

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-509147  
(P2008-509147A)

(43) 公表日 平成20年3月27日(2008.3.27)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/551** (2006.01)  
**C07D 243/10** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

F 1

A 61 K 31/551  
C 07 D 243/10  
A 61 K 45/00  
A 61 P 25/24  
A 61 P 25/28

テーマコード(参考)

4 C 08 4  
4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-524968 (P2007-524968)  
(86) (22) 出願日 平成17年8月4日 (2005.8.4)  
(85) 翻訳文提出日 平成19年3月29日 (2007.3.29)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2005/027645  
(87) 國際公開番号 WO2006/017614  
(87) 國際公開日 平成18年2月16日 (2006.2.16)  
(31) 優先権主張番号 10/913,117  
(32) 優先日 平成16年8月5日 (2004.8.5)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/617,553  
(32) 優先日 平成16年10月8日 (2004.10.8)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 11/098,892  
(32) 優先日 平成17年4月4日 (2005.4.4)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

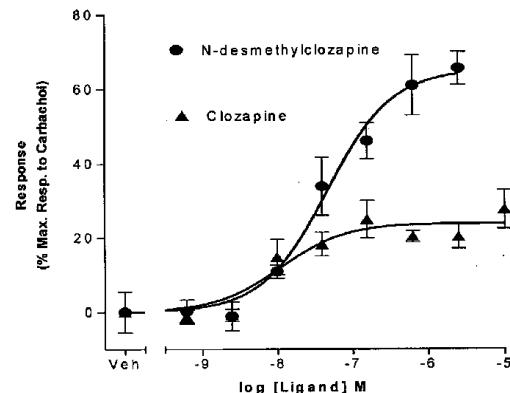
(71) 出願人 502295674  
アカディア ファーマシューティカルズ,  
インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国 92121 カリフォル  
ニア州 サンディエゴ, ソレント ヴァリ  
ー ブールバード 3911  
(74) 代理人 100105717  
弁理士 尾崎 雄三  
(74) 代理人 100104422  
弁理士 梶崎 弘一  
(74) 代理人 100104101  
弁理士 谷口 俊彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヒト神経精神病を治療するためのN-デスマチルクロザピンの使用

## (57) 【要約】

本明細書では、精神病、情動障害、認知症、神経障害性疼痛および緑内障を含む神経精神病を治療するための方法が開示される。治療有効量のN-デスマチルクロザピンを神経精神病を患う患者に投与することによって治療がなされる。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

認知機能障害の治療のためのクロザピンを本質的に含有しない薬剤の調製におけるN-デスマチルクロザピンの使用。

**【請求項 2】**

精神病の治療のためのクロザピンを本質的に含有しない薬剤の調製におけるN-デスマチルクロザピンの使用。

**【請求項 3】**

情動障害の治療のためのクロザピンを本質的に含有しない薬剤の調製におけるN-デスマチルクロザピンの使用。

**【請求項 4】**

認知症の治療のためのクロザピンを本質的に含有しない薬剤の調製におけるN-デスマチルクロザピンの使用。

**【請求項 5】**

神経障害性疼痛の治療のためのクロザピンを本質的に含有しない薬剤の調製におけるN-デスマチルクロザピンの使用。

**【請求項 6】**

緑内障の治療のためのクロザピンを本質的に含有しない薬剤の調製におけるN-デスマチルクロザピンの使用。

**【請求項 7】**

M1ムスカリン受容体の活性レベルを増大させることが有益である場合の状態の治療のためのクロザピンを本質的に含有しない薬剤の調製におけるN-デスマチルクロザピンの使用。

**【請求項 8】**

認知機能障害の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量のN-デスマチルクロザピンを投与するステップを含む認知機能障害を治療する方法。

**【請求項 9】**

認知の改善を必要とする被験者を同定するステップをさらに含む請求項8に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記被験者を追加治療薬と接触させるステップをさらに含む請求項8に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記追加治療薬が、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から選択される請求項10に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記被験者が、幻覚、妄想、思考障害、行動障害、攻撃性、自殺傾向、躁病、無快感症、感情鈍麻、情動障害、うつ病、躁病、認知症、神経障害性疼痛、緑内障およびこれらのいずれかの状態の2種類以上からなる群から選択される状態を患う請求項8に記載の方法。

**【請求項 13】**

精神病の1つもしくは複数の症状を改善する方法であって、精神病の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量のN-デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、方法。

**【請求項 14】**

精神病の1つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む請求項13に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 15】**

前記被験者を1種もしくは複数種の薬剤に暴露させることによって前記精神病が誘発される請求項13に記載の方法。

**【請求項 16】**

情動障害の1つもしくは複数の症状を改善する方法であって、情動障害の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量のN-デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、方法。

**【請求項 17】**

情動障害の1つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む請求項16に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記情動障害がうつ病である請求項16に記載の方法。

**【請求項 19】**

前記情動障害が躁病である請求項16に記載の方法。

**【請求項 20】**

認知症の1つもしくは複数の症状を改善する方法であって、認知症の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量のN-デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、方法。

**【請求項 21】**

認知症の1つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む請求項20に記載の方法。

**【請求項 22】**

前記認知症が認知機能障害を含む請求項20に記載の方法。

**【請求項 23】**

前記認知症が行動障害を含む請求項20に記載の方法。

**【請求項 24】**

神経障害性疼痛の1つもしくは複数の症状を改善する方法であって、神経障害性疼痛の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量のN-デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、方法。

**【請求項 25】**

神経障害性疼痛の1つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む請求項24に記載の方法。

**【請求項 26】**

緑内障の1つもしくは複数の症状を改善する方法であって、緑内障の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量のN-デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、方法。

**【請求項 27】**

緑内障の1つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む請求項26に記載の方法。

**【請求項 28】**

前記被験者がヒトである請求項8、13、16、20、24、または26に記載の方法。

。

**【請求項 29】**

前記N-デスマチルクロザピンが1日の単回用量で投与されるかまたは分割用量で投与される請求項8、13、16、20、24、または26に記載の方法。

**【請求項 30】**

前記N-デスマチルクロザピンが1日に2回、3回または4回投与される請求項8、13、16、20、24、または26に記載の方法。

**【請求項 31】**

精神病の1つもしくは複数の症状を改善する方法であって、被験者にN-デスマチルク

10

20

30

40

50

ロザピンを別の抗精神病薬と組み合わせて投与するステップを含み、前記N-デスマチルクロザピンの少なくとも一部がN-デスマチルクロザピンを前記被験者に直接導入することによって投与される、方法。

**【請求項32】**

N-デスマチルクロザピンを前記被験者に直接導入するステップがN-デスマチルクロザピンを経口投与するステップを含む請求項31に記載の方法。

**【請求項33】**

N-デスマチルクロザピンを前記被験者に直接導入するステップがN-デスマチルクロザピンを静脈内注射するステップを含む請求項31に記載の方法。

**【請求項34】**

前記他の抗精神病薬が、フェノチアジン、フェニルブチルピペラジン、デベンザピン、ベンジソキシジル、およびリチウム塩からなる群から選択される請求項31に記載の方法。

。

**【請求項35】**

前記フェノチアジンが、クロルプロマジン(ソラジン(登録商標))、メソリダジン(セレンチル(登録商標))、プロクロルペラジン(コンパジン(登録商標))、およびチオリダジン(メレリル(登録商標))からなる群から選択される請求項34に記載の方法。

。

**【請求項36】**

前記フェニルブチルピペラジンが、ハロペリドール(ハルドール(登録商標))およびピモジド(オラブ(登録商標))からなる群から選択される請求項34に記載の方法。

**【請求項37】**

前記デベンザピンが、クロザピン(クロザリル(登録商標))、ロキサピン(ロキシタン(登録商標))、オランザピン(ジプレキサ(登録商標))およびクエチアピン(セロクエル(登録商標))からなる群から選択される請求項34に記載の方法。

**【請求項38】**

前記ベンジソキシジルが、レスペリドン(レスペリダル(登録商標))およびジプラシドン(ゲオドン(登録商標))からなる群から選択される請求項34に記載の方法。

**【請求項39】**

前記リチウム塩が炭酸リチウムである請求項34に記載の方法。

**【請求項40】**

前記抗精神病薬が、アリビプラゾール(アビリファイ)、クロザピン、クロザリル、コンパジン、エトラフォン、ゲオドン、ハルドール、イナプシン、ロキシタン、メレリル、モーバン、ナバン、オランザピン(ジプレキサ)、オラブ、ペルミチル、プロリクシン、フェナガン、クエチアピン(セロクエル)、レグラン、リスパダール、セレンチル、セロクエル、ステラジン、タラクタン、ソラジン、トリアビル、トリラフォン、およびジプレキサ、またはこれらの医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される請求項31に記載の方法。

**【請求項41】**

精神病の1つもしくは複数の症状を改善する方法であって、精神病の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N-デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含み、投与される任意のクロザピンの量がN-デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリ受容体で正味のアゴニズムをもたらすように十分に低い、方法。

**【請求項42】**

情動障害の1つもしくは複数の症状を改善する方法であって、情動障害の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N-デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含み、投与される任意のクロザピンの量がN-デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリ受容体で正味のアゴニズムをもたらすように十分に低い、方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 3】**

認知症の 1 つもしくは複数の症状を改善する方法であって、認知症の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N - デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含み、投与される任意のクロザピンの量が N - デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように十分に低い、方法。

**【請求項 4 4】**

神経障害性疼痛の 1 つもしくは複数の症状を改善する方法であって、神経障害性疼痛の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N - デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含み、投与される任意のクロザピンの量が N - デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように十分に低い、方法。  
10

**【請求項 4 5】**

緑内障の 1 つもしくは複数の症状を改善する方法であって、緑内障の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N - デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含み、投与される任意のクロザピンの量が N - デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように十分に低い、方法。

**【請求項 4 6】**

認知機能障害を治療する方法であって、認知機能障害の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N - デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含み、投与される任意のクロザピンの量が N - デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように十分に低い、方法。  
20

**【請求項 4 7】**

M 1 ムスカリン受容体の活性レベルを増大させることが有益である場合の状態のうちの少なくとも 1 つの症状を改善する方法であって、

被験者が M 1 ムスカリン受容体の増大した活性レベルから利益を得るか否かを判定するステップと；

前記 M 1 ムスカリン受容体の活性レベルを増大させ、かつ前記被験者に対して前記少なくとも 1 つの症状を改善するのに N - デスマチルクロザピンの治療有効量を投与するステップと、  
30

を含み、投与される任意のクロザピンの量が N - デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によって前記 M 1 ムスカリン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように十分に低い、方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、ジベンゾジアゼピン化合物である N - デスマチルクロザピン、8 - クロロ - 11 - ( 1 - ピペラジニル ) - 5 H - ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピンの強力なムスカリン受容体作動薬特性の発見に関し、それゆえに、疼痛、緑内障、認知症、情動疾患、および精神病の治療における優れた治療薬としてこの薬剤の臨床使用を支持するものである。  
40

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

ホルモン / 神経伝達物質であるアセチルコリンの生理作用は、ムスカリン性アセチルコリン受容体によって部分的に媒介される。ムスカリン受容体は、これらの遺伝子を発現する細胞内および組織内での緩徐な調節性シグナル伝達を媒介する 5 種類 ( M 1 ~ M 5 ) の膜貫通タンパクのファミリーを含む。ムスカリン受容体は多数の治療上有用な薬剤の標的である ( 1 , 2 ) 。ムスカリン受容体は、末梢的に副交感神経系におけるアセチルコリン  
50

の作用を媒介する。末梢に作用するムスカリン受容体作動薬は、縦内障患者において眼圧を低下させて治療上有用である(3)。アセチルコリンの中枢作用を増強する化合物と中中枢作用性のムスカリン受容体作動薬の双方における、多数の神経精神病の治療における臨床的有用性が証明されている(1、2、4~7)。

#### 【0003】

アセチルコリンの作用は、アセチルコリンエステラーゼ酵素による分子の分解によって終了する。中枢神経系内でこれらの酵素を阻害することにより、ムスカリン受容体にてアセチルコリンの濃度が増大する結果となる。多数のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が開発されており、認知症における認知促進剤として日常的に臨床使用されている(4)。

#### 【0004】

多数の中中枢作用性のムスカリン作動薬が臨床試験の対象となっている。これらの中のキサノメリンは、精神病、およびアルツハイマー病患者に認められるそれに関連した行動障害を制御する場合に有効性を有することが判明している(5)。さらに最近では、キサノメリンが統合失調症を治療する場合に有効であることが実証されている(6)。興味深いことに、それは陽性症状および陰性症状のいずれに対しても有効性を示し、統合失調症における初期の臨床試験にて有害な運動作用を誘発しなかった。これらのデータは、ムスカリン受容体作動薬特性を有する化合物が、アルツハイマー病などの神経変性疾患に共通の行動障害を治療する場合やヒト精神病を治療する抗精神病薬として、有効性を示す可能性が高いことを示唆するが、それはこれらの患者集団において許容される場合に限られる。さらに、ムスカリン受容体作動薬は神経障害性疼痛状態の前臨床モデルにおける活性を示している(7)。

10

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

本明細書では、精神病の1つもしくは複数の症状を患う被験者を同定するステップと；被験者を治療有効量のN-デスマチルクロザピンと接触させることにより精神病の1つもしくは複数の症状が改善されるステップとを含む、精神病を治療する方法が開示される。一実施形態では被験者はヒトである。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが複数回用量として投与される。一実施形態では、該方法は、被験者を追加治療薬と接触させるステップをさらに含む。一実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に引き続き追加治療薬と接触される。別の実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に先立ち追加治療薬と接触される。さらに別の実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンと実質的に同時に追加治療薬と接触される。一部の実施形態では、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から追加治療薬が選択される。

30

#### 【0006】

さらに本明細書では、情動障害の1つもしくは複数の症状を患う被験者を同定するステップと；被験者に治療有効量のN-デスマチルクロザピンを投与することにより、情動障害の1つもしくは複数の症状が改善されるステップとを含む、情動障害を治療する方法が開示される。一実施形態では被験者はヒトである。一実施形態では情動障害はうつ病である。別の実施形態では情動障害は躁病である。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが複数回用量として投与される。一実施形態では、該方法は、被験者に追加治療薬を投与するステップをさらに含む。一実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に引き続き追加治療薬と接触される。別の実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に先立ち追加治療薬と接触される。さらに別の実施

40

50

形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンと実質的に同時に追加治療薬と接触される。一部の実施形態では、追加治療薬は、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から選択される。

#### 【0007】

本明細書では、認知症の1つもしくは複数の症状を患う被験者を同定するステップと、治療有効量のN-デスマチルクロザピンを該被験者に投与することにより所望の臨床効果がもたらされるステップとを含む、認知症を治療する方法がさらに開示される。一実施形態では被験者はヒトである。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが複数回用量として投与される。一実施形態では、認知症は認知機能障害を来す。別の実施形態では、認知症は行動障害を来す。一実施形態では、該方法は被験者に追加治療薬を投与するステップをさらに含む。一実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に引き続き追加治療薬と接触される。別の実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に先立ち追加治療薬と接触される。さらに別の実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンと実質的に同時に追加治療薬と接触される。一部の実施形態では、追加治療薬は、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から選択される。

10

20

30

40

#### 【0008】

本明細書では、神経障害性疼痛の1つもしくは複数の症状を患う被験者を同定するステップと、該被験者を治療有効量のN-デスマチルクロザピンと接触させることにより神経障害性疼痛の症状が軽減されるステップとを含む、神経障害性疼痛を治療する方法がさらに開示される。一実施形態では、被験者はヒトである。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが複数回用量として投与される。一実施形態では、該方法は被験者を追加治療薬と接触させるステップをさらに含む。一実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に引き続き追加治療薬と接触される。別の実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に先立ち追加治療薬と接触される。さらに別の実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンと実質的に同時に追加治療薬と接触される。一部の実施形態では、追加治療薬は、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から選択される。

50

#### 【0009】

本明細書では、緑内障の1つもしくは複数の症状を患う被験者を同定するステップと、該被験者を治療有効量のN-デスマチルクロザピンと接触させることにより緑内障の症状が軽減されるステップとを含む、緑内障を治療する方法がさらに開示される。一実施形態では、被験者はヒトである。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが複数回用量として投与される。一部の実施形態では、緑内障の症状が、眼圧上昇、視神経損傷、および視野減少からなる群から選択される。一実施形態では、該方法は被験者を追加治療薬と接触させるステップをさらに含む。一実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に引き続き追加治療薬と接触される。別の実施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンとの接触に先立ち追加治療薬と接触される。さらに別の実

施形態では、被験者はN-デスマチルクロザピンと実質的に同時に追加治療薬と接触される。一部の実施形態では、追加治療薬は、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬、プロステノイド、ならびに および アドレナリン作動薬からなる群から選択される。

#### 【0010】

本明細書では、N-デスマチルクロザピンおよび追加治療薬の医薬的有効量を含有する医薬組成物がさらに開示される。一部の実施形態では、追加治療薬は、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から選択される。一部の実施形態では、追加治療薬は、フェノチアジン、フェニルブチルピペラジン、デベンザピン(debenzapine)、ベンジソキシジル(benzisoxadil)、およびリチウム塩からなる群から選択される。一部の実施形態では、追加治療薬は、クロルプロマジン(ソラジンThorazine)(登録商標)、メソリダジン(セレンチルSerentil)(登録商標)、プロクロルペラジン(コンパジンCompazine)(登録商標)、チオリダジン(メレリルMelliari)(登録商標)、ハロペリドール(ハルドールHaladol)(登録商標)、ピモジド(オラブOrap)(登録商標)、クロザピン(クロザリルClozaril)(登録商標)、ロキサピン(ロキシタンLoxitane)(登録商標)、オランザピン(ジプレキサZyprexa)(登録商標)、クエチアピン(セロクエルSeroquel)(登録商標)、リスペリドン(リスペリダルRisperidal)(登録商標)、炭酸リチウム、アリピプラゾール(アビリファイ)、クロザピン、クロザリル、コンパジン、エトラフォンEtrafon)、ゲオドン、ハルドール、イナプシン、ロキシタン、メレリル、モーバン、ナバン(Navane)、オランザピン(ジプレキサ)、オラブ、ペルミチルPermitil)、プロリクシン、フェナガン、クエチアピン(セロクエル)、レグラン、リスピダール、セレンチル、セロクエル、ステラジン、タラクタン、ソラジン、トリアビル、トリラフォン、ジプレキサ、ならびにこれらの医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。一部の実施形態では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤は、フルオキセチン、フルボキサミン、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、シブトラミン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ならびにこれらの医薬的に許容可能な塩およびプロドラッグからなる群から選択される。一部の実施形態では、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤は、チオニソキセチン

#### 【0011】

本発明の一実施形態は、認知の改善を要する被験者を同定するステップと、該被験者の認知を改善するのに治療上有効な量のN-デスマチルクロザピンを該被験者に投与するス

10

20

30

40

50

ステップとを含む、認知機能障害を治療する方法を含む。

【0012】

本実施形態の一部の態様では、被験者はヒトである。本実施形態の一部の態様では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが単回用量として投与される。本実施形態の他の態様では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが複数回用量として投与される。

【0013】

本実施形態のさらなる態様では、該方法は被験者を追加治療薬と接触させるステップをさらに含む。例えば、被験者はN-デスマチルクロザピンによる該接触に引き続き該追加治療薬と接触されるか、あるいは被験者はN-デスマチルクロザピンによる該接触に先立ち該追加治療薬と接触されうる。

10

【0014】

一部の場合では、被験者はN-デスマチルクロザピンと実質的に同時に該追加治療薬と接触される。一部の場合では、追加治療薬は、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から選択される。この実施形態の一部の態様では、被験者は、幻覚、妄想、思考障害(disorder ed thought)、行動障害、攻撃性、自殺傾向、躁病、無快感症、感情鈍麻、情動障害、うつ病、躁病、認知症、神経障害性疼痛、縁内障およびこれらのいずれかの状態の2種類以上からなる群から選択される状態を患っている。

20

【0015】

本発明の別の実施形態は、被験者がM1ムスカリン受容体の増大された活性レベルから利益を得るか否かを判定するステップと、M1ムスカリン受容体の活性レベルを増大させ、被験者に対して該少なくとも1つの症状を改善するための治療上有効な量のN-デスマチルクロザピンを投与するステップとを含む、M1ムスカリン受容体の活性レベルを増大させることが有益である場合の少なくとも1つの状態の症状を改善する方法を含む。本実施形態の一部の態様では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが単回用量として投与される。本実施形態の他の態様では、治療有効量のN-デスマチルクロザピンが複数回用量として投与される。本実施形態のさらなる態様では、該方法は被験者を追加治療薬と接触させるステップをさらに含む。例えば、被験者はN-デスマチルクロザピンとの該接触に引き続き該追加治療薬と接触されうる。あるいは、被験者はN-デスマチルクロザピンとの該接触に先立ち該追加治療薬と接触されうる。一部の場合では、被験者はN-デスマチルクロザピンと実質的に同時に該追加治療薬と接触される。一部の場合では、追加治療薬は、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン／ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から選択される。本実施形態の一部の態様では、被験者は、幻覚、妄想、思考障害、行動障害、攻撃性、自殺傾向、躁病、無快感症、感情鈍麻、情動障害、うつ病、躁病、認知症、神経障害性疼痛、縁内障およびこれらのいずれかの状態の2種類以上からなる群から選択される状態を患っている。

30

【0016】

本発明の別の態様は、精神病の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量のN-デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、精神病の1つもしくは複数の症状を改善するための方法である。一実施形態は、精神病の1つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む。一実施形態では、精神病は被験者を1種もしくは複数種の薬剤に暴露されることによって誘発される。一実施形態では被験者はヒトである。一実施形態では、N-デスマチルクロザピンが1日の単回用量として投与されるかまたは分割投与で投与される。一実施形態では、N-デ

40

50

スメチルクロザピンが 1 日に 2 回、 3 回または 4 回投与される。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の態様は、情動障害の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量の N - デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、情動障害の 1 つもしくは複数の症状を改善する方法である。一実施形態は、情動障害の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む。一実施形態では情動障害はうつ病である。一実施形態では情動障害は躁病である。

【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様は、認知症の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量の N - デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、認知症の 1 つもしくは複数の症状を改善する方法である。一実施形態は、認知症の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む。一実施形態では、認知症は認知機能障害を含む。一実施形態では、認知症は行動障害を含む。

10

【 0 0 1 9 】

本発明の別の態様は、神経障害性疼痛の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量の N - デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、神経障害性疼痛の 1 つもしくは複数の症状を改善する方法である。一実施形態は、神経障害性疼痛の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む。

20

【 0 0 2 0 】

本発明の別の態様は、緑内障の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者に、本質的にクロザピンを含有しない治療有効量の N - デスマチルクロザピンを投与するステップを含む、緑内障の 1 つもしくは複数の症状を改善する方法である。一実施形態は、緑内障の 1 つもしくは複数の症状を呈する被験者を同定するステップをさらに含む。

【 0 0 2 1 】

本発明の別の態様は、別の抗精神病薬と組み合わせた N - デスマチルクロザピンを被験者に投与するステップを含む、精神病の 1 つもしくは複数の症状を改善する方法であり、ここで N - デスマチルクロザピンを被験者に直接導入することにより、N - デスマチルクロザピンの少なくとも一部が投与される。一実施形態では、N - デスマチルクロザピンの被験者への直接導入は、N - デスマチルクロザピンの経口投与を含む。一実施形態では、N - デスマチルクロザピンの被験者への直接導入は、N - デスマチルクロザピンの静脈内注射を含む。一実施形態では、他の抗精神病薬は、フェノチアジン、フェニルブチルピペラジン、デベンザピン、ベンジソキシジル、およびリチウム塩からなる群から選択される。一実施形態では、フェノチアジンは、クロルプロマジン（ソラジン（登録商標））、メソリダジン（セレンチル（登録商標））、プロクロルペラジン（コンパジン（登録商標））、およびチオリダジン（メレリル（登録商標））からなる群から選択される。一実施形態では、フェニルブチルピペラジンは、ハロベリドール（ハルドール（登録商標））およびピモジド（オラブ（登録商標））からなる群から選択される。一実施形態では、デベンザピンは、クロザピン（クロザリル（登録商標））、ロキサピン（ロキシタン（登録商標））、オランザピン（ジプレキサ（登録商標））およびクエチアピン（セロクエル（登録商標））からなる群から選択される。一実施形態では、ベンジソキシジルは、レスペリドン（レスペリダル（Resperidol）（登録商標））およびジプラシドン（ゲオドン（登録商標））からなる群から選択される。一実施形態では、リチウム塩は炭酸リチウムである。一実施形態では、抗精神病薬は、アリピプラゾール（アビリファイ）、クロザピン、クロザリル、コンパジン、エトラフォン、ゲオドン、ハルドール、イナプシン、ロキシタン、メレリル、モーバン、ナバン、オランザピン（ジプレキサ）、オラブ、ペルミチル、プロリクシン、フェナガン、クエチアピン（セロクエル）、レグラン、リスピダール、セレンチル、セロクエル、ステラジン、タラクタン、ソラジン、トリアビル、トリラフォン、およびジプレキサ、またはこれらの医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。

