタンセリン
1mg/kg
0
200
400
600
800
総睡眠時間（分）
REM
SWS
LS

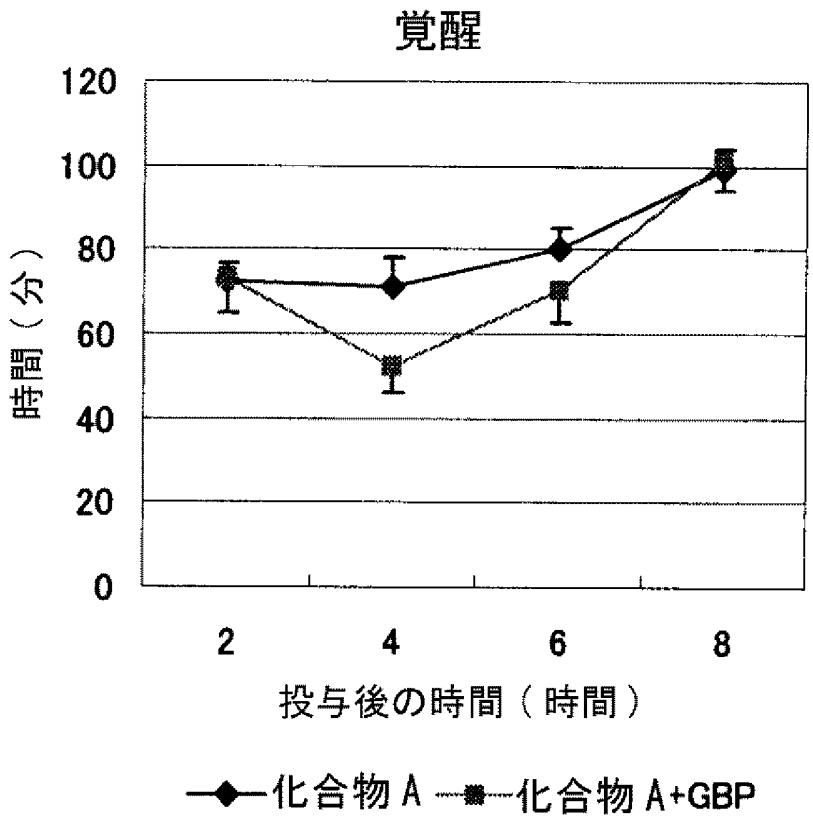
[図3]


コントロール
化合物A
0.3mg/kg
0
200
400
600
800
総睡眠時間(分)
REM SWS LS

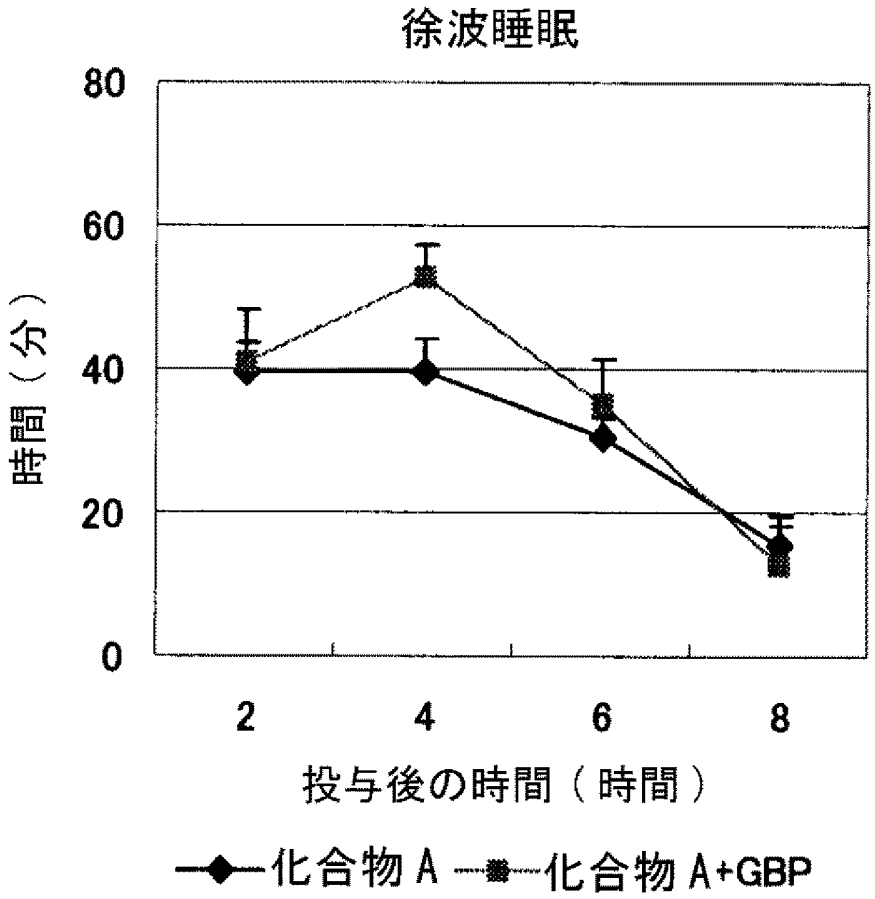
[図4]


