

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6884703号
(P6884703)

(45) 発行日 令和3年6月9日 (2021. 6. 9)

(24) 登録日 令和3年5月14日 (2021. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4196 (2006. 01)

A 6 1 K 31/55 (2006. 01)

A 6 1 P 25/08 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 25/08

請求項の数 27 (全 63 頁)

(21) 出願番号	特願2017-544887 (P2017-544887)	(73) 特許権者	506115514
(86) (22) 出願日	平成28年2月24日 (2016. 2. 24)		ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
(65) 公表番号	特表2018-506555 (P2018-506555A)		ティ オブ カリフォルニア
(43) 公表日	平成30年3月8日 (2018. 3. 8)		The Regents of the
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/019368		University of Calif
(87) 国際公開番号	W02016/138138		ornia
(87) 国際公開日	平成28年9月1日 (2016. 9. 1)		アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94
審査請求日	平成31年2月22日 (2019. 2. 22)		607-5200, オークランド, フラン
(31) 優先権主張番号	62/120, 726		クリン ストリート 1111, 12番
(32) 優先日	平成27年2月25日 (2015. 2. 25)		フロア
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	110001173
前置審査			特許業務法人川口国際特許事務所
		(72) 発明者	バラバン, スコット・シー
			アメリカ合衆国、カリフォルニア・949
			49、ノバート、ムーア・ロード・43
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 障害を治療するための5HT作動薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

癲癇症の治療を必要とする対象における癲癇症を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、治療有効量の5HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を含み、

前記5HT受容体作動薬がトラゾドン又はロルカセリンであり、及び

前記癲癇症が、ドラベ症候群である、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記5HT受容体作動薬が、5HT_{2A}受容体作動薬又は5HT_{2B}受容体作動薬である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記5HT受容体作動薬が、セロトニン再取り込み阻害薬以外のものである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記5HT受容体作動薬が、5HT_{2B}受容体への結合と比較して、5HT_{1A}、5HT_{1B}、5HT_{1D}、5HT₃、5HT₄、5HT₆、5HT₇、NPY Y1受容体、L型Caチャネル、N型Caチャネル、SK-Caチャネル、GABA依存性Clチャネル、GABAトランスポーター、GABA-A1受容体、GABA-B1b受容体、Naチャネル、5HTトランスポーター、CB1受容体、CB2受容体、BZD又はエストロゲンERの少なくとも1種への、10倍～100倍小さい結合を示す、請求項1に記載

の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 5 H T 受容体作動薬が、トラゾドンである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 5 H T 受容体作動薬が、ロルカセリンである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記対象が、心血管疾患をもつ、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記対象が、セロトニン再取り込み阻害薬による治療に耐性である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

前記対象が、セロトニン再取り込み阻害薬を投与した場合の副作用に感受性である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記セロトニン再取り込み阻害薬が、フェンフルラミンである、請求項 8 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記対象が、ケト原性食を摂取している、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 5 H T 受容体作動薬が、前記 5 H T 受容体作動薬の不在下と比較した場合に、前記対象における非誘発性発作の発生を抑制する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 13】

前記 5 H T 受容体作動薬が、5 H T 受容体作動薬の不在下と比較した場合に、前記対象におけるミオクローヌス発作又は癲癇重積状態を抑制又は予防する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 5 H T 受容体作動薬を、体重 1 k g 当たり 0 . 1 m g ~ 1 0 0 0 m g の量で含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記 5 H T 受容体作動薬を、体重 1 k g 当たり 0 . 1 m g ~ 1 0 0 0 m g の 1 日用量で含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 16】

抗癲癇薬 (A E D) と併用投与するための、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

抗癲癇薬 (A E D) の補助療法のための、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 A E D が、アセタゾラミド、ベンゾジアゼピン、カンナビジオール、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エスリカルバゼピン酢酸塩、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フェンフルラミン、フォスフェニトイン、ガバペンチン、ガナキソロン、フペルジン A、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルビタール、フェニトイン、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、スチリペントール、チアガビン、トピラマート、ピガバトリン又はゾニサミドである、請求項 16 又は 17 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 19】

前記 A E D が、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、ガバペンチン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ベンゾジアゼピン、フェノバルビタール、プレガバリン、プリミドン、チアガビン、トピラマート、臭化カリウム、フェニトイン、スチリペントール、ピガバトリン又はゾニサミドである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 2 0】

前記 A E D が、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、ガバペンチン、トピラマート、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン又はピガバトリンである、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記 A E D が、フェンフルラミン又はトピラマート以外のものである、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記 A E D と同時に又は順次に投与するための、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

更に医薬的に許容される添加剤を含有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記 5 H T 受容体作動薬が、5 H T_{2C} 受容体により介在される活性を同等以下にしながら 5 H T_{2A} 受容体又は 5 H T_{2B} 受容体により介在される活性を増加させる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

ドラベ症候群の治療を必要とする対象におけるドラベ症候群を治療するための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、治療有効量のトラゾドン又はその医薬的に許容される塩を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2 6】

ドラベ症候群の治療を必要とする対象におけるドラベ症候群を治療するための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、治療有効量のロルカセリン又はその医薬的に許容される塩を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2 7】

癲癇症の治療を必要とする対象における癲癇症を治療するための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、治療有効量の 5 H T 受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩、及び抗癲癇薬 (A E D) を含み、

前記 5 H T 受容体作動薬が、トラゾドン又はロルカセリンであり、及び

前記癲癇症が、ドラベ症候群である、前記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は 5 H T 受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を使用した癲癇症の治療方法を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ドラベ症候群 (D S) は重度の知的障害、社会的発達障害及び持続性薬物耐性発作を伴う悲劇的な小児癲癇である。その主原因の 1 つは電位依存性ナトリウムチャネルである N a v 1 . 1 (S C N 1 A) の突然変異である。D S 及び他の癲癇症患者に生じる発作は入手可能な抗癲癇薬 (A E D) を使用して十分に管理されず、D S の小児は脳神経外科的切除の候補としては不適切である。従って、癲癇治療オプション、特に D S 及び関連する悲劇的な小児癲癇の治療オプションが当分野で必要とされている。本願はこれらの問題及び当分野の他の問題の解決方法を提供する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

本願は特に 5 H T 作動薬又はその医薬的に許容される塩を使用した癲癇症の治療方法を提供する。1 態様において、前記方法は前記治療を必要とする対象に治療有効量の 5 H T

10

20

30

40

50

作動薬、5-HT作動薬アナログ又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む。別の態様において、前記方法は前記治療を必要とする対象に治療有効量の5-HT作動薬、5-HT作動薬アナログ又はその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物を投与することを含む。更に本願は癲癇症の治療用医薬組成物も提供する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示の1態様によると、癲癇症の治療方法は癲癇症をもつ患者に治療有効量の5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与する段階を含むことができる。

【0005】

代表的な実施形態において、前記5-HT作動薬は5-HT_{2A}受容体作動薬又は5-HT_{2B}受容体作動薬とすることができる。所定の代表的な実施形態において、前記5-HT作動薬はACP-104、ACP-106、AR-116081、AR-116082、ATHX-105、ペラドンナとエルゴタミン酒石酸塩の併用、BW723C86、シサブリド、Ciza-MPS、Cizap、Cizap-Mps、CSC-500シリーズ、DOIもしくはその塩（例えばHCl）、エルゴタミン酒石酸塩・カフェイン、Esorid MPS、フリバンセリン、Ikaran L.P.、Manotac Plus、Migril、Mirtazapina Rimafar、ミルタザピン、ナラトリブタン、ネロタンセリン、ノルフェンフルミン、Normagut Tab、ネファゾドン塩酸塩、OSU-6162、Pridofin、Sensiflu、PRX-00933、RP-5063、炎症性疾患を対象として5-HT_{2A}を活性化させるための低分子、統合失調症と肥満症を対象として5-HT_{2C}を活性化させるための低分子、肥満症を対象として5-HT_{2C}受容体を活性化させるための低分子、統合失調症を対象として5-HT_{2C}及び5-HT₆受容体を標的とする低分子、CNS及び代謝障害を対象として5-HT₂を調節するための低分子、TGBA-01AD、トラゾドン塩酸塩、テマノグレレル塩酸塩、バピカセリン塩酸塩、VirDEX、VR-1065、ジブラシドン塩酸塩及び/又はジブラシドン-シジラータのいずれか1種以上とすることができると予想される。

【0006】

所定の代表的な実施形態において、前記5-HT受容体作動薬はクレミゾール又はフェンフルラミン以外のものと予想される。所定の代表的な実施形態において、更に前記5-HT受容体作動薬はアセタゾラミド、ベンゾジアゼピン（ジアゼパム、クロバザム）、カンナビジオール、カルバマゼピン、クレミゾール、エトスクシミド、フェルバメート、フェンフルラミン、フルオキセチン、ガバペンチン、ガナキソロン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、フェニトイン、フェノバルビタール、ピラセタム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、レチガピン、ルフィナミド、スチリペントール、チアガピン、トピラマート、バルプロ酸、ペラパミル、ピガバトリン及び/又はゾニサミド以外のものと予想される。

【0007】

代表的な実施形態において、前記5-HT受容体作動薬は5-HT受容体と直接結合する。代表的な実施形態において、前記5-HT受容体作動薬は5-HT受容体の特異的に活性化させる。

【0008】

代表的な実施形態において、前記5-HT受容体作動薬は5-HT_{2C}受容体により介在される活性を同等以下にしながら5-HT_{2A}受容体又は5-HT_{2B}受容体により介在される活性を増加させる。

【0009】

代表的な実施形態において、前記5-HT受容体作動薬は5-HT_{2A}受容体と5-HT_{2B}受容体の両方の作動薬である。

【0010】

代表的な実施形態において、前記5-HT受容体作動薬はセロトニン再取り込み阻害薬以外のものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T_{1A}、5 H T_{1B}、5 H T_{1D}、5 H T_{2C}、5 H T₃、5 H T₄（例えば 5 H T_{4e}）、5 H T₆、5 H T₇、N P Y_{Y1} 受容体、L 型 C a チャネル、N 型 C a チャネル、S K - C a チャネル、G A B A 依存性 C l チャネル、G A B A トランスポーター、G A B A - A₁ 受容体、G A B A - B_{1b} 受容体、N a チャネル、5 H T トランスポーター、C B₁ 受容体、C B₂ 受容体、B Z D 又はエストロゲン E R の少なくとも 1 種と有意に結合しないか又はその活性を調節しない。

【 0 0 1 2 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はフリバンセリン、2, 5 - ジメトキシ - 4 - ヨードアンフェタミン塩酸塩 (D O I H C l)、ノルフェンフルラミン又は B W 7 2 3 C 8 6 のいずれか 1 種以上である。

10

【 0 0 1 3 】

代表的な実施形態において、前記癲癇症はドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、点頭癲癇又は大田原症候群である。代表的な実施形態において、前記癲癇症はドラベ症候群である。代表的な実施形態において、前記癲癇症は小児癲癇症である。

【 0 0 1 4 】

代表的な実施形態において、前記対象は心血管疾患をもつ。

【 0 0 1 5 】

代表的な実施形態において、前記対象はセロトニン再取り込み阻害薬による治療に耐性である。

20

【 0 0 1 6 】

代表的な実施形態において、前記対象はセロトニン再取り込み阻害薬を投与した場合の副作用に感受性である。代表的な実施形態において、前記セロトニン再取り込み阻害薬はフェンフルラミンである。

【 0 0 1 7 】

代表的な実施形態において、前記対象はケト原性食を摂取している。

【 0 0 1 8 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は癲癇対象、アルツハイマー病対象、自閉症対象又はパーキンソン病対象における強迫行為又はエレクトログラフ発作を抑制する。

30

【 0 0 1 9 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は前記 5 H T 受容体作動薬の不在下と比較した場合に前記対象における非誘発性発作の発生を抑制する。

【 0 0 2 0 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬の投与は 5 H T 受容体作動薬の不在下と比較した場合に前記対象におけるミオクローヌス発作又は癲癇重積状態を抑制又は予防する。

【 0 0 2 1 】

代表的な実施形態では、前記 5 H T 受容体作動薬を体重 1 k g 当たり約 0 . 1 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の量で前記対象に投与する。

40

【 0 0 2 2 】

代表的な実施形態では、前記 5 H T 受容体作動薬を体重 1 k g 当たり約 0 . 1 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の日用量で前記対象に投与する。

【 0 0 2 3 】

代表的な実施形態では、前記 5 H T 受容体作動薬を抗癲癇薬 (A E D) と併用投与する。代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は抗癲癇薬 (A E D) の補助療法である。代表的な実施形態において、前記 A E D はアセタゾラミド、ベンゾジアゼピン、カンナビジオール、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エスリカルバゼピン酢酸塩、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フェンフルラミン、フォスフェニ

50

トイン、ガバペンチン、ガナキソロン、フベルジン A、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルピタール、フェニトイン、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、スチリペントール、チアガビン、トピラマート、ピガバトリン又はゾニサミドである。代表的な実施形態において、前記 A E D はバルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、ガバペンチン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ベンゾジアゼピン、フェノバルピタール、プレガバリン、プリミドン、チアガビン、トピラマート、臭化カリウム、フェニトイン、スチリペントール、ピガバトリン又はゾニサミドである。代表的な実施形態において、前記 A E D はバルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、ガバペンチン、トピラマート、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン又はピガバトリンである。

10

【 0 0 2 4 】

代表的な実施形態において、前記 A E D はトピラマート以外のものである。

【 0 0 2 5 】

代表的な実施形態において、前記 A E D はフェンフルラミン以外のものである。

【 0 0 2 6 】

代表的な実施形態では、前記 A E D を前記 5 H T 受容体作動薬と同時又は順次投与する。

【 0 0 2 7 】

別の態様において、本開示は癲癇症の治療方法を提供し、前記方法は前記治療を必要とする対象に治療有効量の 5 H T 受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与することを含み、前記対象は心血管疾患をもつか、セロトニン再取り込み阻害薬による治療に耐性であるか、又はセロトニン再取り込み阻害薬を投与した場合の副作用に感受性である。

20

【 0 0 2 8 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T_{2A} 受容体作動薬又は 5 H T_{2B} 受容体作動薬である。代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はクレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に許容される塩である。代表的な実施形態において、前記医薬的に許容される塩はクレミゾール H C l である。

【 0 0 2 9 】

複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はスマトリブタン、ナラトリブタン、リザトリブタン、ゾルミトリブタン、ウラピジル、B R L - 5 4 4 4 3 (3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - オール)、ロルカセリン、ブスピロン、ジブラシドン、T C B - 2 ((4 - プロモ - 3 , 6 - ジメトキシベンゾシクロブテン - 1 - イル) メチルアミン臭化水素酸塩)、B R L - 1 5 5 7 2 (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 1 - ジフェニル - 2 - プロパノール)、トラゾドン、B M Y 7 3 7 8 (8 - (2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] エチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 , 9 - ジオン)、アトモキセチン及びベンラファキシンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はスマトリブタンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はナラトリブタンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はリザトリブタンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はゾルミトリブタンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はウラピジルである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は B R L - 5 4 4 4 3 (3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - オール) である。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はロルカセリンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はブスピロンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はジブラシドンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は T C B - 2 ((4 - プロモ - 3 , 6 - ジメトキシベンゾシクロブテン - 1 - イル) メチルアミン臭化水素酸塩) である。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は B R L - 1 5 5 7 2 (3 - (4 - (

30

40

50

4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1, 1 - ジフェニル - 2 - プロパノール) である。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はトラゾドンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は B M Y 7 3 7 8 (8 - (2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] エチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7, 9 - ジオン) である。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はアトモキセチンである。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はベンラファキシンである。

【 0 0 3 0 】

複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はトラゾドン又はその医薬的に許容される塩である。

10

【 0 0 3 1 】

代表的な実施形態において、クレミゾール、前記クレミゾールアナログ又は前記その医薬的に許容される塩は医薬組成物の一部を形成する。代表的な実施形態において、前記医薬組成物は更に医薬的に許容される賦形剤を含有する。代表的な実施形態において、前記医薬組成物は治療有効量のクレミゾール、前記クレミゾールアナログ又は前記その医薬的に許容される塩を含有する。

【 0 0 3 2 】

代表的な実施形態では、前記医薬組成物を抗癲癇薬 (A E D) と併用投与する。代表的な実施形態において、前記医薬組成物はクレミゾール、前記クレミゾールアナログ又は前記その医薬的に許容される塩と、A E D を含有する。代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はフェンフルラミン以外のものである。代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T 受容体と直接結合する。

20

【 0 0 3 3 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T 受容体の特異的に活性化させる。代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T _{2 C} 受容体により介在される活性を同等以下にしながら 5 H T _{2 A} 受容体又は 5 H T _{2 B} 受容体により介在される活性を増加させる。代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T _{2 A} 受容体と 5 H T _{2 B} 受容体の両方の作動薬である。

【 0 0 3 4 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はセロトニン再取り込み阻害薬以外のものである。

30

【 0 0 3 5 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T _{1 A}、5 H T _{1 B}、5 H T _{1 D}、5 H T _{2 C}、5 H T ₃、5 H T ₄ (例えば 5 H T _{4 e})、5 H T ₆、5 H T ₇、N P Y Y 1 受容体、L 型 C a チャネル、N 型 C a チャネル、S K - C a チャネル、G A B A 依存性 C l チャネル、G A B A トランスポーター、G A B A - A 1 受容体、G A B A - B 1 b 受容体、N a チャネル、5 H T トランスポーター、C B 1 受容体、C B 2 受容体、B Z D 又はエストロゲン E R の少なくとも 1 種と有意に結合しない。

【 0 0 3 6 】

別の態様において、本開示は 5 H T 受容体をクレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に許容される塩と接触させることを含む 5 H T 受容体の活性の調節方法を提供する。

40

【 0 0 3 7 】

代表的な実施形態において、前記調節は活性化である。

【 0 0 3 8 】

代表的な実施形態において、前記 5 H T 受容体は 5 H T _{2 A} 受容体又は 5 H T _{2 B} 受容体である。

【 0 0 3 9 】

別の態様において、本開示は脳内のセロトニンの不足により又は 1 種以上の 5 H T 受容体の活動下で生じる疾患又は障害の治療方法として、前記治療を必要とする対象に治療有

50

効量のクレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 4 0 】

代表的な実施形態において、前記疾患又は障害は癲癇以外のものである。

【 0 0 4 1 】

代表的な実施形態において、前記疾患又は障害はドラベ症候群以外のものである。

【 0 0 4 2 】

代表的な実施形態において、前記疾患又は障害は片頭痛、脆弱 X 症候群、プラダー・ウィリー症候群、統合失調症、鬱病、アルツハイマー病、自閉症、神経障害性疼痛、パーキンソン病、過敏性腸症及び認知症から構成される群から選択される。

10

【 0 0 4 3 】

1 態様では、脳内のセロトニンの不足により又は 1 種以上の 5 H T 受容体の活動下で生じる疾患又は障害の治療用としての、クレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物を提供する。

【 0 0 4 4 】

上記態様の複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T 1 A、5 H T 1 B、5 H T 1 D、5 H T 3、5 H T 4 e、G A B A A 1、G A B A B (_{1 b})、B Z D、C B ₁、C B ₂、G A B A 依存性 C l チャンネル、S K - C a チャンネル又は G A B A トランスポーターの少なくとも 1 種と有意に結合しないか又はその活性を調節（例えば阻害）しない。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は 5 H T 1 A、5 H T 1 B、5 H T 1 D、5 H T 3、5 H T 4 e、G A B A A 1、G A B A B (_{1 b})、B Z D、C B ₁、C B ₂、G A B A 依存性 C l チャンネル、S K - C a チャンネル及び G A B A トランスポーターと有意に結合しないか又はその活性を調節（例えば阻害）しない。

20

【 0 0 4 5 】

上記態様の複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は基準モジュレーター（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知モジュレーター）に比較して約 5 0 % 未満の割合で標的を調節する。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は基準モジュレーター（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知モジュレーター）に比較して約 4 0 % 未満の割合で標的を調節する。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は基準モジュレーター（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知モジュレーター）に比較して約 3 0 % 未満の割合で標的を調節する。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は基準モジュレーター（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知モジュレーター）に比較して約 2 0 % 未満の割合で標的を調節する。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬は基準モジュレーター（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知モジュレーター）に比較して約 1 0 % 未満の割合で標的を調節する。

30

【 0 0 4 6 】

上記態様の複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬が基準阻害薬（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知阻害薬）に比較して約 5 0 % 未満の割合で標的を調節（例えば阻害）できないときに前記 5 H T 受容体作動薬は前記活性を有意に調節しない。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬が基準阻害薬（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知阻害薬）に比較して約 4 0 % 未満の割合で標的を調節（例えば阻害）できないときに前記 5 H T 受容体作動薬は前記活性を有意に調節しない。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬が基準阻害薬（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知阻害薬）に比較して約 3 0 % 未満の割合で標的を調節（例えば阻害）できないときに前記 5 H T 受容体作動薬は前記活性を有意に調節しない。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬が基準阻害薬（例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知阻害薬）に比較して約 2 0 % 未満の割合で標的を調節（例えば阻害）できないときに前記 5 H T 受容体作動薬は前記活性を有意に調節しない。複数の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬が基準阻害薬（例えば当分野で

40

50

く使用されているような天然又は公知阻害薬)に比較して約10%未満の割合で標的を調節(例えば阻害)できないときに前記5HT受容体作動薬は前記活性を有意に調節しない。複数の実施形態において、前記5HT受容体作動薬が基準阻害薬(例えば当分野で広く使用されているような天然又は公知阻害薬)に比較して約5%未満の割合で標的を調節(例えば阻害)できないときに前記5HT受容体作動薬は前記活性を有意に調節しない。

【図面の簡単な説明】

【0047】

【図1A】scn1Labゼブラフィッシュ突然変異体の分子特性解析。配列決定により、scn1Lab突然変異体cDNAにおけるT→G突然変異が確認された。

【図1B】qPCRを使用してscn1Lab突然変異体では同腹対照に比較して3dpf、5dpf及び7dpfで発現が低下していることを検証した。データは平均±S.E.M.として表し、*はスチューデントのt検定で $p < 0.05$ と判定される有意性を表す。データは内部標準遺伝子-アクチンに正規化した。数値は3種類の発生段階の各々について5個の独立した生体試料(1サンプル=10匹の幼生プール)からの平均を表す。データは±S.E.M.として表し、*はスチューデントのt検定で $p < 0.05$ と判定される有意性を表す。

【図1C】5dpfのNa_v1.1突然変異体(n=5)と同腹対照(n=5)におけるscn8aとscn8abの相対発現。データはBと同様に表す。

【図1D】3dpf、5dpf及び7dpfの幼生ゼブラフィッシュにおけるscn1Labのホールマウントin situハイブリダイゼーション。野生型幼生を側面図で示し、発現を濃紫色で示す。比較のために3dpfのScn1La発現を示す。5dpfと7dpfの図では心臓を矢尻により示す。

【図1E】3dpfにおけるscb1La発現の背面図。幼生ゼブラフィッシュCNSに対応する領域の顕著な発現に注目されたい。略語：Te1, 終脳；TeO, 視蓋；Cb, 小脳。スケールバー=Dでは0.35mm、Eでは0.2mm。

【図2A】scn1Labゼブラフィッシュ突然変異体のマイクロアレイ解析。5dpfのscn1Lab突然変異体と同腹対照の幼生で発現の異なる遺伝子の発現を示すヒートマップ。横列は個々の遺伝子を表す。縦列は各幼生を表す。対照に比較してscn1Lab突然変異体で高度に発現される遺伝子を示す。

【図2B】全44,000個の遺伝子の正規化マイクロアレイデータのMAプロット。対数比Mと平均蛍光強度Aは繰返し測定した全測定値の平均として計算した。

【図2C】scn1Lab突然変異体と同腹対照の間で最大の発現差を示す上位30種類の遺伝子のリスト。

【図3A】scn1Labゼブラフィッシュ突然変異体の定量的RT-PCR解析。マイクロアレイ解析(アレイ)とリアルタイムqPCR解析により得られた遺伝子発現変化倍率の比較。y軸は5dpfのゼブラフィッシュからの各遺伝子の遺伝子発現の平均変化倍率を表す。x軸は種々の遺伝子を表す。