30

40

50

## 【0022】

本発明の別の態様は、精神病の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N-デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する治療有効量の医薬組成物を投与するステップを含む、精神病の1つもしくは複数の症状を改善する方法であり、N-デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリーン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように、投与される任意のクロザピンの量は十分に低い。

## 【0023】

本発明の別の態様は、情動障害の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N-デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する治療有効量の医薬組成物を投与するステップを含む、情動障害の1つもしくは複数の症状を改善する方法であり、N-デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリーン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように、投与される任意のクロザピンの量は十分に低い。

10

## 【0024】

本発明の別の態様は、認知症の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N-デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する治療有効量の医薬組成物を投与するステップを含む、認知症の1つもしくは複数の症状を改善する方法であり、N-デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリーン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように、投与される任意のクロザピンの量は十分に低い。

## 【0025】

本発明の別の態様は、神経障害性疼痛の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N-デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する治療有効量の医薬組成物を投与するステップを含む、神経障害性疼痛の1つもしくは複数の症状を改善する方法であり、N-デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリーン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように、投与される任意のクロザピンの量は十分に低い。

20

## 【0026】

本発明の別の態様は、緑内障の1つもしくは複数の症状を呈する被験者に、N-デスマチルクロザピンおよび医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤を含有する治療有効量の医薬組成物を投与するステップを含む、緑内障の1つもしくは複数の症状を改善する方法であり、N-デスマチルクロザピンおよびクロザピンの併用によってムスカリーン受容体で正味のアゴニズムをもたらすように、投与される任意のクロザピンの量は十分に低い。

30

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0027】

## 定義

N D M C としても既知である N-デスマチルクロザピン、すなわち 8 - クロロ - 11 - (1 - ピペラジニル) - 5H - ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピンは、化学式(I)で示される分子構造を有する化合物として定義される。

## 【0028】

「作動薬(アゴニスト)」は、受容体の基礎活性(すなわち受容体によって媒介されるシグナル伝達)を増大させる化合物として定義される。

40

## 【0029】

「拮抗薬(アンタゴニスト)」は、受容体に結合することによってアゴニストまたは逆アゴニストと競合して、受容体上のアゴニストまたは逆アゴニストの作用の活性を遮断する化合物として定義される。しかし、アンタゴニスト(「中性」(ニュートラル)アンタゴニストとしても知られる)は、恒常的な受容体活性に対して全く作用を示さない。

## 【0030】

部分アゴニストは、インビトロで受容体を活性化することなく、インビボにおけるアンタゴニストとして機能するような限定的または決して完全ではない活性を示すアゴニストとして定義される。

## 【0031】

50

「被験者」という用語は、治療、観察または実験の対象である、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを示す。

【0032】

「治療有効量」という用語は、活性化合物または医薬品における、適応する生物学的応答または薬剤応答 (medical response) を引き起こす量を示すのに用いられる。この応答は、ある研究者、獣医、医師または他の臨床家によって模索される、組織、系、動物またはヒトにおいて生じる可能性があり、治療されている疾患の症状の緩和を含む。

【0033】

特定の実施形態では、本明細書に開示される方法は、治療有効量のNDMCを、精神病の治療を目的に被験者に投与するステップを含む。 10

【0034】

特定の実施形態では、精神病を治療するための上記の方法が、精神病の1つもしくは複数の症状を患有被験者を同定するステップと、被験者を治療有効量のN-デスマチルクロザピンと接触させることにより精神病の1つもしくは複数の症状が改善されるステップとを含む。

【0035】

一部の実施形態では、症状は精神病に付随する認知機能障害である。他の実施形態では、精神病を患有被験者は、精神病における2つ以上の症状を呈する。特定の実施形態では、症状のうちの1つは認知機能障害である一方、別の症状は、幻覚、妄想、思考障害、行動障害、攻撃性、自殺傾向、躁病、無快感症、または感情鈍麻のうちの1つもしくは複数である。 20

【0036】

さらなる実施形態では、該方法は、治療有効量のNDMCを、うつ病または躁病の治療を目的に被験者に投与するステップを含む。

【0037】

さらに他の実施形態では、該方法は、治療有効量のNDMCを、任意の原因の認知症または認知機能障害に特徴的な精神障害および他の行動障害の治療を目的に被験者に投与するステップを含む。

【0038】

さらに他の実施形態では、該方法は、治療有効量のNDMCを、神経障害性疼痛の治療を目的に被験者に投与するステップを含む。 30

【0039】

本発明者らは、ヒト疾患を治療する場合に、5種類のヒトムスカリン受容体サブタイプでの機能活性において有用性を有する一連の広範な薬剤についてプロファイリングを行っている。既知のムスカリン薬を除いて、試験対象の2種類の薬剤（500を超える種類の中から）のみがムスカリン受容体のアゴニスト活性を示した。一方は非定型抗精神病薬のクロザピンであった（8）。この化合物は、インビトロにおいてムスカリン性のM1、M2、およびM4受容体で弱い部分アゴニスト／アンタゴニスト活性を有することが示されている一方（9、10）、インビボではムスカリン受容体のアンタゴニスト特性を示すと一般に考えられる。もう一方はそれに関連する化合物であるN-デスマチルクロザピンであった。 40

【0040】

ヒト被験者にクロザピンを投与する結果、2種類の主要な代謝産物であるN-デスマチルクロザピン（NDMC）およびクロザピン-N-オキシドが形成される（11）。しかし、クロザピン-N-オキシドは、速やかに排出されかつ親化合物の生物学的活性に寄与しない可能性が高い極性をもつ代謝産物である。被験者に投与されるクロザピンの用量と総クロザピン部分の血清中濃度との間には相関があるが、NDMCの濃度は個々の被験者間で幅広く変化しうる（12）。一般にNDMCは、ヒトにおける安定状態の動態を示す間、総血清クロザピン濃度の40～75%を構成する（13）。NDMCにおける、血液

脳関門を通過しかつ中枢性の媒介活性を与える能力に関しては矛盾するデータが存在する(14、15)。これらの観察結果は、NDMCがヒト被験者に日常的に投与されており、良好な耐容性を示すことを示している。NDMCの分子特性に関してはデータがほとんど存在しない。NDMCは、5HT<sub>2C</sub>およびD<sub>2</sub>受容体にてアンタゴニスト活性を有することが判明しているが(16)、そのムスカリ受容体との相互作用に関するデータについては全く報告されていない。

#### 【0041】

驚くべきことに、また密接な関係がある化合物のクロザピンと異なり、化合物のN-デスマチルクロザピン(NDMC)がムスカリ受容体作動薬としてこれまで正しく評価されなかつた機能活性を有することが判明している。エクスピボでの実験によると、ラットにおいてNDMCが血液脳関門を越えかつ中枢性のムスカリ受容体にてアゴニストとして作用することが示されている。これらの観察結果における実際の応用では、NDMCを、抗精神病薬、抗躁薬、抗認知症薬、および緑内障または神経障害性疼痛を治療するための治療薬としての使用を支持している。したがって、一態様では、本明細書において受容体を有効量のNDMCと接触させるステップを含む、ムスカリ受容体の活性を作動させる方法が開示される。別の態様では、本明細書において、治療を必要とする被験者を同定するステップと、被験者に治療有効量のNDMCを投与するステップとを含む、ムスカリ受容体関連疾患を患う被験者を治療する方法が開示される。

10

#### 【0042】

「ムスカリ受容体」とは、ムスカリ受容体を作動させることによって症状が改善される疾患を意味する。

20

#### 【0043】

別の態様では、本明細書において、被験者に治療有効量のNDMCを投与するステップを含む、被験者における統合失調症または任意の原因の精神病と関連した1つもしくは複数の症状を改善する方法が開示される。一部の実施形態では、該方法は、統合失調症またはそれに関連する精神病における陽性(幻覚および妄想)ならびに陰性(無関心、引きこもり、無快感症)の症状を制御することを目的に、被験者を薬理学的活性用量のNDMCと接触させるステップを含む。一実施形態では、統合失調症または精神病に付随する1つもしくは複数の症状を改善するために投与されるNDMCは本質的にクロザピンを含有しない。「本質的にクロザピンを含有しない」とは、被験者の血流中にNDMCが検出可能であるのと同時に被験者の血流中に検出されうるクロザピンの量がほとんどないという意味である。一実施形態では、NDMCとともに投与される任意のクロザピンの量は、投与されるNDMCおよびクロザピンの併用によってムスカリ受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。一実施形態では、ある量のクロザピンが投与されるが、それは投与されるNDMCおよびクロザピンの併用によってムスカリ受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。一実施形態では、NDMC対クロザピンの比はムスカリ受容体での正味のアゴニズムに起因する有益な効果を有する程度に十分に高い。様々な実施形態では、NDMC対クロザピンの比は少なくとも約100:1、50:1、10:1、9:1、7:1、5:1、または3:1である。

30

#### 【0044】

別の態様では、被験者に治療有効量のNDMCを投与するステップを含む、被験者における、大うつ病、躁病、双極性障害、および自殺を含む、情動障害に付随する1つもしくは複数の症状を改善する方法が本明細書において開示される。一部の実施形態では、該方法は、大うつ病または躁うつ病の間に認められる症状を制御することを目的に被験者を薬理学的活性用量のNDMCと接触させるステップを含む。一実施形態では、情動障害に付隨する1つもしくは複数の症状を改善するために投与されるNDMCは本質的にクロザピンを含有しない。一実施形態では、NDMCとともに投与される任意のクロザピンの量は、投与されるNDMCおよびクロザピンの併用によってムスカリ受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。一実施形態では、ある量のクロザピンが投与されるが、投与されるNDMCおよびクロザピンの併用によってムスカリ受容体で正味のア

40

50

ゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。

【0045】

別の態様では、被験者に治療有効量のN D M Cを投与するステップを含む、被験者におけるアルツハイマー病および関連する神経変性疾患に付随する1つもしくは複数の症状を改善する方法が本明細書において開示される。一部の実施形態では、該方法は、変性認知症に認められる、認知障害を改善しつつそれに関連した行動障害を制御することを目的に被験者を薬理学的活性用量のN D M Cと接触させるステップを含む。一実施形態では、認知症に付随する1つもしくは複数の症状を改善するために投与されるN D M Cは本質的にクロザピンを含有しない。一実施形態では、N D M Cとともに投与される任意のクロザピンの量は、投与されるN D M Cおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。一実施形態では、ある量のクロザピンが投与されるが、投与されるN D M Cおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。

10

【0046】

別の態様では、症状改善を必要とする被験者を同定するステップと、被験者に治療有効量のN D M Cを投与するステップとを含む、被験者における神経障害性疼痛に付随する1つもしくは複数の症状を改善する方法が本明細書において開示される。一部の実施形態では、該方法は、神経障害性疼痛状態に認められる異常感覚(dysthesic)症状、痛覚過敏症状、および他の改変された侵害症状をそれらの病因にかかわらず制御することを目的に被験者を薬理学的活性用量のN D M Cと接触させるステップを含む。一実施形態では、神経障害性疼痛に付随する1つもしくは複数の症状を改善するために投与されるN D M Cは本質的にクロザピンを含有しない。一実施形態では、N D M Cとともに投与される任意のクロザピンの量は、投与されるN D M Cおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。一実施形態では、ある量のクロザピンが投与されるが、投与されるN D M Cおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。

20

【0047】

別の態様では、被験者に治療有効量のN D M Cを投与するステップを含む、被験者における緑内障に付随する1つもしくは複数の症状を改善する方法が本明細書において開示される。一部の実施形態では、該方法は、緑内障に認められる眼圧上昇をそれらの病因にかかわらず制御することを目的に被験者を薬理学的活性用量のN D M Cと接触させるステップを含む。一実施形態では、緑内障に付随する1つもしくは複数の症状を改善するために投与されるN D M Cは本質的にクロザピンを含有しない。一実施形態では、N D M Cとともに投与される任意のクロザピンの量は、投与されるN D M Cおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。一実施形態では、ある量のクロザピンが投与されるが、投与されるN D M Cおよびクロザピンの併用によってムスカリン受容体で正味のアゴニズムがもたらされる程度で十分に低い。

30

【0048】

驚くべきことに、N D M Cはヒトムスカリン受容体で強力なアゴニスト活性を有する。本明細書では、N D M Cが血液脳関門を越えかつラット海馬においてMAPキナーゼ活性の活性化を介して測定されるムスカリン受容体作動薬としてインビボで機能することがさらに開示される。類似の分子薬理学的プロフィールを有する化合物における既知の臨床的有効性と組み合わせた、本方法によって同定されるN D M Cの分子の活性によると、N D M Cを使用することで、ヒト精神病、情動疾患、変性認知症、緑内障、および神経障害性疼痛に関連した疾患または状態が緩和されるか治療されうることが示される。

40

【0049】

別の態様では、受容体をN - デスマチルクロザピンと接触させるステップを含む、M 1ムスカリン受容体を活性化させる方法が本明細書において開示される。

【0050】

さらなる態様では、N - デスマチルクロザピンをそれを必要とする被験者に投与するス

50

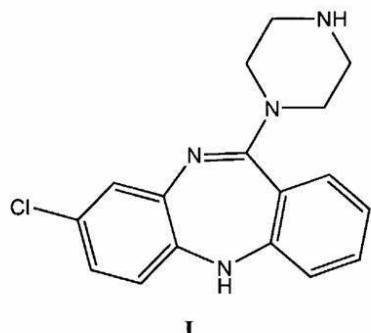
ステップを含む、M1ムスカリン受容体の活性レベルを増大させることが有益である場合の状態の少なくとも1つの症状を改善する方法が本明細書において開示される。

## 【0051】

## N-デスマチルクロザピン(N D M C)の調製

N-デスマチルクロザピン(N D M C)は化学式(I)の構造を有する。

## 【化1】



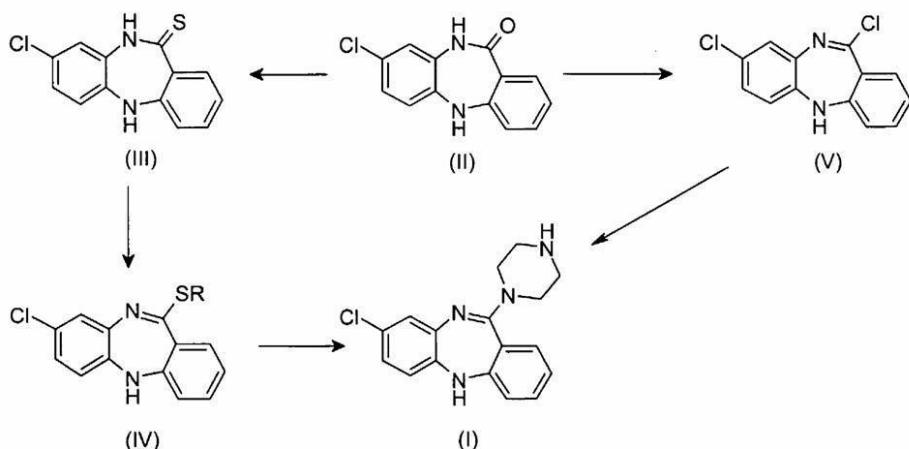
10

## 【0052】

N D M Cは、上記の如く調製される(17)。ジベンゾ-ジアゼピン-ラクタム前駆体(II)を五硫化リンを用いてチオラクタム(III)に変換した後、例えば硫酸ジメチルによりアルキル化してイミノチオエーテル(IV)を生成する。過剰のピペラジンを用いたチオエーテルのアミノリシスにより、所望のN-デスマチルクロザピン(I)が得られる。あるいは、ジベンゾ-ジアゼピン-ラクタム(II)は、五塩化リンなどのハロゲン化剤による処理によってイミノ-クロリド(V)に変換される可能性があり、生成物Vはピペラジンとの反応によってN-デスマチルクロザピン(I)に変換される。

20

## 【化2】



30

## 【0053】

医薬的に許容可能な希釈剤または賦形剤とともにN D M Cを含有する医薬組成物として、N D M Cを調合することが可能である。適切な形式で、かつRemington's Pharmaceutical Sciences、ジェナー口(Gennaro)編、Mack Publishing Co.、ペンシルバニア州Easton、1990年の開示内容などの認められた慣行に従い、かかる組成物を調合することが可能である。一部の実施形態では、本質的にクロザピンを含有しない、N D M Cを含有する医薬組成物が提供される。

40

## 【0054】

都合よく、N D M Cは毎日単回用量で投与されるかまたは1日の総用量が複数回用量として投与されうる(例えば1日に2回、3回または4回といった分割用量)。さらに、本発明における化合物は、適切な鼻腔内用賦形剤の局所使用を介した鼻腔内形態で、または

50

経皮経路を介し、または眼製剤の局所使用を介し、あるいは当業者に周知の経皮皮膚パッチのこれらの形態を使用して投与されうる。

#### 【0055】

種々の因子に従い、NDMCの投与計画を選択してもよい。これらには患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および病状；治療されるべき状態の重症度；投与経路；患者の腎臓および肝臓機能；および使用される特定の化合物が含まれる。通常の技量をもつ医師は、治療中の疾患または障害の進行について予防し、対抗し、または阻止するのに必要な薬剤の有効量を容易に決定しあつ処方することができる。

#### 【0056】

同製品の1日用量は、ヒト成人につき1日当たり0.01～1000mgの広範囲にわたり変化しうる。薬剤の有効量は、通常、1日当たり約0.0001mg/kg～約25mg/kg体重の用量レベルで供給される。好ましくは、同範囲は1日当たり約0.001～10mg/kg体重、および特に1日当たり約0.001mg/kg～1mg/kg体重である。化合物は1日当たり1～4回の計画で投与されうる。

10

#### 【0057】

NDMCは、最適な薬理学的效果を得るために、任意の潜在的な毒性作用やその他の望まれない作用を最小限にする一方、定期試験によって規定される適切な用量で単独使用されうる。加えて、NDMCを既知の薬剤を用いた補助療法として使用することで、これらの従来の薬剤において必要とされる用量を低下させ、それによりそれらの副作用を低減することが可能であると考えられている。

20

#### 【0058】

一部の実施形態では、NDMCは1種もしくは複数種の追加治療薬と組み合わせて投与される。追加治療薬には神経精神薬(neuropsychiatric agent)を含めてもよいがこれに限定されない。本明細書において使用される「神経精神薬」は、脳内のニューロンに直接的もしくは間接的に作用するかまたは脳内のニューロンに伝達されるシグナルに作用する化合物または化合物の組み合わせを示す。したがって、神経精神薬は、個人の気分、知覚、痛覚、認知、敏感さ、記憶などの個人の精神に作用しうる。特定の実施形態では、神経精神薬は、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニン/ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン作動薬、抗精神病薬、逆セロトニン作動薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン2逆アゴニスト、セロトニン2拮抗薬、セロトニン1A作動薬、抗てんかん薬および末梢作用性のムスカリン拮抗薬からなる群から選択されうる。

30

#### 【0059】

一部の実施形態では、抗精神病薬は、フェノチアジン、フェニルブチルピペラジン、デベンザピン、ベンジソキシジル、およびリチウム塩からなる群から選択されうる。化合物のフェノチアジン基は、クロルプロマジン(ソラジン(登録商標))、メソリダジン(セレンチル(登録商標))、プロクロルペラジン(コンパジン(登録商標))、およびチオリダジン(メレリル(登録商標))からなる群から選択されうる。化合物のフェニルブチルピペラジングループは、ハロペリドール(ハルドール(登録商標))およびピモジド(オラブ(登録商標))からなる群から選択されうる。化合物のデベンザピングループは、クロザピン(クロザリル(登録商標))、ロキサピン(ロキシタン(登録商標))、オランザピン(ジプレキサ(登録商標))およびクエチアピン(セロクエル(登録商標))からなる群から選択されうる。化合物のベンジソキシジルグループは、レスペリドン(レスペリダル(登録商標))およびジプラシドン(ゲオドン(登録商標))からなる群から選択されうる。リチウム塩は、炭酸リチウムでありうる。一部の実施形態では、抗精神病薬は、アリピプラゾール(アビリファイ)、クロザピン、クロザリル、コンパジン、エトラフォン、ゲオドン、ハルドール、イナプシン、ロキシタン、メレリル、モーバン、ナバン、オランザピン(ジプレキサ)、オラブ、ペルミチル、プロリクシン、フェナガン、クエチアピン(セロクエル)、レグラン、リスピダール、セレンチル、セロクエル、ステラジン、タラクタン、ソラジン、トリアビル、トリラフォン、およびジプレキサ、またはこれ

40

50

らの医薬的に許容可能な塩からなる群から選択されうる。

【0060】

特定の実施形態では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤は、フルオキセチン、フルボキサミン、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、シブトラミン、デュロキセチン、およびベンラファキシン、ならびにこれらの医薬的に許容可能な塩またはプロドラッグからなる群から選択される。

【0061】

他の実施形態では、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤は、チオニソキセチンおよびレボキセチンからなる群から選択される。

【0062】

さらなる実施形態では、ドーパミン作動薬は、カベルゴリン、アマンタジン、リスリド、ペルゴリド、ロピニロール、プラミペキソール、およびプロモクリプチンからなる群から選択される。

【0063】

別の実施形態では、逆セロトニン2A作動薬は、N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(4-フルオロフェニルメチル)-N'-(4-(2-メチルプロピルオキシ)フェニルメチル)カルバミド、MDL 100,907、SR-43694B(エブリバンセリン)、リタンセリン(rtianserin)、ケタンセリン、ミアンセリン、シナンセリン、ミルタゼピン、シプロヘプタジンおよびシンナリジンである。

【0064】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者を同定するステップと、該患者に、化学式(I)および神経精神薬の化合物を含有する医薬組成物の治療有効量を投与するステップとを含む、患者における精神神経疾患を治療する方法に関する。さらに別の態様では、本開示は、それを必要とする患者を同定するステップと、該患者に治療有効量の化学式(I)の化合物および治療有効量の神経精神薬を投与するステップとを含む、患者における精神神経疾患を治療する方法に関する。

【0065】

一部の実施形態では、NDMCおよび追加治療薬がほぼ同時に投与される。これらの実施形態は、化合物が同一の投与可能な組成物中に含有される場合のものを含む。すなわち、単一の錠剤、ピル、もしくはカプセル、または静脈内注射用の単一の溶液、または単一の飲用溶液、または単一のドラジェ(dragée)製剤またはパッチが化合物を含有する。これらの実施形態は、各化合物が別々の投与可能な組成物中に含有される場合のものも含むが、患者は別々の組成物をほぼ同時に服用するように指示される。すなわち1個のピルが他のピルの直後に服用されるかまたは1種類の化合物の1回の注入が別の化合物の注入直後になされるなどである。

【0066】

他の実施形態では、NDMCの1つおよび追加的治療化合物が最初に投与され、次いでNDMCの他の1つおよび追加的治療化合物が2番目に投与される。これらの実施形態では、患者に化合物の1つを含有する組成物が投与され、次いでそのうち、数分後もしくは数時間後に、化合物の他の1つを含有する別の組成物が投与されうる。さらにこれらの実施形態には、患者に化合物の1つを含有する組成物が定期的にまたは連続ベースで投与される一方、他の化合物を含有する組成物が不定期に投与される場合のものが含まれる。

【0067】

併用投与の一部の実施形態では、NDMCが別の治療薬とともに併用投与され、ここでNDMCを被験者に直接導入することによってNDMCの少なくとも一部が投与される。したがって例えば、クロザピンをNDMCと併用投与することが可能であり、ここではクロザピンとNDMCの両方が被験者に直接投与される。患者に投与されるNDMCの一部は、クロザピンの代謝によるものであろう。しかし、NDMCの別の部分はNDMCの直接投与によるものであろう。一実施形態では、被験者がNDMCを経口摂取することによってNDMCの被験者への直接導入を行うことが可能である。一実施形態では、NDMC

10

20

30

40

50

の被験者への静脈内注射によって N D M C の被験者への直接導入を行うことが可能である。

#### 【 0 0 6 8 】

種々の方法により、N D M C の所定の受容体での機能的な薬理学的活性の定義づけを行うことが可能である。現行の好ましいアッセイは、米国特許第 5 , 7 0 7 , 7 9 8 号明細書中に開示された受容体選択および增幅技術 ( R - S A T ) のアッセイであり、同明細書の内容は、本明細書にてその全体が参照により援用される。

#### 【 0 0 6 9 】

種々の方法により、N D M C の所定の受容体での機能的な薬理学的活性の定義づけを行うことが可能である。別の現行の好ましいアッセイは P I 加水分解アッセイである ( 1 8 )。

10

#### 【 0 0 7 0 】

種々の方法により、N D M C が血液脳関門を通過しつつ有意義な生物学的応答を誘発する能力の定義づけを行うことが可能である。現行の好ましいアッセイは、海馬 M A P キナーゼ活性化アッセイである ( 1 9 )。