コントロール
化合物A+リタンセリン
0
100
200
300
400
500
600
総睡眠時間(分)
REM SWS LS

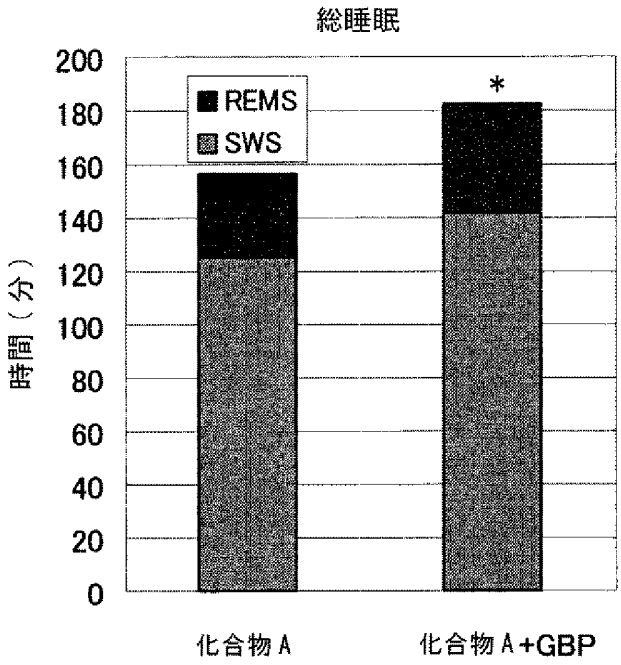
[図5]

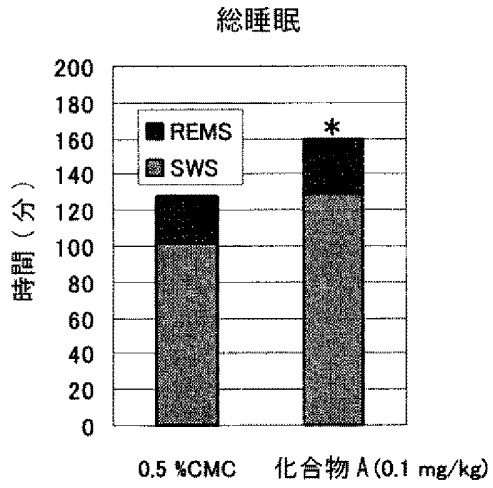

覚醒
120
100
80
60
40
20
0
時間（分）
2
4
6
8
投与後の時間（時間）
化合物A
化合物A+GBP

[図6]


徐波睡眠
80
60
40
20
0
時間（分）
2
4
6
8
投与後の時間（時間）
化合物A
化合物A+GBP

[図7]