【図3B】癲癇発生に関与する3種類の遺伝子のqPCR解析。相対遺伝子発現を最低量の転写産物に対するlog₂比(log₂ ct)として表す。データは内部標準遺伝子-アクチンに対して正規化した。数値は5個の独立した生体試料(1サンプル幼生10匹のプール)からの平均を表す。各棒はS.E.M.を示し、*はt検定で $p < 0.05$ である。

【図3C】5dpfのscn1Lab突然変異体で検出された発現の異なる遺伝子の遺伝子オントロジー分類(ANOVA片側検定で $p < 0.05$ 及び変化倍率 > 1.5)。少なくとも1分類に少なくとも5個の遺伝子アノテーションを表す生物学的プロセスを示す。

【図4A】scn1Labゼブラフィッシュ突然変異体における自発性発作。固定化・寒天包埋したゼブラフィッシュ幼生を示す。5dpfの同腹対照(A、左)とscn1Lab突然変異体(A、中央)の幼生で前脳電気生理学的記録中にオリンパス正立顕微鏡で4倍対物レンズと2倍接眼レンズを使用して画像を得た。突然変異体の暗色着色に注目されたい。図A1~2には記録用電極が認められ、Aの右図には代表的なHuC:GFP標識

10

20

30

40

50

幼生を使用して前脳における記録電極チップのおおよその位置（赤丸）を示す。スケールバー：100 μ m。

【図4B】5 dpf の同腹対照（B、左）と *scn1Lab* 突然変異体（B、右）の幼生のサンプル移動運動追跡プロット。

【図4C】麻痺させて固定化・寒天包埋した3～7 dpf の *scn1Lab* 突然変異体幼生の前脳で得られた代表的な10分間記録エポック。大小振幅の自発性バースト放電が存在し、発作活動が更に時間的に拡大していることに注目されたい。同一の記録条件下の5 dpf の同腹対照幼生からの代表的な記録も示す。スケールバー：2 mV、30 秒。

【図5A】*scn1Lab* ゼブラフィッシュ突然変異体の薬理学的検証。9種類の異なるAEDに対する反応を示すヒートマップ。各縦列は1個毎のゼブラフィッシュ突然変異体のバースト頻度の変化百分率（基線 - 薬物 / 基線 $\times 100$ ）を表す。発作イベントを抑制する薬物をダークブルーで示す。全薬物は1 mMの濃度で試験した。試験によっては、カルバマゼピンとピガバトリンが初期基線レベルよりもバースト頻度を高めていることに注目されたい。

【図5B】ヒートマップに示したデータのバースト頻度と標準偏差の平均変化のプロット。正規性検定に失敗したデータの対応のあるt検定又はウィルコキソンの順位和検定は以下のような有意性を示した。ジアゼパム（ $p = 0.002$ ； $n = 7$ ）、臭化カリウム（ $p = 0.016$ ； $n = 7$ ）、スチリペントール（ $p = 0.024$ ； $n = 7$ ）、及びバルプロ酸塩（ $p = 0.004$ ； $n = 7$ ）。

【図5C】図5Aに示した全試験のバースト持続時間のプロット。データは基線時（黒棒）と薬物暴露後（白棒）のエレクトログラフ発作イベントの平均 \pm S.E.M. として表す。挿入図はスチリペントール試験中の代表的な2分間の記録を示す；スケールバー：高倍率のトレースでは1 mV、1 秒；低倍率のトレースでは1 mV、100 ミリ秒。

【図5D】図5Aに示した全試験の発作に費やされた時間の割合のプロット。データは基線時（黒棒）と薬物暴露後（白棒）のエレクトログラフ発作イベントの平均 \pm S.E.M. として表す。正規性検定に失敗したデータの学生t検定又はマン-ホイットニーの順位和検定は以下のような有意性を示した。ジアゼパム（ $p = 0.001$ ； $n = 7$ ）；臭化カリウム（ $p = 0.043$ ； $n = 7$ ）；スチリペントール（ $p = 0.007$ ； $n = 7$ ）及びバルプロ酸塩（ $p = 0.007$ ； $n = 7$ ）。

【図5E】*scn1Lab* ゼブラフィッシュ突然変異体の薬理学的検証。胚培養液（上段）又は48時間ケト原性食給餌で飼育した個々の突然変異体幼生10匹の移動運動追跡プロット。プロットは遊泳速度と移動運動追跡を示し、色が濃いほど速度が早く、10分間の試験を示す。

【図5F】図5Eに示したと同一の魚からの代表的な10分間細胞外記録エポックであり、代表例を移動運動プロットに*により示す。スケールバー：1 mV、30 秒。挿入図は時間分解能を高くした場合のバーストを示す（#により示す）；スケールバー：1 mV、100 ミリ秒。

【図6A】*scn1Lab* 突然変異体癲癇表現型を回復させる薬物を同定するためのスクリーニング。胚培養液における突然変異体幼生の2日間連続記録の平均速度（mm / 秒）の箱ひげ図。まず突然変異体幼生を胚培養液に入れて基線移動運動反応を得ることにより実験を実施し、その後、（試験化合物に使用した手順に似せるために）胚培養液を新しい胚培養液に交換し、第2の移動運動反応を得た。基線（記録#1）と実験（記録#2）からの速度の変化百分率を示す。この箱ひげ図では、箱の下端と上端は夫々25パーセントイルと75パーセントイルを表す。箱を横切る線は中央値を表し、縦線は全範囲の数値を含む。このプロットは薬物チャレンジの不在下の活動を追跡した場合の通常の変化を表す。

【図6B】5 dpf の *scn1Lab* 突然変異体における移動運動発作行動に及ぼす11種類の公知抗癲癇薬の効果のプロット。96ウェルフォーマットで表現型アッセイを実施した（例えば図5C1参照）。各棒は突然変異体発作活動の基線記録を薬物投与後の同一突然変異体と比較した平均速度の変化の百分率を表す。全薬物試験で実験毎に6～12匹

10

20

30

40

50

を使用した。薬物は濃度 1 mM で試験し、34% (B の点線に相当し、対照記録の標準偏差を上回る変化倍率を表す) を上回る速度変化として測定した場合に、ジアゼパム (Dz p; $p < 0.001$)、カルバマゼピン (Carb, $p = 0.024$)、ガナキソロン (Gan; $p = 0.003$)、スチリペントール (St p; $p = 0.001$)、バルプロ酸塩 (Vpa, $p = 0.026$) 及びケト原性食への 48 時間暴露 (KD; $p = 0.003$) は発作活動を抑制した。アセタゾラミド (Acet, $p < 0.001$) とエトスクシミド (Etx; $p = 0.250$) は発作行動を亢進させ、レベチラセタム (Lev; $p = 0.243$) とラモトリギン (Ltg; $p = 0.058$) は効果がなかった。

【図 6 C】試験した 320 種類の化合物に関する 5 d p f の s c n 1 L a a b 突然変異体の移動運動発作行動のプロット。色付き丸は陽性ヒットを表し、活動を 100% 抑制した化合物は一般に毒性であり、試験毎に 6 ~ 12 匹を試験した。矢尻は最初のクレミゾール試験を表す。予想通り、化合物によっては発作活動を亢進させていることに注目されたい。

10

【図 6 D】薬物毎に 100 μ M、試験毎に 10 匹で 5 d p f の別クラッチの s c n 1 L a a b 突然変異体における薬物再試験のプロット。略語: Clem, クレミゾール; Clem + PTZ, クレミゾール + 15 mM PTZ; Clorg, クロルギリン; Tolp, トルペリゾン; Zox, ゾキサゾラミン。PTZ により誘発させた発作行動に及ぼす急性クレミゾールの効果を野生型幼生について示す。各棒は平均 \pm S.E.M. を表す。図 B 及び D では、対応のあるスチューデントの t 検定又はマン - ホイットニーの順位和検定で有意性を $p = 0.01$ (*) 又は $p < 0.001$ (**) に設定した。

20

【図 6 E】先ず移動運動アッセイ (図 D) でクレミゾールに暴露した後に前脳細胞外記録電極を使用してモニターした s c n 1 L a a b 突然変異体からのサンプル電気生理学的記録 (上段; 発作時様バーストを挿入図に示す)。未処理 Na_v 1.1 突然変異体 (中段) とゾキサゾラミンを投与した突然変異体 (下段) について同様のトレースを示す。バーストの解析結果は未処理突然変異体 ($n = 3$) ではバースト頻度 = 1.5 ± 0.3 回/分、バースト持続時間 = 926 ± 414 ミリ秒、発作に費やされた時間の割合 = $0.73 \pm 0.17\%$ であったのに対して、クレミゾールを投与した突然変異体 ($n = 7$) ではバースト頻度 = 0.2 ± 0.01 回/分、バースト持続時間 = 154 ± 127 ミリ秒、発作に費やされた時間の割合 = $0.03 \pm 0.02\%$ であり、全ての比較についてクルスカール・ウォリス ANOVA とダンの多重対比較検定で $p = 0.001$ であった。スケールバー: 高倍率のトレースでは 0.5 mV、10 秒; 挿入図では 0.5 mV、100 ミリ秒。

30

【図 7 A】s c n 1 L a a 突然変異体におけるクレミゾール活性の確認。麻痺させて固定化・寒天包埋した 6 d p f の s c n 1 L a a 突然変異体幼生の前脳で得られた代表的な 10 分間記録エポック。大小振幅の自発性バースト放電の存在に注目されたい。

【図 7 B】個々の突然変異体及び野生型同腹幼生 10 匹の移動運動追跡プロット。プロットは遊泳速度と移動運動トラックを示し、色が濃いほど速度が早く、10 分間の試験を示す。Baraban et al. (Neuroscience 2005) に記載されているステージングシステムで発作を採点した。S0, 遊泳活動が殆ど又は全くない; S1, 移動運動亢進; S2, 渦様遊泳活動; S3, 速度の速い遊泳イベントと姿勢異常を伴う全身痙攣。

40

【図 7 C】ゼブラフィッシュ 96 匹と、上記発作ステージに基づいて推定 s c n 1 L a a 及び同腹対照プールに分類された魚の平均速度 (mm/秒) の箱ひげ図。先ず突然変異体幼生を胚培養液に入れて基線移動運動反応を得ることにより実験を実施し、その後、胚培養液を新しい胚培養液に交換し、第 2 の移動運動反応を得た。基線 (記録 # 1) と実験 (記録 # 2) からの速度の変化百分率を示す。この箱ひげ図では、箱の下端と上端は夫々 25 パーセントイルと 75 パーセントイルを表す。箱を横切る線は中央値を表し、縦線は全範囲の数値を含む。全 96 匹の魚 (左)、推定 s c n 1 L a a ゼブラフィッシュ (中央) 及び同腹対照 (右) についてプロットを示す。その後、PCR 解析を実施し、突然変異体と対照のプールを確認した。

【図 7 D】5 d p f の s c n 1 L a a 突然変異体における移動運動発作行動に及ぼすスチ

50

リペントール (S t p)、ジアゼパム (D z p)、クレミゾール (C l e m) 及びラモトリギン (L t g) の効果のプロット。薬物投与前後の平均速度を示す。N = 薬物毎に 7 匹。各棒は平均 \pm S . E . M . を表す。対応のあるスチューデントの t 検定又はマン - ホイットニーの順位和検定で有意性を $p = 0 . 0 1 (*)$ 又は $p < 0 . 0 0 1 (**)$ に設定した。

【図 8】抗ヒスタミン薬は s c n 1 L a b 突然変異体では抗癲癇性がない。5 d p f の s c n 1 L a b 突然変異体を使用した移動運動発作アッセイにおける種々の抗ヒスタミン薬の効果のプロット。薬物投与前後の平均速度を示す。N = 薬物毎に 7 匹。その他の化合物を右側に記載する。各棒は平均 \pm S . E . M . を表す。対応のあるスチューデントの t 検定又はマン - ホイットニーの順位和検定で有意性を $p = 0 . 0 1 (*)$ 又は $p < 0 . 0 0 1 (**)$ に設定した。このアッセイでは抗ヒスタミン薬によっては発作活動が亢進していることに注目されたい。

10

【図 9 A】s c n 1 L a b におけるクレミゾール濃度 - 反応試験 1。2 回の異なる濃度 - 反応試験からのプロットであり、基線値からの平均速度の阻害百分率を示す。濃度毎に N = 7 匹とし、別クラッチの突然変異体幼生で試験を行った。

【図 9 B】s c n 1 L a b におけるクレミゾール濃度 - 反応試験 2。2 回の異なる濃度 - 反応試験からのプロットであり、基線値からの平均速度の阻害百分率を示す。濃度毎に N = 7 匹とし、別クラッチの突然変異体幼生で試験を行った。

【図 10】抗ヒスタミン性をもつ 3 4 種類の異なる化合物を使用してシェルフスクリーニングを実施した。指定する全化合物を薬物毎に 6 ~ 1 0 匹ずつ 5 d p f の s c n 1 L a b 幼生の自発性発作に対して試験した。移動運動追跡データプロットからの平均速度の変化として結果を示す。化合物は 0 . 1 ~ 1 m M の濃度で試験した。陽性ヒットの閾値を破線により示す。3 種類の化合物がこの閾値に達したが、全 3 種とも毒性であることが確認された (矢印) 。

20

【図 11】5 H T ライブラリースクリーニング。試験した 6 2 種類の化合物に関する 5 d p f の s c n 1 L a b 突然変異体の移動運動発作行動のプロット。発作活動 (陽性ヒット) の阻害の閾値を平均遊泳速度の 3 8 % の低下として設定し、痙攣誘発又は過興奮作用の閾値を平均遊泳速度の 4 4 % の増加として設定した (緑色破線) 。濃度 2 5 0 μ M、薬物毎に 6 匹で化合物を試験した。化合物リストを下段に示し、陽性ヒットを (表に) グレーの網かけ又は (プロットに) 黒丸で示した。

30

【図 12 A】種々の濃度のトラゾドンに 3 0 分間 (黒棒) 又は 9 0 分間 (グレー棒) の薬物暴露時間で暴露した 5 d p f の s c n 1 L a b 突然変異体の平均速度の変化のプロット。発作活動 (陽性ヒット) の阻害の閾値を平均遊泳速度の 4 0 % の低下として設定した。トラゾドンは 7 5 0 μ M (斜線) で毒性であった。薬物毎に 6 匹で化合物を試験した。

【図 12 B】。トラゾドン (癲癇発作イベントの抑制) 又は対照薬物 M K - 8 0 1 (癲癇イベントの抑制なし) に暴露した s c n 1 L a b 突然変異体幼生のサンプル E E G トレース。

【発明を実施するための形態】

【0048】

「5 H T 受容体」又は「5 - ヒドロキシトリプタミン受容体」とは、中枢神経系 (C N S) と末梢神経系 (P N S) に存在し、一般にセロトニン受容体のグループに属する 1 群の G タンパク質共役型受容体 (G P C R) とリガンド依存性イオンチャネル (L G I C) を意味する。5 H T 受容体は 5 H T ₁ (例えば G_i / G_o タンパク質共役型受容体)、5 H T ₂ (例えば G_q / G₁₁ タンパク質共役型受容体)、5 H T ₃ (例えばリガンド依存性 N a ⁺ 及び K ⁺ カチオンチャネル)、5 H T ₄ (例えば G_s タンパク質共役型受容体)、5 H T ₅ (例えば G_i / G_o タンパク質共役型受容体)、5 H T ₆ (例えば G_s タンパク質共役型受容体) 及び 5 H T ₇ (例えば G_s タンパク質共役型受容体) の 7 つの受容体ファミリーに分けることができる。また、7 つの 5 H T 受容体ファミリーを更に多数のサブファミリーに細分することができる。例えば、5 H T ₁ ファミリーは更に以下のサブファミリー、即ち (例えば血管と C N S で機能することが知られており、嗜癖、攻撃性、不

40

50

安、食欲、オートレセプター、血圧、心血管機能、嘔吐、心拍数、衝動性、記憶、気分、悪心、侵害受容、勃起、瞳孔拡張、呼吸、性行動、睡眠、社交性、体温調節及び血管収縮に關与しているらしい) $5HT_{1A}$ 、(例えば血管とCNSで機能することが知られており、嗜癪、攻撃性、不安、オートレセプター、学習、移動運動、記憶、気分、勃起、性行動及び血管収縮に關与しているらしい) $5HT_{1B}$ 、(例えば血管とCNSで機能することが知られており、不安、オートレセプター、移動運動及び血管収縮に關与しているらしい) $5HT_{1D}$ 、(例えばCNSで機能することが知られており、片頭痛に關与しているらしい) $5HT_{1E}$ を含む。別の例として、 $5HT_2$ ファミリーは以下のサブファミリー、即ち(例えば血管、CNS、胃腸管、血小板、PNS及び平滑筋で機能することが知られており、嗜癪、不安、食欲、認知、想像、学習、記憶、気分、知覚、性行動、睡眠、体温調節及び血管収縮に關与しているらしい) $5HT_{2A}$ 、(例えば血管、CNS、胃腸管、血小板、PNS及び平滑筋で機能することが知られており、不安、食欲、心血管機能、胃腸運動、睡眠及び血管収縮に關与しているらしい) $5HT_{2B}$ 、及び(例えば血管、CNS、胃腸管、血小板、PNS及び平滑筋で機能することが知られており、嗜癪、不安、食欲、胃腸運動、移動運動、気分、勃起、性行動、睡眠、体温調節及び血管収縮に關与しているらしい) $5HT_{2C}$ に細分することができる。また、 $5HT_5$ ファミリーは更に以下のサブファミリー、即ち(例えばCNSで機能するらしく、移動運動と睡眠に役割を果たし、更にオートレセプターとしても機能するらしい) $5HT_{5A}$ と、(例えば齧歯類で機能すると思われ、ヒトでは偽遺伝子であるらしい) $5HT_{5B}$ に細分することができる。

10

20

【0049】

「 $5HT$ 受容体作動薬」とは、 $5HT$ 受容体作動薬の不在下に比較して又はセロトニンと同様に $5HT$ 受容体を活性化させる任意の薬剤を意味する。典型的な $5HT$ 受容体作動薬としては、限定されないが、ACP-104、ACP-106、AR-116081、AR-116082、ATHX-105、ペラドンナとエルゴタミン酒石酸塩の併用、BW723C86、シサブリド、Ciza-MPS、Cizap、Cizap-Mps、CSC-500シリーズ、DOIもしくはその塩、エルゴタミン酒石酸塩・カフェイン、Esorid MPS、フリバンセリン、Ikaran L.P.、Manotac Plus、Migril、Mirtazapina Rimaфар、ミルタザピン、ナラトリプタン、ネロタンセリン、ノルフェンフルアミン、Normagut Tab、ネファゾドン塩酸塩、OSU-6162、Pridofin、Sensiflu、PRX-00933、RP-5063、炎症性疾患を対象として $5-HT_{2A}$ を活性化させるための低分子、統合失調症と肥満症を対象として $5-HT_{2C}$ を活性化させるための低分子、肥満症を対象として $5-HT_{2C}$ 受容体を活性化させるための低分子、統合失調症を対象として $5-HT_{2C}$ 及び $5-HT_6$ 受容体を標的とする低分子、CNS及び代謝障害を対象として $5HT_2$ を調節するための低分子、TGBA-01AD、トラゾドン塩酸塩、テマノグレル塩酸塩、バビカセリン塩酸塩、Virdex、VR-1065、ジブラシドン塩酸塩及びジブラシドン-シジラータのいずれか1種以上が挙げられる。

30

【0050】

複数の実施形態において、前記 $5HT$ 受容体作動薬はスマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、ウラピジル、BRL-54443(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-オール)、ロルカセリン、ブスピロン、ジブラシドン、TCB-2((4-プロモ-3,6-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イル)メチルアミン臭化水素酸塩)、BRL-15572(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-1,1-ジフェニル-2-プロパノール)、トラゾドン、BMY7378(8-(2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン)、アトモキセチン又はベンラファキシンである。

40

【0051】

複数の実施形態において、前記 $5HT$ 受容体作動薬はトラゾドンである。

50

【 0 0 5 2 】

更に、所定の実施形態において、前記 5 H T 受容体作動薬はアセタゾラミド、ベンゾジアゼピン（ジアゼパム；クロバザム）、カンナビジオール、カルバマゼピン、クレミゾール、エトスクシミド、フェルバメート、フェンフルラミン、フルオキセチン、ガバペンチン、ガナキソロン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、フェニトイン、フェノバルビタール、ピラセタム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、スチリペントール、チアガビン、トピラマート、バルプロ酸、ベラパミル、ビガバトリン及びゾニサミドの 1 種以上又は全部を含まないことも本開示の範囲内で予想される。

【 0 0 5 3 】

「薬剤」とは任意の低分子化合物、抗体、核酸分子もしくはポリペプチド又はそのフラグメントを意味する。

【 0 0 5 4 】

「心臓病態」とは、限定されないが、冠状動脈性心臓病（C H D）、心筋症、心血管疾患（C V D）、虚血性心臓病、心不全、高血圧性心臓病、炎症性心臓病、弁膜性心臓病、アテローム性動脈硬化症及び心臓肥大を含む関連疾患を意味する。心臓病態は心臓、脳、大半の主要臓器及び手足を冒す可能性のある全身疾患でもよい。「冠状動脈性心臓病（C H D）」とは冠循環の不全により心筋と周囲組織に十分な血液を供給できなくなる疾患を意味する。「心血管疾患（C V D）」とは心臓自体又は血管系、特に心筋組織と、心臓に出入りする静脈及び動脈を冒す多数の特定疾患のいずれかを意味する。例えば C V D としては、限定されないが、急性冠症候群、不整脈、アテローム性動脈硬化症、心不全、心筋梗塞、新生内膜過形成、肺高血圧症、卒中、弁膜症又は心臓肥大が挙げられる。心臓病は当分野で公知の種々の方法のいずれかにより診断することができる。例えば、このような方法としては、運動不耐性、浮腫、動悸、失神、意識消失又は咳等の当分野で公知の多数の症状のいずれかとして存在し得る呼吸困難、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難、跛行、狭心症、胸痛について対象を評価する方法が挙げられ、心臓病は血液化学検査により診断することができる。上記のように、本願で使用する「心臓病」とは心臓自体又は循環系を冒す障害を意味する。

【 0 0 5 5 】

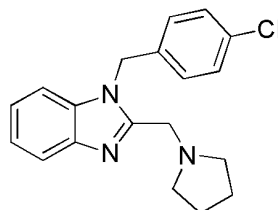
「アナログ」又は「類似体」とは化学及び生物学分野におけるその単純な通常の意味に従って使用し、別の化合物（即ち所謂「基準」化合物）と構造的に類似しているが、組成の異なる化合物を意味し、例えばある原子が別の元素の原子で置換えられているもの、特定の官能基が存在するもの、ある官能基が別の官能基で置換えられているもの、又は基準化合物の 1 個以上のキラル中心の絶対立体配置が異なるものが挙げられる。従って、アナログとは基準化合物と機能及び外観が類似又は同等であるが、構造又は起源の異なる化合物である。

【 0 0 5 6 】

「クレミゾール」とは式：

【 0 0 5 7 】

【 化 1 】



を有する化合物を意味する。

【 0 0 5 8 】

クレミゾールは本願に記載するようなクレミゾールの医薬的に許容される塩と製剤（例

10

20

30

40

50

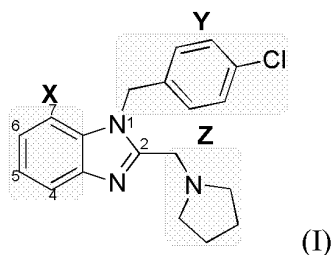
えば「クレミゾール塩」)を含む。代表的なクレミゾール塩としては、限定されないが、クレミゾール塩酸塩、クレミゾールペニシリン、クレミゾール硫酸塩又はクレミゾールウンデシル酸塩が挙げられる。