#### 【 0 0 7 1 】

本発明は以下の実施例においてさらに開示され、これらが特許請求する本発明の範囲を限定することを決して意図するものではない。

#### 【 実施例 】

#### 【 0 0 7 2 】

20

#### 実施例 1 : 受容体選定および増幅技術

受容体選定および増幅技術 ( R - S A T ) の機能的受容体アッセイを用い ( 米国特許第 5 , 7 0 7 , 7 9 8 号明細書中に本質的に開示され、本明細書においてその全体が参照により援用される ) 、既知の薬剤 ( 多数のそれらの代謝産物を含む ) に関する機能的な薬理学的特性を検討した。これらの実験により、これらの各薬剤における分子プロフィール、またはフィンガープリントが得られている。すべての試験薬の中で N D M C だけが強力な M 1 アセチルコリン受容体アゴニスト活性を示した。図 1 は、ヒト M 1 ムスカリン受容体を活性化するクロザピン ( 塗りつぶした三角形 ) および N - デスマチルクロザピン ( 塗りつぶした円形 ) の濃度応答関係を示す。データは上記の R - S A T アッセイから得られた ( 2 0 )。完全ムスカリン受容体作動薬のカルバコールに相対的な活性化率 ( % ) に対する薬剤濃度としてデータをプロットする。V e h は賦形剤を示す。

30

#### 【 0 0 7 3 】

図 1 に示す如く、クロザピンは高力価を示すが ( p E C <sub>50</sub> が 7 . 2 ) 、ヒト M 1 受容体での固有の有効性は限られている ( 相対的有効性が 2 5 % 未満 ) 。したがってクロザピンは、弱い部分アゴニストとして定義される。部分アゴニストには、完全アゴニストと同様に受容体を刺激するための十分な固有のアゴニスト活性が欠如している。したがって、それらはインビボにおけるアンタゴニストとして作用する。それに対し、N D M C はヒト M 1 受容体にて高力価 ( p E C <sub>50</sub> が 7 . 2 ) も示すが、M 1 受容体で顕著により高い固有のアゴニスト活性を示し ( カルバコールに対する相対的有効性が 6 5 % ) 、R - S A T アッセイでは強力なアゴニストとして作用する。この増強された有効性は、N D M C がインビボにおいてアゴニストとして作用し、機能プロフィールがクロザピンにおけるそれとは異なることを示唆している。

40

#### 【 0 0 7 4 】

N D M C が M 1 受容体でアゴニストの有効性が増強されることを示す観察結果を確認するため、P I 加水分解アッセイを行い、図 2 および表 1 にその結果を開示する。図 2 中のデータは ( 1 8 ) に記載の P I アッセイから得られる。図 2 では、ヒト M 1 ムスカリン受容体を活性化するカルバコール ( 塗りつぶした正方形 ) 、クロザピン ( 塗りつぶした三角形 ) 、および N - デスマチルクロザピン ( 塗りつぶした円形 ) の濃度応答関係を示す。カウント毎分に対する薬剤濃度として測定された放射活性としてデータをプロットする。

## 【表1】

化合物	M <sub>1</sub>		
	%有効性	pEC <sub>50</sub>	n
カルバコール	100%	6.04±0.05	5
クロザピン		活性なし	
N-デスマチルクロザピン	65±10	7.01±0.06	5

## 【0075】

10

表1では、効力をpEC<sub>50</sub>値として、効力を完全アゴニストのカルバコールに相対的な有効性として、いずれも±の標準偏差で報告する。「n」は実験的測定値の数を示す。この系では、NDMCは完全な有効性（カルバコールに対して65%を超える相対的有効性）を有し、M1作動薬として高力価を示す（pEC<sub>50</sub>=7.0）。したがって、2つの異なる機能アッセイによると、NDMCが以前には評価されなかった、ヒトM1ムスカリーン性アセチルコリン受容体での強力かつ完全に有効なアゴニスト活性を有することが確認される。NDMCにおけるこの著しく正に高まる固有活性は、それがインビボでM1受容体作動薬として作用することを示唆している。

## 【0076】

20

他のムスカリーン受容体サブタイプにてクロザピンおよびNDMCを試験した。表2にこれらのデータを開示する。表2中のデータは上記のR-SATアッセイから得られる（20）。効力をpEC<sub>50</sub>値として、有効性を完全アゴニストのカルバコールに相対的な有効性として、いずれも±の標準偏差で報告する。Nは実験的測定値の数を示す。

## 【表2】

表2

化合物	M1		M2		M3	
	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>
クロザピン	24±3	7.63±0.37	65±8	6.23±0.14	応答なし	
N-デスマチルクロザピン	72±5	7.26±0.07	106±19	6.47±0.21	27±4	6.49±0.18
オランザピン	応答なし		応答なし		応答なし	
N-デスマチルオランザピン	応答なし		応答なし		応答なし	
キサノメリン	121±6	7.20±0.08	106±9	6.30±0.23	66±6	6.63±0.21
カルバコール	101±2	6.11±0.03	101±5	6.23±0.09	102±3	6.53±0.04

化合物	M4		M5	
	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>
クロザピン	57±5	7.35±0.10	応答なし	
N-デスマチルクロザピン	87±8	6.87±0.17	48±6	7.63±0.25
オランザピン	応答なし		応答なし	
N-デスマチルオランザピン	応答なし		応答なし	
キサノメリン	116±9	7.46±0.14	86±12	6.59±0.22
カルバコール	96±3	6.53±0.05	105±3	6.76±0.12

30

## 【0077】

40

NDMCは、クロザピンと比較した場合、5種類のムスカリーン受容体サブタイプ全部で固有活性が増強されることを示す。ヒトムスカリーン受容体でのNDMCのプロフィールは、治験中の薬剤であるキサノメリンにて観察されるプロフィールに酷似するが、キサノメリンにはヒトM3受容体で有効性が著しく低下するという1つの重要な差異がある。

## 【0078】

50

この分子プロフィールの態様をインビボで確認しあつNDMCが中枢神経系に接近する

能力を評価するのに、N D M C を非経口でラットに投与し、M 1 受容体に媒介される海馬 MAP キナーゼ (MAPK) 活性の活性化を測定し、これを図 3 に開示する。N D M C 治療によって C A 1 錐体神経内の MAPK が活性化される。C 5 7 B L 6 マウスを、図 3 に記載の用量での、賦形剤である N - デスマチルクロザピン、クロザピン、または N D M C およびスコポラミンの（腹腔内への）皮下注射で処理し、次いで免疫組織化学を介して標識化を施した。N D M C 治療に伴い、C A 1 錐体神経の細胞体および近位樹状突起では、賦形剤治療またはクロザピン治療と比べると、ホスホ - MAPK の免疫反応性が増強されることが示された。さらにスコポラミンでは、C A 1 領域内でムスカリーン受容体の媒介機構を示す、N D M C によって誘発される MAPK の活性化が低下した。3 0 m g / k g の用量で強力な活性化を観察した。これにより、N D M C が血液脳関門を通過し、インビボにおいてムスカリーン受容体作動薬として機能することが確認される。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 7 9 】

#### 実施例 2：非臨床での N D M C の薬理

既知の生体アミンである G - タンパク質共役受容体 (G P C R ) の大部分での、ほぼすべての既知の抗精神病薬および多数のそれらの代謝産物に関する包括的、機能的で薬理学的なスクリーニングにより、薬理学的に固有のものとして N D M C を同定した。N D M C は、D<sub>2</sub> ドーパミン受容体のアンタゴニストであり、5 H T<sub>2A</sub> 受容体の強力な逆アゴニストである。しかし、N D M C は任意の他の試験化合物とは異なり、強力かつ有効なムスカリーン受容体作動薬である。具体的には、N D M C は M<sub>1</sub> 受容体 (K<sub>i</sub> = 5 0 n M ) および M<sub>5</sub> 受容体 (K<sub>i</sub> = 2 5 n M ) の強力な部分アゴニストである。N D M C は、M<sub>2</sub> 、 M<sub>3</sub> 、および M<sub>4</sub> 受容体のアゴニズムも示すが、この相互作用は他のサブタイプとの相互作用よりも 1 0 倍低い効力を示し、当然ながら、N D M C は生理的条件下で M<sub>3</sub> 受容体に競合的に拮抗することが可能である。それに対し、クロザピンは M<sub>1</sub> 、 M<sub>3</sub> 、および M<sub>5</sub> 受容体の強力な競合的アンタゴニスト、 M<sub>2</sub> 受容体の弱いアゴニスト、ならびに M<sub>4</sub> 受容体の強力な部分アゴニストである。さらに、抗精神病薬のオランザピンは、N D M C に構造的に関連があり、クロザピンはすべての 5 つのムスカリーン性サブタイプのアンタゴニストである。ハロペリドール、リスペリドン、およびジブラシドンは、最大 1 μ M の濃度のこれらの受容体のいずれとも相互作用しない。したがって、ムスカリーン受容体、特に M<sub>1</sub> および M<sub>5</sub> 受容体での N D M C のアゴニスト活性は、抗精神病薬の中では独特である。

#### 【 0 0 8 0 】

N D M C は、D<sub>2</sub> 、 5 H T<sub>2A</sub> 、およびムスカリーン受容体でのその活性に加え、リガンド結合アッセイにおいて、<sub>1</sub> 、<sub>2</sub> 、 D<sub>1</sub> 、 H<sub>1</sub> 、<sub>2</sub> 、 5 H T<sub>1A</sub> 、 5 H T<sub>1B</sub> 、 5 H T<sub>3</sub> 、 5 H T<sub>6</sub> 、および 5 H T<sub>7</sub> 受容体、ならびに C a<sup>2+</sup> チャネルに親和性を有する。それは機能的に、 5 H T<sub>2c</sub> 、 H<sub>1</sub> 、および<sub>1A</sub> 受容体の強力な競合的アンタゴニストならびに 5 H T<sub>6A</sub> および 5 H T<sub>7A</sub> 受容体の逆アゴニストである。

#### 【 0 0 8 1 】

N D M C は、抗精神病活性を予測すると考えられる 2 つのモデルで経口活性を示す。N D M C は、クロザピンのように、マウスにおいて自発活性を低減する用量よりも低いかまたはそれに類似する用量で MK - 8 0 1 によって誘発される多動性およびアンフェタミンによって誘発される多動性の双方を軽減する。N D M C は、クロザピンやハロペリドールと異なり、マウスにおけるアポモルヒネによって誘発されるよじ登り ( c l i m b i n g ) を軽減しない。これは D<sub>2</sub> 受容体に対し、これらの他の抗精神病薬と比べて N D M C の親和性が低下したこと反映している。N D M C の投与は海馬の C A 1 領域内でマイトイエンで活性化されたタンパク質キナーゼ (MAPK) の用量依存的な活性化をもたらし、この活性化は非選択的ムスカリーン拮抗薬のスコポラミンによって遮断されうる。M<sub>1</sub> 受容体が海馬の C A 1 領域内での MAPK 活性化を担うムスカリーン受容体の主なサブタイプであると仮定すると、この成果はインビボでの N D M C による M<sub>1</sub> 受容体のアゴニズムについて支持している。クロザピンの投与が MAPK の活性化を招くことはない。N D M C の薬理学的活性に関するさらなる証拠は、N D M C の投与によって c F O S の発現が前頭前野および側坐核では増大するが、線条体では増大しないという観察から得られる。線条体

におけるcFOS発現の欠如は、NDMCが錐体外路への副作用をもたらす可能性が低いことを示唆している。

#### 【0082】

##### 実施例3：非臨床でのNDMCの薬物動態および代謝

ラットとイヌにてNDMCおよびクロザピンの薬物動態について検討した。双方の種にて、NDMCの単回用量を経口で(10mg/kg)または静脈内に(1mg/kg)投与し、投与後、血液試料を定期的に採取した。データは、NDMCの経口バイオアベイラビリティがラットとイヌでそれぞれ25%と44%であることを示した。それと比較し、クロザピンの経口バイオアベイラビリティはラットとイヌでそれぞれ1.5%と7%である。したがって、これらのデータはNDMCがクロザピンよりも優れた経口バイオアベイラビリティを有することを示す。10

#### 【0083】

クロザピンの投与を受けた動物では、相當に高い濃度のNDMCを検出した。ラットでは、 $C_{max}$ でのNDMC濃度がその $C_{max}$ でのクロザピン濃度よりも約20倍高かった。イヌでは、NDMCの最高濃度はクロザピンの最高濃度の約16%であった。これらのデータは、マウス、ウサギ、イヌ、ブタ、サル、およびヒトを含む数種類の種でのNDMCに対するクロザピンの代謝について実証する公表された試験結果を裏付けるものである。

#### 【0084】

ラットにおいてNDMCの脳対血漿(brain-to-plasma)比を算出した。同比は、NDMCの経口投与の240分後には1.0、クロザピンの経口投与の240分後には2.6であった。文献から得られるデータを加味すると、これらの結果はNDMCがCNS内に分布することを示す。20

#### 【0085】

##### 実施例4：インビトロでのNDMCの薬理

NDMCの50種類の受容体に対する親和性、イオンチャネル、およびトランスポーターについて、単回の高用量(10μM)で評価した。このスクリーニングにより、NDMCによって90%以上の結合阻害が生じる16の部位を同定した。これらは $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $D_1$ 、 $D_{2S}$ 、 $H_1$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 、 $\beta_2$ 、 $5HT_{1A}$ 、 $5HT_{1B}$ 、 $5HT_{2A}$ 、 $5HT_3$ 、 $5HT_6$ 、および $5HT_7$ 受容体、ならびに $Ca^{2+}$ チャネルであった。これらのアッセイでは、リガンド結合の阻害によってNDMCのこれらの受容体に対する結合に関する情報が得られるが、それは相互作用の性質を示すものではない。30

#### 【0086】

##### 実施例5：複数のG-タンパク質共役受容体(GPCR)に対するNDMCの機能的スクリーニング

専用の受容体選定および增幅技術(R-SAT; 2、3)を用いた広範なGPCR機能アッセイにて、NDMCの薬理学的プロフィールについての大規模試験を行った。表3では、NDMCの機能的な薬理学的活性およびヒトモノアミン作動性受容体サブセットでの主な定型および非定型抗精神病薬について報告する。同受容体ではこれらの薬剤は最高の効力を示す。40

【表3】

表3:R-SATアッセイでのNDMCおよび参照用抗精神病薬におけるアンタゴニストおよび逆アゴニスト活性

化合物	NDMC	クロザビン	オランザビン	ハロペリドール	リスペリドン	ジブラシドン
競合的アンタゴニスト						
受容体	pKi	pKi	pKi	pKi	pKi	pKi
D <sub>2</sub>	7.2 ± 0.1	7.7 ± 0.1	8.4 ± 0.2	10.0 ± 0.1	9.3 ± 0.1	8.3 ± 0.3
5-HT <sub>2A</sub>	8.3 ± 0.2	8.3 ± 0.2	8.6 ± 0.1	7.3 ± 0.1	9.7 ± 0.1	8.6 ± 0.1
5-HT <sub>1A</sub>	nr <sup>1</sup>	nr	nr	nr	nr	nr <sup>2</sup>
5-HT <sub>2C</sub>	7.8 ± 0.2	7.4 ± 0.2	7.4 ± 0.1	nr	7.2 ± 0.3	7.4 ± 0.2
H <sub>1</sub>	8.2 ± 0.2	9.5 ± 0.2	8.4 ± 0.1	nr	7.0 ± 0.2	nr
M <sub>1</sub>	nr*	7.8 ± 0.2	7.2 ± 0.2	nr	nr	nr
M <sub>2</sub>	nr*	nr*	6.9 ± 0.1	nr	nr	nr
M <sub>3</sub>	6.8 ± 0.7	8.2 ± 0.2	6.7 ± 0.5	nr	nr	nr
M <sub>4</sub>	nr*	nr*	7.4 ± 0.3	nr	nr	nr
M <sub>5</sub>	nr*	7.5 ± 0.3	7.2 ± 0.2	nr	nr	nr
D <sub>3</sub>	nr	6.3 ± 0.1	7.6 ± 0.4	9.7 ± 0.1	7.9 ± 0.4	7.5 ± 0.3
a <sub>1A</sub>	7.3 ± 0.1	8.1 ± 0.1	7.4 ± 0.2	7.4 ± 0.1	8.5 ± 0.1	7.4 ± 0.2
a <sub>2A</sub>	nr	nr	nr	nr	7.7 ± 0.1	nr
逆アゴニスト						
	pEC <sub>50</sub>					
5HT <sub>2A</sub>	8.0 ± 0.3	8.0 ± 0.3	7.8 ± 0.1	6.8 ± 0.1	9.0 ± 0.3	8.8 ± 0.3
5HT <sub>6A</sub>	6.9 ± 0.1	7.0 ± 0.2	7.4 ± 0.2	nr	nr	nr
5HT <sub>7A</sub>	7.3 ± 0.1	7.4 ± 0.1	nr	nr	9.1 ± 0.2	7.3 ± 0.1

<sup>1</sup> nr = 最大 1 μM の有意でないアンタゴニスト活性または逆アゴニスト活性

<sup>2</sup> nr\* = 最大 1 μM の有意でないアンタゴニスト活性または逆アゴニスト活性; 有意なアゴニスト活性(表 2 を参照)

【 0 0 8 7 】

N D M C の薬理学的活性は、既存の、臨床的に有効な非定型抗精神病薬のそれと類似していた。N D M C は、すべての非定型抗精神病薬の如く、5 - H T<sub>2A</sub>受容体で高力価、競合的アンタゴニスト活性および逆アゴニスト活性を示した。それはドーパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗薬としてクロザピンよりも低い効力を示したことから、より高い5 - H T<sub>2A</sub> / D<sub>2</sub>受容体の効力比を有する。N D M C はH<sub>1</sub>およびH<sub>1A</sub>受容体拮抗薬としてクロザピンよりも低い効力を示したことから、これらの受容体サブタイプによって媒介される、鎮静および起立性低血圧を含む有害な臨床効果が誘発される傾向が低下することが示唆される。公表された報告では、これらのデータと一致して、インビトロにおけるD<sub>2</sub>および5 - H T<sub>2C</sub>受容体でのN D M C の強力な競合的アンタゴニスト活性（コッパマキ M (Kouppamaeki M.)、シバラヒチ E. (Syvaelahti E.) およびヒエタラ J. (Hietala J.) (1993年) 「Clozapine and N-desmethylclozapine are potent 5-HT<sub>1C</sub> receptor antagonists.」 Eur J Pharm, 245: 179-182頁）、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体での強力な活性の欠如（アルヴェス・ロドリゲス A. (Alves-Rodrigues A.)、ルー R. (Leurs R.) 、ウィレムズ E. (Willems E.) およびティマーマン H. (Timmerman H.) (1996年) 「Binding of Clozapine metabolites and analogues to the histamine H<sub>3</sub> receptor in rat brain cortex.」 Arch Pharm Med Chem, 329: 413-416頁；シリッカー E. (Schlicker E.) およびマール I. (Marr I.) (1996年) 「The moderate affinity of clozapine at H<sub>3</sub>

10

20

30

40

50

receptors is not shared by its two major metabolites and by structurally related and unrelated atypical neuroleptics.」*Nanyn-Sch Arch Pharmacol*, 353: 290 - 294 頁)、ならびに GABA<sub>A</sub> 受容体との相互作用が極めて弱いこと(ウォン G. (Wong G.)、コッパマキ M. (Kouppamaeki M.)、ヒエタラ J. (Hietaala J.)、ルデンズ H (Lueddens H.)、シバラヒチ E (Syvaellahhti E.) およびコルピ E. R. (Korpi E. R.) (1996年)「Effects of clozapine metabolites and chronic clozapine treatment on rat brain GABA<sub>A</sub> receptors.」*Eur J Pharm*, 314: 319 - 323 頁)が示されている。  
10

## 【0088】

スクリーニングされた抗精神病薬に関し、NDMC およびクロザピンのみがムスカリ受容体作動薬の特性を有していた(表2; スーサー C (Suer C)、マジョルガ P. J. (Mallorga P. J.)、ヴィットマン M. (Wittmann M.)、ヤコブセン M. A. (Jacobsen M. A.)、パスカレッリヤ D. (Pascalella D.)、ウィリアムズ J. B. (Williams J. B.)、ブランドイッシュ P. E. (Brandish P. E.)、ペティボーン D. J. (Pettibone D. J.)、スコルニック E. M. (Scolnick E. M.) およびコン P. J. (Conn P. J.) (2003年)「N-desmethylclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity.」*PNAS*, 100: 13674 - 13679 頁)。NDMCは、ヒトM<sub>1</sub> およびM<sub>5</sub>受容体での効力の強い部分アゴニストおよびヒトM<sub>2</sub> およびM<sub>4</sub>受容体での効力が低下した完全アゴニストであり(表2) ;類似の条件下でこれらの受容体でアンタゴニスト活性の欠如を示した(表1)。統合失調症におけるM<sub>2</sub> およびM<sub>5</sub>アゴニズムの生理的意義は分かっていない。しかし、M<sub>1</sub> およびM<sub>4</sub>受容体のアゴニズムは抗精神病薬活性と関連している(バイマスター F. P. (Bymaster F. P.)、フェルダー C. (Felder C.)、アームネド S. (Ahmed S.) およびマッキンジー D. (McKinzie D.) (2002年)「Muscarinic Receptors as a Target for Drugs Treating Schizophrenia.」*Curr Drug Targ CNS Neurol Dis*, 1: 163 - 181 頁; フェルダー C. C. (Felder C. C.)、バイマスター F. P. (Bymaster F. P.)、ワード J. (Ward J.) およびデラップ N. (DeLapp N.) (2000年)「Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System.」*J Med Chem*, 43: 4333 - 4353 頁)。さらに、M<sub>1</sub>受容体のアゴニズムは NDMC に認知促進活性をもたらす可能性がある(バイマスター F. P. (Bymaster F. P.)、フェルダー C. (Felder C.)、アームネド S. (Ahmed S.) およびマッキンジー D. (McKinzie D.) (2002年)「Muscarinic Receptors as a Target for Drugs Treating Schizophrenia.」*Curr Drug Targ CNS Neurol Dis*, 1: 163 - 181 頁)。NDMCは、M<sub>3</sub>受容体で効力が最低のアゴニスト活性を示し、この部位ではアンタゴニストとして作用する(表3および表4)。ムスカリ受容体は、著明なアゴニスト活性があれば発汗、眼および胃腸の機能障害を含む治療が限られた副交感神経の副作用が容易にもたらされるように、ヒトにおいて副交感神経の活性化に関するコリン作動性効果を媒介する主な受容体サブタイプである。M<sub>3</sub>での ND  
20  
30  
40  
50

M<sub>C</sub>のアンタゴニスト活性は、臨床試験において重度の副交感神経模倣作用が観察されないことを示唆している。その他によってムスカリン受容体でのN D M Cの薬理学的活性が観察されている（スル（S u r）ら、P N A S 2 0 0 3年）。

【表4】

表4:抗精神病薬ジベンゾジアゼピンにおけるムスカリン受容体のアゴニスト活性

化合物	M1		M2		M3		M4		M5	
	有効性 <sup>1</sup>	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>
N D M C	72±5 <sup>2</sup>	7.3±0.1	106±19	6.5±0.2	27±4	6.5±0.2	87±8	6.9±0.2	48±6	7.6±0.3
クロザピン	24±3	7.3±0.4	65±8	6.5±0.1	nr	nr	57±5	7.4±0.1	nr	nr
オランザピン	nr		nr		nr		nr		nr	
カルバコール	101±2	6.1±0.1	101±5	6.3±0.1	102±3	6.5±0.1	96±3	6.5±0.1	105±3	6.8±0.1

<sup>1</sup>有効性は受容体のカルバコール活性化(%)である

<sup>2</sup>データは平均±S.E.M.である

<sup>3</sup>nr=最大10μMの有意でないアゴニスト活性

10

20

30

40

50

【0089】

ムスカリン受容体でのN D M Cの薬理学的プロフィールは、クロザピンのそれとは異なる。クロザピンは、M<sub>1</sub>受容体にて強力なアゴニスト活性を示したが、この相互作用の有効性は極めて低く（表4）、クロザピンは、類似する条件下でM<sub>1</sub>受容体の活性化における強力なアンタゴニストであった（表3）。さらにクロザピンは、N D M Cとは異なり、M<sub>3</sub>およびM<sub>5</sub>での強力なアンタゴニズムを示した。クロザピンは、M<sub>2</sub>およびM<sub>4</sub>受容体では部分的なアゴニズムを示した。これらのデータは、N D M CがインビポでM<sub>1</sub>作動薬として作用する可能性が高い一方で、クロザピンはM<sub>1</sub>アンタゴニストとして作用する可能性が高いことを予測している。

【0090】

実施例6：スイスマウスでないアルビノマウスを対象としたM K - 8 0 1によって誘発される多動性における自発運動および反転に対するN D M Cの作用

スイスマウスでないアルビノ（N S A）成体雄マウスに対し、1、10、または30mg / kgのN D M Cを皮下投与するかまたは経口投与した。皮下投与時および経口投与時のいずれでもN D M Cの10および30mg / kgで自発活性が大幅に低下した。皮下への10mg / kgでは、投与の30分後に最大の低下が得られ、実験期間の120分にわたりそれが維持された。このN D M Cの作用は、皮下および経口での3および10mg / kgのクロザピンによって見られる自発運動を低下させる作用に類似していた。