総睡眠
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
時間（分）
REMS
SWS
*
化合物A
化合物A+GBP


総睡眠
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
時間（分）
REMS
SWS
*
0.5 %CMC
化合物A(0.1 mg/kg)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/022756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/343(2006.01), ***A61K31/519***(2006.01), ***A61K45/00***(2006.01), ***A61P25/20***(2006.01)

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)
A61K31/343(2006.01), ***A61K31/519***(2006.01), ***A61K45/00***(2006.01), ***A61P25/20***(2006.01)

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)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 05/063297 A2 (SEPRACOR INC.), 14 July, 2005 (14.07.05), Full text; particularly, pages 112 to 120; Claims & US 2005/164987 A1	1-4
X	WO 03/059349 A1 (BIOVAIL LABORATORIES INC.), 24 July, 2003 (24.07.03), Full text; particularly, page 11, line 33 to page 12, line 3; pages 34 to 44; Claims & CA 2416030 A1 & US 2003/165566 A1 & AU 2003201155 A1 & EP 1469848 A1 & BR 200306843 A & NO 200403314 A & KR 2004099262 A & JP 2005-518406 A	1-4

☒ 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
12 January, 2006 (12.01.06)	24 January, 2006 (24.01.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/022756

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/086352 A1 (NEURIM PHARMACEUTICALS LTD.), 23 October, 2003 (23.10.03), Full text; particularly, page 8, line 5; pages 21 to 24; Claims & AU 2003227304 A1 & EP 1494650 A1 & BR 200308762 A & NO 200403576 & KR 2004101406 A & US 2005/175692 A1 & TW 200305404 A & JP 2005-527583 A	1-4
Y	WO 97/32871 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 12 September, 1997 (12.09.97), Full text; particularly, page 47, lines 5 to 6; pages 254 to 265; Claims & AU 706610 B & NO 9803970 A & JP 2884153 B2 & EP 885210 B1 & CZ 291626 B6 & SK 283970 B6 & HU 224220 B1 & NZ 330656 A & CN 1212691 A & US 6218429 B1 & KR 99087628 A & TW 562803 A	1-4
Y	JP 11-80106 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 26 March, 1999 (26.03.99), Full text; particularly, page 14; Par. No. [0042] (Family: none)	1-4
Y	YUKUHIRO, N. et al., Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys, Brain Research, 19 November, 2004 (19.11.04), Vol.1027, pages 59 to 66	1-4
Y	UCHIKAWA, O. et al., Synthesis of a Novel Series of Tricyclic Indan Derivatives as Melatonin Receptor Agonists, Journal of Medicinal Chemistry, 12 September, 2002 (12.09.02), Vol.45, No.19, pages 4222 to 4239	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/022756

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 5 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

<Subject of search>

The "medicines capable of prolonging a slow-wave sleep time" recited in claims 1, 2 and 4 cover a vast plurality of medicines. However, only some of the claimed medicines are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed therein within the meaning of PCT Article 5.

Further, with respect to any of:

(i) "medicines capable of prolonging a slow-wave sleep time" recited in claims 1 and 4, and

(ii) at least one member selected from among "5-HT_{2A} receptor antagonist", "5-HT_{2C} receptor antagonist", "5-$HT_{2A/2C}$ receptor antagonist", "serotonin intake inhibitor", "GABA modulator" and " GABA intake inhibitor" recited in claim 2,

even if technical common knowledge at the time of filing of this application is taken into account, the scope of compounds having such properties cannot be identified. Thus, the claims 1, 2 and 4 also fail to satisfy the requirement of clarity pursuant to PCT Article 6.

Therefore, search has been restricted to:

[a] the relationship between the potency of any of the compounds defined in item (ii) above and the preventive or therapeutic activity for sleep disorder; and

[b] examples of combinations of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide (compound A) with another preventive or therapeutic agent for sleep disorder, in particular, preventive or therapeutic agents for sleep disorder comprising combinations of the compound (A) with any of the medicines of claim 3 prima facie particularly enumerated in the description as compounds falling under the category of either the above item (i) or (ii).