【 0 0 5 9 】

本願に記載する「クレミゾールアナログ」とは類似構造の化合物を意味する。このような化合物としては、例えばその開示内容全体を本願に援用する P C T / U S 2 0 0 8 / 0 7 6 8 0 4 及び米国特許第 4 , 0 1 1 , 3 2 2 号に記載の化合物が挙げられる。その他の代表的なクレミゾールアナログは例えば U S 2 0 1 2 / 0 2 3 2 0 6 2、P C T 公開第 2 0 0 9 / 0 3 8 2 4 8 号、U S 2 0 1 0 / 1 0 7 7 3 9、U S 2 0 1 0 / 1 0 7 7 4 2、W O 2 0 0 2 / 0 8 9 7 3 1、W O 2 0 0 5 / 0 3 2 3 2 9、W O 2 0 0 9 / 0 3 9 2 4 8、W O 2 0 1 0 / 0 3 9 1 9 5、W O 2 0 1 0 / 1 0 7 7 3 9 及び W O 2 0 1 0 / 1 0 7 7 4 2 に記載されており、各々その開示内容全体を本願に援用する。本願に記載するクレミゾールアナログ(上記文献に記載されている化合物を含む)は下式(Ⅰ)に示すように 1 位又は 2 位を置換(即ち修飾)されていてもよい(Y 枠及び Z 枠)。クレミゾールアナログは式(Ⅰ)に X 枠により示すように 4 位、5 位、6 位又は 7 位を置換(即ち修飾)されていてもよい。

【 0 0 6 0 】

【化 2】

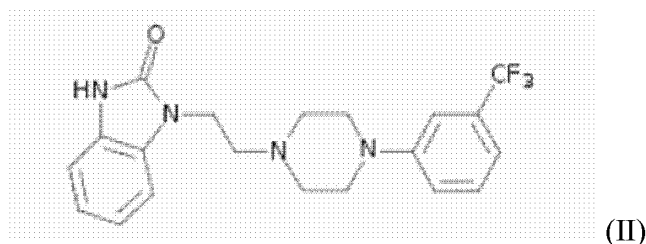


【 0 0 6 1 】

「フリバンセリン」とは下式(ⅡⅡ)：

【 0 0 6 2 】

【化 3】



を有する化合物を意味する。

【 0 0 6 3 】

フリバンセリンはフリバンセリンの医薬的に許容される塩と製剤(例えば「フリバンセリン塩」)を含む。

【 0 0 6 4 】

「ノルフェンフルラミン」とは下式(ⅡⅡⅡ)：

【 0 0 6 5 】

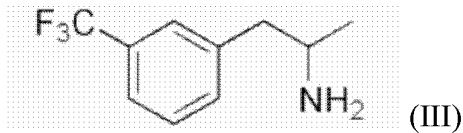
10

20

30

40

【化 4】



を有する化合物を意味する。

【 0 0 6 6 】

ノルフェンフルラミンはノルフェンフルラミンの医薬的に許容される塩と製剤（例えば「ノルフェンフルラミン塩」）を含む。

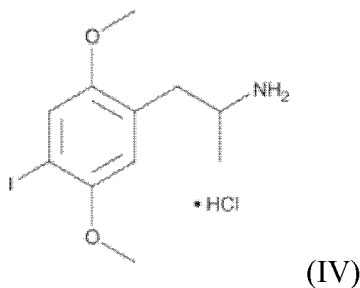
10

【 0 0 6 7 】

「DOI」とは2, 5 - ジメトキシ - 4 - ヨードアンフェタミンを意味する。DOIはDOIの医薬的に許容される塩と製剤を含む。代表的なDOI塩としては、限定されないが、下式（IV）：

【 0 0 6 8 】

【化 5】



20

を有する2, 5 - ジメトキシ - 4 - ヨードアンフェタミンー塩酸塩（DOI HCl）が挙げられる。

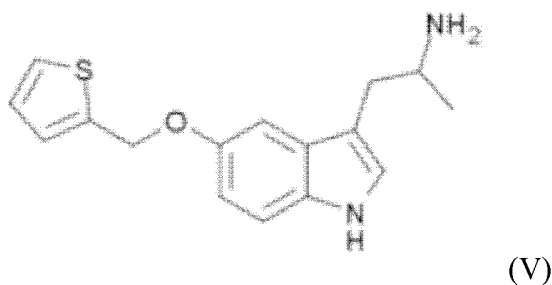
【 0 0 6 9 】

「BW723C86」とは5-HT_{2B}受容体作動薬として作用し、下式（V）：

【 0 0 7 0 】

30

【化 6】



を有するトリプタミン誘導体薬を意味する。

40

【 0 0 7 1 】

BW723C86はBW723C86の医薬的に許容される塩と製剤（例えば「BW723C86塩」）を含む。

【 0 0 7 2 】

「医薬的に許容される塩」なる用語は本願に記載する化合物に存在する特定の置換基に応じて比較的非毒性の酸又は塩基と共に製造される活性化合物の塩を意味する。5-HT作動薬が比較酸性の官能基を含む場合には、このような化合物の中性形態を無溶媒下又は適切な不活性溶媒中で十分な量の所望の塩基と接触させることにより塩基付加塩を得ることができる。医薬的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、マグネシウム塩又は同様の塩が挙げら

50

れる。5 - H T 作動薬が比較的塩基性の官能基を含む場合には、このような化合物の中性形態を無溶媒下又は適切な不活性溶媒中で十分な量の所望の酸と接触させることにより酸付加塩を得ることができる。医薬的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素酸、リン酸、リン酸水素酸、リン酸二水素酸、硫酸、硫酸水素酸、ヨウ化水素酸又は亜リン酸等の無機酸から誘導される塩と、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、蔞酸、メタンスルホン酸等の比較的無毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギン酸塩等のアミノ酸の塩や、グルクロン酸やガラクトン酸等の有機酸の塩も挙げられる（例えば Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1 - 19 参照）。5 - H T 作動薬は塩基付加塩又は酸付加塩への変換を可能にする塩基性官能基と酸性官能基のいずれも含むことができる。

10

【0073】

従って、5 - H T 作動薬は（例えば医薬的に許容される酸との）塩として存在していてもよい。本発明はこのような塩を含む。このような塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩（例えば（+）- 酒石酸塩、（-）- 酒石酸塩、又はラセミ混合物を含むその混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、並びにグルタミン酸等のアミノ酸との塩や、第四級アンモニウム塩（例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル等）が挙げられる。これらの塩は当業者に公知の方法により製造することができる。

20

【0074】

塩を塩基又は酸と接触させ、従来通りの方法で親化合物を分離することにより 5 - H T 作動薬の中性形態を再生することが好ましい。化合物の親形態は極性溶媒への溶解度等の所定の物理的性質が種々の塩形態と異なってもよい。

【0075】

塩形態に加え、5 - H T 作動薬はプロドラッグ形態で提供してもよい。プロドラッグとは生理的条件下で容易に化学変化し、本発明の化合物となるような化合物である。5 - H T 作動薬のプロドラッグは投与後にインビボで変換することができる。更に、5 - H T 作動薬のプロドラッグは例えば適切な酵素又は化学的試薬と接触させる場合等のエクスピボ環境で化学的又は生化学的方法により活性化化合物に変換することができる。

30

【0076】

5 - H T 作動薬は非溶媒和形態で存在することもできるし、水和形態を含む溶媒和形態で存在することもできる。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に含まれる。5 - H T 作動薬は多結晶形態で存在していてもよいし、非晶質形態で存在していてもよい。一般に、本発明により予想される用途では全ての物理的形態が等価であり、本発明の範囲内に含むものとする。

【0077】

「有効量」とは、5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）が 5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の不在下に比較して指定目的を達成するため（例えば投与効果を得るため、疾患を治療するため、タンパク質 / 酵素活性を低下させるため、タンパク質 / 酵素活性を増加させるため、シグナル伝達経路を抑制するため、又は疾患もしくは病態の 1 種以上の症状を抑制するため）に十分な量である。「有効量」の 1 例は疾患の 1 以上の症状の治療、予防又は抑制に寄与するために十分な 5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の量であり、「治療有効量」と言うこともできる。1 以上の症状の「抑制」（及びこの用語の文法的等価形態）とは症状の重度もしくは頻度の低下、又は症状（例えば発作）の解消を意味する。薬物の「予防有効量」とは、対象に投与したときに目的の予防効果、例えば損傷、疾患、病変もしくは病態の発症（又は再発）を予防もしくは遅延させる効果、又は損傷、疾患、病変もしくは病態もしくはその症状（例え

40

50

ば発作)が発症(又は再発)する可能性を減らす効果を生じる薬物の量である。完全な予防効果は必ずしも単回投与により生じず、一連の投与後のみに生じる場合もある。従って、予防有効量を1回以上に分けて投与してもよい。厳密な量は治療目的により異なり、公知技術を使用して当業者に確定されよう(例えばLieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins参照)。

10

【0078】

5-HT作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)の治療有効量は先ず細胞培養アッセイから決定することができる。目標濃度は本願に記載する方法又は当分野で公知の方法を使用して測定した場合に本願に記載する方法を達成することが可能な活性化合物の濃度とする。

【0079】

当分野で周知のように、動物モデルから人体用の治療有効量を決定することもできる。例えば、動物で有効であることが分かっている濃度となるように人体用の用量を処方することができる。上記のように、化合物の有効性をモニターし、投与量を下方又は上方に調節することにより人体用の投与量を調節することができる。上記方法及び他の方法に基づいて人体で最大の効力を達成するように用量を調節することは通常の知識をもつ当業者が十分に可能である。

20

【0080】

投与量は患者の必要性和利用する化合物に応じて変えることができる。本発明に関して、患者に投与される用量は時間の経過と共に患者に有益な治療反応を生じるために十分な量とすべきである。用量のサイズは有害な副作用の存在、種類及び程度によっても左右されよう。特定の状況に適した投与量の決定は医師の技量の範囲内である。一般に、化合物の最適用量よりも少ない低用量で治療を開始する。その後、状況下で最適な効果に達するまで投与量を少量ずつ増加させる。

30

【0081】

投与量と投与間隔は投与される化合物の濃度が治療する特定の臨床徴候に有効となるように個々に調節することができる。こうして、個体の疾患状態の重度に見合った治療レジメンが提供されよう。

【0082】

本願に提供する教示を利用し、実質的な毒性を生じずに特定の患者により発現される臨床症状を治療するために有効な予防又は治療処置レジメンを計画することができる。この計画には、化合物効力、相対生体利用率、患者体重、有害な副作用の存在と重度、好ましい投与方法及び選択した薬剤の毒性プロファイル等の因子を考慮することにより活性化合物を注意深く選択する必要がある。

40

【0083】

「対照」又は「対照実験」とはその単純な通常の意味に従って使用し、実験の手順、試薬又は変数を省略する以外は並行実験と同様に実験の対象又は試薬を処理する実験を意味する。場合により、対照は実験効果を評価する際に比較標準として使用される。所定の実施形態において、対照は5-HT作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)の不在下における5-HT作動薬の活性の測定である。

【0084】

本願で使用する「試験化合物」とは特定の生体標的又は経路(例えば5-HT受容体)の活性、不活性又は他の変調を同定するためのスクリーニング法で使用される実験化合物を意味する。試験化合物はその医薬的に許容される塩を含めて本願に記載する5-HT作

50

動薬とすることができる。

【 0 0 8 5 】

「調節」、「調節する」又は「モジュレーター」なる用語はその単純な通常の意味に従って使用し、1種以上の性質を変化又は変更させる行為を意味する。「モジュレーター」とは標的分子の濃度又は標的分子の機能又は分子の標的の物理的状态を増減させる組成物又は化合物を意味する。「調節」とは1種以上の性質を変化又は変更させるプロセスを意味する。例えば、生体標的に及ぼすモジュレーターの作用について適用する場合、「調節する」とは生体標的（例えば5-HT受容体）の性質もしくは機能又は生体標的の量を増減することにより変化させることを意味する。

【 0 0 8 6 】

タンパク質と阻害薬の相互作用に関して本願で使用する「阻害」、「阻害する」、「阻害している」等の用語はタンパク質の活性又は機能を阻害薬の不在下の活性又は機能に比較してマイナスに変化させる（例えば低下させる）ことを意味する。所定の実施形態において、阻害とは疾患又は疾患の症状の抑制を意味する。所定の実施形態において、阻害とは特定のタンパク質又は核酸標的の活性の低下を意味する。従って、阻害は刺激を部分的もしくは完全に阻止すること、活性化を抑制、防止もしくは遅延させること、又はもしくはシグナル伝達もしくはタンパク質/酵素活性もしくはタンパク質の量を不活性化、減感もしくはダウンレギュレートさせることを少なくとも一部に含む。

【 0 0 8 7 】

タンパク質と化合物の相互作用に関して「活性化」又は「活性化させる」等の用語はタンパク質の活性又は機能を活性剤化合物の不在下の活性又は機能に比較してプラスに変化させる（例えば増加させる）ことを意味する。活性化とは特定のタンパク質標的の活性増加を意味する場合もある。活性化とは突然変異させたタンパク質標的の機能低下の回復を意味する場合もある。本願で使用する活性化とは1種以上の5-HT受容体の活性化を意味する場合もある。

【 0 0 8 8 】

「接触させる」とはその単純な通常の意味に従って使用し、少なくとも2個の別個の化学種（例えば生体分子又は細胞を含有する化合物）を相互に反応、相互作用又は物理的に接触させるために十分に接近させるプロセスを意味する。なお、得られる反応生成物は添加した試薬間の反応から直接生成することもできるし、添加した試薬の1種以上からの中間体から生成することもでき、前記中間体は反応混合物中で生成することができる。

【 0 0 8 9 】

「接触させる」なる用語は2種類の化学種を反応、相互作用又は物理的に接触させることを含むことができ、前記2種類の化学種は本願に記載する化合物とタンパク質又は酵素とすることができる。所定の実施形態において、接触させるとは本願に記載する化合物を受容体（例えば5-HT受容体）と相互作用させることを含む。

【 0 0 9 0 】

疾患に付随する物質又は物質活性もしくは機能に関して「随伴する」又は「～に随伴する」なる用語は疾患が（完全又は部分的に）その物質又は物質活性もしくは機能に起因すること又は疾患の症状が（完全又は部分的に）その物質又は物質活性もしくは機能に起因することを意味する。

【 0 0 9 1 】

「患者」又は「～を必要とする対象」なる用語は本願に記載するような医薬組成物の投与により治療することができる疾患又は病態に罹患しているか又は罹患し易い生体を意味する。非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、乳牛、シカ及び他の非哺乳動物（例えばゼブラフィッシュ）が挙げられる。患者はヒトとすることができる。

【 0 0 9 2 】

「疾患」又は「病態」なる用語は本願で提供する化合物又は方法で治療することが可能な患者又は対象の状態又は健康状態を意味する。

10

20

30

40

50

【0093】

本願における「癲癇障害」、「癲癇症」、「発作障害」又は「癲癇」なる用語は非誘発性発作の存在を最も多くの場合に特徴とする一連の慢性神経障害を意味する。例えば Noebels et al., Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 4th edition, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 参照。本願で使用する癲癇とは（例えば外傷、卒中又は癌に起因する）脳の損傷又は遺伝子突然変異を意味する場合がある。癲癇症の症状は脳のニューロン間の異常な電気化学的シグナル伝達に起因する場合がある。非誘発性発作を2回以上起こした患者を癲癇患者とみなすことができる。

10

【0094】

癲癇症の種類としては、例えば良性ローランド癲癇、前頭葉癲癇、点頭癲癇、若年性ミオクロニー癲癇（JME）、若年性欠神癲癇、小児欠神癲癇（例えばピクノレプシー）、熱性痙攣、ラフォラ病進行性ミオクロヌス癲癇、レノックス・ガストー症候群、ランドウ・クレフナー症候群、ドラベ症候群（DS）、全般癲癇熱性痙攣プラス（GEFS+）、乳児重症ミオクロニー癲癇（SMEI）、良性家族性新生児痙攣（BFNC）、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、移動性部分癲癇、点頭癲癇性脳症、結節性硬化症（TSC）、限局性皮質異形成、I型滑脳症、ミラー・ディッカー症候群、アンジェルマン症候群、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム障害の癲癇、皮質下帯状異所性灰白質、ウォーカー・ワールブルグ症候群、アルツハイマー病、外傷後癲癇、進行性ミオクロヌス癲癇、反射癲癇、ラスムッセン症候群、側頭葉癲癇、辺縁系癲癇、癲癇重積状態、腹部癲癇、両側汎発性ミオクロヌス、月経随伴性癲癇、ジャクソン発作、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病又は光感受性癲癇が挙げられる。

20

【0095】

「医薬的に許容される賦形剤」及び「医薬的に許容される担体」又は「担体部分」とは、対象への5-HT作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の投与と吸収を助け、患者に重大な有害毒性作用を生じずに組成物に配合することができる物質を意味する。医薬的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、水、NaCl、生理的塩類溶液、乳酸リンゲル液、正規ショ糖、正規ブドウ糖、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、着香剤、塩類溶液（例えばリンゲル液）、アルコール類、油類、ゼラチン、炭水化物（ラクトース、アミロース又はデンプン）、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、及び着色剤等が挙げられる。このような調合剤を滅菌し、所望により、本発明の化合物と有害な反応を生じない助剤（例えば滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧を変化させるための塩類、緩衝剤、着色剤及び/又は芳香族物質等）と混合することができる。当業者に自明の通り、他の医薬的に許容される賦形剤も本発明で有用である。

30

【0096】

「調合剤」なる用語は担体として封入剤を使用し、有効成分を他の担体の存在下又は不在下で担体により包囲し、一体化させてカプセル剤とした5-HT作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の製剤を含むものとする。同様に、カシェ剤とロゼンジ剤も含む。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤及びロゼンジ剤は経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

40

【0097】

本願で使用する「投与する」なる用語は対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、病変内、髄腔内、鼻腔内もしくは皮下投与、又は遅延放出デバイス（例えば小型浸透圧ポンプ）の移植を意味する。投与は非経口及び経粘膜（例えば口腔、舌下、口蓋、歯肉、鼻孔、経膣、経直腸又は経皮）を含めたあらゆる経路による。非経口投与としては、例えば静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内及び頭蓋内が挙げられる。他の送達方式としては、限定されないが、リポソーム製剤、静脈内輸液、経皮パッチ等の使用が挙げられる。

50

【0098】

5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）とその医薬組成物は局所経路により、又はアプリータースティック、溶液剤、懸濁剤、乳剤、ジェル剤、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗布剤、散剤及びエアゾールとして製剤化して経皮投与することができる。経口調合剤としては、患者が摂取するのに適した錠剤、丸剤、散剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ロゼンジ剤、カシェ剤、ジェル剤、シロップ剤、スラリー、懸濁剤等が挙げられる。固体形態調合剤としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び水和性顆粒剤が挙げられる。液体形態の調合剤としては、溶液剤、懸濁剤及び乳剤（例えば水又は水／プロピレングリコール溶液）が挙げられる。5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）に更に徐放性及び／又は快適さを提供するための成分を添加してもよい。このような成分としては高分子量アニオン性ムコミメティックポリマー、ゲル化多糖類及び微粉状薬物担体基剤が挙げられる。これらの成分は米国特許第4,911,920号、5,403,841号、5,212,162号及び4,861,760号により詳細に記載されている。これらの特許の開示内容全体をあらゆる目的で本願に援用する。5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は体内に遅延放出するようにマイクロスフェアとして送達することもできる。例えば、マイクロスフェアは薬物を収容したマイクロスフェアを皮内注射してゆっくりと皮下放出させることにより投与することができる（Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623 - 645, 1995 参照）、あるいは生分解性注射用ジェル製剤（例えば Gao Pharm. Res. 12: 857 - 863, 1995）として、又は経口投与用マイクロスフェア（例えば Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669 - 674, 1997 参照）として投与することができる。5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の組成物の製剤は細胞膜と融合するか又は細胞内に取り込まれるリポソームを使用することにより、即ち細胞の表面膜タンパク質受容体と結合してエンドサイトーシスを生じる受容体リガンドをリポソームに付加して利用することにより送達することができる。リポソームを使用することにより、特に標的細胞に特異的な受容体リガンドをリポソーム表面に担持させた場合又は他の方法で特定の臓器に対して優先的に特異的となるようにした場合には、標的細胞への5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の組成物のインビボ送達に焦点を絞ることができる（例えば Al - Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293 - 306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698 - 708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576 - 1587, 1989 参照）。組成物はナノ粒子として送達することもできる。

【0099】

「併用投与する」とは、本願に記載する組成物を1種以上の他の治療薬の投与と同時、その直前又は直後に投与することを意味する。5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は患者に単独投与することもできるし、併用投与することもできる。併用投与とは複数の化合物を個々に又は（2種以上の化合物を）組み合わせて同時又は順次投与することを意味する。従って、所望により、（例えば代謝機能低下を抑制するために）調合剤を他の有効物質と併用することもできる。5 - H T 作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は局所経路により、又はアプリータースティック、溶液剤、懸濁剤、乳剤、ジェル剤、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗布剤、散剤及びエアゾールとして製剤化して経皮投与することができる。

【0100】

「追加治療」、「追加療法」、「補助療法」及び「補助治療」なる用語は本願では同義に使用し、癲癇を治療するために5 - H T 作動薬又はその医薬的に許容される塩を別の抗痙攣薬と併用することを意味する。

【0101】

「抗発作薬」、「抗癲癇薬」、「AED」又は「抗痙攣薬」は本願ではその通常一般の意味に従って同義に使用し、発作を抑制又は解消するための組成物が挙げられる。抗痙攣

薬としては、限定されないが、アセタゾラミド、ベンゾジアゼピン、カンナビジオール、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エスリカルバゼピン酢酸塩、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フェンフルラミン、フォスフェニトイン、ガバペンチン、ガナキソロン、フベルジンA、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルビタール、フェニトイン、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、スチリペントール、チアガビン、トピラマート、ピガバトリン又はゾニサミドが挙げられる。

【0102】

本願で使用する「耐性」なる用語は薬剤又は薬物の有効性の低下を意味する。例えば、（例えばフェンフルラミン等の）セロトニン再取り込み阻害薬による治療に「耐性」の対象はセロトニン再取り込み阻害薬を対象に最初に投与したときに認められる反応に比較して反応の低下を示す。

【0103】

本願で使用する「有意に結合しない」なる用語は本開示の5HT受容体作動薬が例えば5HT受容体、NPY₁受容体、Ca²⁺チャネル、C1チャネル、GABAトランスポーターもしくはGABA-A1受容体、Naチャネル、5HTトランスポーター及び/又はCB1もしくはCB2受容体等の別の膜貫通タンパク質との間に10分の1又は20分の1又は50分の1又は60分の1又は70分の1又は80分の1又は90分の1又は100分の1の結合性を示すという意味である。この結合レベルの低下はELISA又はバイオセンサー解析（例えばBiacore）により測定することができる。1例において、本開示の5HT受容体作動薬はELISA又はBiacore又はウェスタンブロット又はFACSにより測定した場合に、5HT_{1A}、5HT_{1B}、5HT_{1D}、5HT_{2C}、5HT₃、5HT₄、5HT₆、5HT₇、NPY₁受容体、L型Caチャネル、Caチャネル（N型）、SK-Caチャネル、GABA依存性Clチャネル、GABAトランスポーター、GABA-A1受容体、GABA-B1b受容体、Naチャネル、5HTトランスポーター、CB1受容体、CB2受容体、BZD又はエストロゲンERと検出可能な程度に結合しない。この関連で「検出可能な程度に結合しない」とは、結合レベルがバックグラウンドよりも有意に大きくないことを意味すると理解すべきである。代表的な実施形態において、5-HT作動薬は5HT_{1A}、5HT_{1B}、5HT_{1D}、5HT_{2C}、5HT₃、5HT₄、5HT₆、5HT₇、NPY₁受容体、L型Caチャネル、N型Caチャネル、SK-Caチャネル、GABA依存性Clチャネル、GABAトランスポーター、GABA-A1受容体、GABA-B1b受容体、Naチャネル、5HTトランスポーター、CB1受容体、CB2受容体、BZD又はエストロゲンERの少なくとも1種の活性を有意に調節しない。本願で使用する「活性を有意に調節しない」なる用語は、本開示の5HT受容体作動薬がリガンドを活性化又は阻害しないという点を除いてその活性と実質的に同様の受容体介在性生体反応を誘発することを意味すると理解すべきである。