【0091】

臨上有効な抗精神病薬は、M K - 8 0 1などの非競合的N - メチル - D - アスパルテートアゴニストの行動的影響を遮断しうる。N D M Cにおける成体雄N S AマウスでのM K - 8 0 1によって誘発される多動性に対する緩和能を評価し、このアッセイにてその活性をクロザピンの活性と比較した。N D M Cにより、抗精神病薬様の有効性に一致する、最小有効用量1mg / kgの皮下投与および10mg / kgの経口投与に伴い、M K - 8 0 1によって誘発される多動性が緩和された。これらの用量は自発運動を低下させた用量よりも少ないかまたはそれと類似しており、これは抗精神病薬様作用を一般的な運動行動上の崩壊と区別可能であることを示唆している。同様に、クロザピンにより、最小有効用量1mg / kgの皮下投与および3mg / kgの経口投与に伴い、M K - 8 0 1によって誘発される多動性が低下した。

【0092】

実施例7：スイスマウスでないアルビノマウスにおけるアンフェタミンによって誘発される運動行動の反転に対するN D M Cの作用

N - メチル - D - アスパルテートアゴニストによって誘発される多動性の緩和と同様、臨床上有効な抗精神病薬によっても齶歯類においてドーパミンによって媒介される多動性が緩和された。したがって、マウスにおけるアンフェタミンによって誘発される多動性は、インビボでの抗精神病薬様の活性に対して一般に用いられるアッセイである。N D M C 10 mg / kg の皮下または経口投与の後、成体雄 N S A マウスではアンフェタミンによって誘発される多動性が緩和された。クロザピンにおける最小有効用量 3 mg / kg の経口投与によっても、アンフェタミンによって誘発される多動性が低下した。これらの結果は、ヒトでの抗精神病薬様の有効性を予測している。

## 【 0 0 9 3 】

実施例 8 : スイスマウスでないアルビノマウスにおけるアポモルヒネによって誘発されるよじ登りの反転に対する N D M C の作用

齶歯類におけるドーパミンによって媒介される行動の遮断を評価する別 の方法は、マウスにおけるアポモルヒネによって誘発されるよじ登りを緩和することである。直接的な D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬は、ドーパミン受容体作動薬のアポモルヒネによって誘発されるよじ登りを最も有効に遮断する。ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体に高親和性を有する神経遮断性の定型抗精神病薬であるハロペリドールにおける 0.1 mg / kg の皮下投与により、成体雄 N S A マウスでのアポモルヒネによって誘発されるよじ登りが完全に緩和された。クロザピンにおける最小有効用量 10 mg / kg を皮下投与することによっても、用量依存的にアポモルヒネによって誘発されるよじ登りが低下した。それに対し、N D M C における最大用量 100 mg / kg の皮下投与により、アポモルヒネによって誘発されるよじ登りが緩和しなかった。これは、クロザピンおよびハロペリドールと比較した場合の、N D M C の D<sub>2</sub> 受容体に対する親和性の低下を反映しうる。

## 【 0 0 9 4 】

実施例 9 : C 5 7 B L / 6 マウスにおける脳内での M A P K 活性化に対する N D M C の作用

インビボで N D M C のムスカリノン作動薬特性を確認することを目的に、海馬の C A 1 領域内でのマイトイエン活性化プロテインキナーゼ ( M A P K ) の活性化について検討した。C 5 7 B L / 6 マウスに N D M C を 3、10、30、および 100 mg / kg の用量で皮下投与した。2 時間後に動物を死滅させ、脳全体を取り出し、それらの海馬内の M A P K 活性に対し免疫検出を施した。N D M C の投与により、すべての用量で用量依存的に M A P K 活性の刺激がもたらされた。それに対し、30 mg / kg のクロザピンにより、脳の C A 1 領域内で M A P K の活性化は生じなかった。非選択的ムスカリノン受容体拮抗薬のスコポラミン ( 0.3 mg / kg 、腹腔内 ) によって N D M C によって誘発される M A P K 活性の刺激が遮断され、それによりインビボで N D M C がムスカリノン受容体作動薬として作用することを確認した。インビトロにおいて M<sub>1</sub> 受容体が前脳内での M A P K の活性化を担うムスカリノン受容体の主なサブタイプであることは実証されている ( ハミルトン S . E . ( Hamilton S . E . ) およびナサンソン N . M . ( Nathanson N . M . ) ( 2001 年 ) 「 The M<sub>1</sub> Receptor is required for Muscarinic Activation of Mitogen-activated Protein ( MAP ) Kinase in Murine Cerebral Cortical Neurons . 」 J Biol Chem. 276 : 15850 - 15853 頁 ; バークレー J . L . ( Berkeley J . L . ) 、ゴメザ J . ( Gomeza J . ) 、ウェス J . ( Wess J . ) 、ハミルトン S . E . ( Hamilton S . E . ) 、ナサンソン N . M . ( Nathanson N . M . ) 、レヴィー A . I . ( Levey A . I . ) ( 2001 年 ) 「 M<sub>1</sub> Muscarinic Acetylcholine Receptors Activate Extracellular Signal-Regulated Kinase in CA1 Pyramidal Neurons in Mouse Hippocampal Slices . 」 Mol Cell Neurosci 、 18 : 512 - 524 頁 ; バークレー J . L . ( Berkeley J . L . ) および

10

20

30

40

50

レヴィー A . I . ( Levey A . I . ) ( 2 0 0 3 年 ) 「 C e l l - S p e c i f i c E x t r a c e l l u l a r S i g n a l - r e g u l a t e d K i n a s e A c t i v a t i o n b y M u l t i p l e G P r o t e i n - c o u p l e d r e c e p t o r F a m i l i e s i n H i p p o c a m p u s . 」 Mol Pharm, 63 : 128 - 135 頁)。それ故、これらのデータは、インビボでの N D M C によるムスカリン M<sub>1</sub> 受容体のアゴニズムを支持している。

## 【 0 0 9 5 】

実施例 1 0 : 前脳内での F o s タンパク質の発現に対するデスマチルクロザピンの作用 : インビボでのクロザピン代謝産物の生物学的活性

N D M C ( デスマチルクロザピン ) の薬理学的活性の最初のインビボでの実証は、ラット脳での前初期遺伝子 c F O S の発現の用量依存的な誘発であった ( ヤング C . D . ( Y o u n g C . D . ) 、メルツァー H . Y . ( M e l t z e r H . Y . ) およびドイチュ A . Y . ( D e u t c h A . Y . ) ( 1 9 9 7 年 ) 「 E f f e c t s o f d e s m e t h y l c l o z a p i n e o n F o s p r o t e i n e x p r e s s i o n i n t h e f o r e b r a i n : I n v i v o b i o l o g i c a l a c t i v i t y o f t h e c l o z a p i n e m e t a b o l i t e . 」 N e u r o p s y c h o p h a r m, 19 : 99 - 103 頁)。N D M C における 7 . 5 および 3 0 . 0 m g / k g の用量を成体雄スプラグドウリー ( S p r a g u e - D a w l e y ) ラットに皮下投与し、2 時間後に動物を殺害し、様々な脳領域由来の均質化組織に対し、ウエスタンブロッティングによる c F O S の免疫検出を実施した。N D M C により、前頭前野内および側坐核内では c F O S の発現が誘発されるに至ったが、線条体内では発現が誘発されることではなく、これらの作用は、クロザピンにおいて観察されたものに対する規模および局所選択性の点で類似していた。N D M C で処理された動物の線条体内での c F O S 発現の欠如は、N D M C が E P S を生じる傾向性が低いことを示しうる。

## 【 0 0 9 6 】

実施例 1 1 : クロザピンおよび N - デスマチルクロザピンにおける、覚醒したスプラグドウリーラットを対象とする静脈内への単回用量または経口での単回用量の投与後における薬物動態学的評価

ラットにおいてクロザピンおよび N - デスマチルクロザピン ( N D M C ) の薬物動態について静脈内投与後および経口投与後に評価した。経口投与後の C<sub>m a x</sub> 、 T<sub>m a x</sub> およびバイオアベイラビリティ、ならびに静脈内投与後の分布容積 ( V<sub>s s</sub> ) 、末梢血漿半減期 ( T<sub>1/2</sub> ) およびクリアランス ( C L ) を測定した。静脈内投与と経口投与の双方を行った後、N D M C の脳対血漿比も測定した。全部で 18 匹の雄スプラグドウリーラットに、経口でクロザピン ( N = 6 、 1 0 m g / k g ) 、経口で N D M C ( N = 6 、 1 0 m g / k g ) 、静脈内にクロザピン ( N = 6 、 1 m g / k g ) 、または静脈内に N D M C ( N = 6 、 1 m g / k g ) を投与し、投与後 0 ~ 2 4 0 分の間に定期的に生物分析的分析用の血清試料を得た。動物を安樂死させ、試験群に応じて投与の 6 0 分後もしくは 2 4 0 分後に脳および血漿試料を得た。各試料中の N D M C およびクロザピンの濃度を測定した。表 5 ~ 8 に N D M C の薬物動態学的データを示す。

## 【表5】

表5:ラットにおけるNDMC投与<sup>2</sup>後のNDMCの血漿濃度(ng/mL<sup>1</sup>)

測定された化合物 (経路)	時間(分)					
	10	30	60	120	180	240
NDMC(経口)	305±101	582±265	481±181	227±75	170±26	122±54
NDMC(経口)	277±57	576±161	614±60	NS <sup>3</sup>	NS	NS
NDMC(静脈内)	540±46	276±30	126±38	33.7±11.4	11.7±3.8	5.3±0.3

<sup>1</sup>平均±SD; <sup>2</sup>経口投与における用量は10mg/kg、静脈内投与では1mg/kgであった;<sup>3</sup>NS=60分経過時に試験を終了したため試料を採取していない

10

## 【表6】

表6:ラットにおけるクロザビンの投与<sup>2</sup>後のNDMCおよびクロザビンの血漿濃度(ng/mL<sup>1</sup>)

測定された化合物 (経路)	時間(分)					
	10	30	60	120	180	240
クロザビン(経口)	3.8±1.5	10.2±5.2	10.8±6.0	5.2±2.0	2.8±0.8	2.2±0.3
クロザビン(経口)	4.9±1.7	35.8±30.8	38.0±39.0	NS <sup>3</sup>	NS	NS
クロザビン(静脈内)	112 <sup>4</sup>	75.1±6.3	44.5±4.0	24.8±1.8	13.6±2.6	9.5±1.5
NDMC(経口)	77.1±88.7	194±161	147±86.6	42.5±15.1	13.4±2.54	7.1±0.5
NDMC(経口)	241±21.3	576±135	510±247	NS	NS	NS
NDMC(静脈内)	3.5 <sup>4</sup>	2.8±1.2	4.0±1.5	2.3±1.0	0.7±0.1	0.8±0.6

<sup>1</sup>平均±SD; <sup>2</sup>経口投与における用量は10mg/kg、静脈内投与では1mg/kgであった;<sup>3</sup>NS=60分経過時に試験を終了したため試料を採取していない; <sup>4</sup>N=2

20

## 【表7】

表7:ラットにおけるNDMCの投与後のNDMCの薬物動態パラメータ<sup>1</sup>

測定された化合物 (経路)	平均 AUC (分.ng <sup>-1</sup> .mL <sup>-1</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (分)	T <sub>1/2</sub> (分)	BA <sup>2</sup> (%)	Vss (L/kg)	CLs (mL·分 <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )
NDMC(静脈内)	27331	756	0	39.3	-	1.47	36.2
NDMC(経口)	68227	582	60	ND <sup>3</sup>	25.0±7.5	ND	ND

<sup>1</sup>平均±SD; <sup>2</sup>BA=経口バイオアベイラビリティ; <sup>3</sup>ND=測定していない

30

40

## 【表8】

表8:ラットにおけるクロザピンの投与後の NDMC およびクロザピンの薬物動態パラメータ<sup>1</sup>

測定された化合物(経路)	平均 AUC (分.ng/ mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (分)	T <sub>1/2</sub> (分)	BA <sup>2</sup> (%)	Vss (L/kg)	CLS (mL.分 <sup>-1</sup> . kg <sup>-1</sup> )
NDMC (静脈内)	489.7	3.99	60	-	-	-	-
NDMC (経口)	16199	194	30	-	-	-	-
クロザピン (静脈内)	8836	137	0	79.4	-	9.88	101
クロザピン (経口)	1347	10.8	60	ND <sup>3</sup>	1.5±0.6	ND	ND

<sup>1</sup> 平均 ± SD; <sup>2</sup> BA=経口バイオアベイラビリティ; <sup>3</sup> ND=測定していない

10

20

30

40

50

## 【0097】

これらのデータは、NDMCが経口投与後に胃腸管から速やかに吸収され、30分経過するまでに582ng/mlのC<sub>max</sub>が得られたことを示している。NDMCは、循環からの低いクリアランス、低い分布容積を有し、かつその経口バイオアベイラビリティは約25%であった。クロザピンは、到達した薬剤濃度のピークが著しく低下し(10.8ng/ml; NDMCの場合の1/50)、高いクリアランスを有し、かつ経口投与後にバイオアベイラビリティが不良となった(1.5%)。これらのデータは、NDMCがヒトにおいて経口投与後に許容可能な薬物動態学的特性を示し、当然ながらクロザピンと比べて改善された薬物動態学的特性を示唆している。

## 【0098】

クロザピンの経口投与後、NDMCにおける高血漿濃度が観察され、NDMCの最高血漿濃度はクロザピンにおいて観察される場合よりもほぼ20倍大きかった(194ng/ml対10.8ng/ml)。その他(ワイグマン H. (Weigmann H.)、ヘルター S. (Haertter S.)、フィッシャー V. (Fischer V.)、ダーメン N. (Dahmen N.)およびヒエムケ C. (Hiemke C.) (1999年)「Distribution of clozapine and desmethylclozapine between blood and brain in rats.」Eur Neuropsychopharmacology, 9: 253-256頁; バルデッサリーニ R. J. (Baldessarini R. J.)、チェントルリーノ F. (Centorrino F.)、フルード J. G. (Blood J. G.)、ボルピチエッリ S. A. (Volpicelli S. A.)、ハ斯顿・リオンズ D (Huston-Lyons D) およびコーヘン B. M. (Cohen B. M.) (1993年)「Tissue concentrations of clozapine and its metabolite in the rat.」Neuropsychopharmacology, 9: 117-124頁)により、同様の観察結果が得られている。ワイグマン(Weigmann)ら(Eur Neuropsychopharmacology 1999年)は、雄スプラグドウリーラットに5用量(20mg/kg)のクロザピンを1.5時間の間隔をおいて経口投与すると、NDMCの血漿濃度がクロザピンのそれを最大2.2倍上回ることを示した。別の試験では、様々な(1~60mg/kg)用量のクロザピンをスプラグドウリーラットに腹腔内投与すると、高濃度に循環するNDMCが観察された(Baldessariniら; Neuropsychopharmacology 1993年)。したがって、NDMCはラットにおいてクロザピンの経口投与後に形成される主要な化学物質成分である。NDMCがラット肝臓の小胞体によって形成される主要なクロザピン代謝産物であることもインビトロで示されている(バン H. (Bun H.)、ディスディエール B. (Disdier B.)、オベルト C. (Aubert C.) およびカタリン J. (Catalin J.) (1999年)「Interspecies variability and drug interaction」

ns of clozapine metabolism by microsomes.  
Fund Clin Pharm, 13:577-581頁)。

## 【0099】

上記の薬物動態学的試験には、NDMCの脳内への分布に関する初期評価が含まれた。10mg/kgのNDMCのスプラグドウリーラットへの経口投与後、NDMCの脳対血漿濃度比は60分で $0.36 \pm 0.16$ および240分で $1.0 \pm 0.4$ であった。さらにクロザピンの経口投与後、NDMCにおける脳対血漿比は60分で $0.26 \pm 0.07$ および240分で $2.6 \pm 0.8$ であった。この後者の結果は、クロザピンを雄スプラグドウリーラットに経口投与することで脳内でのNDMC濃度が血清中で観察されるものよりも最大で3.9倍高くなったこと(バルデッサリーニ(Baldessarini)ら; Neuropsychopharm 1993年)や、クロザピン20、30、および60mg/kgをスプラグドウリーラットに腹腔内投与することで脳内でNDMCが検出されるに至ったこと(バン(Bun)ら; Fund Clin Pharm 1999年)を示す先に公表された知見を裏付ける。これらとともに、インビボでのデータはNDMCが経口投与後にCNS内に分布することを明示している。  
10

## 【0100】

実施例12: 雄ビーグル犬におけるクロザピンおよびN-デスマチルクロザピンのバイオアベイラビリティ評価

静脈内投与後および経口投与後に、イヌにおけるクロザピンおよびN-デスマチルクロザピン(NDMC)の薬物動態について評価した。経口投与後の $C_{max}$ 、 $T_{max}$ およびバイオアベイラビリティならびに静脈内投与後の分布容積( $Vss$ )、末端血漿半減期( $T_{1/2}$ )およびクリアランス(CL)を測定した。経口投与でクロザピン( $N=3$ 、10mg/kg)、経口投与でNDMC( $N=3$ 、10mg/kg)、静脈内投与でクロザピン( $N=3$ 、1mg/kg)、または静脈内投与でNDMC( $N=3$ 、1mg/kg)を、全部で6匹のビーグル犬に投与した。経口投与の前用量(pre-dose)と10分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、および6時間後の後用量(post dose)、ならびに静脈内投与の前用量と2分、5分、10分、30分、1時間、2時間、3時間、および4時間後で、生物分析的分析用の血清試料を得た。各試料におけるNDMCおよびクロザピンの濃度を測定した。表9~12にNDMCにおける薬物動態学的データを示す。  
20

## 【表9】

表9:イヌにおけるNDMCの投与<sup>2</sup>後のNDMCの血漿濃度(ng/mL<sup>1</sup>)

測定された化合物 (経路)	時間(分)							
	-	10	30	60	120	180	240	360
NDMC(経口)	-	1.0	$14 \pm 12^2$	$67 \pm 37$	$155 \pm 95$	$249 \pm 44$	$274 \pm 44$	261
	2	5	10	30	60	120	180	240
NDMC(静脈内)	$182.5 \pm 90$	$73 \pm 22$	$50 \pm 10$	$35 \pm 2$	$32 \pm 6$	$28 \pm 4$	$27 \pm 7$	$27 \pm 4$

<sup>1</sup>平均 SD; <sup>2</sup>経口投与における用量は10mg/kg、静脈内投与では1mg/kgであった

30

30

30

40

## 【表10】

表10:イヌにおけるクロザピンの経口または静脈内投与<sup>2</sup>後のNDMCおよびクロザピンの血漿濃度(ng/mL)<sup>1</sup>

測定された化合物 (経路)	時間(分)							
	-	10	30	60	120	180	240	360
NDMC (経口)	-	0	2.45	25.4	5.8	10.29	19.23	46.7
クロザピン (経口)		0.46	9.53	61.8 ± 103	35 ± 20	57 ± 16	100 ± 33	213 ± 91
	2	5	10	30	60	120	180	240
NDMC (静脈内)	0.54 ± 0.12	0.47 ± 0.06	0.64 ± 0.26	1.72 ± 0.75	3.55 ± 1.03	4.31 ± 1.34	4.89 ± 1.41	4.44 ± 1.31
クロザピン (静脈内)	166 ± 28	136 ± 40	98 ± 24	75 ± 10	76 ± 7	61 ± 8	58 ± 11	41 ± 6

平均 SD; <sup>2</sup>経口投与における用量は10mg/kg、静脈内投与では1mg/kgであった

10

## 【表11】

表11:イヌにおけるNDMCおよびクロザピンの経口または静脈内投与後のNDMCの薬物動態パラメータ<sup>1</sup>

測定された化合物 (経路)	平均 AUC (分.ng <sup>-1</sup> .mL <sup>-1</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (分)	T <sub>1/2</sub> (分)	BA <sup>2</sup> (%)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	CLs (mL.分 <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )
NDMC (静脈内)	134.8 ± 21.3	353.2 ± 242	-	13.2 ± 7.0	-	28202.1 ± 4919.8	1850 ± 1060.4
NDMC (経口)	597.6 ± 111.8	286.3 ± 25	3.3 ± 1.2	ND	44.3	ND	ND
クロザピン (静脈内)	15.0 ± 3.9	5.3 ± 1.2	2.7 ± 0.58				
クロザピン (経口)	32.1 ± 24.0	19.2 ± 7.2	4.0 ± 0.0				

平均 ± SD; <sup>2</sup>BA=経口バイオアベイラビリティ

20

## 【表12】

表12:イヌにおけるクロザピンの投与後のクロザピンの薬物動態パラメータ<sup>1</sup>

測定された化合物 (経路)	Average AUC (分.ng <sup>-1</sup> .mL <sup>-1</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (分)	T <sub>1/2</sub> (分)	BA <sup>2</sup> (%)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	CLs (mL.分 <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )
クロザピン (静脈内)	266 ± 33	189 ± 18	-	3.3 ± 0.63	-	10335 ± 1636	2190 ± 295.9
クロザピン (経口)	186 ± 109.5	124.9 ± 58.3	3.0 ± 1.7	ND	7.0	ND	ND

平均 ± SD; <sup>2</sup>BA=経口バイオアベイラビリティ

40

## 【0101】

NDMCを経口投与後に胃腸管から吸収させ、3.3時間で286.3ng/mLのC<sub>max</sub>が得られた。NDMCにおける循環からのクリアランスは低く、分布容積は低く、かつ経口バイオアベイラビリティは約44%であった。クロザピンにおける経口バイオアベイラビリティはより小さかった(7%)。これらのデータは、NDMCはヒトにおいて経口投与後に許容可能な薬物動態学的特性を有し、当然ながらその薬物動態学的特性がクロザピンと比べて改善される可能性があることを示唆している。

## 【0102】

50

N D M C は、クロザピンの静脈内投与と経口投与の双方において血漿中で容易に検出可能であった。クロザピンの静脈内投与後におけるN D M C / クロザピンの平均A U C 比は0 . 0 5 6 であり、経口投与後では0 . 1 6 1 ( すなわち16 % ) であった。これらのデータは、イヌにおけるインビトロ( バン( B u n ) ら F u n d C l i n P h a r m 1999年) およびインビボ( モジエ K . E . ( M o s i e r K . E . ) 、ソング J . ( S o n g J . ) 、マッケイ G . ( M c K a y G . ) 、ハバード J . W . ( H u b b a r d J . W . ) およびファン J . ( F a n g J . ) ( 2 0 0 3年) 「 D e t e r m i n a t i o n o f C l o z a p i n e , a n d i t s m e t a b o l i t e s , N - d e s m e t h y l c l o z a p i n e a n d c l o z a p i n e N - o x i d e i n d o g p l a s m a u s i n g h i g h - p e r f o r m a n c e l i q u i d c h r o m a t o g r a p h y . 」 J C h r o m a t B 、 7 8 3 : 3 7 7 - 3 8 2 頁 ) でクロザピンのN - デスマチルクロザピンに対する代謝を実証した最近の研究を裏付けている。モジエ( M o s i e r ) および同僚は、クロザピンのイヌへの経口投与後において、デスマチルクロザピンのC<sub>m a x</sub> がクロザピンのそれの約20 % ( すなわちN D M C / クロザピン比が約0 . 2 ) であることを示した。初期の試験では、イヌにおいて経口投与後にN - デスマチルクロザピンは検出されなかった( ガウチ R . ( G a u c h R . ) およびミカエリス W . ( M i c h a e l i s W . ) ( 1 9 7 0年) 「 T h e m e t a b o l i s m o f 8 - c h l o r o - 1 1 - ( 4 - m e t h y l - 1 - p i p e r a z i n y l ) - 5 H - d i b e n z o [ b , e ] [ 1 , 4 ] d i a z e p i n e ( C l o z a p i n e ) i n m i c e , d o g s , a n d h u m a n s u b j e c t s . 」 I l F a r m a c o 、 2 6 : 6 6 7 - 6 8 1 頁 ) が、これは低感度の分析技術に起因している可能性がある。

### 【 0 1 0 3 】

実施例13：クロザピンの固有の臨床効果におけるN - デスマチルクロザピンのM 1ムスカリン受容体のアゴニズムの役割

#### 方法

受容体選定および增幅技術( R - S A T ) のアッセイを用い、ドーパミンD<sub>4</sub>、セロトニン5<sub>A</sub>、およびヒスタミンH<sub>4</sub>受容体以外のすべての既知のモノアミン受容体サブタイプで臨床的に意義のある薬剤に関する分子プロファイリングを行った。つまり、製造者のプロトコルに記載のポリフェクト( P o l y f e c t ) 試薬( キアジエン( Q i a g e n I n c . ) ) を使用し、7 0 ~ 8 0 % の集密度で蒔いたN I H / 3 T 3 細胞に様々な受容体のc D N A ( 9 6 ウエルプレートの1 ウェル当たり1 0 ~ 1 0 0 n g の受容体および2 0 n g の - G a l レポーター ) をトランスフェクトした。トランスフェクションの1日後、ペニシリン( 1 0 0 U / m l ) 、ストレプトマイシン( 1 0 0 μ g / m l ) および2 % の C y t o - S F 3 を加えたドゥルベッコ( D u l b e c c o ) 製の修飾したイーグル培地内でリガンドを添加した。4 ~ 6 日後、培地を吸引排出し、細胞を溶解させ、O - ニトロフェニル - - D - ガラクトピラノシド( O N P G ) を添加し、得られる吸光度を分光光度的に測定した。抗精神病薬の最大濃度が1 0 ~ 2 5 マイクロモルで変化する場合、2通りに実行した8 ポイントでの濃度応答実験として濃度応答曲線を描き、E x c e l でのフィットおよびグラフパッドプリズム( G r a p h P a d P r i z m ) を用いてデータを分析した。記録されたE C<sub>50</sub> 値は他のリガンドの非存在下で受容体から最大半量の応答をもたらすリガンドの濃度を表し、I C<sub>50</sub> 値はアゴニストによって誘発される活性の半分を阻害するリガンドの濃度を表す。式K i = I C<sub>50</sub> / { 1 + [ アゴニスト ] / E C<sub>50</sub> アゴニスト } を用い、競合的アンタゴニストのI C<sub>50</sub> データをアゴニストの占有に対して調節した。負のログ値( p E C<sub>50</sub> およびp K<sub>i</sub> ) としてデータを記録する。シグマ( S i g m a , I n c . ) から入手したN - デスマチルクロザピン、およびA C A D I A P h a r m a c e u t i c a l s によって合成されたN - デスマチルオランザピンを除き、この試験において利用される薬剤の供給源はワイナー( W e i n e r ) ら( 2 0 0 1年) およびウェレンドルフ( W e l l e n d o r p h ) ら( 2 0 0 2年) に記載されている。スクリーニングした一連の化合物は補足情報として見出しうる。