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０２２７５６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　***A61K31/343*** (2006.01), ***A61K31/519*** (2006.01), ***A61K45/00*** (2006.01), ***A61P25/20*** (2006.01)

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　***A61K31/343*** (2006.01), ***A61K31/519*** (2006.01), ***A61K45/00*** (2006.01), ***A61P25/20*** (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

ＣＡＰＬＵＳ（ＳＴＮ），ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
P, X	WO 05/063297 A2 (SEPRACOR INC.) 2005.07.14, 全文、特に、第112-120頁 Claims & US 2005/164987 A1	1-4
X	WO 03/059349 A1 (BIOVAIL LABORATORIES INC.) 2003.07.24, 全文、特に、第11頁第33行-第12頁第3行、第34-44頁 Claims & CA 2416030 A1 & US 2003/165566 A1 & AU 2003201155 A1 & EP 1469848 A1 & BR 200306843 A & NO 200403314 A & KR 2004099262 A & JP 2005-518406 A	1-4

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１２．０１．２００６	２４．０１．２００６

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	３５４３
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	大久保　元浩		
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	WO 03/086352 A1 (NEURIM PHARMACEUTICALS LTD.) 2003.10.23, 全文、特に、第8頁第5行、第21-24頁 Claims & AU 2003227304 A1 & EP 1494650 A1 & BR 200308762 A & NO 200403576 & KR 2004101406 A & US 2005/175692 A1 & TW 200305404 A & JP 2005-527583 A	1-4
Y	WO 97/32871 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1997.09.12, 全文、特に、第47頁第5-6行、第254-265頁 Claims & AU 706610 B & NO 9803970 A & JP 2884153 B2 & EP 885210 B1 & CZ 291626 B6 & SK 283970 B6 & HU 224220 B1 & NZ 330656 A & CN 1212691 A & US 6218429 B1 & KR 99087628 A & TW 562803 A	1-4
Y	JP 11-80106 A (武田薬品工業株式会社) 1999.03.26, 全文、特に、第14頁【0042】　(ファミリーなし)	1-4
Y	YUKUHIRO, N. et al., Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys, Brain Research, 2004.11.19, Vol.1027, p.59-66	1-4
Y	UCHIKAWA, O. et al., Synthesis of a Novel Series of Tricyclic Indan Derivatives as Melatonin Receptor Agonists, Journal of Medicinal Chemistry, 2002.09.12, Vol.45, No.19, p.4222-4239	1-4

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０２２７５６

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☑ 請求の範囲 5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲5は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

＜調査の範囲について＞

請求の範囲1,2,4における「徐波睡眠時間を延長させる薬剤」は、非常に多数の薬剤を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた薬剤のごくわずかな部分にすぎない。

また、

(i)　請求の範囲1,4の「徐波睡眠時間を延長させる薬剤」や、

(ii)　請求の範囲2の「5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト」、「5-HT_{2c}受容体アンタゴニスト」、「5-$HT_{2A/2C}$受容体アンタゴニスト」、「セロトニン取り込み阻害薬」、「GABAモジュレーター」、及び「GABA取り込み阻害薬」から選ばれる少なくとも一種

については、いずれも、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する各化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1,2,4は、PCT6条にいう明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、

[a](ii)で規定されるいずれかの化合物の活性と睡眠障害予防治療作用との関連について、行うとともに、

[b] (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド（化合物A）及びその他の睡眠障害予防治療剤の併用例について、特に、上記(i)もしくは(ii)のいずれかに該当する化合物として明細書中で一応具体的に例示されている請求の範囲3規定のいずれかの薬剤と、化合物Aとを併用してなる睡眠障害予防治療剤について、

のみ行った。