【0104】

治療方法

本願は癲癇症の治療方法を提供する。1態様において、前記方法は前記治療を必要とする対象に治療有効量の5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与することによる癲癇症の治療方法である。別の態様において、前記方法は前記治療を必要とする対象に本願に記載するような医薬組成物を投与することによる癲癇症の治療方法であり、前記医薬組成物は5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を含有する。対象はケト原性食を摂取しているものとすることができる（例えばケト原性食に従う食物を摂取しているものとすることができる）。対象は心血管疾患をもつものとすることができる。対象はセロトニン再取り込み阻害薬による治療に耐性のものとすることができる。対象はセロトニン再取り込み阻害薬を投与した場合の副作用に感受性のものとすることができる。対象は小児（例えば小児癲癇病態をもつ対象）とすることができる。

【 0 1 0 5 】

癲癇症は良性ローランド癲癇、前頭葉癲癇、点頭癲癇、若年性ミオクロニー癲癇（JME）、若年性欠神癲癇、小児欠神癲癇（例えばピクノレプシー）、熱性痙攣、ラフォラ病、進行性ミオクロヌス癲癇、レノックス・ガストー症候群、ランドウ・クレフナー症候群、ドラベ症候群、全般癲癇熱性痙攣プラス（GEFS+）、乳児重症ミオクロニー癲癇（SMEI）、良性家族性新生児痙攣（BFNC）、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、移動性部分癲癇、点頭癲癇性脳症、結節性硬化症（TSC）、限局性皮質異形成、I型滑脳症、ミラー・ディッカー症候群、アンジェルマン症候群、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム障害の癲癇、皮質下帯状異所性灰白質、ウォーカー・ワールブルグ症候群、アルツハイマー病、外傷後癲癇、進行性ミオクロヌス癲癇、反射癲癇、ラスムッセン症候群、側頭葉癲癇、辺縁系癲癇、癲癇重積状態、腹部癲癇、両側汎発性ミオクロヌス、月経随伴性癲癇、ジャクソン発作、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病又は光感受性癲癇とすることができる。癲癇は全般発作又は部分（即ち焦点性）発作を含むことができる。

10

【 0 1 0 6 】

癲癇症はドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、点頭癲癇又は大田原症候群とすることができる。癲癇症はドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、点頭癲癇もしくは大田原症候群又は小児癲癇症とすることができる。小児癲癇症は良性小児癲癇、良性家族性新生児痙攣（BFNC）、熱性痙攣、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、点頭癲癇、大田原症候群、若年性ミオクロニー癲癇、若年性欠神癲癇、小児欠神癲癇（例えばピクノレプシー）、点頭癲癇とすることができる。癲癇症はドラベ症候群とすることができる。

20

【 0 1 0 7 】

小児癲癇症は良性小児癲癇とすることができる。小児癲癇症は良性家族性新生児痙攣（BFNC）とすることができる。小児癲癇症は熱性痙攣とすることができる。小児癲癇症はドラベ症候群とすることができる。小児癲癇症はレノックス・ガストー症候群とすることができる。小児癲癇症は点頭癲癇とすることができる。小児癲癇症は大田原症候群とすることができる。小児癲癇症は若年性ミオクロニー癲癇とすることができる。小児癲癇症は若年性欠神癲癇とすることができる。小児癲癇症は小児欠神癲癇（例えばピクノレプシー）とすることができる。小児癲癇症は点頭癲癇とすることができる。

30

【 0 1 0 8 】

癲癇症は例えば脳炎、大脳炎、膿瘍、卒中、腫瘍、外傷、遺伝的結節性硬化症、大脳形成異常又は低酸素性虚血性脳症等の神経疾患又は損傷の結果とすることができる。癲癇症は例えばアルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患に随伴するものとすることができる。癲癇症は自閉症に随伴するものとすることができる。癲癇症は単一遺伝子突然変異に随伴するものとすることができる。癲癇症は強迫行為又はエレクトログラフ発作に随伴するものとすることができる。前記5-H T受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与すると、癲癇症、アルツハイマー病対象（例えばアルツハイマー病に罹患している対象）、自閉症対象（例えば自閉症をもつ対象）、又はパーキンソン病対象（例えばパーキンソン病に罹患している対象）における強迫行為又はエレクトログラフ発作を抑制することができる。即ち、前記5-H T受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩は癲癇症における強迫行為又はエレクトログラフ発作を抑制することができる。前記5-H T作動薬又はその医薬的に許容される塩はアルツハイマー病対象における強迫行為又はエレクトログラフ発作を抑制することができる。前記5-H T受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩は自閉症対象における強迫行為又はエレクトログラフ発作を抑制することができる。前記5-H T受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩はパーキンソン病対象における強迫行為又はエレクトログラフ発作を抑制することができる。

40

【 0 1 0 9 】

前記5-H T受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与すると、5-H T受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩の不在下に比較して前記対象における非誘発性発

50

作の発生率（例えば発生回数）を減らすことができる。従って、本願に記載する化合物の投与前の時点（例えば対照又は対照時点）に比較して前記5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩の投与に対する患者の反応を漸次モニターすることができる。

【0110】

前記5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与すると、5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩の不在下に比較して前記対象におけるミオクロヌス発作又は癲癇重積状態を抑制又は予防することができる。前記5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与すると、5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩の不在下に比較して前記対象におけるミオクロヌス発作を抑制又は予防することができる。前記5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与すると、5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩の不在下に比較して前記対象における癲癇重積状態を抑制又は予防することができる。従って、本願に記載する化合物の投与前の時点（例えば対照又は対照時点）に比較して前記5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩の投与に対する患者の反応を漸次モニターすることができる。

10

【0111】

癲癇症は抗癲癇薬（AED）による治療に非反応性の癲癇症とすることができる。対象はケト原性食を摂取しているものすることができる。癲癇症は成人（例えば約16歳超）の癲癇症とすることができる。

【0112】

癲癇症は小児の癲癇症とすることができる。即ち、癲癇症は小児癲癇症とすることができる。小児は約1週齢未満とすることができる。小児は約1カ月齢未満とすることができる。小児は約6カ月齢未満とすることができる。小児は約12カ月齢未満とすることができる。小児は約2歳未満とすることができる。小児は約3歳未満とすることができる。小児は約4歳未満とすることができる。小児は約5歳未満とすることができる。小児は約6歳未満とすることができる。小児は約7歳未満とすることができる。小児は約8歳未満とすることができる。小児は約9歳未満とすることができる。小児は約10歳未満とすることができる。小児は約12歳未満とすることができる。

20

【0113】

小児は約1週齢超とすることができる。小児は約1カ月齢超とすることができる。小児は約6カ月齢超とすることができる。小児は約12カ月齢超とすることができる。小児は約2歳超とすることができる。小児は約3歳超とすることができる。小児は約4歳超とすることができる。小児は約5歳超とすることができる。小児は約5歳超とすることができる。小児は約6歳超とすることができる。小児は約7歳超とすることができる。小児は約8歳超とすることができる。小児は約9歳超とすることができる。小児は約10歳超とすることができる。小児は約11歳超とすることができる。小児は約12歳超とすることができる。

30

【0114】

小児は本願に記載するようなAEDを投与することにより治療される癲癇症をもつものとする。従って、前記5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩をこのような小児に（例えば追加療法として）投与することができる。

40

【0115】

別の態様ではドラベ症候群の治療方法を提供する。ドラベ症候群の治療方法は前記治療を必要とする対象に治療有効量の前記5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む。ドラベ症候群の治療方法は前記治療を必要とする対象に本願に記載するような5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩の医薬組成物を投与することを含む。前記治療を必要とする対象に前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）を本願に記載するようなAEDと併用投与することができる。

【0116】

本願に記載する方法では、前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）を抗癲癇薬（AED）と併用投与することができる。AEDはアセタゾラミド、ベン

50

ゾジアゼピン、カンナビジオール、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エスリカルバゼピン酢酸塩、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フェンフルラミン、フォスフェニトイン、ガバペンチン、ガナキソロン、フェルジンA、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルビタール、フェニトイン、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、スチリペントール、チアガビン、トピラマート、ビガバトリン又はゾニサミドとすることができる。A E Dはバルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、ガバペンチン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ベンゾジアゼピン、フェノバルビタール、プレガバリン、プリミドン、チアガビン、トピラマート、臭化カリウム、フェニトイン、スチリペントール、ビガバトリン又はゾニサミドとすることができる。A E Dはバルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、ガバペンチン、トピラマート、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン又はビガバトリンとすることができる。

10

【0117】

A E Dはアセタゾラミドとすることができる。A E Dはベンゾジアゼピンとすることができる。A E Dはカンナビジオールとすることができる。A E Dはカルバマゼピンとすることができる。A E Dはクロバザムとすることができる。A E Dはクロナゼパムとすることができる。A E Dはエスリカルバゼピン酢酸塩とすることができる。A E Dはエトスクシミドとすることができる。A E Dはエトトインとすることができる。A E Dはフェルバメートとすることができる。A E Dはフェンフルラミンとすることができる。A E Dはフォスフェニトインとすることができる。A E Dはガバペンチンとすることができる。A E Dはガナキソロンとすることができる。A E DはフェルジンAとすることができる。A E Dはラコサミドとすることができる。A E Dはラモトリギンとすることができる。A E Dはレベチラセタムとすることができる。A E Dはニトラゼパムとすることができる。A E Dはオクスカルバゼピンとすることができる。A E Dはペランパネルとすることができる。A E Dはピラセタムとすることができる。A E Dはフェノバルビタールとすることができる。A E Dはフェニトインとすることができる。A E Dは臭化カリウムとすることができる。A E Dはプレガバリンとすることができる。A E Dはプリミドンとすることができる。A E Dはレチガビンとすることができる。A E Dはルフィナミドとすることができる。A E Dはバルプロ酸とすることができる。A E Dはバルプロ酸ナトリウムとすることができる。A E Dはスチリペントールとすることができる。A E Dはチアガビンとすることができる。A E Dはトピラマートとすることができる。A E Dはビガバトリンとすることができる。A E Dはゾニサミドとすることができる。本願に記載するA E Dの1種以上の補助療法としてクレミゾール（その医薬的に許容される塩を含む）もしくはクレミゾールアナログ又はクレミゾールもしくはクレミゾールアナログの医薬組成物を投与することができる。

20

30

【0118】

従って、前記5-H T受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩は本願に記載する癲癇症に付随する発作を含めた発作を治療するためにA E D投薬の追加（例えば併用）として投与することができる。前記5-H T受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩は本願に記載する癲癇症に付随する発作を含めた発作を治療するためにA E D投薬の補助療法（例えば併用）として投与することができる。

40

【0119】

癲癇症は部分発作又は全般発作を特徴とすることができる。癲癇症は部分発作を特徴とすることができる。癲癇症は全般発作を特徴とすることができる。部分発作は単純焦点発作、複雑焦点発作、又は二次性全般化を伴う部分焦点発作とすることができる。全般発作は全般強直間代発作、欠伸発作（即ち小発作）、ミオクローヌス発作、間代発作、強直発作又は無緊張発作とすることができる。

【0120】

本願に記載するA E Dと併用投与する場合には、前記5-H T受容体作動薬（その医薬

50

的に許容される塩を含む)と前記AEDを同時に投与してもよい。同時に投与する場合には、前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)を前記AEDと(即ち単一用量単位として)合剤化してもよい。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は前記AEDと別に投与するように製剤化してもよいが、同時に投与してもよい。本願に記載するAEDと併用投与する場合には、前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は前記AEDの投与と順次(例えばその前後に)投与することができる。上記のように、順次投与順序は当業者が容易に決定できよう。

【0121】

前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約1mg/kg~約1000mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約10mg/kg~約1000mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約10mg/kg~約600mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約500mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約400mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約350mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約300mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約250mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約200mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約150mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約100mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約75mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kg~約50mg/kgの用量で投与することができる。本願で使用する「mg/kg」とは対象の体重1kg当たりのmg値を意味する。本願に記載する投与量は前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)を単独の治療有効成分として投与する場合又は治療有効成分としての前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)と本願に記載するAEDの(本願に記載するような)併用投与を含む。

【0122】

前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約1mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約5mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約10mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約20mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約25mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約30mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約40mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約50mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約75mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約100mg/kgの用量で投与することができる。

【0123】

前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は約125mg/kg

の用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約150mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約175mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約200mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約225mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約250mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約275mg/kgの用量で投与することができる。

【0124】

前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約300mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約325mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約350mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約375mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約400mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約425mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約450mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約475mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約500mg/kgの用量で投与することができる。

【0125】

前記5-HT受容体作動薬アナログ（その医薬的に許容される塩を含む）は約600mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約700mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約800mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約900mg/kgの用量で投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は約1000mg/kgの用量で投与することができる。

【0126】

前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は本願に記載する投与量で少なくとも1日1回（例えば1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間又は12時間毎に1回）投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は本願に記載する投与量で毎日投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は本願に記載する投与量で少なくとも週2回投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は少なくとも週3回本願に記載するように投与することができる。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は月1回本願に記載するように投与することができる。

【0127】

本願では、治療有効量のクレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に許容される塩を投与することにより、脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害を治療する方法も提供する。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害は片頭痛とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害は脆弱X症候群とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害はプラダー・ウィリー症候群とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる

10

20

30

40

50

疾患又は障害は統合失調症とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害は鬱病とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害はアルツハイマー病とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害は自閉症とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害は神経障害性疼痛とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害はパーキンソン病とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害は過敏性腸症とすることができる。脳内のセロトニンの不足により又は1種以上の5-HT受容体の活動下で生じる疾患又は障害は認知症とすることができる。

10

【0128】

更に、本願は5-HT受容体をクレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に許容される塩と接触させることを含む5-HT受容体の活性の調節方法も提供する。

【0129】

クレミゾールアナログとしては本願に記載する式(I)の化合物が挙げられ、例えば本願に援用するPCT/US2008/076804、WO10107739、WO2009039248又は米国特許第4,011,322号に記載されているような同様の構造の化合物も挙げられる。

【0130】

20

複数の実施形態において、本開示は治療有効量のトラゾドン又はその医薬的に許容される塩を投与することによる癲癇又はドラベ症候群の治療方法を提供する。複数の実施形態において、治療有効量は約10mg/日～約600mg/日である。複数の実施形態において、前記方法は癲癇の治療方法である。複数の実施形態において、癲癇は小児癲癇である。複数の実施形態において、前記方法はドラベ症候群の治療方法である。

【0131】

医薬組成物

本願は上記疾患及び障害を治療するのに有用な5-HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物を提供する。前記医薬組成物は本願に記載するように錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤又はロゼンジ剤として製剤化することができる。前記医薬組成物は経口投与用に錠剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤又はロゼンジ剤として製剤化することができる。前記医薬組成物は例えば静脈内投与等の技術により投与するために溶液に溶解させるように製剤化することができる。前記医薬組成物は本願に記載するように経口投与、坐剤投与、局所投与、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病変内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、皮下投与、移植、経皮投与又は経粘膜投与用に製剤化することができる。

30

【0132】

医薬組成物として投与する場合、前記医薬組成物は5-HT受容体作動薬の光学異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、アイソフォーム、多形、水和物、溶媒和物もしくは産物又は医薬的に許容される塩を含むことができる。前記医薬組成物に含まれる5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は上記のように担体部分と共有結合させてもよい。あるいは、前記医薬組成物に含まれる5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は担体部分と共有結合させない。

40

【0133】

前記5-HT受容体作動薬(その医薬的に許容される塩を含む)は前記治療を必要とする対象に単独で投与してもよいし、本願に記載するようなAEDと併用投与してもよい。併用投与とは本願に記載するように5-HT受容体作動薬を個々に又は(例えば2種以上の化合物、例えば本願に記載するAEDと)併用して同時又は順次投与することを含めた意味である。所望される場合には、(例えば発作を予防するために)調合剤を他の有効物質と併用することもできる。

50

【 0 1 3 4 】

製剤

本願に記載する 5 - H T 受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又は医薬組成物は多様な経口、非経口及び局所剤形で製造及び投与することができる。従って、本願に記載する 5 - H T 受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又は医薬組成物は注射により（例えば静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内に）投与することができる。また、本願に記載する 5 - H T 受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又は医薬組成物は吸入により例えば鼻腔内に投与することもできる。更に、前記 5 - H T 受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又は医薬組成物は経皮投与することもできる。前記 5 - H T 受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はこれを含有する医薬組成物を投与するために複数の投与経路（例えば筋肉内、経口、経皮）を使用できるとも予想される。本願に記載する医薬組成物は医薬的に許容される担体又は賦形剤と、5 - H T 受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の 1 種以上を含有することができる。本願に記載する医薬組成物は医薬的に許容される担体又は賦形剤と、5 - H T 受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の 1 種以上と、本願に記載するような 1 種以上の A E D を含有することができる。

10

【 0 1 3 5 】

調合剤は医薬的に許容される担体を含有することができる。医薬的に許容される担体は固体又は液体とすることができる。固体形態の調合剤としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び水和性顆粒剤が挙げられる。固体担体は希釈剤、着香剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤又はカプセル封入材としても作用することができる 1 種以上の物質とすることができる。

20

【 0 1 3 6 】

散剤において、担体は微粉状有効成分との混合物中の微粉状固体とすることができる。錠剤では、必要な結合性をもつ担体と有効成分を適切な割合で混合し、所望の形状と寸法に圧縮することができる。

【 0 1 3 7 】

散剤と錠剤は 5 % ~ 7 0 % の活性化合物を含有することが好ましい。適切な担体は炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ろう、カカオ脂等である。「調合剤」なる用語は担体として封入剤を使用し、有効成分を他の担体の存在下又は不在下で担体により包囲し、一体化させてカプセル剤とした活性化合物の製剤を含むものとする。同様に、カシェ剤とロゼンジ剤も含む。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤及びロゼンジ剤は経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

30

【 0 1 3 8 】

適切な固体賦形剤としては、限定されないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカントガム、低融点ろう、カカオ脂、炭水化物、糖類（限定されないが、ラクトース、スクロース、マンニトール又はソルビトール）、トウモロコシ、コムギ、コメ、ジャガイモ又は他の植物に由来するデンプン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はカルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース、及びアラビアガムやトラガカントガムを含むガム類が挙げられ、更に限定されないが、ゼラチンやコラーゲンを含むタンパク質類が挙げられる。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はその塩（例えばアルギン酸ナトリウム）等の崩壊剤又は可溶化剤を加えてもよい。

40

【 0 1 3 9 】

糖衣錠素錠には、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール及び / 又は二酸化チタンも含んでいてもよい濃厚糖溶液、ラッカー溶液並びに適切な有機溶媒又は混合溶媒等の適切なコーティングを施す。製品識別のため又は前記 5 - H T 受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）もしくは医薬組成

50

物の量（即ち投与量）を表示するために錠剤又は糖衣錠コーティングに染料又は顔料を加えてもよい。例えばゼラチン製の嵌合式カプセル剤や、ゼラチンとグリセロールやソルビトール等のコーティングから作製されたソフトシールカプセル剤を使用して本願に記載する医薬調合剤を経口使用することもできる。

【0140】

坐剤を製造するには、先ず脂肪酸グリセリド混合物等の低融点ろう又はカカオ脂を融解させ、攪拌等により有効成分を均質に分散させる。次に融解させた均質な混合物を適当な寸法の型に注入し、冷却して凝固させる。

【0141】

液体形態の調合剤としては、溶液剤、懸濁剤及び乳剤（例えば水又は水／プロピレングリコール溶液）が挙げられる。非経口注射用には、液体調合剤をポリエチレングリコール水溶液で溶液に製剤化することができる。

【0142】

非経口投与が必要とされる場合又は所望される場合、前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はこれを含有する医薬組成物に特に適切な混合物は注射用滅菌溶液、好ましくは油性もしくは水性溶液、懸濁液、エマルション、又は坐剤を含むインプラントである。特に、非経口投与用担体としては、デキストロースの水溶液、塩類溶液、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ピーナッツ油、ゴマ油、ポリオキシエチレンブロックポリマー等が挙げられる。アンプル剤は便利な単位用量製剤である。前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はこれを含有する医薬組成物はリポソームに組込むこともできるし、経皮ポンプ又はパッチにより投与することもできる。本願で使用するのに適した医薬混合物としては、例えばいずれもその教示内容を本願に援用するPharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA)とWO96/05309に記載されているものが挙げられる。

【0143】

経口用に適した水溶液は有効成分を水に溶解させ、必要に応じて適切な着色剤、着香剤、安定剤及び増粘剤を加えることにより製造することができる。経口用に適した水性懸濁液は微粉状の有効成分を粘稠性材料と共に水に分散させることにより製造することができる。このような材料としては、天然又は合成ガム、樹脂類、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアラビアガム、並びに分散剤又は湿潤剤として、天然ホスファチド（例えばレシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールの縮合物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール）、又は脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。水性懸濁液には更に、1種以上の防腐剤（例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルやp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル）、1種以上の着色剤、1種以上の着香剤及び1種以上の甘味剤（例えばスクロース、アスパルテム又はサッカリン）を添加することができる。製剤はオスモル濃度を調整することができる。

【0144】

使用直前に経口投与用液体形態調合剤に変換するように構成された固体形態調合剤も本願に含まれる。このような液体形態としては、溶液、懸濁液及びエマルションが挙げられる。これらの調合剤には有効成分に加え、着色剤、着香剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を添加してもよい。

【0145】

油性懸濁液には蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコール等の増粘剤を添加することができる。口当たりのよい経口調合剤とするために、グリセロール、ソルビトール又はス

10

20

30

40

50

クローズ等の甘味剤を添加することができる。これらの製剤はアスコルビン酸等の酸化防止剤を添加して防腐処理することができる。注射用油脂性基剤の1例としては、Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93-102, 1997 参照。本願に記載する医薬製剤は水中油型エマルションの形態とすることもできる。油相は上記植物油もしくは鉱物油、又はこれらの混合物とすることができる。適切な乳化剤としては、アラビアガムやトラガカントガム等の天然ガム、大豆レシチン等の天然ホスファチド、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル類（例えばモノオレイン酸ソルビタン）、及びこれらの部分エステル類とエチレンオキシドの縮合物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。乳剤にはシロップ剤及びエリキシル剤の製剤と同様に更に甘味剤と着香剤も添加することができる。この

10

【0146】

医薬調合剤は単位用量形態とすることが好ましい。このような形態では、適量の有効成分を含有する単位用量に調合剤を細分する。単位用量形態は個別の量の調合剤を含むパッケージ調合剤とすることができ、例えば錠剤、カプセル剤及び散剤をバイアル又はアンプルに小分けしたものが挙げられる。また、単位用量形態はカプセル剤、錠剤、カシェ剤又はロゼンジ剤1錠することもできるし、これらのいずれかを適当な個数ずつ包装した形態とすることもできる。

【0147】

単位用量調合剤中の有効成分の量は特定の用途と有効成分の効力に応じて0.1mgから1000mgまで変動又は調節することができる。必要に応じて、更に他の適合可能な治療剤を組成物に加えることもできる。

20

【0148】

製剤は組成物中に界面活性剤又は他の適切な補助溶媒を含有していてもよい。このような補助溶媒としては、ポリソルベート20、60及び80；プルロニックF-68、F-84及びP-103；シクロデキストリン；並びにポリオキシシル35ヒマシ油が挙げられる。このような補助溶媒は一般的に約0.01～約2重量%の濃度で利用される。製剤の調合の変動を減らすため、懸濁剤又は乳剤の成分の物理的な分離を抑制するため、及び/又は他の方法で製剤を改善するために単純な水溶液よりも高粘度にすることが望ましい場合がある。このような増粘剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸とその塩、ヒアルロン酸とその塩、及びこれらの組み合わせが挙げられる。このような増粘剤は一般的に約0.01～約2重量%の濃度で利用される。