## 【0104】

スバルディング (S p a l d i n g) ら (2002年) による記載の如く、ヒトM1ムスカリ受容体のcDNAを安定的にトランスクレクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞に対してPI加水分解アッセイを実施し、2通りに実行した6もしくは8ポイントでの濃度応答実験からデータを得る。

## 【0105】

MAPキナーゼアッセイでは、スコポラミンの有無にかかわらず賦形剤、クロザピン、もしくはN-デスマチルクロザピンの皮下投与により処理し、2時間後に殺害したC57BL6マウスを利用し、バークレー (B e r k e l e y) ら (2001年) による記載の如く、ホスホ-MAPKの免疫反応性についてアッセイした。つまり、60分経過時に皮下投与された処理を行った後、マウスに100mlの4%パラホルムアルデヒド、次いで100mlの10%スクロースを灌流させた。脳を取り除き、30%スクロース中で4で一晩にわたり凍結防止した。翌日、スライディングミクロトームの上で50μmの切片を切断した。切片をすすぎ、3%のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で室温で10分間処理し、再びすすぎだ。10μg/mlのアビジン (ベクター・ラボラトリーズ (Vector Laboratories) Burlingame、カリフォルニア州)、0.1%の三重陽子-Xおよび4%の正常なヤギ血清 (NGS) を含有するPBSで切片を1時間遮断した。切片をすすぎ、50μg/mlのビオチン (ベクター・ラボラトリーズ (Vector Laboratories) Burlingame、カリフォルニア州)、2%のNGS、およびホスホ-ERK1/2抗体 (セルシグナル・テクノロジーズ (Cell Signal Technologies)、Beverly、マサチューセッツ州) を含有するPBS中、1:250の濃度でインキュベートし、4で一晩インキュベート状態にした。翌日、切片をすすぎ、2%のNGSおよびビオチン化したヤギ抗-ウサギ (ベクター・ラボラトリーズ (Vector Laboratories) Burlingame、カリフォルニア州) を含有するPBS中に1:100の濃度、4で1時間かけて薄いた。切片をすすぎ、西洋わさびペルオキシターゼと共にアビジン-ビオチン複合体 (ベクター・ラボラトリーズ (Vector Laboratories) Burlingame、カリフォルニア州) 中に4で1時間かけて薄いた。切片をすすぎ、TSAフルオレスセンチラミド (Fluorescein tyramide) 中、室温で10分間インキュベートした。切片を10mM CuSO<sub>4</sub>で30分間かけて処理し、ベクターシールド (Vectashield) 封入剤 (ベクター・ラボラトリーズ (Vector Laboratories) Burlingame、カリフォルニア州) を用いてスライドガラス上に載せた。蛍光顕微鏡を介して切片を可視化し、シオン (Scion) 画像解析ソフトウェア (シオン (Scion Corp.) Frederick、メリーランド州) によってデジタル画像を解析した。

## 【0106】

従属尺度 (dependent measure)、用量、年齢、および性別を含む段階的重回帰分析を行い、統合失調症の被験者におけるNDMCの治療応答への寄与を評価した (ハセガワ (Hasegawa) ら、1993年およびリー (Lee) ら、1999年)。用量を固定したことから、症状の重症度、年齢、および用量のベースラインレベルに対して分析結果を調節した。治療開始の6週間後および6か月後、分析物用に選択した血漿試料を得て、これら試料をこれらの時期に得た臨床尺度と関連させ、最終のクロザピン投与を受けた被験者のみを含めたが、いくつかの時点ではこれらの被験者に対して使えないデータも一部存在した。抗コリン作動薬との同時治療については、この試料中でベンズトロピンで治療したのは2名の被験者だけであった。これらの2名の被験者からのデータを割愛した場合、結果は異ならなかった (データは示さず)。最後にクロザピンおよびNDMCの濃度の測定時に、この試験における10名の患者に対し、ベンゾジアゼピンで治療した。ベンゾジアゼピンがクロザピンの代謝に作用することが報告されている。

## 【0107】

10

20

30

40

50

臨床クラスによってグループ分けし、スクリーニングした薬剤には以下のものが含まれる。

#### 【0108】

抗精神病薬：アモキサピン、アミスルピrido、アンペロジド、プロムペリドール、ブタクラモール、クロルプロエタジン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、シス・フルペニチキソール、クロチアピン、クロザピン、ドロペリドール、ファナンセリン、フルフェナジン、フルスピリリン（Fluspiriline）、ハロペリドール、ロキサピン、マザペルチン、M100907、メルペロン、メソリダジン、モリンドン、N-デスマチルクロザピン、N-デスマチルオランザピン、オカベリドン、オクトクロセピン（Octocloothepin）、オランザピン、ペラジン、ペルラピン、ピモジド、ピンパンペロン（Pimperone）、プロマジン、プロチベンジル、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スピペロン、スルビリド、スルトブリド、テルフルダジン（Tefludazine）、チオリダジン、チオチキセン、チアブリド、モペロン、チオスピロン、トランス-フルペニチキソール、トリフルオペラジン、トリフルオペリドール、トリフルプロマジン、およびジプラシドン。

10

#### 【0109】

抗うつ薬／抗不安薬：アセチルトリプトファン、アセチルトリプトファンアミド、アラプロケート（Alaproctate）、アルプラゾラン、アミトリプチリン、バルビタール、プロマゼパム、ブプロブリオン、ブスピロン、クロラール水和物、クロバザム、クロナゼパム、クロミプラミン、クロルジリン、クロルジアゼポキシド、クロルメザノン、コンチニン、コンパジン、デシプラミン、デプレニール、デスマチルジアゼパム、ジアゾキシド、ドクサピン、フルマゼニル、フルニトラゼパム、フルオキセチン、フルラゼパム、フルボキサミン、イミプラミン、インダトラリン、イプロニアジド、マプロチリン、メプロバメート、ミルナシプラム、ミナブリン、ミルタゼピン、モダフィニル、ニトラゼパム、ノミフェンシン、ノルトリプチリン、オキサゼパム、パルギリン、フェネルジン、プラゼパム、プロトリピトリン（Protriptyline）、ロリプラム、トラカゾレート、トラニルシプロミン、トラザドン、トリアゾラム、トリヘキサフェンジル（Trihexaphenyl）、トリミプラミン、ヴィロキサジン、ジメリジン、ゾルピデム、およびゾピクロン。

20

#### 【0110】

他のCNS薬：3PPP、5-アミノペンタン酸、5-ヒドロキシMDA、5-メトキシDMT、5-メトキシトリプタミン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、アルブレネロール（Alpreneol）、アマンタジン、アミオダロン、AMPA、アポコデイン、アポモルヒネ、アトロピン、バクロフェン、バルペリドン（Balperidone）、ベンズトロピン、ビククリン、ブラジキニン、ブレチリウム、BRL37344、プロモクリプチン、カンナビジオール、カルバマゼピン（Carbamazepine）、カルビドバ、シプロヘプタジン、シラゾリン、D-アンフェタミン、（D-Ser2）-ロイエンケファリン-Thr、（Leu5）エンケファリン、D-フェニルアラニン、ジブカイン、ジクロフェナク、ジヒドロエルゴタミン、DOI、ドンペリドン、エバルゾタン、エドロフォニウム、エフェドリン、エトドラク（Etdolac）、エトスクサミド（Ethosuxamide）、フェルバメート、フェンブフェン、GABA、ガバクサドール（Gabaxadol）、ガランタミン、-ビニルGABA、ガバベンチン、（-）GMC III、（+）GMC III、ヘロイン、ヒムバシン（Himbacine）、I-4-AA、IC1204448、インドプロフェン、イソグバシン、ケタミン、ケタプロフェン（Ketaprofen）、ラベタロール、ラモトリジン、レバロルファン、リドカイン、リスリド、L-745-870、メラトニン、メトクロプロミド、メマンチン、メスカリノン、ナフトピジル、ナルブフィン、N-アリルSKF38393、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルトリンドール、ネオスチグミン、ニコチニン、ニペコチニン酸、N-メチルIC1118-551、N-メチルドーパミン、N,N-ジメチルMDA、ノルアポモルヒネ、ノルコデイン、ノルフェンフルラミン（Norfen

30

40

50

fulramine)、ノルメタゾシン、オキセタジン、ペモリン、ペルゴリド、PCP、ファクロフェン、フェナセチン、フェンテラミン(Phenteramine)、フェノキシベンズアミン、フェニトイイン、フィゾスチグミン、P-ヨードクロニジン(Iodooclonidine)、ビレンゼビン、ブリロカイン、ブリモドン(Primodone)、プロカイン、プロクロルペラジン、プロプラノロール、偽エフェドリン、キンピロール、ラクロプライド、ラウウォルシン、レセルピン、リムカゾール、RO-05-3663、RS100329、RX821002、サクロフェン、サリチルアミド、SCH12679、SCH23390、スコボラミン、SKF81297、SKF38393、SKF82948、SKF82957、SKF83566、SR141716A、SR144528、サクシニルコリン、テノキシカム、テルグリド、テトラカイン、トラゾリン、トロピカミド、UK14304、バルプロエート、ビガバトリン、WIN55212-2、キシラジン、ヨヒンビン、およびゾメピラク。

10

## 【0111】

モノアミン作動薬：7-OH-DPAT、8-OH-DPAT、メチルセロトニン、アレコリン、アステミゾール、ベタネコール、カルバコール、CGS 12066A、シナンセリン、クロルフェニラミン、シメチジン、クロベンプロピット、CPP、ジヒドロエルゴクリスチン、ジマプリット、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、エルトプラジン、ファモチジン、ヒスタミン、イメタイト、イソマルタン(Isomaltane)、ケタンセリン、ロペラミド、L-トリプトファン、LY53857、mCPP、メスルエルジン(Mesulergine)、メテルゴリン、メテルギン、メチオテピン、メチセルギド、メキサミン(Mexamine)、ミアンセリン、MK 212、メピラミン、フェニラミン、フェニルビグアニド、ビメチキセン、ビペラジン、ビレンピロン(Pirepine)、プラゾシン、プロメタジン、ピリラミン、キアバジン(Quiaapazine)、ラニチジン、リタンセリン、SB204741、SB206553、セロトニン、スピロキサトリリン、スミトリプタン、チオペラミド、トリペレナミン、トリプロリジン、およびWB4101。

20

## 【0112】

心臓血管薬：アセタゾラミド、アデノシン、アルブテロール、アテノロール、アミロリド、アムリノン、ベブリジル、カフェイン、カプトブリル(Catopril)、CGS-15943、CGS-21680、CGP-12177A、クロロチアジド、クロニジン、デブリソキン、ジギトキシン、ジゴキシン、ジルチアゼム、ジビリダモール、ジソピラミド、ドブタミン、ドキサゾシン、DPCPX、エピネフリン、エナラブリル、フルナリジン、フロセミド、グアナベンズ、グアネチジン、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド、イソプロテレノール、イソソルビド、リドカイン、リシノブリル(Linisopril)、メタプロテレノール、メトキサミン、メトリフジル、メトラゾン、メトプロロール、ミドドリン、ミノキシジル、N-アセチルポカイナミド(Acethylpocaianamide)、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニトレングイピン、ノルエピネフリン、ニリドリン、オキシメタゾリン、パラキサンチン、ペントキシフィリン、フェントラミン、ピナシジル、ビンドロール、プロカインアミド、プロプラナロール(Propranolol)、キニジン、スピロノラクトン、テオフィリン、テオイフィリン(Theophylline)1-3、チモロール、トリアムテレン、ウラピジル、ベラパミル、およびワルファリン。

30

## 【0113】

他の全身薬：アシクロビル、アデフェニン(Adephenine)、アルブリノール(Allopurinol)、アモジアキン、6-ブロモ-APB、アルテミシニン、アザチオプリン、アジスロマイシン、カンフル、カプサイチン、カルベタペニタン、カリソプロドール、セフォタキシム、シンコニジン、クロラムフェニコール、クロロキン、クロルプロパミド、クロルゾキサゾン、クラリスロマイシン、クロフィリウム、クロトリマゾール、シクロベンザプリン、D-シクロセリン、ダナゾール、ダントロレン、デキストロメトルファン、ジメタジオン、ドロプロピジン、E-カプサイチン、エドクスジン、エチ

40

50

ニメート( Ethinimate )、フィペキシド、フルコナゾール、ホスカルネット、ガラミン、グリベンクラミド、グリピザイド、ヒペリシン、イブプロフェン、イフェンプロジェクト、インドメタシン、イソブチルメチルキサンチン、カイニン酸、ケトコナゾール、レボルファノール、リノピリジン、マジンドール、メクリジン、メフェクサミド( Mefexamide )、メフロキン、メフェネシン、メスペベリン( Mesbeverine )、メトカルバモール、メトクロプラミド、メトロニダゾール、MK801、N-アミノヘキシル-5-クロロナフタレン-1-スルホンアミド、N-メチル-D-アスパラギン酸、NCS382、ネオフェスペリジン、ニクソキセチン( Nioxoxetidine )、ノカピン( Nocapine )、オクトパミン、オメプラゾール、オルフェナドリン、オキシフェンプタゾン、パパベリン、ペニシラミン、ペニタミジン、フェナセミド、ピクロトキシン、ピトラゼピン、ピラセタム、ピロキシカム、プリマキン、プロベネシド、ピリメタミン、キニーネ、リトドリン、サッカリン、スリンダク、スラミン、SB 218795、サリドマイド、チロロン、トリメプラジン、トラザミド、トルブタミド、トルペリゾン、ウリジン、ビダラビン、ザレプロン、およびジドブジン。

#### 【0114】

##### 結果および考察

哺乳類細胞をベースとする機能アッセイにおける受容体選定および増幅技術( R-SAT )を用い、462種類の臨床的に関連した薬剤のライプラリにおいて、36種類の既知のヒトモノアミン性G-タンパク質共役受容体のうちの33種類の機能活性についてプロファイリングを行った。表13は、最も強力な活性が観察される受容体に対する代表的な抗精神病薬に関するデータを図示する。13種類のヒトモノアミン受容体サブタイプでの5種類の代表的な抗精神病薬およびクロザピン代謝産物のN-デスマチルクロザピン( NDMC )における効力データを示す。競合的アンタゴニスト試験における $pK_i$ 値として効力データを報告する一方、 $pEC_{50}$ 値として逆アゴニストのデータを示す。これら双方は3~8種類の別々の測定値の±の標準誤差から得られる。表14にムスカリリン受容体作動薬の効力を報告する場合、アスタリスク(\*)はアゴニスト活性の存在について示す。ジプラシドンは、ヒト5-HT<sub>1A</sub>受容体でわずかであるが検出可能なアゴニストの有効性を示し( 8-OH-DPATに相対的に30%未満 )、かつ競合的アンタゴニストとしてアッセイされる場合には $K_i > 1$ マイクロモルを示す。NDMC-N-デスマチルクロザピン、5-HT-セロトニン、H-ヒスタミン、M-ムスカリリン、D-ドーパミン、および-アドレナリン性、ならびに最大1マイクロモルの濃度で有意でないアンタゴニストまたは逆アゴニスト活性として定義されるnr-無応答といった略称が用いられる。

10

20

30

## 【表13】

表13:ヒトモノアミン受容体での抗精神病薬の薬理学的活性

受容体	ハロペリドール	リスペリドン	ジブラシドン	オランザピン	クロザピン	NDMC
	競合的アンタゴニスト					
pKi	pKi	pKi	pKi	pKi	pKi	pKi
D2	10.0+-0.1	9.3+-0.1	8.3+-0.3	8.4+-0.2	7.7+-0.1	7.2+-0.1
5-HT2A	7.3+-0.1	9.7+-0.1	8.6+-0.1	8.6+-0.1	8.3+-0.2	8.3+-0.2
5-HT1A	nr	nr	nr*	nr	nr	nr
5-HT2C	nr	7.2+-0.3	7.4+-0.2	7.4+-0.1	7.4+-0.2	7.8+-0.2
H1	nr	7.0+-0.2	nr	8.4+-0.1	9.5+-0.2	8.2+-0.2
M1	nr	nr	nr	7.2+-0.2	7.8+-0.2	nr*
M2	nr	nr	nr	6.9+-0.1	nr*	nr*
M3	nr	nr	nr	6.7+-0.5	8.2+-0.2	6.8+-0.7*
M4	nr	nr	nr	7.4+-0.3	nr*	nr*
M5	nr	nr	nr	7.2+-0.2	7.5+-0.3	nr*
D3	9.7+-0.1	7.9+-0.4	7.5+-0.3	7.6+-0.4	6.3+-0.1	nr
α1A	7.4+-0.1	8.5+-0.1	7.4+-0.2	7.4+-0.2	8.1+-0.1	7.3+-0.1
α2A	nr	7.7+-0.1	nr	nr	nr	nr
逆アゴニスト						
受容体	pEC50	pEC50	pEC50	pEC50	pEC50	pEC50
5-HT2A	6.8+-0.1	9.0+-0.3	8.8+-0.3	7.8+-0.1	8.0+-0.3	8.0+-0.3
5-HT6A	nr	nr	nr	7.4+-0.2	7.0+-0.2	6.9+-0.1
5-HT7A	nr	9.1+-0.2	7.3+-0.1	nr	7.4+-0.1	7.3+-0.1

10

20

30

40

50

## 【0115】

低い5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>比を示す定型薬および高い同比を示す非定型薬によるD<sub>2</sub>受容体の競合的アンタゴニズムおよび5-HT<sub>2A</sub>受容体の逆アゴニズムは、このクラス全体でほぼ均一であった（メルツァー（Meltzer）ら、1989年およびワイナー（Weiner）ら、2001年）。クロザピンおよびオランザピンが特に高力価を示す場合、H<sub>1</sub>受容体の逆アゴニズムがよく観察された（ワイナー（Weiner）ら、2001年）。多数、特にリスペリドンが5-HT<sub>7</sub>受容体で強力な逆アゴニスト活性を示す一方、多数の化合物が<sub>1</sub>-アドレナリン受容体でアンタゴニスト活性を示し、強力な5-HT<sub>6</sub>活性を示す薬剤はほとんどなかった。クロザピン、オランザピン、および多数の定型薬（例えばチオリダジン、データは示さず）が強力なムスカリン受容体のアンタゴニスト特性を有することが見出された。重要なことに、クロザピンを他のすべての薬剤と区別する単一のアンタゴニスト活性はなかった。

## 【0116】

これらの化合物が広範なアンタゴニスト活性を示したことに対し、アゴニスト活性を有する薬剤は極めて少なかった。図4Aは、ヒトM1ムスカリン性アセチルコリン受容体でのこの化合物ライブラリにおける機能アゴニストのスクリーニング結果を示す。同定したのは、クロザピンの主要な代謝産物である、既知のムスカリン受容体作動薬のアレコリン、カルバコール、モペロンおよびN-デスマチルクロザピン（NDMC）という4種類の化合物のみであった（ガウチ（Gauch）およびミカエリス（Michaels）、1971年）。モペロンは極めて低い効力（EC<sub>50</sub> > 1マイクロモル）の相互作用を示すに過ぎなかった。それに対し、NDMCはこの試験において（カルバコールに相対的に）80%の有効性で100nMのEC<sub>50</sub>を示した。さらに、第2の機能アッセイであるP<sub>I</sub>加水分解においてこの結果を確認した。図4Bに示される如く、このアッセイではクロザピンが示すアゴニストの有効性が限定されることで正確な効力の測定が妨げられる一方、NDMCは、高力価（93 ± 22 nM、n = 3）およびカルバコールと比べてより高いアゴニストの有効性（56 ± 8%、n = 3）を示した。実際、カルバコールに対し、競合的アンタゴニスト活性についてアッセイする場合、クロザピンがアンタゴニストとして作用する一方、NDMCは、R-SATにおいてM1受容体での競合的アンタゴニストとしてNDMCを試験する場合に観察される拮抗性の応答の欠如に一致して（表13）、カ

ルバコールによって誘発されるP I加水分解を部分的に無効にしたに過ぎなかった(図4C)。最後に、アトロピンとクロザピンの双方によってNDMCのアゴニスト活性を遮断した(図4D)。これらの結果はNDMCが強力かつ有効なM1受容体作動薬であることを裏付け、これによりNDMCがクロザピンのM1受容体のアンタゴニスト特性と区別される。

#### 【0117】

本発明者らは、複数のインビトロでの機能アッセイにおいてNDMCのヒトM1受容体でのアゴニスト活性を示しており、次いでR-SATを用い、5種類全部のヒトムスカリン受容体サブタイプでの、カルバコール、クロザピン、NDMC、オランザピン、主なオランザピン代謝産物のN-デスマチルオランザピン、およびムスカリン作動薬のキサノメリンに対するプロファイリングを行った(シャノン(Shannon)ら、1994年)(表14)。

#### 【表14】

表14:抗精神病薬におけるムスカリン性アセチルコリン受容体のアゴニスト活性

上記の如くR-SATを用い、クロザピン、N-デスマチルクロザピン、オランザピン、N-デスマチルオランザピン、キサノメリン、およびカルバコールにおけるムスカリン受容体(M1~M5)のアゴニスト活性について測定した(スパルディング(Spalding)ら 2002年)。3回以上の反復測定値に対する平均有効性(カルバコールに相対的な百分率)および効力(pEC<sub>50</sub>)+/-標準誤差が報告される。応答なしとは、最大10μモルの濃度でのアゴニスト活性の欠如を意味する

10

20

化合物	M1		M2		M3	
	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>
クロザピン	24±3	7.63±0.37	65±8	6.23±0.14	応答なし	
N-デスマチルクロザピン	72±5	7.26±0.07	106±19	6.47±0.21	27±4	6.49±0.18
オランザピン	応答なし		応答なし		応答なし	
N-デスマチルオランザピン	応答なし		応答なし		応答なし	
キサノメリン	121±6	7.20±0.08	106±9	6.30±0.23	66±6	6.63±0.21
カルバコール	101±2	6.11±0.03	101±5	6.23±0.09	102±3	6.53±0.04

化合物	M4		M5	
	有効性	pEC <sub>50</sub>	有効性	pEC <sub>50</sub>
クロザピン	57±5	7.35±0.10	応答なし	
N-デスマチルクロザピン	87±8	6.87±0.17	48±6	7.63±0.25
オランザピン	応答なし		応答なし	
N-デスマチルオランザピン	応答なし		応答なし	
キサノメリン	116±9	7.46±0.14	86±12	6.59±0.22
カルバコール	96±3	6.53±0.05	105±3	6.76±0.12

30

#### 【0118】

クロザピンは、M1受容体で極めて弱い部分アゴニスト、M2およびM4受容体ではより有効なアゴニストであり、かつM3およびM5受容体ではアゴニスト活性が欠如することが判明した。NDMCは、全部で5種類のヒトムスカリン受容体と高力価の相互作用も示したが、クロザピンと比較した場合、M1、M4、およびM5受容体ではアゴニストの有効性が増強された(表14)。それに対し、オランザピンおよびN-デスマチルオランザピンはいずれも、ヒトムスカリン受容体でアゴニスト活性が欠如したクロザピンおよびNDMCと構造的に関連した。興味深いことに、キサノメリンは、ムスカリン受容体特性を示し、NDMCの場合に観察されるそれと類似し、その注目すべき例外としてM3受容体でのより高いアゴニストの有効性が挙げられる。ヒトムスカリン受容体サブタイプでのクロザピン、NDMC、およびキサノメリンのアゴニスト活性は、試験対象のすべての神経精神薬の中で独特である(図4、ならびに表13および表14)。