30

【0149】

製剤の調合の変動を減らすため、懸濁剤又は乳剤の成分の物理的な分離を抑制するため、及び/又は他の方法で製剤を改善するために単純な水溶液よりも高粘度にすることが望ましい場合がある。このような増粘剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸とその塩、ヒアルロン酸とその塩、これらの組み合わせ、及び当業者に公知の他の増粘剤が挙げられる。このような増粘剤は一般的に約0.01～約2重量%の濃度で利用される。上記助剤のいずれの許容量も当業者により容易に決定される。

40

【0150】

前記医薬組成物に更に徐放性及び/又は快適さを提供するための成分を添加してもよい。このような成分としては高分子量アニオン性ムコミメティックポリマー、ゲル化多糖類及び微粉状薬物担体基剤が挙げられる。これらの成分は米国特許第4,911,920号、5,403,841号、5,212,162号及び4,861,760号により詳細に記載されている。これらの特許の開示内容全体をあらゆる目的で本願に援用する。

【0151】

50

前記医薬組成物は静脈内用としてもよい。医薬的に許容される賦形剤としては、pHを静脈内用に望ましい範囲に調整するための緩衝剤を挙げることができる。リン酸塩、硼酸塩及び硫酸塩等の無機酸の塩をはじめとする多数の緩衝剤が知られている。

【0152】

前記5-H T受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物は本願に記載する癲癇症を治療するために、局所経路により、又はアプリーケータースティック、溶液剤、懸濁剤、乳剤、ジェル剤、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗布剤、散剤及びエアゾールとして製剤化して経皮投与することができる。

【0153】

前記5-H T受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）は本願に記載する医薬組成物で塩として提供することができ、限定されないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸等の多数の酸と共に形成することができる。塩は対応する遊離塩基形態よりも水性又は他のプロトン性溶媒への溶解度が高くなる傾向がある。

【0154】

本願に記載する癲癇症を治療するために投与される前記5-H T受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物は静脈内（IV）投与又は体腔もしくは臓器内腔への投与等の非経口投与により投与してもよい。投与用製剤は一般に本発明の組成物を医薬的に許容される担体に溶解させた溶液から構成される。利用することができる許容される基剤及び溶媒としては特に水と、等張塩化ナトリウム溶液であるリンゲル液が挙げられる。更に、溶媒又は懸濁媒として従来通りに滅菌不揮発性油を利用することができる。この目的には、合成モノ又はジグリセリドを含むあらゆる無刺激性の不揮発性油を利用することができる。更に、オレイン酸等の脂肪酸も注射剤の製剤に使用することができる。これらの溶液は無菌であり、一般に望ましくない物質を含まない。これらの製剤は従来の周知の滅菌技術により滅菌することができる。製剤には生理条件に近づける必要に応じて医薬的に許容される補助物質（例えばpH調節剤及び緩衝剤）、毒性調節剤（例えば酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウム）等を添加してもよい。これらの製剤における本発明の組成物の濃度は広い範囲を取ることができ、選択された特定の投与方式と患者の必要に従って主に液量、粘度、体重等に基づいて選択される。IV投与では、製剤を滅菌注射用水性又は油性懸濁液等の滅菌注射調合剤とすることができる。この懸濁剤は適切な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤を使用して公知技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調合剤は非経口投与に許容される非毒性希釈剤又は溶媒の滅菌注射溶液又は懸濁液（例えば1, 3-ブタンジオールの溶液）とすることもできる。

【0155】

癲癇症の治療用の前記5-H T受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）の医薬製剤は細胞膜と融合するか又は細胞に取り込まれるリポソームを使用することにより、即ち細胞の表面膜タンパク質受容体と結合してエンドサイトーシスを生じるリガンドをリポソームに付加するか又はオリゴヌクレオチドに直接付加して利用することにより送達することができる。リポソームを使用することにより、特に標的細胞に特異的な受容体リガンドをリポソーム表面に担持させた場合又は他の方法で特定の臓器に対して優先的に特異的となるようにした場合には、標的細胞への本発明の組成物のインビボ送達に焦点を絞ることができる（例えばAl-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989参照）。

【0156】

併用投与は第1の有効成分（例えばクレミゾール又はクレミゾールアナログ（その医薬的に許容される塩を含む））を第2の有効成分（例えば抗痙攣薬）の0.5時間以内、1時間以内、2時間以内、4時間以内、6時間以内、8時間以内、10時間以内、12時間以内、16時間以内、20時間以内又は24時間以内に投与することを含む。併用投与は

10

20

30

40

50

第1の有効成分を第2の有効成分の0.5時間以内、1時間以内、2時間以内、4時間以内、6時間以内、8時間以内、10時間以内、12時間以内、16時間以内、20時間以内又は24時間以内に投与することを含むことができる。併用投与は2種類の有効成分を同時、ほぼ同時（例えば相互に約1分以内、5分以内、10分以内、15分以内、20分以内又は30分以内）、又は任意順序で順次投与することを含むことができる。併用投与は合剤化、即ち両方の有効成分を含有する単一の医薬組成物を製造することにより実施することができる。他の実施形態では、有効成分を別々に製剤化することができる。有効成分及び/又は助剤を相互に連結又は結合させてもよい。

【0157】

併用投与は更に食事の要求や食事の変更等の癲癇症治療との併用も含む。従って、前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物は限定されないが、ケト原性食（例えば高脂質、十分なタンパク質、低炭水化物の食事）等の特殊食を摂取している対象に投与することができる。

10

【0158】

有効用量

前記医薬組成物は治療有効量、即ちその所期目的を達成するために有効な量の前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）を含有することができる。特定の用途に有効な実際の量は特に治療する病態により異なる。例えば、癲癇症（例えばドラベ症候群）の治療方法で投与する場合、このような組成物は所望の結果（例えば発作の抑制）を達成するために有効な量の前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物を含有する。

20

【0159】

前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物の投与量及び頻度（単回又は複数回）は投与経路、被投与者の体格、年齢、性別、健康状態、体重、体格指数及び食事；治療する疾患の症状の種類と程度；他の疾患又は他の健康関連問題の存在；同時治療の種類；並びに疾患又は治療レジメンに起因する合併症を含む種々の因子に応じて変えることができる。本願に記載する方法と他の治療レジメン又は治療剤を併用することができる。

【0160】

本願に記載する癲癇症を治療するための前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物の治療有効量は先ず細胞培養アッセイから決定することができる。目標濃度は患者に発生する発作を抑制又は他の方法で減少させることが可能な前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物の濃度とする。

30

【0161】

人体で使用する場合の前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物の治療有効量は動物モデルから決定することができる。例えば、動物で有効であることが分かっている濃度となるように人体用の用量を処方することができる。上記のように、患者の治療反応をモニターし、投与量を上方又は下方に調節することにより人体用の投与量を調節することができる。

40

【0162】

投与量は対象の必要性和利用する化合物に応じて変えることができる。本願に記載する医薬組成物に関して、対象に投与される用量は時間の経過と共に対象に有益な治療反応を生じるために十分な量とすべきである。用量のサイズは有害な副作用の有無、種類及び程度によっても左右されよう。一般に、化合物の最適用量よりも少ない低用量で治療を開始する。その後、状況下で最適な効果に達するまで投与量を少量ずつ増加させる。

【0163】

投与量と投与間隔は投与される前記5-HT受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物の濃度が治療する特定の癲癇症に有効となるように個々に調節することができる。こうして、個体の疾患状態の重度に見合った治療レジメンが提供さ

50

れよう。

【0164】

本願に提供する教示を利用し、実質的な毒性を生じずに特定の患者により発現される臨床症状を治療するために完全に有効な予防又は治療処置レジメンを計画することができる。この計画には、効力、相対生体利用率、患者体重、有害な副作用の存在と重度、好ましい投与方式及び選択した薬剤の毒性プロファイル等の因子を考慮することにより、前記5-H T受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）又はその医薬組成物を注意深く選択する必要がある。

【0165】

毒性

特定の化合物の毒性と治療効果の比はその治療指数であり、 LD_{50} （集団の50%が死亡する化合物の量）と ED_{50} （集団の50%で有効な化合物の量）の比として表すことができる。治療指数の高い化合物が好ましい。人体用投与量範囲を処方するには、細胞培養アッセイ及び/又は動物試験から得られた治療指数データを使用することができる。このような化合物の投与量は毒性を殆ど又は全く生じることなしに ED_{50} を含む血漿濃度の範囲内にあることが好ましい。用量は利用する剤形と利用する投与経路に応じてこの範囲内で変えることができる。例えばFingl et al., In: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch. 1, p. 1, 1975参照。厳密な処方、投与経路及び投与量は患者の病態と化合物を使用する特定の方法に鑑みて個々の医師が選択することができる。

【0166】

非経口投与が必要とされる場合又は所望される場合、前記医薬組成物に含まれる前記5-H T受容体作動薬（その医薬的に許容される塩を含む）に特に適切な混合物は注射用滅菌溶液、油性もしくは水性溶液、懸濁液、エマルション、又は坐剤を含むインプラントとすることができる。特に、非経口投与用担体としては、デキストロースの水溶液、塩類溶液、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ピーナッツ油、ゴマ油、ポリオキシエチレンブロックポリマー等が挙げられる。アンプル剤は便利な単位用量製剤である。本願に記載する医薬組成物で使用するのに適した医薬混合物としては、例えばいずれもその教示内容を本願に援用するPharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA)とWO96/05309に記載されているものが挙げられる。

【実施例】

【0167】

[実施例1]

癲癇は脳の損傷又は遺伝子突然変異の結果として生ずる。遺伝的癲癇としては、SCN1A遺伝子で650種類を超える変異体が同定されている(Harkin, L.A. et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. Brain 130, 843-852 (2007); Mulley J.C., et al., SCN1A mutations and epilepsy. Hum. Mutat. 25, 535-542 (2005))。この遺伝子のミスセンス又はフレームシフト突然変異は全般癲癇熱性痙攣プラス(GEFS+) (Ceulemans, B.P., et al., Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. Pediatric Neurol. 30, 236-243 (2004))と、ドラベ症候群と呼ばれるより重度の障害に関連している。DSの小児は最初に正常な発育を示すが、生後1年以内に熱性痙攣エピソードを生じることが多く、その結果、重度の自発性反復性発作、知的障害、運動失調及び精神運動機能障害に進行する。発作は入手可能な抗癲癇薬(AED)を使用して十分に管理されず、これらの小児は脳神経外科的切除の候補としては不適切である

10

20

30

40

50

(Bender, A. C., et al., SCN1A mutations in Dravet syndrome: Impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome. *Epilepsy Beh.* 23, 177-186 (2012)).

【0168】

哺乳動物の脳には、夫々遺伝子SCN1A、SCN2A、SCN3A及びSCN8Aによりコードされる電位依存性ナトリウムチャネルサブユニットの4種類の主要なサブタイプであるNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3及びNaV1.6が存在する。これらのチャネルが開くと、例えば活動電位開始に不可欠な特徴であるナトリウムコンダクタンスと迅速な細胞膜脱分極が生じる(Catterall, W. A., et al., Na_v1.1 channels and epilepsy. *J. Physiol.* 588, 1849-1859 (2010))。マウスにおいて、Na_v1.1はパルバルブミン陽性海馬介在ニューロンと興奮性主細胞の軸索起始部を含む中枢神経系で広く発現される(Kim, D. Y., et al., Reduced sodium channel Na(v)1.1 levels in BACE1-null mice. *J. Biol. Chem.* 286, 8106-8116 (2011); Chen, C., et al., Mice lacking sodium channel beta1 subunits display defects in neuronal excitability, sodium channel expression, and nodal architecture. *J. Neurosci.* 24, 4030-4042 (2004))。マウスにおけるNa_v1.1のヘテロ接合体欠失は急激に解離した急速スパイク介在ニューロンの発火性の低下に繋がる(Yu, F. H., et al., Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat. Neurosci.* 9, 1142-1149 (2006))。Na_v1.1の完全又は介在ニューロン特異的なヘテロ接合体欠失を伴うマウスは温度誘発性と自発性の発作、軽度運動失調、自閉症様行動及び早期死亡を示す(Yu, F. H., et al., Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat. Neurosci.* 9, 1142-1149 (2006); Oakley, J. C., et al., Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 3994-3999 (2009); Cheah, C. S., et al., Specific deletion of Na_v1.1 sodium channels in inhibitory interneurons causes seizures and premature death in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 14646-14651 (2012))。Na_v1.1チャネルのドメインIIIに未成熟終止コドンを導入したノックインマウスも長期介在ニューロン発火中のスパイク振幅の減少と、温度誘発性発作に対する感受性の増加を示す(Ogiwara, I., et al., Na_v1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *J. Neurosci.* 27, 5903-5914 (2007))。

【0169】

10

20

30

40

50

D S の病理生理を解明し、新規治療法を同定し易くするための作業には、有効な動物モデルの作製と特性解析が不可欠である。マウスにおける SCN1A 突然変異のモデル化に大きな関心が寄せられているが、これらの動物は交配させにくいことが証明されており、癲癇表現型はバックグラウンド系統の遺伝的特徴に強く影響される。実際に、D S 患者から多能性幹細胞を作製することができるが、個々のニューロンはインビボ発作発生に必要なネットワーク環境を再現しない。単純な脊椎動物種であるゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) は遺伝子操作、費用効率の高い交配及びインビボ新薬発見に大きな利点を備える代替モデルシステムとなる (Lessman, C. A., The developing zebrafish (*Danio rerio*): a vertebrate model for high-throughput screening of chemical libraries. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* 93, 268 - 280 (2011); Delvecchio, C., et al., The zebrafish: a powerful platform for in vivo, HTS drug discovery. *Assay Drug Dev. Technol.* 9, 354 - 361 (2011); Rinkwitz, S., et al., Zebrafish: an integrative system for neurogenomics and neurosciences. *Prog. Neurobiol.* 93, 231 - 243 (2011))。動物モデルは疾患の既知の遺伝的原因 (SCN1A 突然変異) を基礎とし、疾患 (癲癇) の主要な特徴を正確に再現し、疾患をもつ患者で一般に使用されている治療法に反応性又は非反応性である (薬理学的検証) ことが理想的である。このようなモデルが得られるならば、疾患プロセスの解明を図り、新規治療法の開発の足掛かりとなろう。

【0170】

ゼブラフィッシュにおいて、電位依存性ナトリウムチャネルファミリーは *scn1La* と *scn1Lab*、*scn4aa* と *scn4ab*、*scn5La* と *scn5Lab*、及び *scn8aa* と *scn8ab* の 2 個組 4 組の遺伝子から構成される (Novak, A. E., et al., Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel alpha-subunit genes. *Dev. Dyn.* 235, 1962 - 1973 (2006))。ゼブラフィッシュ *scn1Lab* 遺伝子はヒト SCN1A との一致度が 77% であり、中枢神経系で発現される。視運動性反応をアッセイとして使用する化学的突然変異誘発スクリーニングでこの遺伝子 (当初の呼称 *didy*^{s552}) のホモ接合性ゼブラフィッシュ突然変異体が発見された (Schoonheim, P. J., Arrenberg, A. B., Del Bene, F., & Baier H., Optogenetic localization and genetic perturbation of saccade-generating neurons in zebrafish. *J. Neurosci.* 30, 7111 - 7120 (2010))。これらの型のスクリーニングはアルキル化剤である N - エチル - N - ニトロソウレア (ENU) を使用したランダム点突然変異の誘導に基づき、得られる突然変異は一般的に機能低下し、劣性になる。これはホモ接合性突然変異であるが、ゼブラフィッシュにおけるゲノム重複と別の *Na_v1.1* ホモログ (*scn1La*) の存在により、*scn1Lab* ゼブラフィッシュ突然変異体は常染色体優性ヒトドラベ症候群に関連がある。*scn1Lab* 突然変異体を分子レベルと行動レベルで特性解析した処、突然変異体は自発性の薬物耐性発作を示すことが実証されたため、癲癇表現型を改善する化合物を同定するための新規高スループットスクリーニングプログラムで使用した。表現型に基づくスクリーニングの結果、FDA に承認された化合物であるクレミゾールがこれらの突然変異体で自発性痙攣行動とエレクトログラフ発作の有効な阻害薬であるとして同定された。

【0171】

突然変異体ゼブラフィッシュの *scn1Lab* 発現と特性解析。化学的突然変異誘発スクリーニング中に電位依存性ナトリウムチャネルのドメイン III に突然変異をもつゼブ

ラフィッシュが Herwig Baier 博士により同定された (Schoonheim, P. J., Arrenberg, A. B., Del Bene, F., & Baier H., Optogenetic localization and genetic perturbation of saccade-generating neurons in zebrafish. *J. Neurosci.* 30, 7111-7120 (2010))。当初の *scn1Lab* 突然変異体を 7~10 世代にわたって Tupfel long (TL) バックグラウンドに戻し交配させ、コロニーにメチオニン (M) からアルギニン (R) への突然変異を確認した (図 1A)。逆転写 (RT) 及び定量的 (q) PCR の結果、発酵後日数 (dpf) が 3 日、5 日及び 7 日の突然変異体幼生では *scn1Lab* の mRNA 発現が低下しており (図 1B)、ゼブラフィッシュでこのタンパク質を認識する抗体は得られないことが判明した。予想通り (Novak, A. E., et al., Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel alpha-subunit genes. *Dev. Dyn.* 235, 1962-1973 (2006))、*scn1Lab* は幼生発生の初期段階中に顕著に発現され (図 1B)、3 dpf では中枢神経系で特異的に発現される (図 1D、E)。ホールマウント in situ ハイブリダイゼーションの結果、前脳 (終脳)、視蓋及び小脳に対応する脳領域に散らばっているが、顕著な発現が判明した。3 dpf の *scn1La* でも同様の発現パターンが認められた。5 dpf と 7 dpf では、CNS 発現はまだ顕著であり、心臓で微弱な *scn1Lab* シグナルも認められた (図 1D)。例えば DS の遺伝子モディファイヤーとして作用すると考えられているサブユニットである *scn8aa* 又は *scn8ab* (Nav1.6) の相対発現 (Martin, M. S., et al., The voltage-gated sodium channel *Scn8a* is a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum. Mol. Gen.* 16, 2892-2899 (2007)) から 5 dpf で突然変異体と同腹対照に有意な発現差を検出することはできなかった (図 1C)。同様に、5 dpf のマイクロアレイ解析でも他方のホモログ (*scn1La*) を含む 13 種類の異なるゼブラフィッシュ *scn* サブユニットの mRNA 発現に補償的变化を検出することはできなかった (表 I)。これらの結果は早期発生中に CNS で発現されるゼブラフィッシュ *Nav1.1* 遺伝子に選択的な異常があることを実証するものである。

【0172】

scn1Lab 突然変異体の大規模トランスクリプトミクス解析。電位依存性イオンチャネルの遺伝性障害は癲癇の病因であることが認められているが、癲癇関連チャネルパターについて転写変異の調査は報告されていない。偏らない方法で遺伝子発現差を検出するために、約 44,000 個のプローブをカバーする Agilent ゼブラフィッシュチップ (図 2A、B) を使用した。階層的クラスタリング解析の結果、これらのプローブの約 2.5% (1099 個) は 5 dpf の突然変異体と同腹対照で発現に差があることが判明し (t 検定で $p < 0.01$; アップレギュレート 674 個とダウンレギュレート 425 個)、405 個は「不明機能」分類に割り当てられた。ダウンレギュレートされた遺伝子とアップレギュレートされた遺伝子のうちで最大の発現差を示す 30 種類の既知遺伝子のリストを図 2C に示す。同定された遺伝子の 90% (990/1099) は 0.8~2.0 の変化倍率を示したのでこれらの差は小さかった。Mecp2 単一遺伝子突然変異体マウスのマイクロアレイ解析 (Jordan, C., et al., Cerebellar gene expression profiles of mouse models for Rett syndrome reveal novel Mecp2 targets. *BMC Med. Genet.* 8, 36 (2007)) と同様に、同定された遺伝子の多くは明白な CNS 関連機能及び / 又は発現がなかった。

【0173】

変化倍率が最大であったソマトラクチン と Na, K - ATPase の 2 種類の遺伝子

は発現が主に脳下垂体 (smt1b) (Lopez, M., et al., Expression of the somatolactin gene during zebrafish embryonic development. *Gene Expr. Patterns* 6, 156 - 161 (2006)) 又は耳、腸管膨大部及び前腎輸管 (atp1a1a.5) (Blasirole, B., et al., Cloning, mapping, and developmental expression of a sixth zebrafish Na, K-ATPase alpha1 subunit gene (atp1a1a.5). *Mech. Dev.* 119, Suppl 1: S211 - S214 (2002)) に限られていた。アポトーシスに関連する数種類の遺伝子 (casp8、casp8b 及び casp3b) のプローブはマイクロアレイ試験で統計的に有意な変化を示さなかった。scn1Lab 突然変異体で発現が変化している遺伝子のうちの6個はこれまでに神経障害に関係があるとされている (例えば pcdh19 (点頭癲癇性脳症)、cyfip1 及び fxr2 (脆弱X症候群)、ocr1 (口舌症候群)、ubap21 (パーキンソン病) 並びに oca2 (アンジェルマン症候群))。14個のランダムに選択した遺伝子について qPCR を使用してマイクロアレイによる遺伝子発現測定を検証した (図3A)。

【0174】

遺伝子オントロジー (GO) アノテーションを使用して全遺伝子に生物学的機能を割り当て、少なくとも1.5倍の発現変化と p 値 < 0.01 を示す482個の遺伝子を更に分類した (図3C)。カルシウムイオン結合遺伝子はアネキシンA1c、A1b 及び 2a と、スペクトリン 2 と、ニューレキシン2a と、カルシニニン1 と、パルバルブミン3 を含む。軸索起始部 (spna2) と GABA 受容体のユビキチンドメイン (map11c3b) の電位依存性ナトリウムチャネルのクラスタリングに関与する遺伝子であるギャップジャンクションチャネル (cx43) にも顕著な変化が認められた。マイクロアレイで検出されなかった3個の別の遺伝子を qPCR 解析 (図3B) に選択した処、データマイニングを使用して SCN1A と相関することが分かっており、数種類の発作モデルでダウンレギュレートされている遺伝子である hcn1 (Noam, Y., et al., Towards an integrated view of HCN channel role in epilepsy. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 873 - 879 (2011)) は同腹対照と比較して scn1Lab 突然変異体で有意に減っていた (スチューデントの両側 t 検定で $p < 0.05$)。一方、例えば反復性の興奮性シナプスの形成に関連するシナプス形成と癲癇に関与する遺伝子である homer と bdnf (Avedissian, M., et al., Hippocampal gene expression analysis using the ORESTES methodology shows that homer 1a mRNA is upregulated in the acute period of the pilocarpine epilepsy model. *Hippocampus* 17, 130 - 136 (2007); Tongiorgi, E., et al., Brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein are targeted to discrete dendritic laminae by events that trigger epileptogenesis. *J. Neurosci.* 24, 6842 - 6852 (2004)) は変わらなかった。

【0175】

scn1Lab 突然変異体ゼブラフィッシュにおける自発性発作。例えば癲癇様放電を検出できる最初の幼生段階である3dpf から開始して自発性のエレクトログラフ発作の徴候について scn1Lab 突然変異体をモニターした (Baraban, S.C., et al., A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. *Epilepsia* 48, 1151 - 1157 (2007); Hortopan, G.A.

, et al., Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. *J. Neurosci.* 30, 13718 - 13728 (2010); Hunt, R. F., Hortopan, G. A., Gillespie, A., & Baraban, S. C., A novel zebrafish model of hyperthermia-induced seizures reveals a role for TRPV4 channels and NMDA-type glutamate receptors. *Exp. Neurol.* 237, 199 - 206 (2012); Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* 131, 759 - 768 (2005); Chege, S. W., Hortopan, G. A., Dinday, M. T., & Baraban, S. C., Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 72, 186 - 198 (2012)). 突然変異体幼生は色素凝集の異常を表すその「黒色」外観(図4A)により識別され、従来報告されているように、10~12 dpfで早期死亡する(Novak, A. E., et al., Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel alpha-subunit genes. *Dev. Dyn.* 235, 1962 - 1973 (2006))。麻痺させて寒天で固定化したscn1Lab突然変異体からの前脳細胞外フィールド記録は3 dpfから開始する頻繁な短い発作間様バーストと振幅の大きい長時間の発作時様イベントを特徴とし(n=4)、4~7 dpfで徐々に顕著になった(n=132)(図2C)。これらのイベントは3 dpfで突然変異体の100%、4 dpfで100%、5 dpfで97%、6 dpfで98%、7 dpfで100%に確認された。

【0176】

年齢をマッチさせた同腹対照ではどの発生段階でも異常な電氣的イベントは認められなかった(n=36)。温熱療法により誘発される発作(Hunt, R. F., Hortopan, G. A., Gillespie, A., & Baraban, S. C., A novel zebrafish model of hyperthermia-induced seizures reveals a role for TRPV4 channels and NMDA-type glutamate receptors. *Exp. Neurol.* 237, 199 - 206 (2012))は5 dpf scn1Lab突然変異体と対照に明白に同等の温度閾値で誘発させることができた(突然変異体: 26.9 ± 0.5 ; n=14; 対照: 25.9 ± 0.5 ; n=14; t検定でp=0.164)。一方、これらの測定は突然変異体では高頻度自発性癲癇様放電の同時発生により複雑になった。突然変異体は遊泳活動が高レベルであり、4 dpfで開始する全身痙攣と方向性のない速い運動から構成される非誘発性発作様の行動を示した(n=36)。活動過剰と痙攣行動を示すscn1Lab突然変異体の代表的な移動運動追跡プロットを図4Bに示す。この行動はペンチレンテトラゾールに暴露した幼生でステージIII発作として分類されたものと同様である(Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* 131, 759 - 768 (2005))。対照にはどの発生段階でも発作行動は認められなかった(n=36)。突然変異体と同腹対照幼生のプールのうち、scn1Lab突然変異体はシャーレの側面に集まったままであり、魚類の接触走性の1形態であるとみなされる(Ellis, L. D., Seibert, J., &

Soanes, K. H., Distinct modes of induced hyperactivity in zebrafish larvae. *Brain Res.* 1449, 46 - 59 (2012)). これらの結果は *scn1Lab* 突然変異体ゼブラフィッシュにおける顕著な癇癇表現型を明示するものである。

【0177】

scn1Lab 突然変異体ゼブラフィッシュの薬理的評価。SCN1A 突然変異に伴う発作は大半の AED に対する反応性が低い。薬物感受性を評価するために、自発性のエレクトログラフ発作を寒天包埋 *scn1Lab* 突然変異体 (5 ~ 6 dpf) で基線条件下に記録し、市販の AED の投与後に再び記録した。全薬物は 1 mM の濃度で薬浴させ、薬物毎に 7 匹を試験した。*scn1Lab* 突然変異体における癇癇様イベント頻度 (発作間様放電と発作時様放電を含む) と発作に費やされた時間の割合はバルプロ酸塩、ジアゼパム、臭化カリウム及びスチリペントールにより低下した (図 5 A、B、D)。バースト持続時間はこれらの薬物暴露のいずれでも有意に変化しなかった (図 5 C)。

【0178】

予想通り、大半の AED は効果がなく、カルバマゼピン (7 匹のうち 2 匹)、エトスクシミド (7 匹のうち 4 匹) 又はピガバトリン (7 匹のうち 6 匹) に暴露後に癇癇様活動はより高頻度になった。DS の小児はケト原性食 (KD) に反応することが多い (Dravet, C., et al., Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv. Neurol.* 95, 71 - 102 (2005)) ので、別クラッチの *scn1Lab* 突然変異体、同腹及び WT 対照を 4 dpf から開始して 1 形態のケト原性食に 48 時間暴露した。KD に暴露した幼生の 6 dpf における移動運動追跡データによると、10 匹の突然変異体のうちの 7 匹で対照レベルまでの発作様行動の抑制が確認される (図 E; 平均速度, 処理後突然変異体 = 0.43 ± 0.09 mm / 秒, $n = 16$; 未処理突然変異体 = 0.81 ± 0.05 mm / 秒, $n = 28$; 順位に基づくクルスカル・ウォリス ANOVA とダンの多重対比較検定で $p < 0.05$)。KD を給餌した同腹対照 (平均速度 = 0.63 ± 0.05 mm / 秒, $n = 20$) では 6 dpf の未処理 WT 幼生 (平均速度 = 0.62 ± 0.07 mm / 秒; $n = 20$) に比較して遊泳行動の有意な差は認められなかった。ケト原性食への急性暴露 (20 分) は移動運動アッセイにおける突然変異体発作行動に何の影響もなかった ($n = 14$; 平均速度の変化 $< 34\%$)。移動運動アッセイで使用した同一ゼブラフィッシュから得られたその後の前脳フィールド記録 (図 5 F、上段トレース) によると、胚培養液に暴露した *scn1Lab* 突然変異体における自発性癇癇様放電の発生と、KD に 48 時間暴露した突然変異体におけるバースト活動の抑制が確認された (図 5 F、下段トレース)。これらの結果は *scn1Lab* 突然変異体の薬理的プロファイルが DS の小児で見られるものと似ていることを実証するものである。

【0179】

scn1Lab 突然変異体における高スループット薬物スクリーニング。行動上の発作活動は移動運動追跡フォーマットを使用して簡単且つ迅速にモニターされる (Baraban, S. C., et al., A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. *Epilepsia* 48, 1151 - 157 (2007); Hortopan, G. A., et al., Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. *J. Neurosci.* 30, 13718 - 13728 (2010); Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* 131, 759 - 768 (2005); Chege, S. W., Hortopan, G. A., Dinday

, M. T., & Baraban, S. C., Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 72, 186 - 198 (2012); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 75, 18 - 28 (2007); Baxendale, S., et al., Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. *Dis. Model. Mech.* 5, 773 - 774 (2012); Cario, C. L., Farrell, T. C., Milanesi, C., & Burton, E. A., Automated measurement of zebrafish larval movement. *J. Physiol.* 589, 3703 - 3708 (2011); Winter, M. J., et al., Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. *J. Pharm. Tox. Methods* 5, 176 - 187 (2008); Orellana-Paucar, A. M., et al., Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of *Curcuma longa* in zebrafish and mouse seizure models. *Epilepsy Beh.* 24, 14 - 22 (2012) (図4B及び5B1) ので、突然変異体行動をステージ0 (遊泳活動が僅少) 又はステージI (遊泳活動が亢進しているが、非痙攣性)、例えば正常なWT突然変異体で見られるものと同等の行動まで抑制する化合物について化合物ライブラリーをスクリーニングするように高スループット表現型ストラテジーをデザインした。EthoVision追跡ソフトウェア (Noldus Information Technology) と高速カメラを使用して幼生活動の自動測定を行った。従来の試験により、20 mm / 秒の高速運動が突発性の発作様痙攣 (ステージIII) に対応することが確認されている (Winter, M. J., et al., Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. *J. Pharm. Tox. Methods* 5, 176 - 187 (2008); Orellana-Paucar, A. M., et al., Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of *Curcuma longa* in zebrafish and mouse seizure models. *Epilepsy Beh.* 24, 14 - 22 (2012))。

【0180】

96ウェルフォーマットを使用して、基線における突然変異体遊泳活動を自動追跡した後、試験化合物 (100 μ l) の添加後に再び追跡し、各化合物を5 dpfの個々の幼生6 ~ 12匹で試験した。胚培養液における2回の連続する記録エポック間の突然変異体遊泳活動の変化を基線とみなし、図6Aに示す (n = 28)。溶液交換のみに伴う基線記録の17.3の標準偏差に基づき、(平均速度の変化として測定した) 運動を34%抑制した化合物をスクリーニングした。このアプローチを検証するために、このアッセイを使用して先ず11種類のAEDとKDをスクリーニングした。電気生理学的アッセイ (図5) から予想されるように、ジアゼパム、臭化カリウム、スチリペントール、バルプロ酸塩及びKDへの48時間暴露は移動運動アッセイで発作行動を有効に抑制し (図6B)、アロプレグナロンに類縁の神経刺激性ステロイドであるガナキソロンも有効であった。次に

、米国食品医薬品局（FDA）に承認された毒性試験済みの薬物を含むライブラリーから 667 μ M の初期濃度で試験化合物をスクリーニングした。

【0181】

インビボスクリーニングした 320 種類の化合物のうちで 18 種類は *scn1L* ab 突然変異体における自発性発作をステージ 0 もしくはステージ I の行動と同等のレベルまで有意に抑制すること、及び / 又は平均遊泳速度を低下させることが判明した（図 6 C の赤丸）。次にこれらの 18 種類の化合物を 667 μ M、67 μ M 及び 6.7 μ M の濃度で別クラッチの *scn1L* ab 突然変異体で再試験した。初期スクリーニングで 81 種類の化合物が致死性であるとみなされ、即ち 30 分間暴露後に目に見える心拍又は接触に反応する運動がなく、100 倍の希釈倍率で再評価したが、これらのうちでそれ以上進行したものは皆無であった。抗痙攣性があると推定されるが、96 ウェル移動運動アッセイで 667 μ M でも無効であった多数の他の化合物（ベクラミド、アミノヒドロキシ酪酸及びチレタミン）を薬物ライブラリーに加えた。再試験した化合物のうちの 14 種類は第 2 のクラッチの *scn1L* ab 突然変異体でも発作行動を首尾よく抑制することができないか、又は最高薬物濃度でしか行動を抑制できなかった。次に、全 3 種類の薬物濃度で発作により誘発される遊泳活動と平均速度の抑制に有効であった（18 種類のうちの）4 種類の化合物、即ちゾキサゾラミン、クレミゾール HCl、クロルギリン HCl 及びトルペリゾン HCl を更に試験するために選択した（図 6 D）。これらの化合物の各々を移動運動アッセイで 100 μ M の濃度で 3 回目の評価を行った後、前脳脳波活動をモニターした。クロルギリン（モノアミンオキシダーゼ A 阻害薬）と、筋肉弛緩薬であるゾキサゾラミン（Ha 20
dra, R. & Millichap J. G., Quantitative assessment of motor function in cerebral palsy: evaluation of zoxazolamine (flexin), a new muscular relaxant agent. *Neurology* 6, 843 - 852 (1956)) 及びトルペリゾン（Sakitama, K., The effects of centrally acting muscle relaxants on the intrathecal noradrenaline-induced facilitation of the flexor reflex mediated by group II afferent fibers in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 63, 369 - 736 (1993)) はこの 30
濃度で遊泳活動を抑制したので、「疑陽性」とみなしたが、同一の突然変異体を寒天に包埋した場合には、やはりエレクトログラフ発作イベントが認められた（図 6 E 参照）。

【0182】

ただ 1 種類の化合物、即ちクレミゾール（抗ヒスタミン及び NS4B RNA 結合性阻害薬）（Finkelstein, M., Kromer, C. M., Sweeney, S. A., & Delahunt C. S., Some aspects of the pharmacology of clemizole hydrochloride. *J. Am. Pharm. Assoc. Am. Pharm. Assoc.* 49, 18 - 22 (1960); Einav, S., Sobol, H. D., Gehrig, E., & Glenn J. S., Discovery of a hepatitis C target and its pharmacological inhibitors by microfluidic affinity analysis. *Nat. Biotechnol.* 26, 1019 - 1027 (2008)) のみが両方のアッセイで自発性発作活動を抑制するのに有効であった（図 6 D ~ E）。クレミゾールは移動運動アッセイで 6.25 ~ 50 μ M の濃度では発作行動に有意な効果がなかった（ $n = 33$ ）。急性クレミゾール投与の治療能力の別の評価として、100 μ M クレミゾールは 15 mM ペンチレンテトラゾールに暴露した WT ゼブラフィッシュ（図 6 D; $n = 10$ ）、即ち GABA 受容体拮抗作用に基づく急性発作のモデルで発作行動の抑制に有効であることが実証された。これらの結果は、ドラベ症候群に対する潜在的なリード化合物を同定するための高スループットスクリーニングで *scn1L* ab 突然変異体を使用できることを示唆してい 50

る。

【0183】

本願に記載する *scn1Lab* ゼブラフィッシュ突然変異体は小児における悲劇的な形態の薬物耐性癲癇であるドラベ症候群の特徴を再現するナトリウムチャンネル突然変異の最初の単純な脊椎動物モデルである。これらの突然変異体は痙攣性行動を含む活動過剰、自発性のエレクトログラフ発作、寿命の短縮及びヒト病態に似た薬理学的プロファイルを示す。*scn1Lab* 突然変異体の別の分子解析によると、全体的な遺伝子発現の著しい変化はなく、RNAレベルで他の電位依存性 Na^+ チャンネルサブユニットによる補償がないと思われる。*SCN1A* 突然変異に伴う癲癇表現型を改善する能力をもつリード化合物を同定する2段階表現型薬物スクリーニングストラテジーの結果、1種類のFDA承認薬（クレミゾール）が同定された。

10

【0184】

DS患者では脳波（EEG）活動は一般的に生後1年間正常であるが、1～9歳で異常な突発性の多棘波活動へと発展する。*scn1a* 発現が顕著になった年齢の発生中のゼブラフィッシュ幼生でこの年齢依存パターンを模倣した。非常に若い幼生（3 dpf）の前脳細胞外記録はほぼ正常であり、たまに多棘波活動の小バーストが現れた。振幅の大きい多棘波バースト放電を伴う高頻度の短い発作間様活動は幼生が成長するにつれて顕著になった。これらの電氣的イベントの構成はペンチレンテトラゾール（Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., *Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression*. *Neuroscience* 131, 759 - 768 (2005)）、4-アミノピリジン（Baraban, S. C., et al., *A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish*. *Epilepsia* 48, 1151 - 1157 (2007)）、リノピルジン（Chege, S. W., Hortopan, G. A., Dinday, M. T., & Baraban, S. C., *Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish*. *Dev. Neurobiol.* 72, 186 - 198 (2012)）又は温熱療法（Hunt, R. F., Hortopan, G. A., Gillespie, A., & Baraban, S. C., *A novel zebrafish model of hyperthermia-induced seizures reveals a role for TRPV4 channels and NMDA-type glutamate receptors*. *Exp. Neurol.* 237, 199 - 206 (2012)）に暴露した野生型幼生で従来記載されているものに似ていた。

20

30

【0185】

エレクトログラフ発作活動の出現は自由に行動する突然変異体における高速遊泳活動と短時間の姿勢悪化を伴う全身痙攣である活動過剰に対応する。これらの型の自発性行動は野生型幼生では認められず、この点でも、痙攣誘引剤に暴露中のみに従来認められている結果と似ている。これらの行動は発作活動の間接的指標であり、自動移動運動追跡ソフトウェアを使用してマルチウェルフォーマットで薬物投与と致死性の急速インピボ評価に使用できよう（Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., *Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants*. *Epilepsy Res.* 75, 18 - 28 (2007); Baxendale, S., et al., *Identification of compounds with anticonvulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures*. *Dis. Model. M*

40

50

ech. 5, 773 - 774 (2012); Winter, M. J., et al., Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. J. Pharm. Tox. Methods 5, 176 - 187 (2008)). scn1Labゼブラフィッシュ突然変異体における発作はケト原性食とDS患者に臨床処方されている4種類のAED(例えばバルプロ酸塩、ベンゾジアゼピン、臭化カリウム及びスチリペンツール)に反応性であった。

【0186】

興味深いことに、scn1Lab突然変異体におけるエレクトログラフ発作イベントは数種類の市販のAEDに対して変わらなかった(又は恐らく悪化した)。電氣的イベントが生じないようにするためには1mMよりも高い薬物濃度が必要になると考えられるが、このような濃度は高く、潜在的に非選択的な濃度であるとみなされる。幼生ゼブラフィッシュで急性PTZ誘発性発作モデルを使用した薬物試験(Baraban, S. C., et al., A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. Epilepsia 48, 1151 - 157 (2007); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. Epilepsy Res. 75, 18 - 28 (2007); Baxendale, S., et al., Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. Dis. Model. Mech. 5, 773 - 774 (2012); Afrikanova, T., et al., Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. PLoS One 8, e54166 (2013))では、多くの場合に1mM以下のAED濃度で抗癲癇活性を評価するのに十分であった。7種類の異なるAEDに反応できないので、このモデルは薬物耐性癲癇の臨床的定義に合致する(de Toffol, B., et al., ESPER A study: Applicability of the new ILAE criteria for antiepileptic drug resistance of focal epilepsies in current clinical practice. Epilepsy Beh 25, 166 - 169 (2012))。

【0187】

約40年間にわたり、新規AEDの発見と同定は齧歯類における後天性又は急性発作の前臨床動物モデルにほぼ完全に依存している(Loscher, W. & Schmidt, D., Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. Epilepsia 52, 657 - 658 (2011))。このアプローチはヒトにおける全身性強直間代発作を阻止する薬物の同定に成功している(Bialer, M. & White H. S., Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat. Rev. Drug Discov. 9, 10 - 19 (2012))が、依然として時間がかかり、資源集約的であり、費用と労力がかかる。ゼブラフィッシュ幼生におけるPTZ誘発性又は他の型の後天性発作に対する試験は齧歯類における同様のアッセイよりも効率的であると思われる(Berghma

ns, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 75, 18-28 (2007); Baxendale, S., et al., Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. *Dis. Model. Mech.* 5, 773-774 (2012) Afrikanova, T., et al., Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. *PLoS One* 8, e54166 (2013)) が、最終的に同類の化合物を同定できるはずである。

【0188】

一方、本願では迅速な自動行動モニター用の96ウェルフォーマットを使用した後に、既知のヒト遺伝病に似せた突然変異体魚類における自発性のエレクトログラフ発作活動の高感度電気生理学的アッセイを使用する代替スクリーニングストラテジーについて記載する。このインビボストラテジーは同時に致死率をモニターし、SCN1Aに限定されず、あらゆる癲癇症に適用することができる。実際に、この表現型アプローチは遺伝情報に基づく又は「パーソナライズされた」新薬発見アプローチの基礎を形成することができる。既知のSCN1A突然変異に似せて癲癇を示す遺伝子改変マウスは開発されているが、交配が複雑な場合があり、バックグラウンド系統が発作表現型を改変する可能性があり、これらの動物でAEDが試験されることは稀である。例えば、Scn1a^{Rx/+}突然変異体マウスで温熱療法により誘発させた発作閾値に及ぼす効果についてスチリペンツールとクロバザムのみが評価されている(Cao, D., et al., Efficacy of stiripentol in hyperthermia-induced seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *Epilepsia* 53, 1140-1145 (2012))。Scn1a^{+/-}突然変異体マウスにGABA-A受容体のアロステリックモジュレーターであるクロナゼパムを投与すると、自閉症様行動の一部が回復したが、抗癲癇薬としては評価されなかった(de Toffol, B., et al., ESPERA study: Applicability of the new ILAE criteria for antiepileptic drug resistance of focal epilepsies in current clinical practice. *Epilepsy Behav.* 25, 166-169 (2012))。

【0189】

キンドリリング又は癲癇重積状態後モデルから選択される野生型ラットのサブグループ等の薬物耐性齧歯類癲癇モデルが記載されている(Han, S., et al., Autistic-like behaviour in Scn1a^{+/-} mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature* 489, 385-390 (2012)) が、ほんの僅かしか特性解析されておらず、初期高スループット段階の薬物スクリーニングには適していない。一方、ヒトナトリウムチャネル突然変異との配列一致度が75%を上回るゼブラフィッシュscn1Lab突然変異体を使用し、44,000個を越えるプローブの大規模トランスクリプトミクスプロファイリングを完了し、scn1Labチャネル発現と癲癇表現型の発生過程での進行を実証し、入手可能な抗癲癇治療薬の効果を分析し、320種類の化合物のライブラリーを自発性非誘発性発作についてスクリーニングした。この最初の原理証明スクリーニングはウェル当たり1匹、試験毎に6~12匹、週1回の割合で実施したが、1週間当たり数百~数千匹の幼生を試験するように(特に商業的環境で)ゼブラフィッシュの規模を拡大し易いため、迅速な大規模第一段階インビボ新薬発見ブ

ログラムに魅力的なシステムである。リード化合物を実験室から臨床に移すことができない最大の原因の1つは毒性であるが、毒性を同時にインビボ評価できることも、利用可能な器官型海馬培養又はインシリコスクリーニングストラテジーに勝るこのアプローチの重要な利点である。

【0190】

どのような動物モデル新薬発見データも慎重に取り扱うべきであるが、H1拮抗作用とNS4B RNA阻害性をもつ化合物であるクレミゾールはこのスクリーニングから得られた安全な毒性プロファイルをもつFDA承認薬であり、更に研究するのに魅力的な出発点を提供する。例えば、抗ヒスタミン薬は新生ラットに誘発させた発作を抑制することが最近確認された(Yamada, K., Takizawa, F., Tamura, T., & Kanda T., The effect of antihistamines on seizures induced by increasing-current electroshocks: ketotifen, but not olopatadine, promotes the seizures in infant rats. Biol. Pharm. Bull. 35, 693-697 (2012))が、特定の理論に拘泥するものではないが、これは本願の作用機序でないように思われる。本発明者らは4種類の他のH1抗ヒスタミン薬(ピメチキセンマレイン酸塩、クロロピラミンHCl、メブヒドロリンナフタレンスルホン酸塩及びイプロヘプチン)がscn1Lab突然変異体における痙攣行動を抑制できないことを実証した。更に、H1抗ヒスタミン薬は小児における発作に有害に作用する可能性があることが示唆されており(Miyata, I., Saegusa, H., & Sakurai, M., Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists: a clinical observation. Pediatr. Int. 53, 706-708 (2011))、作用機序を同定するには更に詳細な解析が必要になる。クレミゾールはゼブラフィッシュでのメトラゾール試験でも有効であったので、ユタ大学のNIH支援抗痙攣薬開発プログラムで更に前臨床試験を進める価値があると思われる。最も重要な点として、これらの研究はインビボ薬物スクリーニングとscn1Lab突然変異体ゼブラフィッシュの実験解析がドラベ症候群の解明(及び治療)に極めて有益であることを示唆している。

【0191】

動物。Scn1Lab(diddy^{s552})ゼブラフィッシュ胚はHerwig Baierから寄贈された。成体HuC:GFPゼブラフィッシュはStephen Ekkерから寄贈された。ゼブラフィッシュはカリフォルニア大学、サンフランシスコ校、動物実験委員会のガイドラインに従って作製・飼育した。ゼブラフィッシュ幼生は殺菌剤として0.002%メチレンブルーを添加した脱イオン水に0.03%インスタントオーシャン(Aquarium Systems, Inc., Mentor, OH, 米国)を加えた「胚培養液」で飼育した。TL野生型又はHuC:GFPゼブラフィッシュまで少なくとも7世代戻し交配させておいたscn1Labヘテロ接合体動物から幼生ゼブラフィッシュクラッチを交配させた。(色素沈着に基づいて選別した)ホモ接合性突然変異体と年齢をマッチさせた同腹幼生を使用した。皮膚色素沈着問題の原因となる正確な遺伝子異常は不明であるが、メラノコルチン5a受容体をコードする遺伝子の1.5倍のアップレギュレーションがマイクロアレイデータで認められたことは興味深い。

【0192】

発作モニター。移動運動追跡と電気生理学的検査の手順は記載されている(Baraban, S.C., et al., A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. Epilepsia 48, 1151-1157 (2007); Baraban, S.C., Taylor, M.R., Castro, P.A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and

c - fos expression. Neuroscience 131, 759 - 768 (2005)). パイロット実験では、記録用電極の位置を推定するためにHuC: GFPゼブラフィッシュを電気生理学の実験で使用した。EthoVision XTソフトウェア(Noldus Information Technology; Leesburg, VA)を実行するDanioVisionシステムを使用して10分間記録エポックでウェル当たり1匹ずつの移動運動プロットを得た。発作スコアは従来記載されているように実施した(Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c - fos expression. Neuroscience 131, 759 - 768 (2005)). 移動距離(mm)と平均速度(mm/秒)について移動運動プロットを解析した。癲癇様イベントをpClamp(Molecular Devices; Sunnyvale, CA)で解析し、基線ノイズレベルの2倍を上回る上向き又は下向きの膜の振れとして定義し、発作間様(持続時間100~300ミリ秒)又は発作時様(持続時間1000~5000ミリ秒)に分類した。10分間記録エポック中の1分当たりの癲癇様イベント数を計数することによりバースト頻度を求めた。同一エポック中の全イベントのオンセットからオフセットまでの間隔を測定することによりバースト持続時間を求めた。