40

#### 【0119】

本発明者らは、NDMCにおける特にムスカリン受容体のアゴニズム、およびM1受容

50

体のアゴニズムがクロザピンによる薬物療法の間にインビボで得られることを見出した。クロザピンおよびN D M Cにおける、マウス海馬のC A 1領域でのマイトイエンで活性化されたタンパク質キナーゼ(M A Pキナーゼ)のリン酸化、すなわちM 1受容体の活性化に作用することが判明している応答に対する増強能を試験した(バークレー(B e r k e l e y)ら、2001年)。図5に示される如く、賦形剤(図5A)、クロザピン(図5B)、またはスコポラミン単独(データは示さず)の皮下投与では、海馬M A Pキナーゼのリン酸化が刺激されることはない。それに対し、N D M Cは、用量依存的に海馬ニューロンにおけるM A Pキナーゼのリン酸化(図5C、5D、および5E)、すなわちスコポラミンによる前処理によって遮断される作用(図5F)を誘発した。この作用の定量により、N D M Cの30mg/kg以上の用量でM 1受容体の統計的に有意な活性化が示される(図6)。クロザピンは、これらの実験条件下でアゴニストとして作用することはなく、マウスへの急性投与後のN D M Cに対する不十分な代謝またはインビトロでの試験において実証されたM 1受容体での直接的なアンタゴニスト作用のいずれかを示す可能性が高い。これらのデータによると、N D M Cがインビボにおいて血液脳関門を通過しあつ海馬のM 1受容体を活性化させることができることが確認される。

#### 【0120】

中枢ムスカリーン受容体のアンタゴニズムが抗精神病薬によって誘発されたE P Sを緩和可能であることが長い間理解されている(ミラー(M i l l e r)およびハイリー(H i l e y)、1974年)。抗精神病薬の抗-ムスカリーン性に関する初期の検討では、クロザピンの齧歯類脳内のこれらの受容体に対する高力価が規定され、ムスカリーン受容体のアンタゴニズムとE P Sを生じる傾向との間の逆相関が解明された(スナイダー(S n y d e r)ら、1974年)。5種類のムスカリーン性アセチルコリン受容体サブタイプの解明後(ボナー(B o n n e r)ら、1987年)、クロザピンが強力な競合的アンタゴニストとして示された(ボルデン(B o l d e n)ら、1991年)。それに続き、様々な細胞系における機能研究では、本明細書にて報告された結果に一致して、クロザピンはM 2およびM 4受容体で顕著なアゴニスト活性、およびM 1受容体で低いアゴニストの有効性を有することが立証された(ゾーン(Z o r n)ら、1994年およびオリアナス(O l i a n a s)ら、1999年)。ヒトでは、クロザピンは2種類の主要な代謝産物であるN D M Cおよびクロザピン-N-オキシドを有する(ガウチ(G a u c h)およびミカエリス(M i c h a e l i s)、1971年)。安定状態での投与後、N D M Cは、クロザピンにおいて観察される濃度の20~150%の範囲の、60~80%の平均値を有する濃度にて検出可能な部分全体のうちの大部分を表す(ボンデッソン(B o n d e s s o n)およびリンドストーム(L i n d s t r o m)、1988年およびペリー(P e r r y)ら、1991年)。N D M Cが活性代謝産物であることは、現行のデータに加え、D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、および5-HT<sub>2c</sub>受容体の競合的アンタゴニスト活性について記録した先行技術(コッパマキ(K u o p p a m a k i)ら、1993年)、ならびにM 1受容体のアゴニスト活性に関する最近の報告(スー(S u r)ら、2003年)によって支持される。それに対し、他の主要なクロザピン代謝産物のクロザピン-N-オキシドは、ヒトモノアミン受容体できわめて低い効力(p K Iの効力<6.0)の機能活性を示すに過ぎない(データは示さず)。齧歯類においてN D M Cが様々な程度で脳を通過することが報告されている一方(バルデッサリーニ(B a l d e s s a r i n i)ら、1993年およびワイグマン(W e i g m a n n)ら、1999年)、本結果、全身投与されたN D M Cが齧歯類の脳においてc F O Sの発現を活性化するという観察(ヤング(Y o u n g)ら、1998年)、およびクロザピンの非経口的投与後におけるヒト脳脊髄液中のN D M Cの検出(ノルディン(N o r d i n)ら、1995年)は、N D M Cが脳への浸透剤でありかつ中枢作用性があることを示す。

#### 【0121】

本発明者らは、クロザピンがその主要な代謝産物のN D M Cによって作用し、インビボで直接作用性のムスカリーン受容体作動薬として機能することを発見している。クロザピンを用いた薬物療法の間、N D M Cの作動薬作用は親化合物のアンタゴニスト作用によって

10

20

30

40

50

緩和される。したがって、高いN D M C 濃度および特に高いN D M C / クロザピン比は、質量作用およびアゴニスト / アンタゴニスト混合試験による予測の如く、ムスカリリン受容体でのアゴニストの有効性を増強する ( ブラウナー ( B r a u n e r ) - オズボーン ( O s b o r n e ) ら、 1996 年 ) 。臨床データはこの概念を支持する。クロザピン治療には通常、従来のムスカリリン拮抗薬に共通の、口渴、かすみ目、および尿貯留といった従来の抗コリン作動性の副作用がないだけでなく、それはその流涎症を頻繁に発症させる能力 ( バルデッサリーニ ( B a l d e s s a r i n i ) およびフランケンブルグ ( F r a n k e n b u r g ) 、 1991 年 ) や、ムスカリリン拮抗薬のピレンゼピンによって遮断可能な作用 ( フリツツェ ( F r i t z e ) およびエリガー ( E l l i g e r ) 、 1995 年 ) において独特である。したがって、 N D M C におけるムスカリリン受容体アゴニスト活性はこの末梢作用を媒介しやすく、関連のムスカリリン受容体サブタイプはまだ知られていない一方、 M 3 とともに受容体サブタイプが関与している ( バイマスター ( B y m a s t e r ) ら、 2003 年 ) 。

10

#### 【 0122 】

本明細書において報告される N D M C のムスカリリン作動薬特性は、クロザピンによる治療に固有の中枢作用の一部をなす。複数系統の証拠がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤および直接作用性のムスカリリン受容体作動薬の臨床効果を含む、中樞性のコリン作動性神経伝達を増強する認知促進 ( p r o - c o g n i t i v e ) 効果を支持する ( デイビス ( D a v i s ) ら、 1993 年 ) 。難治性統合失調症の治療における高用量のクロザピン療法は、実際には脳内の N D M C 濃度を上昇させることで、クロザピンおよび N D M C が有するさらに効力が低下した受容体相互作用を動員するのではなく、特に M 1 受容体を刺激する中樞性のムスカリリン受容体アゴニスト活性を得るのに役立つ ( 表 13 ) 。したがって、 N D M C / クロザピン比は、絶対クロザピン濃度よりも、特に認知を対象とする、クロザピンに対する治療応答に関してより優れた予測因子である。

20

#### 【 0123 】

59 名の神経遮断抵抗性患者 ( ハセガワ ( H a s e g a w a ) ら、 1993 年 ) および統合失調症を患う 33 名の神経遮断応答性患者 ( リー ( L e e ) ら、 1999 年 ) を含めた 2 つの臨床試験の一環としてプロスペクティブに集められた、クロザピンおよび N D M C の血漿濃度ならびに臨床応答に関するデータについて再分析を行った。標準的基準によって治療抵抗性の有無で患者を分類し ( ケーン ( K a n e ) ら、 1988 年 ) 、血漿中薬物濃度に対して盲検化した訓練を受けた評価者によって臨床評価および神経心理検査スコアを得た。表 15 A に、治療の 6 週間後および 6 か月後におけるクロザピンの平均 1 日用量、ならびにクロザピンおよび N D M C の血清中濃度、および N D M C / クロザピン比を報告する。

30

## 【表15】

表15:統合失調症における血清N-デスマチルクロザピン濃度および臨床反応

92のクロザピンで治療された統合失調症のコホートに対する臨床転帰とクロザピンおよびN-デスマチルクロザピン(NDMC)の血清中濃度の間の相関に関する統計分析が報告される。表15Aは、6週間および6か月での全治療耐性(TR)被験者、応答者、非応答者、および全被験者におけるクロザピン用量、クロザピン濃度、NDMC濃度、およびNDMC/クロザピン比を報告する。P\*は応答者と非応答者の間の統計的有意差を示す。表15Bは、複数の直線回帰によって解析されるクオリティ・オブ・ライフ(Quality of Life)、陰性症状、および認知を含む、NDMCのクロザピン治療に対する応答への寄与を予測するための目的とした主要な関係を示す。R<sup>2\*\*</sup>は分析モデルを示す。用いられる略語には、NS-有意でない、BPRS-簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale)、SANS-陰性症状評価尺度(Scale for the Assessment of Negative Symptoms)、SAPS-陽性症状評価尺度(Scale for the Assessment of Positive Symptoms)、WISC-ウイスコンシンカードソーティングテスト(Wisconsin Card Sorting Test)が含まれる

10

20

表15A

薬剤測定	全TR被験者 (59)	応答者 (26)	非応答者 (25)	P*
用量(mg/日)	468+/-190	485+/-205	433+/-178	NS
NDMC濃度(ng/ml)	260+/-203	308+/-243	171+/-123	0.01
クロザピン濃度(ng/ml)	393+/-301	453+/-328	268+/-207	0.02
NDMC/クロザピン	0.75+/-0.36	0.70+/-0.22	0.81+/-0.48	NS
薬剤測定	6週間経過時の 全被験者(86)	6か月経過時の 全被験者(92)		
容量 (mg/日)	369+/-169	417+/-197		
NDMC濃度 (ng/ml)	194+/-136	235+/-190		
クロザピン 濃度 (ng/ml)	287+/-190	365+/-285		
NDMC/クロザピン	0.83+/-1.08	0.71+/-0.30		

20

## 【表16】

表15B

臨床測定	$\beta$	F	P	$r^2**$	df
従属変数:6週間					
BPRS-使用中止/遅延	-0.52	3.73	0.06	0.32	3.73
SANS 注意欠陥	-0.28	5.65	0.02	0.26	3.65
SAPS グローバル妄想	-1.00	3.87	0.05	0.60	3.55
クオリティ・オブ・ライフ尺度:全体	17.50	5.20	0.03	0.50	2.40
クオリティ・オブ・ライフ尺度:対象および活性	2.91	7.10	0.01	0.43	2.40
クオリティ・オブ・ライフ尺度:道具的役割	13.80	14.84	0.01	0.54	2.39
WISC-R メイズ	2.27	4.10	0.05	0.75	4.33
従属変数:6か月					
ピーターソン・コンソナント・トリグラム・テスト (Petersen's Consonant Trigram Test)	7.45	6.75	0.01	0.47	4.47
WISCで形成されたカテゴリ	1.35	3.67	0.06	0.47	3.48

30

40

## 【0124】

クロザピンによって精神病理および認知が改善するのに6か月以上かかる可能性があることから両方の時点を分析した(ハガー(Hagger)ら、1993年)。患者92名のうちの13名(14.1%)が有するNDMC/クロザピン比は1以上であった。これら13名の患者における最高比率は1.77であり中央値は1.05であった。クロザピン濃度とNDMC濃度の間のスピアマンの順位相関は、6週間および6か月でそれぞれ0.82および0.89であった(P=0.0001)。6週間および6か月でのNDMC/クロザピン比の間の相関は0.92(P=0.0001)であり、これは被験者内部におけるNDMC/クロザピン比がかなり安定化していることを示した。重要なことに、神

50

経遮断抵抗性でも神経遮断応答性でもない患者において、用量と N D M C / クロザピン比にはいすれの時点 ( $r h o < 0 . 1 0$ ) でも有意な相関がなかった。

#### 【 0 1 2 5 】

段階的な重回帰を利用し、従属尺度、用量、年齢、および性別のベースラインレベルを含むこれらの尺度すべてがクロザピンに対する応答性を有意に予測することが示されていることから、同尺度の各々から転帰の最良の予測因子を決定した（表 15 B）。

#### 【 0 1 2 6 】

すべての試験モデルにおいて、従属尺度のベースラインレベルにより、モデル中の分散量の最大占有率が予測された。N D M C / クロザピン比は、応答において 2 番目に頻出する予測因子であり、すべてが望ましい方向にあるモデルの 8 / 2 4 ( 3 3 . 3 % ) で有意に予測される応答の比でかつ高くなれば転帰が良くなる比であった。この結果は、クロザピン濃度単独、N D M C 濃度単独、またはそれらの総計に関する予測力の欠如とは対照的である。例外は、N D M C 濃度のみの上昇により、クオリティ・オブ・ライフ尺度のうちの 2 つの下位尺度においてより顕著な改善が予測される点であった（ハインリッヒ（ H e i n r i c h s ）ら、1984 年）（データは示さず）。表 15 B に示すように、N D M C / クロザピン比の上昇により、認知に関する複数の尺度、ならびに陰性症状と比べて認知への関連性が大きいことが示唆されている、陰性症状 - 注意の評価（ A s s e s s m e n t o f N e g a t i v e S y m p t o m s - A t t e n t i o n ）の下位尺度についての尺度における改善が予測された。同比では、認知状態に依存することが示されているインストゥルメンタル・ロール・ファンクション（ I n s t r u m e n t a l R o l e F u n c t i o n ）因子、および認知と関連することが見出されている陰性症状を含むクオリティ・オブ・ライフ - 全体尺度における改善も予測された（グリーン（ G r e e n ）、1996 年）。該比では、クロザピン治療による妄想における改善も予測されたが幻覚の場合には予測されなかった。表 15 B 中のどのモデルの予測にも用量が寄与することはなかった。用量はクロザピンおよび N D M C の血漿濃度（ P = 0 . 0 1 ~ 0 . 0 0 1 ）と有意に相關するが、上記の如く N D M C / クロザピン比とは相關しない。これは、クロザピンおよび N D M C の絶対濃度が応答者および非応答者の同定において重要である一方（ファブラツツオ（ F a b r a z z o ）ら、2002 年）、従属尺度のベースラインレベルがモデルに含められる場合にはそれらの比ほど重要ではない点についてさらなる証拠をもたらす。大規模コホートにおいてさらなる分析が必要であるが、この分析ならびに最近の報告（フレイジャー（ F r a z i e r ）ら、2003 年およびマウリ（ M a u r i ）ら、2003 年）のすべてにおいて、N D M C / クロザピン比が、クロザピン濃度単独よりも優れた、クロザピンに対する臨床応答における予測因子であることが示唆され、かつ N D M C がクロザピン作用の重大なメディエーターであるという仮説が支持されている。

#### 【 0 1 2 7 】

N D M C のムスカリ受容体作動薬特性は、陽性症状に対するクロザピン治療の有効性にも寄与する。高い N D M C / クロザピン比では、上記の如く妄想への応答が予測されるだけでなく、ムスカリ受容体作動薬およびドーパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の中樞作用の間にいくつかの類似点があるという観察からさらなる支持が得られる（ファイファー（ P f e i f f e r ）およびジェニー（ J e n n e y ）、1957 年ならびにミルツア（ M i r z a ）ら、2003 年）。例えば、5 種類のムスカリ受容体サブタイプの各々の標的の欠失を有するマウスを用いた行動の薬理学的実験によると、M 1 受容体が D A によって媒介される行動における中心的役割を担うことが示されている（ガーバー（ G e r b e r ）ら、2001 年）。さらに、キサノメリン（ M 1 および M 4 受容体に対する一部の選択性を示す）はアンフェタミンによって誘発される運動を阻害する（シャノン（ S h a n n o n ）ら、2000 年）。キサノメリンは、アルツハイマー病患者における幻覚症および攻撃性を軽減することが臨床的に見出され（ボディック（ B o d i c k ）ら、1997 年）、最近行われた統合失調症に対する小規模第 2 相試験において陽性と陰性の両症状に対して活性を示すことが示されている（シェハル（ S c h e k h a r ）ら、未公表データ）。

10

20

30

40

50

## 【0128】

中枢性のドーパミン性およびムスカリン性コリン作動系が機能的に相関することは周知である(ミラー(Miller)およびハイリー(Hiley)、1974年)。クロザピンのムスカリンアンタゴニスト特性はそのEPSを生じる傾向の低さに寄与すると考えられるが、クロザピンの抗-EPS作用は、トリヘキシフェニジルのように抗コリン作動薬の補助的使用によって得られるものよりも強力であり、抗精神病薬、例えばチオリダジンをもたらす一部のEPSは、強力なムスカリン受容体のアンタゴニスト特性も有する。これらの観察結果は、中枢性ムスカリン受容体のアンタゴニズムが抗-EPS作用を生じる可能性があるが、D<sub>2</sub>受容体を遮断する運動作用におけるコリン作動性修飾がこれまでの理解よりも複雑であることを示唆する。現行のデータは、重要な基底核構造内部に発現した、特定のムスカリン受容体サブタイプのアンタゴニズムではないアゴニズムが、これらの有害な運動作用を低減するのにより有効な機序であることを示す(ワイナー(Weiner)ら、1990年)。さらに、NDMCの中枢性のムスカリン受容体作動薬特性によってもたらされる認知促進的な利益に関する現行のデータを考慮に入れて補助的な抗コリン作動薬の広範な使用を再評価する必要がある。

10

## 【0129】

要約すれば、治療上有用な神経精神薬の機能的特徴づけにより、NDMCの強力かつ有効なムスカリン受容体アゴニスト活性が示されている。この活性が1つのクラスとして神経精神薬の中で固有であることが見出された。NDMCが血液脳関門を越え、かつインビボでM1受容体作動薬として機能しうることが示される。NDMCがクロザピンで治療される患者での認知およびクオリティ・オブ・ライフにおける改善に寄与することを考慮すると、NDMCが、クロザピンを統合失調症の治療に使用される他の薬剤と区別する、治療応答上の臨床的に関連した態様を媒介することが示される。これらの成果は、ムスカリン受容体アゴニズムがクロザピンの固有の臨床特性を媒介し、NDMC自体を含むM1ムスカリン受容体作動薬(Spalding)ら、2002年)が有効な非定型抗精神病薬でありうることを示す。

20

## 【0130】

実施例14：N-デスマチルクロザピン/クロザピン混合物における正味のアゴニズム

上記の如くR-SATアッセイを用いてクロザピンとN-デスマチルクロザピンの混合物の作用を評価した。150nMのN-デスマチルクロザピンに様々な濃度のクロザピンを加えた。図7は、クロザピン濃度の関数としてのR-SATアッセイの結果を示す。図7中の点線で示すように、約100nMおよびそれ未満のクロザピン濃度に対する正味のアゴニスト活性を観察した。したがって、約1.5以上のNDMC対クロザピン比は、正味のアゴニスト作用をもたらす。

30

## 【0131】

上記の如く、PI加水分解アッセイを用い、R-SATアッセイの結果を確認した。150nMのN-デスマチルクロザピンに再び様々な濃度のクロザピンを加えた。図8は、クロザピン濃度の関数としてのアッセイの結果を示す。図8中の点線は、正味のアゴニスト作用が観察される場合のクロザピンの最大濃度を示す。R-SATアッセイの結果と同様に、約100nMおよびそれ未満のクロザピン濃度において正味のアゴニスト活性が観察されたことから、約1.5以上のNDMC対クロザピン比が正味のアゴニスト作用をもたらすことが確認される。

40

## 【0132】

実施例15：統合失調症患者へのNDMCの単回用量の投与

单一施設での入院患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照の単回用量試験を2つの一連の患者群に対して実施する。患者6名ずつの2つの異なる群を登録する。第1の患者群の中の各患者は、無作為な順序で連続的にプラセボ、NDMC 25mg、NDMC 50mgの単回用量投与を受ける。第2の患者群の中の各患者は、無作為な順序で連続的にプラセボ、NDMC 75mg、およびNDMC 100mgの単回用量投与を受ける。粉剤のNDMCおよびプラセボをゼラチンカプセルで経口投与する。試験には20~50歳

50

の統合失調症または統合失調性感情障害の病歴があるがそれ以外では健康な男性または女性患者を選択する。患者は、75を超える陽性および陰性症候群尺度（PANSS）スコアとして定義される重度の精神病の急性増悪期を経ていない。

#### 【0133】

試験1日前には、試験開始に先立つ4～7日間の導入期間中、患者におけるすべての中枢作用薬の使用を中止する。試験1日前に、計画としてNDMC：プラセボが2：1になるように患者を無作為化する。試験1日目に、患者は午前中に試験薬またはプラセボの経口投与を受け、用量投与から24時間以内に血液試料を連続的に採取する。投与の8時間後に、連続的なリード2本のECG監視によって患者を監視する。試験日を通して、バイタルサイン、ECG、臨床検査、および有害事象記録を含む、臨床評価、臨床評価尺度、および安全性の頻回評価を定期的に行う。試験2日目および3日目には試験薬を投与しない。試験4日目には、被験者は午前中に再び試験薬またはプラセボの経口投与を受け、用量投与から24時間以内に血液試料を連続的に採取する。投与の8時間後に、連続的なリード2本のECG監視によって患者を監視する。試験4日目を通して、バイタルサイン、ECG、臨床検査、および有害事象記録を含む、臨床評価、臨床評価尺度、および安全性の頻回評価を定期的に行う。試験5日目および6日目には試験薬またはプラセボを投与しない。試験8日目には、被験者は午前中に再び試験薬またはプラセボの経口投与を受け、用量投与から24時間以内に血液試料を連続的に採取する。投与の8時間後に、連続的なリード2本のECG監視によって患者を監視する。試験8日目を通して、バイタルサイン、ECG、臨床検査、および有害事象記録を含む、臨床評価、臨床評価尺度、および安全性の頻回評価を定期的に行う。試験8日目の後3～5日かけて試験終了時の評価を行い、臨床評価、臨床評価尺度の管理、および安全性評価を行う。

10

20

30

40

#### 【0134】

試験終了時の評価後および群2の無作為化前に、群1から得た安全性変数および薬物動態学的データの中間分析を行う。群2で投与されるべき用量を決定するのに、PIにより安全性変数を再検討する。もし群1の間でNDMCの投与が安全と見なされる場合、第2の患者のコホートをスクリーニングし、無作為化し、登録する。もし群2におけるNDMCの用量が群1で投与された用量よりも大きい場合、導入期間の間、NDMCのプレコンディショニング（pre-conditioning）用量25mgを各被験者に投与する。この試験用量を使用し、NDMCの用量を高くすると特に高い感受性を示しうる任意の患者を同定し、同用量を試験1日前に先立つ少なくとも3日間において投与する。群2における試験に関連する手続きは、NDMCの用量は別として、群1における手続きと一致する。

#### 【0135】

##### 薬物動態分析

NDMCの濃度について血漿試料を分析する。 $C_{max}$ （最大血漿濃度）、 $t_{max}$ （最大血漿濃度に至るまでの時間）、 $AUC_{0-\infty}$ （線形の対数台形の合計によって算出される、ゼロ時間から定量可能な最終時点にかけての血漿濃度時間曲線下面積）、 $AUC_0-\infty$ （線形の対数台形の合計によって算出されかつ消失速度定数 $\alpha_z$ で除される定量可能な最終血漿濃度の和によって無限に至るまで外挿される、ゼロ時間から無限にかけての血漿濃度時間曲線下面積）、 $\alpha_z$ （対数線形の血漿濃度-時間曲線の終点の直線回帰によって決定される消失速度定数）、 $t_{1/2}$ （ $\ln(2)/\alpha_z$ として決定される最終半減期）、および $CL_{p,0}$ （用量/AUC $(0-\infty)$ ）によって算出される見かけの経口クリアランス）を含む薬物動態学的パラメータを算出する。

#### 【0136】

##### 耐容性

シンプソン・アンド・アングス・スケール（Simpson and Angus Scale）（SAS）およびバーンズ・アカシジア・スケール（Barnes Akathisia Scale）（BAS）を用いて錐体外路（EPS）運動作用を測定することにより、NDMSの耐容性を測定する。これらの尺度を、ベースライン時（試験1日前

50

)、試験 1 日目、4 日目、および 8 日目での薬剤投与の 3 ~ 5 時間後、ならびに試験終了時における評価に適用する。

#### 【 0 1 3 7 】

##### 抗精神病薬の有効性

P A N S S およびクリニカル・グローバル・インプレッション・スケール・スキゾフレニア ( C l i n i c a l G l o b a l I m p r e s s i o n S c a l e - S c h i s o p h r e n i a ) ( C G I - S ) 尺度を用いて抗精神病薬の有効性を測定する。これらの尺度を、ベースライン時(試験 1 日目)、試験 1 日目、4 日目、および 8 日目、ならびに試験最終日における評価に適用する。

#### 【 0 1 3 8 】

##### 安全性

スクリーニングの間および試験手続き終了後を除き、3 つの位置での血圧および脈拍数(仰臥位 5 分、座位 1 分、立位 3 分)、呼吸数、ならびに口腔体温を含むバイタルサインを測定することにより、安全性を評価する。

#### 【 0 1 3 9 】

リード 1 2 本の E C G を記録し、Q R S 、 P R 、 Q T 、および Q T c 間隔を含む標準的な心電図パラメータを測定する。さらに、N D M C またはプラセボの各々を用量投与してから 1 日目、4 日目、および 8 日目における最初の 8 時間に連続的なリード 2 本の E C G 監視を行う。

#### 【 0 1 4 0 】

診療所で臨床に携わる医師が神経学的スクリーニングを行う。神経学的スクリーニングは、筋肉末端における緊張の定性評価、振戦、線維束収縮 ( f a s i c u l a t i o n s ) 、および眼振の存在、ならびに小脳の協調に関する様々な試験(指鼻試験、拮抗運動反復不全、ヒール・シン試験 ( h e e l - s h i n t e s t ) 、および歩行)からなる。

#### 【 0 1 4 1 】

試験 1 日目、4 日目、8 日目に少なくとも 8 時間の絶食後に臨床検査値を測定し、試験終了時に評価を行う。それは以下のものを含む。

赤血球：赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン ( M C H ) 、平均赤血球ヘモグロビン濃度 ( M C H C ) 、平均赤血球容量 ( M C V ) 、 R D W 、および網状赤血球数

白血球：絶対値として報告される白血球の数および区別(好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、および好中球)

凝固物：血小板数、I N R としての P T 、および a P T T

肝臓：アルカリホスファターゼ、A L T ( 血清グルタミン酸 - ピルビン酸トランスアミナーゼ [ S G P T ] ) 、A S T ( 血清グルタミン酸 - オキサロ酢酸トランスアミナーゼ [ S G O T ] ) 、ビリルビン(総、直接、間接)、 - グルタミルトランスフェラーゼ ( G G T P ) 、クレアチニンホスホキナーゼ ( C P K ) および L D H

腎臓：血中尿素窒素 ( B U N ) 、クレアチニン、および尿酸

電解質：二酸化炭素、塩化物、マグネシウム、カリウム、およびナトリウム

一般：アルブミン、カルシウム、グルコース(絶食)リン酸塩、およびタンパク質(総)

エンドクリン：プロラクチン

脂質：コレステロール(総)、H D L コレステロール、L D L コレステロール、およびトリグリセリド

肉眼による尿分析：p H 、特定の比重、グルコース、ケトン、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、潜血、およびタンパク質

顕微鏡による尿分析：赤血球 / 高電場、白血球 / 高電場、細菌、円柱、上皮細胞、粘膜刺および結晶

#### 【 0 1 4 2 】

実施例 1 6 : 統合失調症患者に対する N D M C の複数回用量での投与

10

20

30

40

50

単一施設での入院患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照の複数回用量試験を2つの一連の群に対して実施する。患者6名ずつの2つの異なる群内において患者12名を登録する。各患者は5日間にわたり毎日プラセボまたはNDMCの投与を受ける。粉剤のNDMCおよびプラセボをゼラチンカプセルで経口投与する。試験には20~50歳の統合失調症または統合失調性感情障害の病歴があるがそれ以外では健康な男性または女性患者を選択する。患者は75を超える陽性および陰性症候群尺度(PANSS)スコアとして定義される重度の精神病の急性増悪期を経ていない。

#### 【0143】

試験1日前には、試験開始に先立つ4~7日間の導入期間中、患者におけるすべての中権作用薬の使用を中止する。もし実施例14の単回用量試験によって測定されたNDMCの安全性プロフィールが漸増投与が保証されることを示唆する場合、かつもしNDMCの薬物動態特性が $t_{1/2}$ が8時間未満であることを示す場合、試験に登録された患者は試験1日前に先立ちNDMCのプレコンディショニング用量の投与を受ける。必要であれば、被験者は、試験の導入部の間に、計画された用量の25%に相当するNDMCの単回用量、引き続きその翌日に計画された用量の50%に相当する第2の用量の投与を受ける。もしこれらの用量が安全と見なされる場合、試験1日前に被験者をNDMCまたはプラセボのいずれかに無作為化する。実施例14の単回用量安全性試験の間に観察される安全性および薬物動態に基づき、NDMCの投与(QDまたはBID)の用量および頻度を決定する。

10

#### 【0144】

試験1日目に、患者は試験薬またはプラセボの経口投与を受け、用量投与から24時間以内に血液試料を連続的に採取する。投与の8時間後に、連続的なリード2本のECG監視によって患者を監視する。試験1日目を通して、バイタルサイン、ECG、臨床検査、および有害事象記録を含む、臨床評価、臨床評価尺度、および安全性の頻回評価を定期的に行う。

20

#### 【0145】

患者は次の4日間にわたって毎日、試験薬またはプラセボの投与を受ける。試験の2日目、3日目、および4日目に、薬物動態学的分析用の前用量の血清試料を得、投与の8時間後に、連続的なリード2本のECG監視によって患者を監視する。試験2~4日目を通して、バイタルサイン、ECG、臨床検査、および有害事象記録を含む、臨床評価、臨床評価尺度、および安全性の頻回評価を定期的に行う。

30

#### 【0146】

試験5日目に、薬物動態学的分析用に前用量の血清試料ならびに試験薬またはプラセボの投与から24時間以内に連続的に採取された血液試料を得、投与の8時間後に、連続的なリード2本のECG監視によって患者を監視する。試験5日目を通して、バイタルサイン、ECG、臨床検査、および有害事象記録を含む、臨床評価、臨床評価尺度、および安全性の頻回評価を定期的に行う。

40

#### 【0147】

試験5日日の能動的投与の中止から5~7日後に、試験終了時の最後の評価を行う。バイタルサイン、ECG、臨床検査、NDMC血清測定、および有害事象記録を含むこの臨床評価の間に安全性評価を行う。すべての患者を、NDMCの能動的投与の中止後に適応があれば、入院患者として臨床的に追跡される。

#### 【0148】

試験終了時の評価後および群2の無作為化前に、群1から得た安全性変数および薬物動態学的データの中間分析を行う。群2で投与されるべき用量を決定するのに、PIにより安全性変数を再検討する。もし群1の間でNDMCの投与が安全と見なされる場合、第2の患者のコホートをスクリーニングし、無作為化し、登録する。群2における試験に関連する手続きは、NDMCの用量および/または投与頻度は別として、群1における手続きと一致する。

#### 【0149】

50

## 薬物動態分析

N D M C の濃度について血漿試料を分析する。試験 1 日目の単回用量投与後に、 $C_{\max}$ （最大血漿濃度）、 $t_{\max}$ （最大血漿濃度に至るまでの時間）、 $AUC_{0-\infty}$ （線形の対数台形の合計によって算出される、ゼロ時間から定量可能な最終時点にかけての血漿濃度時間曲線下面積）、 $AUC_{0-\infty}$ （線形の対数台形の合計によって算出され、かつ消失速度定数  $\frac{1}{z}$  で除される定量可能な最終血漿濃度の和によって無限に至るまで外挿される、ゼロ時間から無限にかけての血漿濃度時間曲線下面積）、 $\frac{1}{z}$ （対数線形の血漿濃度 - 時間曲線の終点の直線回帰によって決定される消失速度定数）、 $t_{1/2}$ （ $\ln(2)/z$  として決定される最終半減期）、および $CL_{po}$ （用量 /  $AUC(0-\infty)$ ）によって算出される見かけの経口クリアランス）を含む薬物動態学的パラメータを算出する。

10

### 【0150】

試験 5 日目の最終投与後に、 $C_{\max,ss}$ （最大安定状態血漿濃度）、 $C_{min,ss}$ （最小安定状態血漿濃度）、 $C_{avg,ss}$ （投与間隔  $\tau$  で除される  $AUC(0-\infty)_{ss}$  として算出される平均安定状態血漿濃度）、 $t_{\max,ss}$ （最大安定状態血漿濃度に至るまでの時間）、 $t_{min,ss}$ （最小安定状態血漿濃度に至るまでの時間）、 $AUC_{0-\infty,ss}$ （線形の対数台形の合計によって算出される、ゼロ時間から定量可能な最終時点にかけての血漿濃度時間曲線下面積）、 $AUC_{0-\infty,ss}$ （線形の対数台形の合計によって算出される、ゼロ時間から安定状態投与間隔の終点にかけての血漿濃度時間曲線下面積）、 $\frac{1}{z,ss}$ （対数線形の血漿濃度 - 時間曲線の終点の直線回帰によって決定される安定状態消失速度定数）、 $t_{1/2,ss}$ （ $\ln(2)/z,ss$  として決定される安定状態最終半減期）、および $CL_{po,ss}$ （用量 /  $AUC(0-\infty)_{ss}$ ）によって算出される見かけの経口クリアランス）を含む薬物動態学的パラメータも算出する。

20

### 【0151】

#### 耐容性

シンプソン・アンド・アングス・スケール (Simpson and Angus Scale) (SAS) およびバーンズ・アカシジア・スケール (Barnes Akathisia Scale) (BAS) を用いて錐体外路 (EPS) 運動作用を測定することにより、N D M S の耐容性を測定する。これらの尺度を、ベースライン時（試験 1 日前）、試験 1 ~ 5 日目での薬剤投与の 6 時間後、ならびに試験終了時における評価に適用する。

30

### 【0152】

#### 抗精神病薬の有効性

P A N S S およびクリニカル・グローバル・インプレッション・スケール・スキゾフレニア (Clinical Global Impression Scale - Schizophrenia) (CGI-S) 尺度を用いて抗精神病薬の有効性を測定する。これらの尺度を、ベースライン時（試験 1 日前）、試験 1 日目、5 日目、および試験最終日ににおける評価に適用する。

30

### 【0153】

#### 安全性

スクリーニングの間および試験手続き終了後を除き、3 つの位置での血圧および脈拍数（仰臥位 5 分、座位 1 分、立位 3 分）、呼吸数、ならびに口腔体温を含むバイタルサインを測定することにより、安全性を評価する。

40

### 【0154】

リード 1 2 本の E C G を記録し、Q R S、P R、Q T、および Q T c 間隔を含む標準的な心電図パラメータを測定する。さらに、N D M C またはプラセボの各々を用量投与してから 1 ~ 5 日目における最初の 8 時間に連続的なリード 2 本の E C G 監視を行う。

### 【0155】

診療所で臨床に携わる医師が神経学的スクリーニングを行う。神経学的スクリーニングは、筋肉末端における緊張の定性評価、振戦、線維束収縮、および眼振の存在、ならびに小脳の協調に関する様々な試験（指鼻試験、拮抗運動反復不全、ヒール・シン試験（heel

50

e l - s h i n t e s t ) 、 お よ び 歩 行 ) から な る。

【 0 1 5 6 】

少 な く と も 8 時 間 の 絶 食 後 に 臨 床 検 査 値 を 測 定 す る。 そ れ は 以 下 の も の を 含 む。

赤 血 球 : 赤 血 球 数 、 ヘ マ ト ク リ ッ ト 、 ヘ モ グ ロ ピ ノ 、 平 均 赤 血 球 ヘ モ グ ロ ピ ノ ( M C H ) 、 平 均 赤 血 球 ヘ モ グ ロ ピ ノ 濃 度 ( M C H C ) 、 平 均 赤 血 球 容 量 ( M C V ) 、 R D W 、 お よ び 網 状 赤 血 球 数

白 血 球 : 絶 対 値 と し て 報 告 さ れ る 白 血 球 の 数 お よ び 区 別 ( 好 塩 基 球 、 好 酸 球 、 リ ン パ 球 、 单 球 、 お よ び 好 中 球 )

凝 固 物 : 血 小 板 数 、 I N R と し て の P T 、 お よ び a P T T

肝 臓 : ア ル カ リ ホ ス フ ア タ レ ゼ 、 A L T ( 血 清 グ ル タ ミ ネ 酸 - ピ ル ビ ノ 酸 ト ラ ナ ス ア ミ ナ レ ゼ [ S G P T ] ) 、 A S T ( 血 清 グ ル タ ミ ネ 酸 - オ キ サ ロ 酢 酸 ト ラ ナ ス ア ミ ナ レ ゼ [ S G O T ] ) 、 ビ リ ル ビ ノ ( 総 、 直 接 、 間 接 ) 、 - グ ル タ ミ ル ト ラ ナ ス フ ェ ラ レ ゼ ( G G T P ) 、 ク レ ア チ ニ ノ ホ ス ホ キ ナ レ ゼ ( C P K ) お よ び L D H

腎 臓 : 血 中 尿 素 窒 素 ( B U N ) 、 ク レ ア チ ニ ノ 、 お よ び 尿 酸

電 解 質 : 二 酸 化 炭 素 、 塩 化 物 、 マ グ ネ シ ウ ム 、 カ リ ウ ム 、 お よ び ナ ト リ ウ ム

一 般 : ア ル ブ ミ ノ 、 カ ル シ ウ ム 、 グ ル コ ネ ス ( 絶 食 ) リ ン 酸 塩 、 お よ び タ ナ パ ク 質 ( 総 )

エ ン ド ク リ ク ノ : プ ロ ラ ク チ ノ

脂 質 : コ レ 斯 テ ロ ロ ル ( 総 ) 、 H D L コ レ 斯 テ ロ ロ ル 、 L D L コ レ 斯 テ ロ ロ ル 、 お よ び ト リ グ リ セ リ ド

肉 眼 に よ る 尿 分 析 : p H 、 特 定 の 比 重 、 グ ル コ ネ ス 、 ケ ト ン 、 白 血 球 エ ス テ ラ レ ゼ 、 亜 硝 酸 塩 、 潜 血 、 お よ び タ ナ パ ク 質

顯 微 鏡 に よ る 尿 分 析 : 赤 血 球 / 高 電 場 、 白 血 球 / 高 電 場 、 細 菌 、 円 柱 、 上 皮 細 胞 、 粘 膜 刺 お よ び 結 晶

【 0 1 5 7 】

参 考 文 献

本 明 細 書 で は 、 以 下 の 各 参 考 文 献 が 、 任 意 の 図 面 を 含 む 全 体 と し て 参 照 に よ り 援 用 さ れ る。

【 0 1 5 8 】

本 明 細 書 で は 、 以 下 の 参 考 文 献 が 、 任 意 の 図 面 を 含 む 全 体 と し て 参 照 に よ り 援 用 さ れ る。

エ グ レ ン R . M . ( E g l e n R . M . ) 、 シ ョ パ ン A . ( Choppin A . ) お よ び ウ ト ソ ン N . ( Watson N . ) ( 2 0 0 1 年 ) 「 T h e r a p e u t i c o p p o r t u n i t i e s f r o m m u s c a r i n i c r e c e p t o r r e s e a r c h . 」 T r e n d s P h a r m a c o l . S c i . 2 2 ( 8 ) : 4 0 9 - 4 1 4 頁

ブ ラ ウ ノ J . H . ( Brown J . H . ) お よ び テ イ ラ ー P . ( Taylor P . ) ( 1 9 9 6 年 ) 「 M u s c a r i n i c r e c e p t o r a g o n i s t s a n d a n t a g o n i s t s 」 T h e p h a r m a c o l o g i c a l b a s i s o f t h e r a p e u t i c s . ハ デ イ マ ノ J . G . ( Hardiman J . G . ) 、 お よ び リ ン バ ノ ド L . E . ( Limbird L . E . ) 編 、 M c g r a w - H i l l , N e w Y o r k , 1 4 1 - 1 6 1 頁

モ ロ イ S . E . ( Moroi S . E . ) 、 お よ び リ ヒ タ ー P . R . ( L i c h t e r P . R . ) ( 1 9 9 6 年 ) 「 O c u l a r p h a r m a c o l o g y 」 T h e p h a r m a c o l o g i c a l b a s i s o f t h e r a p e u t i c s . ハ デ イ マ ノ J . G . ( Hardiman J . G . ) 、 お よ び リ ン バ ノ ド L . E . ( Limbird L . E . ) 編 、 M c g r a w - H i l l , N e w Y o r k , 1 6 1 9 - 1 6 4 7 頁

デ イ ビ ス R . E . ( Davis R . E . ) ; ド イ ル P . D . ( Doyle P . D . ) ; キ ャ ロ ル R . T . ( Carroll R . T . ) ; エ マ リ ン グ M . R . ( E

10

20

30

40

50

mmerling M. R.) ; ジャン J. (Jaen J.) 「Cholinergic therapies for Alzheimer's disease: Palliative or disease altering?」Arzneimittel-Forschung、45、425-431頁、1995年

シェカー A. (Shekhar A.)、ポッター W. Z. (Potter W. Z.)、リーネマン J. (Lienemann J.) ら(2001年)「Efficacy of xanomeline, a selective muscarinic agonist, in treating schizophrenia: a double blind placebo controlled study.」ACNP abstracts 135:173頁

ロドリゲス M. A. (Rodriguez M. A.)、ホイップル B. (Whipple B.)、オカンポ G. (Ocampo G.) ら(2002年)「Muscarinic agonists in neuropathic and nociceptive pain assays in rats.」International Association for the Study of Pain's 10th World Congress、1160-P76:388頁

バルデッサリーニ R. J. (Baldessarini R. J.) およびフランケンブルグ F. R. (Frankenburg F. R.) (1991年)「Clozapine. A novel antipsychotic agent.」New. Engl. J. Med.、324(11):746-754頁

ジャン M. W. (Jann M. W.)、グリムスレイ S. R. (Grimsley S. R.)、グレイ E. C. (Gray E. C.)、およびチャン W. (Chang W.) (1993年)「Pharmacokinetic and pharmacodynamics of clozapine.」Clin. Pharmacokinet. 24(2):161-176頁

チェントルリーノ F. (Centorrino F.)、バルデッサリーニ R. J. (Baldessarini R. J.)、カンド J. C. (Kando J. C.) ら(1994年)「Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients.」J. Clin. Psychopharmacol. 14:119-125頁

ハンジカー F. (Hunziker F.)、フィッシャー E. (Fisher E.)、およびスクムツ J. (Scmutz J.) (1967年)「11-amin o-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepine.」Mitteilung über siebenlieniige Heterocyclen.」Helv. Chim. Acta 50:1588-1599頁

ジャンセン A. A. (Jensen A. A.)、スパルディング T. A. (Spalding T. A.)、バースタイン E. S. (Burstein E. S.) ら(2000年)「Functional importance of the Ala(116)-Pro(136) region in the calcium-sensing receptor. Constitutive activity and inverse agonism in a family C G-protein-coupled receptor.」J. Biol. Chem. 275(38):29547-55頁

バルデッサリーニ R. J. (Baldessarini R. J.)、フランケンブルグ F. R. (Frankenburg F. R.) (1991年)「Clozapine: a novel antipsychotic agent.」New Engl. J. Med. 324:746-754頁

バルデッサリーニ R. J. (Baldessarini R. J.)、チェントルリーノ F. (Centorrino F.) (1994年)「Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients.」J. Clin. Psychopharmacol. 14:119-125頁

10

20

30

40

50

ーノ F. (Centorrino F.)、フルード J. G. (Flood J. G.)、ボルピチェッリ S. A. (Volpicelli S. A.)、ハストン・リオンズ D (Huston-Lyons D)、コーヘン B. M. (Cohen B. M.) (1993年) 「Tissue concentrations of clozapine and its metabolites in the rat.」 *Neuropsychopharmacology* 9: 117-124 頁

バークレー J. L. (Berkeley J. L.)、ゴメザ J. (Gomez J.)、ウェス J. (Wess J.)、ハミルトン S. E. (Hamilton S. E.)、ナサンソン N. M. (Nathanson N. M.)、レビー A. I. (Levey A. I.) (2001年) 「M1 muscarinic acetylcholine receptors activate extracellular signal-regulated kinase in CA1 pyramidal neurons in mouse hippocampal slices.」 *Mol Cell Neurosci* 18: 512-524 頁

ボディック N. C. (Bodick N. C.)、オッフェン W. W. (Offen W. W.)、レビー A. I. (Levey A. I.)、カトラー N. R. (Cutler N. R.)、ゴーティエ S. G. (Gauthier S. G.)、サトリーン A. (Satlin A.)、シャノン H. E. (Shannon H. E.)、トレフソン G. D. (Tollefson G. D.)、ラスムッセン K. (Rasmussen K.)、バイマスター F. P. (Bymaster F. P.)、ハーレイ D. J. (Hurley D. J.)、ポッター W. Z. (Potter W. Z.)、ポール S. M. (Paul S. M.) (1997年) 「Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease.」 *Arch Neurol* 54: 465-473 頁

ボルデン C. (Bolden C.)、クサック B. (Cusack B.)、リケルソン E. (Richelson E.) (1991年) 「Clozapine is a potent and selective muscarinic antagonist at the five cloned human muscarinic acetylcholine receptors expressed in CHO-K1 cells.」 *Eur J Pharmacol* 192: 205-206 頁

ボンデッソン U. (Bondesson U.)、リンドストーム L. H. (Lindstrom L. H.) (1988年) 「Determination of clozapine and its N-demethylated metabolite in plasma by use of gas chromatography-mass spectrometry with single ion detection.」 *Psychopharmacology* 95: 472-475 頁

ボナー T. I. (Bonner T. I.)、バックレイ N. J. (Buckley N. J.)、ヤング A. C. (Young A. C.)、ブラン M. R. (Brann M. R.) (1987年) 「Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes.」 *Science* 237: 527-532 頁

ブライナー・オズボーン H. (Brauner-Osborne H.)、エバート B. (Ebert B.)、ブラン M. R. (Brann M. R.)、ファルチ E. (Falch E.)、クロスゴー・ラーセン P. (Krogsbaard-Larsen P.) (1996年) 「Functional partial agonism at cloned human muscarinic acetylcholine receptors.」 *Eur J Pharmacol* 313: 145-

10

20

30

40

50

150 頁

バイマスター F. B. (Bymaster F. B.)、カーター P. A. (Carter P. A.)、ヤマダ M. (Yamada M.)、ゴメザ J. (Gomeza J.)、ウェス J. (Wess J.)、ハミルトン S. (Hamilton S.)、ナサンソン N. M. (Nathanson N. M.)、マッキンジー D. L. (McKinzie D. L.)、フェルダー C. C. (Felder C. C.) (2003年) 「Role of specific muscarinic receptor subtypes in cholinergic parasympathomimetic responses, in vivo phosphoinositide hydrolysis, and pilocarpine-induced seizure activity.」 Eur J Neurosci 17: 1403-1410 頁

カールソン A. (Carlsson A.) (1978年) 「Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia.」 Am J Psychiatry 135(2): 165-173 頁

デイビス R. E. (Davis R. E.)、エマリング M. R. (Emmerling M. R.)、ジーン J. C. (Jaen J. C.)、ムース W. H. (Moos W. H.)、スピーゲル K. (Spiegel K.) (1993年) 「Therapeutic intervention in dementia.」 Crit Rev Neurobiol 7: 41-83 頁

ファブラツォ M. (Fabrazzo M.)、ラ・ピア S. (La Pia S.)、モンテレオーネ P. (Monteleone P.)、エスピシト G. (Esposito G.)、ピント A. (Pinto A.)、デ・シモーネ L. (De Simone L.)、ベンチベンガ R. (Bencivenga R.)、マジュ M. (Maj M.) (2002年) 「Is time course of clozapine response correlated to the time course of plasma clozapine levels? A one-year prospective study in drug-resistant patients with schizophrenia.」 Neuropsychopharmacology 27: 1050-1055 頁

フレイジャー J. A. (Frazier J. A.)、グラスナー・コーエン L. (Glassner Cohen L.)、ヤコブセン L. (Jacobsen L.)、グローテ D. (Grothe D.)、フルード J. (Flood J.)、バルデッサリーニ R. J. (Bal dessarini R. J.)、ピシティッリ S. (Piscitelli S.)、キム G. S. (Kim G. S.)、ラポポート J. L. (Rapoport J. L.) (2003年) 「Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia.」 J Clin Psychopharmacol 23(1): 87-91 頁

フリッツェ J. (Fritze J.)、エリガー T. (Elliger T.) (1995年) 「Pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation.」 Lancet 346: 1034 頁

ガウチ R. (Gauch R.)、ミカエリス W. (Michaelis W.) (1971年) 「The metabolism of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine (clozapine) in mice, dogs, and human subjects.」 Farmaco 26: 667-681 頁

ガーバー D. J. (Gerber D. J.)、ソトニコバ T. D. (Sotnikova T. D.)、ガイネットジノブ R. R. (Gainetdinov R. R.)、ファン S. Y. (Huang S. Y.)、キャロン M. G. (Caron M.