【0193】

薬物はSigma-Aldrichから入手し、胚培養液に溶解させた。ストック溶液は胚培養液で1mMに調製し、pHは約7.5に調整した。ガナキソロンはBioCrea GmbH(Radebeul, ドイツ)から寄贈された。薬物スクリーニング用化合物はMicroSource Discovery Systems, Inc. (International Drug Collection; Gaylordsville, CT)から購入し、10mM DMSO溶液とした。試験化合物を胚培養液に溶解させ、6.7~667µMの濃度で試験し、最終DMSO濃度を約7%とした。自由に遊泳する魚の行動試験には667µMの初期スクリーニング濃度を選択したが、これは幼生ゼブラフィッシュにPTZ(10~20mM)により誘発させた発作に対して有効であることがこれまでに報告されているAED濃度の下側範囲(0.1~25mM)に相当し(Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c - fos expression. Neuroscience 131, 759 - 768 (2005); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. Epilepsy Res. 75, 18 - 28 (2007); Afrikanova, T., et al., Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. PLoS One 8, e54166 (2013))、MicroSource Discovery Systems, Inc.により提供される小容量のストック溶液(250µL)を最も効率的に使用できたためである。図5及び6の初期AED検証アッセイには、寒天への拡散に伴う潜在的な合併症を考慮してやや高い濃度(1mM)を選択した。野生型幼生(n=濃度毎に12匹)を使用して0.01~100%の希釈倍率でDMSOの毒性を評価した処、DMSOは>25%で致死性であった。

【0194】

全薬物スクリーニング試験で化合物をコード化し、試験者に化合物の種類を知らせずに

実験を実施した。胚培養液に薬浴させた突然変異体から発作活動の基線記録を得た後、試験化合物への溶液交換後に第2のプロットを得た。移動運動アッセイで「陽性ヒット」として分類された各試験化合物を目視確認し、接触に反応する運動と目に見える心拍に基づいて生存していることを確認した。WT魚はこれらの10分間記録エポック中に自発性の遊泳活動を殆ど～全く示さなかった(図3B参照)ので、新薬発見アッセイに使用しなかった。

【0195】

マイクロアレイ、定量的PCR及びホルマウント *in situ* ハイブリダイゼーションの手順は記載されている(Hortopan, G.A., et al., Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. J. Neurosci. 30, 13718-13728 (2010))。

10

【0196】

特に指定しない限り、データは平均及びSEMとして表す。特に指定しない限り、対比較の統計的有意性はスチューデントの対応のない両側t検定、ANOVA又はマン-ホイットニーの順位和検定により適宜決定した。特に指定しない限り、 $P < 0.05$ の場合に結果を有意とみなした。

【0197】

[実施例2]

20

本発明者らのこれまでの検討と、マウスの定性的MESスクリーニングで100mg/kgと300mg/kgの用量で認められた若干の活性に基づき、MES/scMET/Toxマウスモデルで定量的試験を進め、ED50/TD50を求めた。MESモデルでTPEを求める間に、300mg/kgの出発時の用量で活性は認められなかった。一方、500mg/kgの用量では活性が認められ、4匹のうちの2匹が0.25分、4匹のうちの4匹が30分で保護された。試験した他のどの用量又は試験時点でも活性又は毒性(回転棒を掴めない)は認められなかった。scMETモデルでは活性が認められなかった。MESモデルのデータによると、このマウスモデルではASP469016により有意な活性/保護が得られ、 $ED50 < 400 \text{ mg/kg}$ である。

【0198】

30

抗痙攣スクリーニング結果 - マウスIP定量

【0199】

【表 1】

ASP ID: 469016	*	スクリーンID:1	スポンサーID:642	スポンサー分類:ASP/CMスポンサー
----------------	---	-----------	-------------	---------------------

溶媒コード: MC 溶媒調製方法: M&P,TW
 動物体重: - g
 開始日: 2014年5月6日 完了日: 2014年5月9日
 参照番号: 503:294,297,509:3,4.

ED50 値

試験	時間(hr)	ED50	95%信頼区間	傾き	標準偏差	PI 値
MES	0.5	< 400.0	-			
SCMET	0.5	> 250.0	-			
TOX	0.5	> 500.0	-			

10

ED50生体反応

試験	時間 (hr)	用量 (mg/kg)	死亡数	N / F C
MES	0.50	350		0 / 8
MES	0.50	400		7 / 8
MES	0.50	500		4 / 4
SCMET	0.50	200		0 / 8
SCMET	0.50	250		0 / 4
TOX	0.50	500		0 / 4

20

注:アスタリスク(*)の表示はコメントコードが複数あることを示す。

ピーク効果到達時間

時間(hr)			0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	24	3.0
試験	用量	死亡数	N / F C	N / F C	N / F C	N / F C	N / F C	N / F C	N / F C	N / F C	N / F C
MES	300		0 / 4	0 / 4	0 / 4	0 / 4	0 / 4	/	/	/	/
MES	500		2 / 4	4 / 4	0 / 4	0 / 4	0 / 4	/	/	/	/
TOX	400		0 / 8	0 / 8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	500		0 / 4	0 / 4	0 / 4	/	/	/	/	/	/

30

注:N/F = 試験した動物数に対する活性又は毒性を示す動物数。

C = コメントコード。アスタリスク(*)の表示はコメントコードが複数あることを示す。

NIHへのコメント:

40

供給業者へのコメント:

MES用量350mg/kg及び400mg/kgとScmet用量200mg/kgはOriバッチで使用し、他の全用量はAバッチで使用した。試験を続行するには材料が不十分であった。

【 0 2 0 0 】

[実施例 3]

本発明者らの初期 T 3 1 (M E S / s c M E T / T o x) スクリーニングでは A S P 4 6 9 0 1 6 を 3 0 m g / k g 、 1 0 0 m g / k g 及び 3 0 0 m g / k g で試験した。各条件のデータを N / F として表し、ここで N は保護された動物数であり、F は試験した動物数である。毒性 (T O X) 試験では、N は毒性作用を示す動物数であり、F は試験した動物数である。C 列のコードは実験を実施する技術者からのコメントを意味し、必要に応じ

50

てコメントセクションに定義する。死亡は認められない。6 Hz (32 mA) モデルに示すように、100 mg/kg で30分にて4匹中の1匹のみが保護された。MESにより誘発させた発作モデルでは、100 mg/kg と300 mg/kg で30分にて4匹中の1匹のみが保護された。試験した他のどの用量又は時点でも毒性(回転棒を掴めない)又は活性は検出されなかった。

【0201】

抗痙攣スクリーニング結果 - マウスMES及び6 Hz 同定

【0202】

【表2】

ASP ID: 469016 U スクリーンID: 1 スポンサーID: 642 スポンサー分類: ASP/CM スポンサー

溶媒コード: MC 溶媒調製方法: M&P,SB 経路コード: IP
動物体重: - g 6Hz 32
開始日: 2014年2月11日 完了日: 2014年2月11日 電流(mA):
参照番号: 503:153.

反応

時間(hr)				0.5	2.0	0.25	1.0	4.0	6.0	3.0	8.0	24
試験	用量	Form	死亡数	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C
6HZ	30			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
6HZ	100			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
6HZ	300			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	30			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	100			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	300			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
TOX	30	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	100	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	300	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/

注:N/F = 試験した動物数に対する活性又は毒性を示す動物数。

C = コメントコード。アスタリスク(*)の表示はコメントコードが複数あることを示す。

【0203】

[実施例4]

139種類の異なるインピトロ受容体結合アッセイ及び酵素アッセイの集合であるCEREP BioPrint Profileでクレミゾール(149934-L6)を試験した。初期BioPrintスクリーニングには、10 µ (1.0E-5 M)の遊離化合物濃度を使用した。各標的に特異的な放射性標識リガンドの結合の阻害率%として化合物結合性を計算した。対照酵素活性の阻害率%として化合物酵素阻害効果を計算した。各実験で夫々の基準化合物をクレミゾール(149934-L6)と同時に試験し、CEREPで測定された歴史的数値とデータを比較した。実験はCEREPの検証標準操作手順に従って承認された。50%よりも高い阻害(又は基礎条件で実施したアッセイの刺激)を示す結果が試験化合物の有意な効果に相当するとみなされる。これらの結果をまとめたものを以下に示す。

【0204】

【表 3】

アッセイ	1.0E-05 M
5-HT _{2A} (h) (作動薬放射性リガンド)	86%
5-HT _{2B} (h) (作動薬放射性リガンド)	82.5%
5-HT _{1A} (h) (作動薬放射性リガンド)	19.5%
5-HT _{1B} (h) (作動薬放射性リガンド)	4.4%
5-HT _{1D} (h) (作動薬放射性リガンド)	22.7%
5-HT ₃ (h) (作動薬放射性リガンド)	9.8%
5-HT _{4e} (h) (作動薬放射性リガンド)	-1.0%
GABA _{A1} (h) (作動薬放射性リガンド)	-9.6%
GABA _{B(1b)} (h) (作動薬放射性リガンド)	-5.9%
BZD (中枢型) (作動薬放射性リガンド)	-19.6%
CB ₁ (h) (作動薬放射性リガンド)	17.9%
CB ₂ (h) (作動薬放射性リガンド)	28.4%
GABA 依存性 Cl ⁻ チャネル	24.9%
SK-Ca チャネル	-0.2%
GABA トランスポーター	-5.9%

10

20

【0205】

[実施例 5]

クレミゾールは抗ヒスタミン薬の作用機序により抗癲癇活性を発揮するものではない。32種類の異なる抗ヒスタミン化合物(図10)をscn1Labゼブラフィッシュアッセイでスクリーニングした処、クレミゾールの抗癲癇作用と似ている化合物は皆無であった。化合物のうちの3種類は毒性であり、抗ヒスタミン薬が小児癲癇患者における発作を悪化させるという臨床報告通りに、5種類の化合物は発作行動を亢進させた。

30

【0206】

[実施例 6]

出願人らはセロトニンシグナル伝達経路に作用する62種類の薬物を含むSelect Customized Libraryをスクリーニングした。これらの化合物を先ずゼブラフィッシュ移動運動アッセイでスクリーニングした処、図11に示すように、15種類の化合物が初回通過移動運動アッセイ(アッセイの詳細についてはBaraban et al. Nat. Comm. 2013及びDinday and Baraban, eNeuro 2015を参酌できる)で陽性ヒットと認定された。これらの試験は、5HTシグナル伝達の調節、特にシナプス後部5HT受容体の活性化が潜在的な抗癲癇効果をもつことを示唆している。

40

【0207】

初回通過移動運動アッセイで同定された全ての5HT化合物における濃度-反応再試験。トラゾドン(Desryl、Oleptro)の結果を代表例として示す。移動運動アッセイで100~750μMの濃度で自発性の発作行動の確実な障害を示す(図12A)ことに加え、トラゾドンは更に250~500μMの濃度でscn1Lab突然変異体(n=15)におけるEEG活性を有効に障害し(図12B)、薬物ウォッシュアウト期間を設けた別の試験(n=12)でも同様であった。陽性ヒットの化合物としては、スマト

50

リブタン、ナラトリブタン、リザトリブタン、ゾルミトリブタン、ウラピジル、BRL-54443(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-オール)、ロルカセリン、ブスピロン、ジブラシドン、TCB-2((4-プロモ-3,6-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イル)メチルアミン臭化水素酸塩)、BRL-15572(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-1,1-ジフェニル-2-プロパノール)、トラゾドン、BMY7378(8-(2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン)、アトモキセチン及びベンラファキシンが挙げられる。

【0208】

その他の実施形態

10

実施形態1．癲癇症の治療方法であって、前記治療を必要とする対象に治療有効量の5HT受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む前記方法。

【0209】

実施形態2．前記5HT受容体作動薬が、5HT2A受容体作動薬又は5HT2B受容体作動薬である実施形態1に記載の方法。

【0210】

実施形態3．前記5HT受容体作動薬が、5HT2A受容体と5HT2B受容体の両方の作動薬である実施形態2に記載の方法。

【0211】

実施形態4．前記5HT受容体作動薬が、クレミゾール又はフェンフルラミン以外のものである実施形態1に記載の方法。

20

【0212】

実施形態5．前記5HT受容体作動薬が、5HT受容体と直接結合する実施形態1に記載の方法。

【0213】

実施形態6．前記5HT受容体作動薬が、5HT受容体の特異的に活性化させる実施形態1に記載の方法。

【0214】

実施形態7．前記5HT受容体作動薬が、5HT2C受容体により介在される活性を同等以下にしながら5HT2A受容体又は5HT2B受容体により介在される活性を増加させる実施形態1に記載の方法。

30

【0215】

実施形態8．前記5HT受容体作動薬が、セロトニン再取り込み阻害薬以外のものである実施形態1に記載の方法。

【0216】

実施形態9．前記5HT受容体作動薬が、5HT1A、5HT1B、5HT1D、5HT2C、5HT3、5HT4、5HT6、5HT7、NPY Y1受容体、L型Caチャネル、N型Caチャネル、SK-Caチャネル、GABA依存性Clチャネル、GABAトランスポーター、GABA-A1受容体、GABA-B1b受容体、Naチャネル、5HTトランスポーター、CB1受容体、CB2受容体、BZD又はエストロゲンERの少なくとも1種と有意に結合しないか又はその活性を調節しない実施形態1に記載の方法。

40

【0217】

実施形態10．前記5HT受容体作動薬が、フリバンセリン、DOI HCl、ノルフェンフルラミン又はBW723C86である実施形態1に記載の方法。

【0218】

実施形態11．前記5HT受容体作動薬が、スマトリブタン、ナラトリブタン、リザトリブタン、ゾルミトリブタン、ウラピジル、BRL-54443(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-オール)、ロルカセリン、ブスピロン、ジブラシドン、TCB-2((4-プロモ-3,6-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-

50

イル)メチルアミン臭化水素酸塩)、BRL-15572(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-1,1-ジフェニル-2-プロパノール)、トラゾドン、BMY7378(8-(2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン)、アトモキセチン又はベンラファキシンである実施形態1に記載の方法。

【0219】

実施形態12.前記5HT受容体作動薬が、トラゾドン又はその医薬的に許容される塩である実施形態1に記載の方法。複数の実施形態において、前記トラゾドンの医薬的に許容される塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩又は第4級アンモニウム塩である。

10

【0220】

実施形態13.前記癲癇症が、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、点頭癲癇又は大田原症候群である実施形態1に記載の方法。

【0221】

実施形態14.前記癲癇症が、ドラベ症候群である実施形態13に記載の方法。

【0222】

実施形態15.前記癲癇症が、小児癲癇症である実施形態1に記載の方法。

【0223】

実施形態16.前記対象が、心血管疾患をもつ実施形態1に記載の方法。

20

【0224】

実施形態17.前記対象が、セロトニン再取り込み阻害薬による治療に耐性である実施形態1に記載の方法。

【0225】

実施形態18.前記対象が、セロトニン再取り込み阻害薬を投与した場合の副作用に感受性である実施形態1に記載の方法。

【0226】

実施形態19.前記セロトニン再取り込み阻害薬が、フェンフルラミンである実施形態17又は18に記載の方法。

【0227】

実施形態20.前記対象がケト原性食を摂取している実施形態1に記載の方法。

30

【0228】

実施形態21.前記5HT受容体作動薬が、癲癇対象、アルツハイマー病対象、自閉症対象又はパーキンソン病対象における強迫行為又はエレクトログラフ発作を抑制する実施形態1に記載の方法。

【0229】

実施形態22.前記5HT受容体作動薬が、前記5HT受容体作動薬の不在下と比較した場合に前記対象における非誘発性発作の発生を抑制する実施形態1に記載の方法。

【0230】

実施形態23.前記5HT受容体作動薬の投与が、5HT受容体作動薬の不在下と比較した場合に前記対象におけるミオクロナス発作又は癲癇重積状態を抑制又は予防する実施形態1に記載の方法。

40

【0231】

実施形態24.前記5HT受容体作動薬を体重1kg当たり約0.1mg~約1000mgの量で前記対象に投与する実施形態1に記載の方法。

【0232】

実施形態25.前記5HT受容体作動薬を体重1kg当たり約0.1mg~約1000mgの1日用量で前記対象に投与する実施形態22に記載の方法。

【0233】

実施形態26.前記5HT受容体作動薬を抗癲癇薬(AED)と併用投与する実施形態

50

1 に記載の方法。

【 0 2 3 4 】

実施形態 2 7 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、抗癲癇薬 (A E D) の補助療法である実施形態 1 に記載の方法。

【 0 2 3 5 】

実施形態 2 8 . 前記 A E D が、アセタゾラミド、ベンゾジアゼピン、カンナビジオール、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エスリカルバゼピン酢酸塩、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フェンフルラミン、フォスフェニトイン、ガバペンチン、ガナキソロン、フベルジン A、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルビタール、フェニトイン、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、スチリペントール、チアガビン、トピラマート、ピガバトリン又はゾニサミドである実施形態 2 6 又は 2 7 に記載の方法。

10

【 0 2 3 6 】

実施形態 2 9 . 前記 A E D が、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、ガバペンチン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ベンゾジアゼピン、フェノバルビタール、プレガバリン、プリミドン、チアガビン、トピラマート、臭化カリウム、フェニトイン、スチリペントール、ピガバトリン又はゾニサミドである実施形態 2 8 に記載の方法。

20

【 0 2 3 7 】

実施形態 3 0 . 前記 A E D が、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、ガバペンチン、トピラマート、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン又はピガバトリンである実施形態 2 9 に記載の方法。

【 0 2 3 8 】

実施形態 3 1 . 前記 A E D が、フェンフルラミン又はトピラマート以外のものである実施形態 2 6 に記載の方法。

【 0 2 3 9 】

実施形態 3 2 . 前記 A E D を前記 5 H T 受容体作動薬と同時又は順次投与する実施形態 2 6 に記載の方法。

【 0 2 4 0 】

実施形態 3 3 . 癲癇症の治療方法であって、前記方法が前記治療を必要とする対象に治療有効量の 5 H T 受容体作動薬又はその医薬的に許容される塩を投与することを含み、前記対象が心血管疾患をもつか、セロトニン再取り込み阻害薬による治療に耐性であるか、又はセロトニン再取り込み阻害薬を投与した場合の副作用に感受性である前記方法。

30

【 0 2 4 1 】

実施形態 3 4 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、5 H T 2 A 受容体作動薬又は 5 H T 2 B 受容体作動薬である実施形態 3 3 に記載の方法。

【 0 2 4 2 】

実施形態 3 5 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、5 H T 2 A 受容体と 5 H T 2 B 受容体の両方の作動薬である実施形態 3 2 に記載の方法。

40

【 0 2 4 3 】

実施形態 3 6 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、クレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に許容される塩である実施形態 3 3 に記載の方法。

【 0 2 4 4 】

実施形態 3 7 . 前記医薬的に許容される塩が、クレミゾール H C 1 である実施形態 3 6 に記載の方法。

【 0 2 4 5 】

実施形態 3 8 . 前記クレミゾール、前記クレミゾールアナログ又は前記その医薬的に許容される塩が、医薬組成物の一部を形成する実施形態 3 6 に記載の方法。

【 0 2 4 6 】

50

実施形態 39 . 前記医薬組成物が、更に医薬的に許容される賦形剤を含有する実施形態 38 に記載の方法。

【0247】

実施形態 40 . 前記医薬組成物が、治療有効量のクレミゾール、前記クレミゾールアナログ又は前記その医薬的に許容される塩を含有する実施形態 38 に記載の方法。

【0248】

実施形態 41 . 前記医薬組成物を抗癲癇薬 (A E D) と併用投与する実施形態 40 に記載の方法。

【0249】

実施形態 42 . 前記医薬組成物が、クレミゾール、前記クレミゾールアナログ又は前記その医薬的に許容される塩と、 A E D を含有する実施形態 41 に記載の方法。

10

【0250】

実施形態 43 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、フェンフルラミン以外のものである実施形態 33 に記載の方法。

【0251】

実施形態 44 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、5 H T 受容体と直接結合する実施形態 33 に記載の方法。

【0252】

実施形態 45 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、5 H T 受容体の特異的に活性化させる実施形態 33 に記載の方法。

20

【0253】

実施形態 46 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、5 H T 2 C 受容体により介在される活性を同等以下にしながら 5 H T 2 A 受容体又は 5 H T 2 B 受容体により介在される活性を増加させる実施形態 33 に記載の方法。

【0254】

実施形態 47 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、セロトニン再取り込み阻害薬以外のものである実施形態 33 に記載の方法。

【0255】

実施形態 48 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、5 H T 1 A、5 H T 1 B、5 H T 1 D、5 H T 2 C、5 H T 3、5 H T 4、5 H T 6、5 H T 7、N P Y Y 1 受容体、L 型 C a チャネル、N 型 C a チャネル、S K - C a チャネル、G A B A 依存性 C l チャネル、G A B A トランスポーター、G A B A - A 1 受容体、G A B A - B 1 b 受容体、N a チャネル、5 H T トランスポーター、C B 1 受容体、C B 2 受容体、B Z D 又はエストロゲン E R の少なくとも 1 種と有意に結合しないか又はその活性を調節しない実施形態 33 に記載の方法。

30

【0256】

実施形態 49 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、スマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、ウラピジル、B R L - 5 4 4 4 3 (3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - オール)、ロルカセリン、ブスピロン、ジプラシドン、T C B - 2 ((4 - プロモ - 3 , 6 - ジメトキシベンゾシクロブテン - 1 - イル) メチルアミン臭化水素酸塩)、B R L - 1 5 5 7 2 (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 1 - ジフェニル - 2 - プロパノール)、トラゾドン、B M Y 7 3 7 8 (8 - (2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] エチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 , 9 - ジオン)、アトモキセチン又はベンラファキシンである実施形態 33 に記載の方法。

40

【0257】

実施形態 50 . 前記 5 H T 受容体作動薬が、トラゾドン又はその医薬的に許容される塩である実施形態 33 に記載の方法。

【0258】

実施形態 51 . 5 H T 受容体をクレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に

50

許容される塩と接触させることを含む 5 H T 受容体の活性の調節方法。

【 0 2 5 9 】

実施形態 5 2 . 前記調節が、活性化である実施形態 5 1 に記載の方法。

【 0 2 6 0 】

実施形態 5 3 . 前記 5 H T 受容体が、5 H T 2 A 受容体又は 5 H T 2 B 受容体である実施形態 5 1 に記載の方法。

【 0 2 6 1 】

実施形態 5 4 . 脳内のセロトニンの不足により又は 1 種以上の 5 H T 受容体の活動下で生じる疾患又は障害の治療方法であって、前記治療を必要とする対象に治療有効量のクレミゾール、クレミゾールアナログ又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む前記方法。

【 0 2 6 2 】

実施形態 5 5 . 前記疾患又は障害が、癲癇以外のものである実施形態 5 4 に記載の方法。

【 0 2 6 3 】

実施形態 5 6 . 前記疾患又は障害が、ドラベ症候群以外のものである実施形態 5 4 に記載の方法。

【 0 2 6 4 】

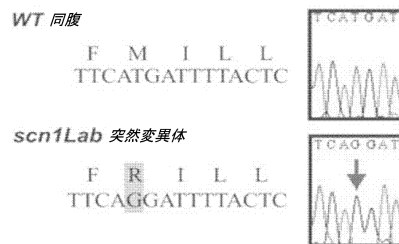
実施形態 5 7 . 前記疾患又は障害が、片頭痛、脆弱 X 症候群、プラダー・ウィリー症候群、統合失調症、鬱病、アルツハイマー病、自閉症、神経障害性疼痛、パーキンソン病、過敏性腸症及び認知症から構成される群から選択される実施形態 5 1 に記載の方法。