10

20

30

40

50

. G.)、トネガワ S. (Tonegawa S.) (2001年) 「Hyperactivity, elevated dopaminergic transmission, and response to amphetamine in M1 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice.」 Proc Natl Acad Sci USA 98(26): 15312-15371頁

グリーン M. F. (Green M. F.) (1996年) 「What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?」 Am J Psychiatry 153: 321-330頁

ハガー C. (Hagger C.)、バックレイ P. (Buckley P.)、ケニー J. T. (Kenny J. T.)、フリードマン L. (Friedman L.)、ウボジ D. (Ubogy D.)、メルツァー H. Y. (Meltzer H. Y.) (1993年) 「Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine.」 Biol Psychiatry 34: 702-712頁

ハセガワ M. (Hasegawa M.)、グティエレス-エステイヌ R. (Gutiérrez-Esteinou R.)、ウェイ L. (Way L.)、メルツァー H. Y. (Meltzer H. Y.) (1993年) 「Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking.」 J Clin Psychopharmacol 13: 383-390頁

ハインリッヒ D. W. (Heinrichs D. W.)、ハンロン T. E. (Hanlon T. E.)、カーペンター W. T. (Carpenter W. T.) (1984年) 「The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenia deficit syndrome.」 Schizophr Bull 10: 388-398頁

ケーン J. (Kane J.)、ホニグフェルド G. (Honigfeld G.)、シンガー J. (Singer J.)、メルツァー H. (Meltzer H.)、Clozaril Collaborative Study Group (1988年) 「Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic.」 Arch Gen Psychiatry 45: 789-796頁

コッパマキ M. (Kuoppamaki M.)、シバラヒチ E. (Syvalahti E.)、ヒエタラ J. (Hietala J.) (1993年) 「Clozapine and N-desmethylclozapine are potent 5-HT<sub>1C</sub> receptor antagonists.」 Eur J Pharmacol 245: 179-182頁

リー M. A. (Lee M. A.)、ジャヤチラケ K. (Jayathilake K.)、メルツァー H. Y. (Meltzer H. Y.) (1999年) 「A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia.」 Schizophr Res 37: 1-11頁

ロイヒト S. (Leucht S.)、ウォールベック K. (Wahlbeck K.)、ハマン J. (Hamann J.)、キスリング W. (Kissling

10

20

30

40

50

W.) (2003年) 「New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis.」 *Lancet* 361(9369) : 1581 - 1589頁

マウリ M.C. (Mauri M.C.)、ボロンテリ L.S. (Volontieri L.S.)、デロッソ B. (Dell'Osso B.)、レジスパニ F. (Regispani F.)、パパ P. (Papa P.)、バルディ M. (Baladi M.)、バレッギ S.R. (Bareggi S.R.) (2003年) 「Predictors of clinical outcome in schizophrenic patients responding to clozapine.」 *J Clin Psychopharmacol* 23(6) : 660 - 664頁

メルツァー H.Y. (Meltzer H.Y.)、マツバラ S. (Matsubara S.)、リー J.C. (Lee J.C.) (1989年) 「Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and serotonin<sub>2</sub> pKi values.」 *J Pharmacol Exp Ther* 251 : 238 - 246頁

メルツァー H.Y. (Meltzer H.Y.)、アルフズ L. (Alphs L.)、グリーン A.I. (Green A.I.)、アルタムラ A.C. (Altamura A.C.)、アナンド R. (Anand R.)、バートルディ A. (Bertoldi A.)、ブルジョア M. (Bourgeois M.)、ショイナード G. (Chouinard G.)、ザハーリスラム M. (Zahur Islam M.)、ケーン J. (Kane J.)、クリシュナン R. (Krishnan R.)、リンデンマイヤー J.P. (Lindenmayer J.P.)、ポトキン S. (Potkin S.) (2003年) 「Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia.」 *Arch Gen Psychiatry* 60 : 82 - 91頁

ミラー R.J. (Miller R.J.)、ハイリー C.R. (Hiley C.R.) (1974年) 「Anti-muscarinic properties of neuroleptics and drug-induced Parkinsonism.」 *Nature* 248 : 596 - 597頁

ミルツァ N.R. (Mirza N.R.)、ピーターズ D. (Peters D.)、スパークス R.G. (Sparks R.G.) (2003年) 「Xanomeline and the antipsychotic potential of muscarinic receptor subtype selective agonists.」 *CNS Drug Rev* 9(2) : 159 - 186頁

ノルディン C. (Nordin C.)、アルメ B. (Alme B.)、ボンデッソン U. (Bondesson U.) (1995年) 「CSF and serum concentrations of clozapine and its demethyl metabolite: a pilot study.」 *Psychopharmacology* 122 : 104 - 107頁

オリアナス M.C. (Olianas M.C.)、マウリュ C. (Mauliu C.)、オナリ P. (Onali P.) (1999年) 「Mixed agonist-antagonist properties of clozapine at different human cloned muscarinic receptor subtypes expressed in Chinese hamster ovary cells.」 *Neuropsychopharmacology* 20(3) : 263 - 270頁

ペリー P.J. (Perry P.J.)、ミラー D.D. (Miller D.D.)、アルント S.V. (Arndt S.V.)、カドレ R.J. (Cador

10

20

30

40

50

et R. J.) (1991年) 「Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients.」 Am J Psychiatry 148(2) : 231-135頁

ファイファー C. C. (Pfeiffer C. C.)、ジェニー E. H. (Jenney E. H.) (1957年) 「The inhibition of the conditioned response and the counteraction of schizophrenia by muscarinic stimulation of the brain.」 Ann NY Acad Sci 66 : 753-764頁 10

シャノン H. E. (Shannon H. E.)、バイマスター F. P. (Bymaster F. P.)、カリガロ D. O. (Callegaro D. O.)、グリーンウッド B. (Greenwood B.)、ミッチ C. H. (Mitch C. H.)、ソーヤー B. D. (Sawyer B. D.)、ワード J. S. (Ward J. S.)、ウォン D. T. (Wong D. T.)、オルセン P. H. (Olsen P. H.)、シアダウン M. J. (Sheardown M. J.)、スウェドバーグ M. D. B. (Swedberg M. D. B.)、スズダック P. D. (Suzdak P. D.)、サウアーバーグ P. (Sauerberg P.) (1994年) 「Xanomeline: a novel muscarinic receptor agonist with functional selectivity for M1 receptors.」 J Pharmacol Exp Ther 269(1) : 271-281頁 20

シャノン H. E. (Shannon H. E.)、ラスムセン K. (Rasmussen K.)、バイマスター F. P. (Bymaster F. P.)、ハート J. C. (Hart J. C.)、ピーターズ S. C. (Peters S. C.)、スウェドバーグ M. D. (Swedberg M. D.)、ジェプセン L. (Jeppesen L.)、シアダウン M. J. (Sheardown M. J.)、サウアーバーグ P. (Sauerberg P.)、フィンク・ジェンセン A. (Fink-Jensen A.) (2000年) 「Xanomeline, an M(1)/M(4) preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice.」 Schizophr Res 42 : 249-259頁 30

スナイダー S. (Snyder S.)、グリーンバーグ D. (Greenberg D.)、ヤマムラ H. I. (Yamamura H. I.) (1974年) 「Anti-schizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. Affinity for muscarinic sites predicts extrapyramidal effects.」 Arch Gen Psychiatry 31 : 58-61頁 40

スパルディング T. A. (Spalding T. A.)、トロッター C. (Trotter C.)、スカーベック N. (Skjaerbaek N.)、メシエ T. L. (Messier T. L.)、クーリエ E. A. (Currier E. A.)、バースタイン E. S. (Burstein E. S.)、リ D. (Li D.)、ハックスセル U. (Hackzell U.)、ブラン M. R. (Brann M. R.) (2002年) 「Discovery of an ectopic activation site on the M(1) muscarinic receptor.」 Mol Pharmacol 61 : 1297-1302頁

スピナ E. (Spina E.)、アベノゾ A. (Avenoso A.)、ファッティオーラ G. (Facciola G.)、サレミ M. (Salemi M.)、 50

スコルド M . G . ( Scord o M . G . ) 、 アンチオーネ M . ( A n c i o n e M . ) 、 マディア A . G . ( Madi a A . G . ) 、 ペルッカ E . ( Peruc ca E . ) ( 2001 年 ) 「 Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia . 」 Psychopharmacology 153 : 238 - 243 頁

スー C . ( Sur C . ) 、 マジョルガ P . J . ( Mallorga P . J . ) 、 ヴィットマン M . ( Wittmann M . ) 、 ヤコブソン M . A . ( Jacobson M . A . ) 、 パスカルリヤ D . ( Pascarella D . ) 、 ウィリアムズ J . B . ( Williams J . B . ) 、 ブランディッシュ P . E . ( Brandish P . E . ) 、 ペティボーン D . J . ( Pettibone D . J . ) 、 スコルニック E . M . ( Scolnick E . M . ) 、 コン P . J . ( Conn P . J . ) ( 2003 年 ) 「 N - desmethylclozapine , an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor , potentiates N - methyl - d - aspartate receptor activity . 」 Proc Natl Acad Sci USA 100 ( 23 ) : 13674 - 13679 頁

The Parkinson Study Group ( 1999 年 ) 「 Low - dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's Disease . 」 N Engl J Med 340 : 757 - 763 頁

ワイグマン H . ( Weigmann H . ) 、 ハーター S . ( Hartter S . ) 、 フィッシャー V . ( Fischer V . ) 、 ダーメン N . ( Dahmen N . ) 、 ヒエムケ C . ( Hiemke C . ) ( 1999 年 ) 「 Distribution of clozapine and desmethylclozapine between blood and brain in rats . 」 Eur . Neuropsychopharmacol 9 : 253 - 256 頁

ワイナー D . M . ( Weiner D . M . ) 、 レビー A . I . ( Levey A . I . ) 、 ブラン M . R . ( Brann M . R . ) ( 1990 年 ) 「 Expression of muscarinic receptor acetylcholine and dopamine receptor mRNA's in rat basal ganglia . 」 Proc Natl Acad Sci USA 87 : 7050 - 7054 頁

ワイナー D . M . ( Weiner D . M . ) 、 バースタイン E . S . ( Burstein E . S . ) 、 ナッシュ N . ( Nash N . ) 、 クロストン G . E . ( Croston G . E . ) 、 クーリエ E . A . ( Currier E . A . ) 、 バノーバー K . E . ( Vanover K . E . ) 、 ハーベイ S . C . ( Harvey S . C . ) 、 ドナヒュー E . ( Donohue E . ) 、 ハンセン H . C . ( Hans en H . C . ) 、 アンデルソン C . M . ( Andersson C . M . ) 、 スパルディング T . A . ( Spalding T . A . ) 、 ギブソン D . F . C . ( Gibson D . F . C . ) 、 クレブス・トムソン K . ( Krebs - Thomson K . ) 、 パウエル S . B . ( Powell S . B . ) 、 ゲイヤー M . A . ( Geyer M . A . ) 、 ハックセル U . ( Hacksell U . ) 、 ブラン M . R . ( Brann M . R . ) ( 2001 年 ) 「 5 - hydroxytryptamine 2a receptor inverse agonists as antipsychotics . 」 J Pharmacol Exp Ther 299 : 268 - 276 頁

ワイスマン J . T . ( Weissman J . T . ) 、 マ J . ( Ma J . ) 、 エセックス A . ( Essex A . ) 、 ガオ Y . ( Gao Y . ) 、 バースタイン E . S . ( Burstein E . S . ) ( 2003 年 ) 「 G - protein - coup

10

20

30

40

50

led receptor-mediated activation of rap GTPases: characterization of a novel Gi regulated pathway.」 Oncogene 23(1):241-249 頁

ウェレンドルフ P. (Wellendorph P.)、グッドマン M.W. (Goodman M.W.)、バースタイン E.S. (Burstein E.S.)、ナッシュ N.R. (Nash N.R.)、ブラン M.R. (Brann M.R.)、ワイナー D.M. (Weiner D.M.) (2002年) 「Molecular cloning and pharmacology of functionally distinct isoforms of the human histamine H<sub>3</sub> receptor.」 Neuropsychopharmacology 42: 929-940 頁

ウォン A.H. (Wong A.H.)、ヴァン・トル H.H. (Van Tol H.H.) (2003年) 「Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology.」 Neurosci Biobehav Rev 27(3): 269-306 頁

ヤング C.D. (Young C.D.)、メルツァー H.Y. (Meltzer H.Y.)、ドイチュ A.Y. (Deutsch A.Y.) (1998年) 「Effects of desmethylclozapine on fos protein expression in the forebrain: in vivo biological activity of the clozapine metabolite.」 Neuropsychopharmacology 19: 99-103 頁

ゾーン S.H. (Zorn S.H.)、ジョーンズ S.B. (Jones S.B.)、ワード K.M. (Ward K.M.)、リストン D.R. (Liston D.R.) (1994年) 「Clozapine is a potent and selective muscarinic M<sub>4</sub> receptor agonist.」 Eur J Pharmacol 269: R1-R2 頁

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0159】

【図1】R-SATアッセイにおけるM1ムスカリノ受容体でのN-デスマチルクロザピンのアゴニスト活性の結果を示すグラフである。

【図2】ホスファチジルイノシトールのアッセイにおけるM1ムスカリノ受容体(Muscarinic)アセチルコリン受容体でのN-デスマチルクロザピンのアゴニスト活性の結果を示すグラフである。

【図3】N-デスマチルクロザピンの非経口的投与後におけるラット海馬でのMAPキナーゼ活性化についての写真を示す。

【図4A】R-SATアッセイによって測定された462種類の化合物ライブラリのムスカリノ受容体アゴニスト活性のグラフを示す。示されるM1受容体の有効性データは、1マイクロモルの濃度の化合物から得られ、カルバコールにおける40マイクロモル濃度での飽和(100%)において観察される最大応答に相対的な有効性の百分率として報告される。

【図4B】ヒトM1受容体遺伝子を安定的にトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞を利用したPI加水分解データのグラフを示す。パネルBは、カルバコールに対して観察された応答の百分率として報告されたアゴニスト応答を表す。表される薬剤は、カルバコール(正方形)、クロザピン(三角形)、およびN-デスマチルクロザピン(円形)であり、ここで観察された効力(pEC<sub>50</sub>)は、カルバコール(5.7)、N-デスマチルクロザピン(6.7)、およびクロザピン(非応答)である。パネルCは、3マイクロモルの濃度のカルバコールの存在下で観察された競合的アンタゴニスト応答を表し、アトロピン(100%)において観察された応答の百分率として報告される。表され

10

20

30

40

50

る薬剤は、アトロピン（正方形）、クロザピン（三角形）、およびN-デスマチルクロザピン（円形）であり、ここで観察された効力（pKi）は、アトロピン（8.5）、N-デスマチルクロザピン（非応答）、およびクロザピン（7.1）である。パネルDは、0.15マイクロモルの濃度のN-デスマチルクロザピンの存在下で観察された競合的アンタゴニスト応答を表し、アトロピン（100%）において観察された応答の百分率として報告される。表される薬剤は、アトロピン（正方形）およびクロザピン（三角形）であり、ここで観察された効力（pKi）はアトロピン（8.4）およびクロザピン（7.6）である。

【図4C】ヒトM1受容体遺伝子を安定的にトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞を利用してPI加水分解データのグラフを示す。パネルBは、カルバコールに10  
対して観察された応答の百分率として報告されたアゴニスト応答を表す。表される薬剤は、カルバコール（正方形）、クロザピン（三角形）、およびN-デスマチルクロザピン（円形）であり、ここで観察された効力（pEC<sub>50</sub>）は、カルバコール（5.7）、N-デスマチルクロザピン（6.7）、およびクロザピン（非応答）である。パネルCは、3マイクロモルの濃度のカルバコールの存在下で観察された競合的アンタゴニスト応答を表し、アトロピン（100%）において観察された応答の百分率として報告される。表される薬剤は、アトロピン（正方形）、クロザピン（三角形）、およびN-デスマチルクロザピン（円形）であり、ここで観察された効力（pKi）は、アトロピン（8.5）、N-デスマチルクロザピン（非応答）、およびクロザピン（7.1）である。パネルDは、0.15マイクロモルの濃度のN-デスマチルクロザピンの存在下で観察された競合的アンタゴニスト応答を表し、アトロピン（100%）において観察された応答の百分率として報告される。表される薬剤は、アトロピン（正方形）およびクロザピン（三角形）であり、ここで観察された効力（pKi）はアトロピン（8.4）およびクロザピン（7.6）である。

【図4D】ヒトM1受容体遺伝子を安定的にトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞を利用してPI加水分解データのグラフを示す。パネルBは、カルバコールに20  
対して観察された応答の百分率として報告されたアゴニスト応答を表す。表される薬剤は、カルバコール（正方形）、クロザピン（三角形）、およびN-デスマチルクロザピン（円形）であり、ここで観察された効力（pEC<sub>50</sub>）は、カルバコール（5.7）、N-デスマチルクロザピン（6.7）、およびクロザピン（非応答）である。パネルCは、3マイクロモルの濃度のカルバコールの存在下で観察された競合的アンタゴニスト応答を表し、アトロピン（100%）において観察された応答の百分率として報告される。表される薬剤は、アトロピン（正方形）、クロザピン（三角形）、およびN-デスマチルクロザピン（円形）であり、ここで観察された効力（pKi）は、アトロピン（8.5）、N-デスマチルクロザピン（非応答）、およびクロザピン（7.1）である。パネルDは、0.15マイクロモルの濃度のN-デスマチルクロザピンの存在下で観察された競合的アンタゴニスト応答を表し、アトロピン（100%）において観察された応答の百分率として報告される。表される薬剤は、アトロピン（正方形）およびクロザピン（三角形）であり、ここで観察された効力（pKi）はアトロピン（8.4）およびクロザピン（7.6）である。

【図5】マウス海馬におけるN-デスマチルクロザピンのM1ムスカリン受容体アゴニスト活性を示す。賦形剤（A）、30mg/kgのクロザピン（B）、10（C）、30（D）、100（E）のN-デスマチルクロザピン、またはN-デスマチルクロザピン（30mg/kg）およびスコボラミン（0.3mg/kg、腹腔内）（F）の投与後における、CA1錐体細胞の細胞体および近位樹状突起におけるホスホ-MAPK免疫反応性（矢印により強調）が示される。

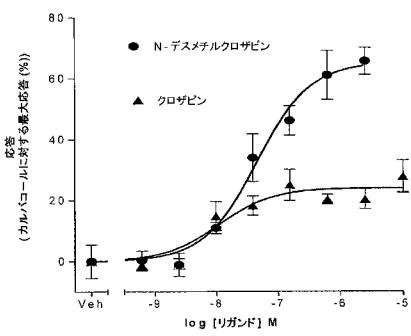
【図6】マウス海馬におけるN-デスマチルクロザピンのM1ムスカリン受容体アゴニスト活性の定量結果を示す。マウス4匹由来の海馬のCA1領域におけるコンピュータで算出された光学密度の測定値を介してホスホ-MAPKの免疫反応性の定量が行われた。ここで（\*）は1つの因子であるアノバ・ポストホック・ダンネット・テスト（ANOVA 50

post-hoc Dunnett's test) ( $F_{(5, 23)} = 10.88$ :  $P < 0.0001$ ) を用いた、賦形剤治療に対する有意差を示す。

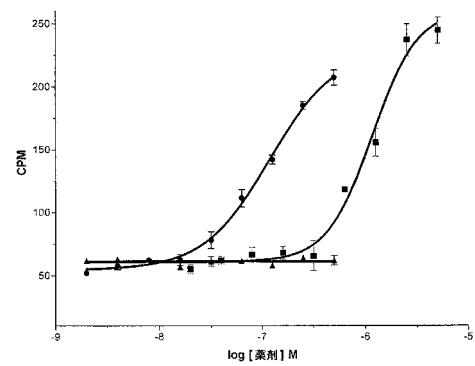
【図 7】150 nM の N D M C と様々な濃度のクロザピンとを組み合わせた R-SAT アッセイの結果を示す。

【図 8】150 nM の N D M C と様々な濃度のクロザピンとを組み合わせた P I 加水分解アッセイの結果を示す。

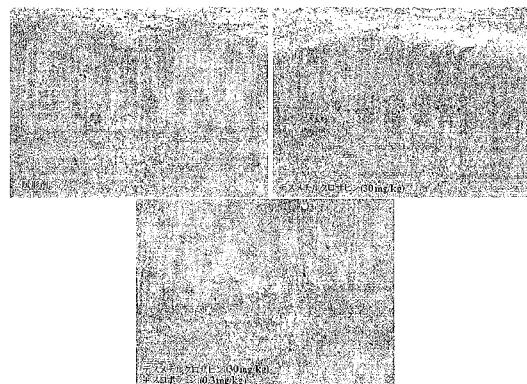
【図 1】



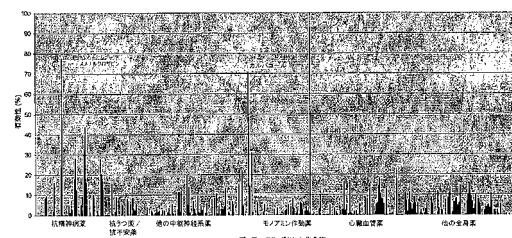
【図 2】



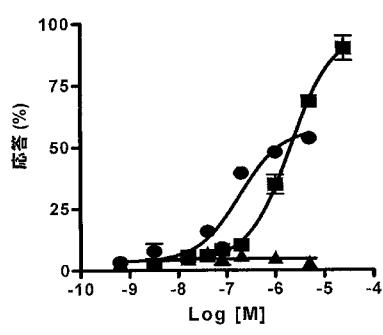
【図3】



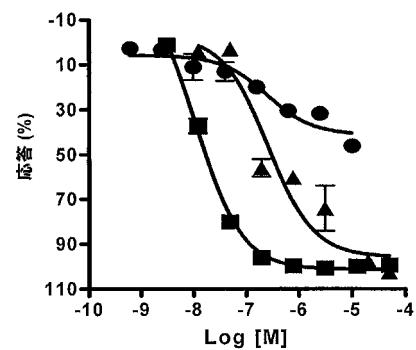
【図4A】



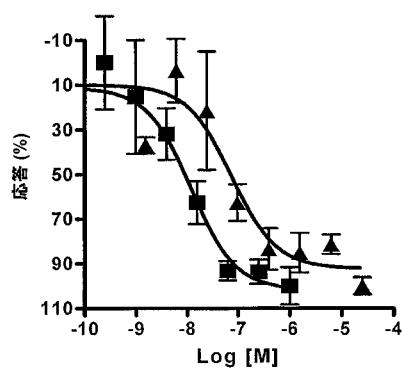
【図4B】



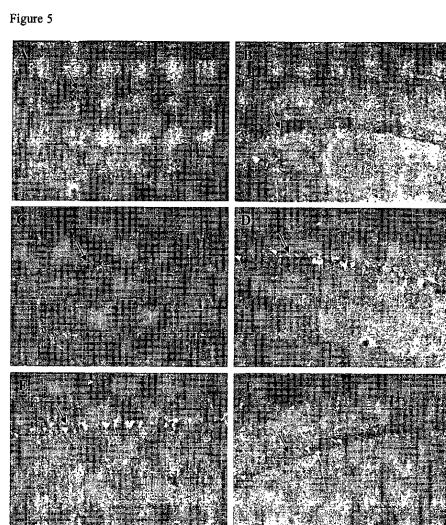
【図4C】



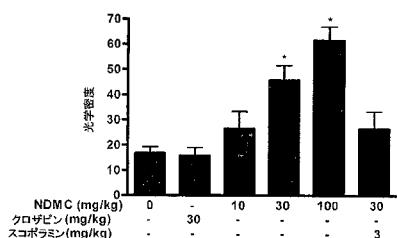
【図4D】



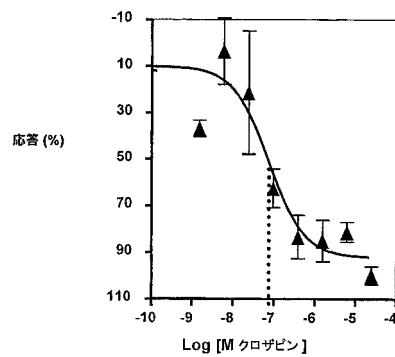
【図5】



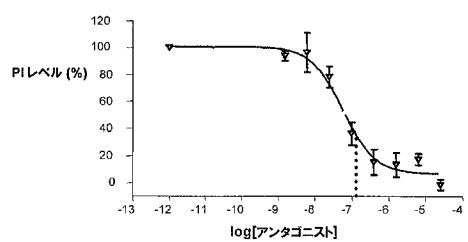
【図6】



【図7】



【図8】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/027645

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>				
A61K31/5513 A61P25/18 A61P25/00 A61P25/24 A61P25/28				
A61P29/00 A61P27/06				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/064753 A (ACADIA PHARMACEUTICALS INC; WEINER, DAVID, M; BRANN, MARK, R) 5 August 2004 (2004-08-05) the whole document -----			1-47
P, X	WO 2004/073639 A (MERCK & CO. INC; CONN, P., JEFFREY; JACOBSON, MARLENE, A; MALLORGA, PI) 2 September 2004 (2004-09-02) claims ----- -/-			1-5, 7-25, 31-44, 46, 47
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<p><sup>a</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"8" document member of the same patent family</p>				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
11 January 2006		20/01/2006		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Friederich, M		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US2005/027645
---

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SUR C ET AL: "N-DESMETHYL CLOZAPINE, AN ALLOSTERIC AGONIST AT MUSCARINIC 1 RECEPTOR, POTENTIATES N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ACTIVITY"            PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC, US,            vol. 100, no. 23,            11 November 2003 (2003-11-11), pages            13674-13679, XP001191264            ISSN: 0027-8424            the whole document            -----</p>	1-47

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US2005/027645

**Box 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.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 8-47 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
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 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US2005/027645

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004064753 A	05-08-2004	AU 2004206931 A1		05-08-2004
		CA 2512043 A1		05-08-2004
		EP 1589974 A2		02-11-2005
WO 2004073639 A	02-09-2004	EP	1596867 A2	23-11-2005

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L  
S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,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

(72)発明者 ワイナー、ディビッド、エム .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92107、サン ディエゴ、4915 ミューア アベニ  
ュー

(72)発明者 プラン、マーク、アール .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92014 2460、デル・マー、2950 レイストラ  
ック ビュー ドライブ

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA52 MA66 NA14 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18 ZA33  
4C086 AA01 AA02 BC55 BC89 MA01 MA02 MA04 MA52 MA66 NA14  
ZA08 ZA12 ZA16 ZA18 ZA33