【 0 2 6 5 】

実施形態 5 8 . 前記医薬的に許容される塩が、クレミゾール H C l である実施形態 5 0 に記載の方法。

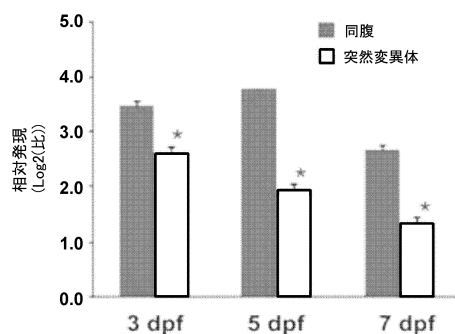
【 図 1 A 】

FIG. 1A



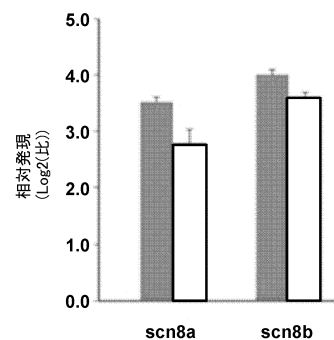
【 図 1 B 】

FIG. 1B



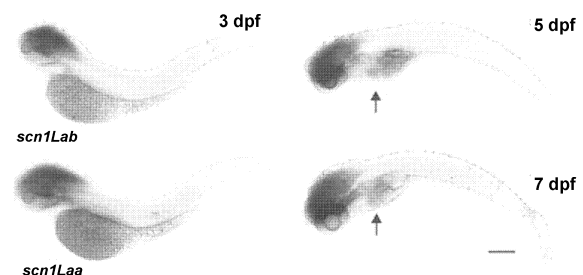
【 図 1 C 】

FIG. 1C

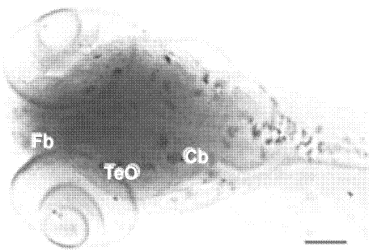


【 図 1 D 】

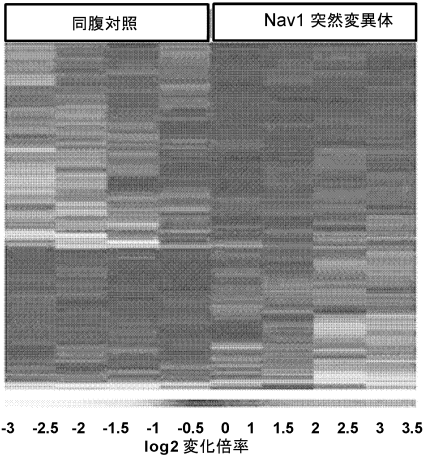
FIG. 1D



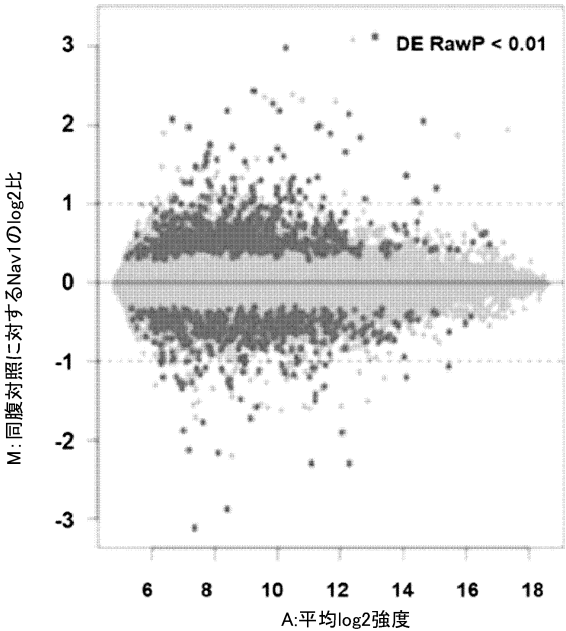
【図 1 E】
FIG. 1E



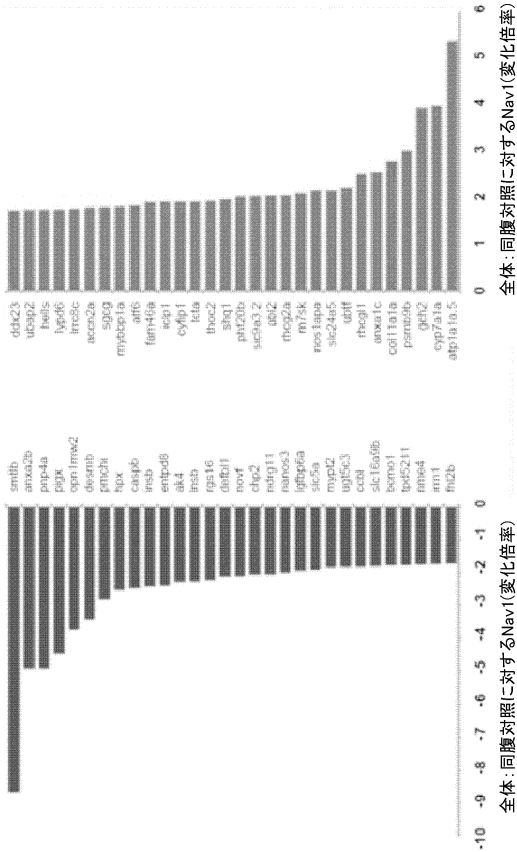
【図 2 A】
FIG. 2A



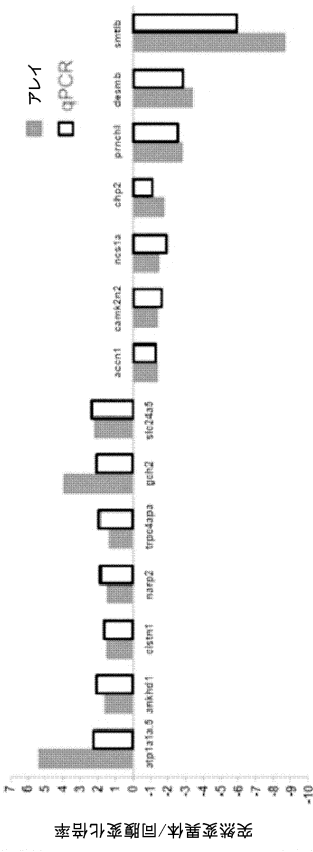
【図 2 B】
FIG. 2B



【図 2 C】
FIG. 2C

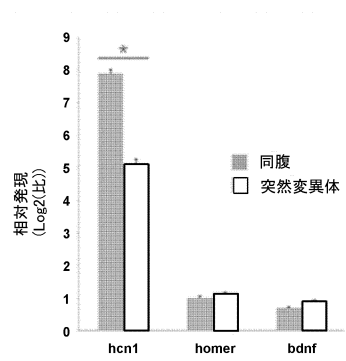


【図 3 A】
FIG. 3A



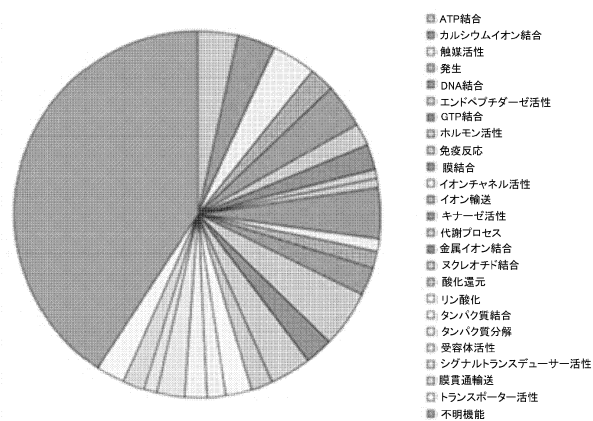
【図 3 B】

FIG. 3B



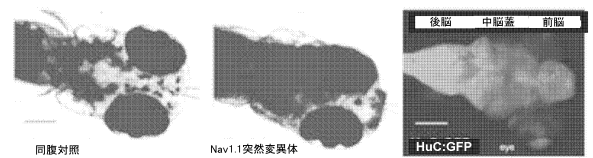
【図 3 C】

FIG. 3C



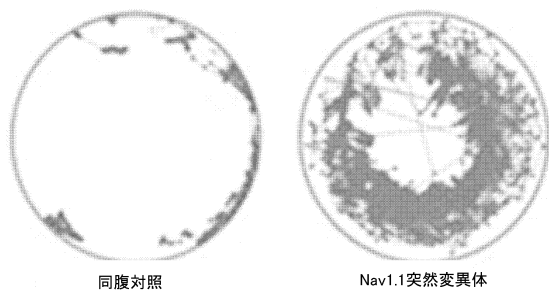
【図 4 A】

FIG. 4A



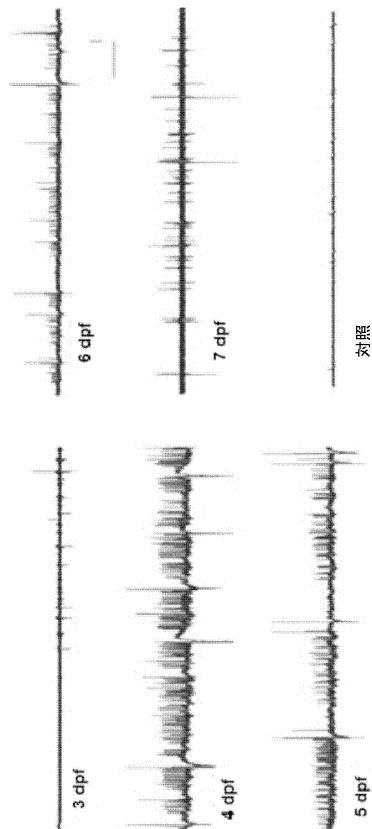
【図 4 B】

FIG. 4B



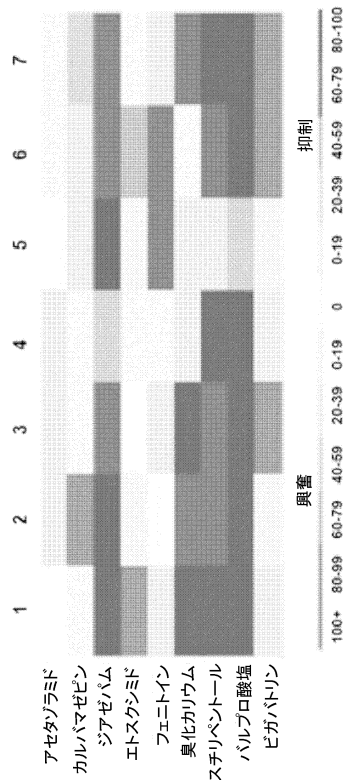
【図 4 C】

FIG. 4C



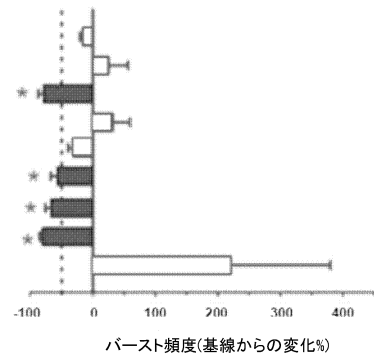
【図 5 A】

FIG. 5A



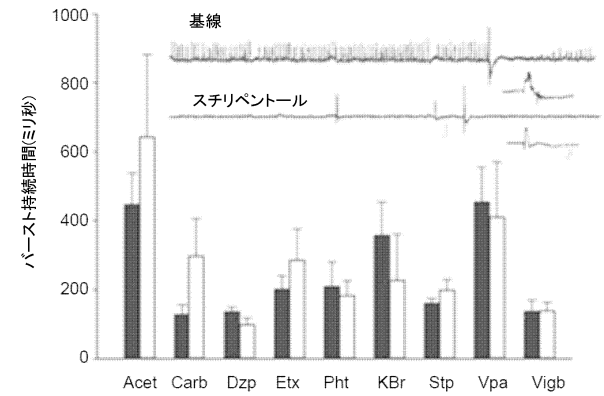
【図 5 B】

FIG. 5B



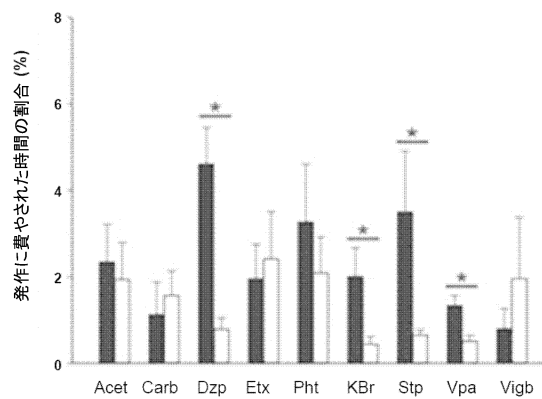
【図 5 C】

FIG. 5C



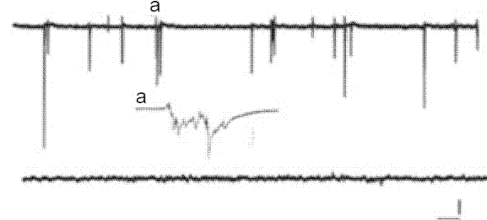
【図 5 D】

FIG. 5D



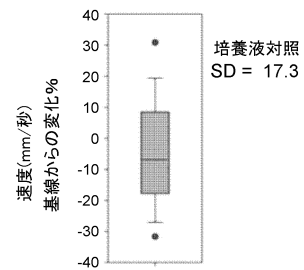
【図 5 F】

FIG. 5F



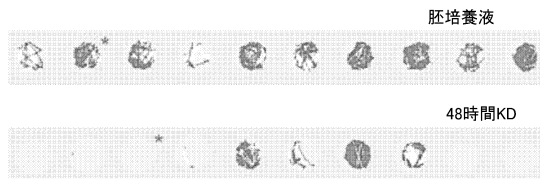
【図 6 A】

FIG. 6A



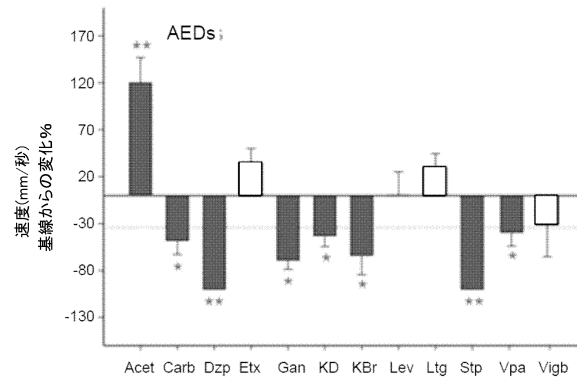
【図 5 E】

FIG. 5E



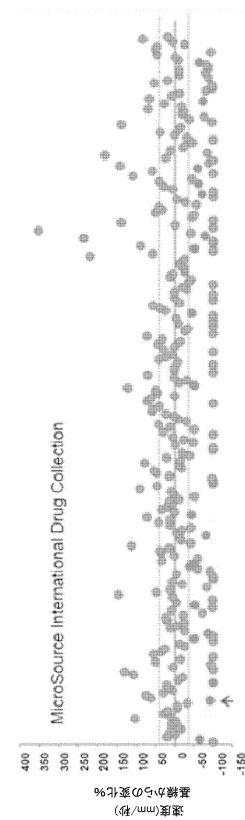
【図 6 B】

FIG. 6B



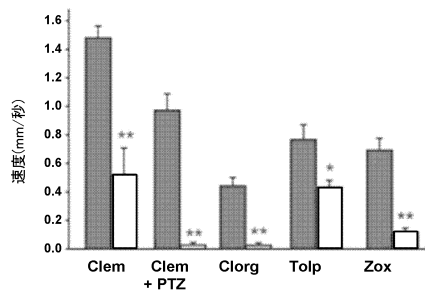
【図 6 C】

FIG. 6C



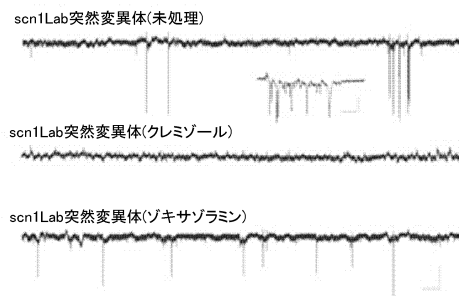
【図 6 D】

FIG. 6D



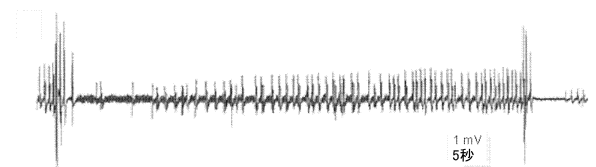
【図 6 E】

FIG. 6E



【図 7 A】

FIG. 7A



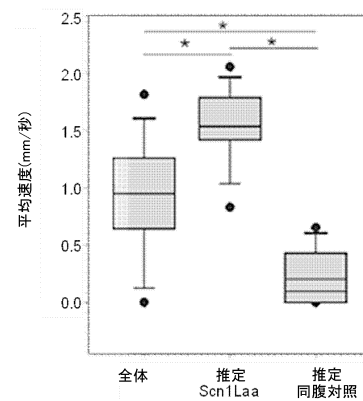
【図 7 B】

FIG. 7B



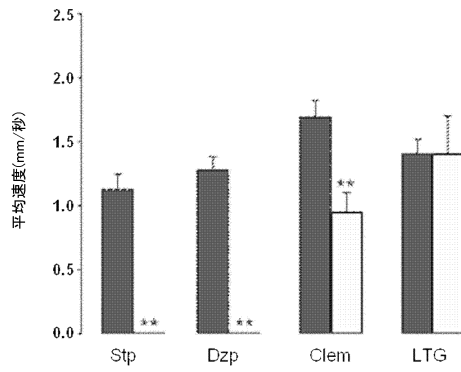
【図 7 C】

FIG. 7C



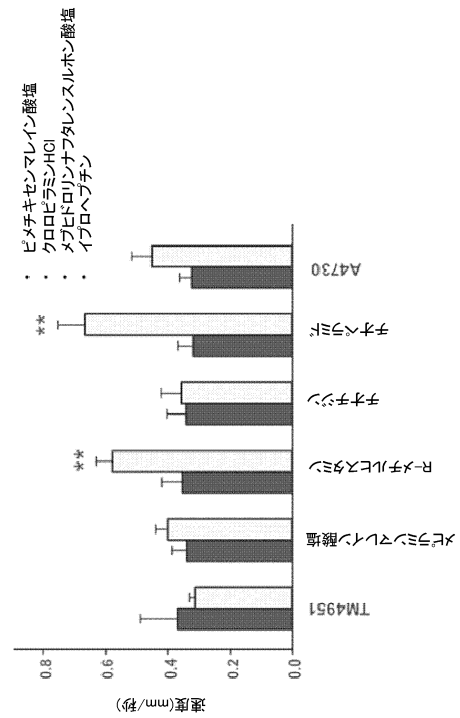
【 図 7 D 】

FIG. 7D



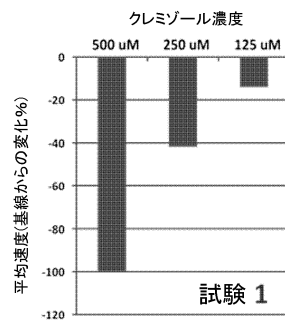
【 図 8 】

FIG. 8



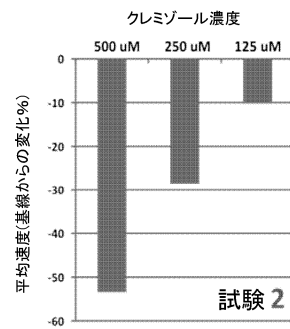
【 図 9 A 】

FIG. 9A



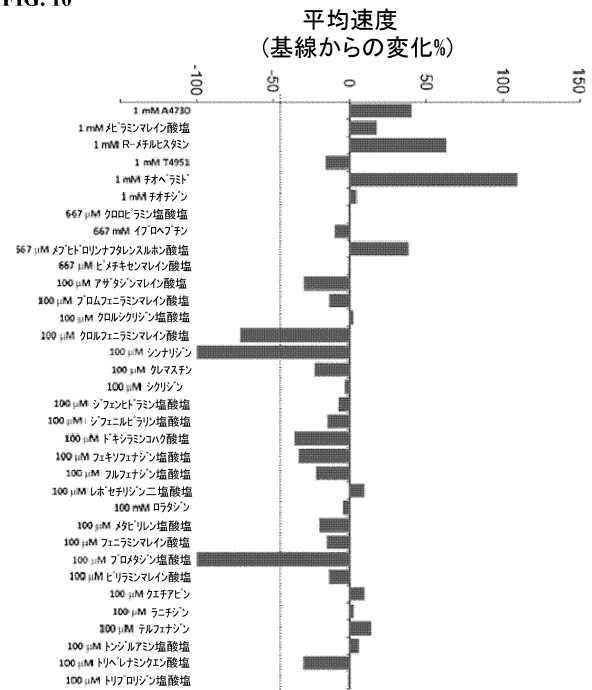
【 図 9 B 】

FIG. 9B



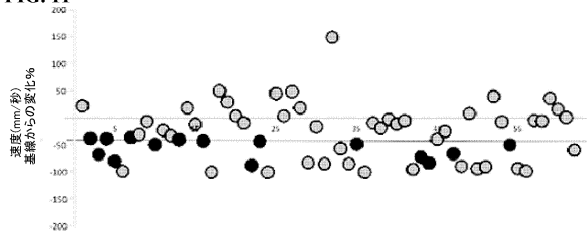
【 図 1 0 】

FIG. 10



【図 11】

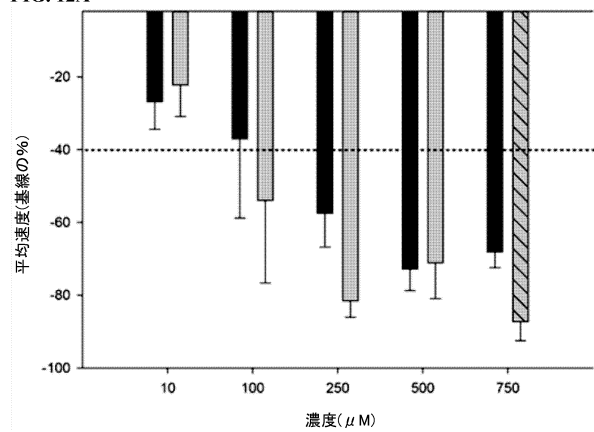
FIG. 11



モサブリドクエン酸塩	ジブラシドン HCl	PRX-08066 マレイン酸
スマトリプタンコハク酸塩	TCB-2	トラゾドン HCl
ナラトリプタン	イロペリドン	BMV7378
リザトリプタン安息香酸塩	リスペリドン	ラモトリギン
ゾルミトリプタン	トロピセトロン HCl	アトモキセチン HCl
アリピプラゾール	オンダンセトロン	アミトリプチリン HCl
ウラビジル HCl	アザセトロン HCl	ロキサピンコハク酸塩
アルモトリプタン HCl	ブロナンセリン	ボルチオキセチン (Lu AA21004) HBr
WAY-100635 マレイン酸塩	ケタンセリン	チアネブチンナトリウム塩
BRL-54443	クロザピン	フルオキセチン HCl
ブルカロブリド	オランザピン	フルボキサミンマレイン酸塩
エレトリプタン HBr	クロミプラミン HCl	ベンラファキシン
ロルカセリン HCl	LY310762	ダボキセチン HCl
セロトニン HCl	BRL-15572	ミルタザピン
ブルカロブリドコハク酸塩	RS-127445	デュロキセチン HCl
ブスピロン HCl	SB269970 HCl	パロキセチン HCl
アゴメラチン	SB271046	エスシタロプラム 酢酸塩
ラトレビルジン	VUF10166	デスベンラファキシンコハク酸塩
アセナピン	SB742457	デスベンラファキシン
グラニセトロン HCl	パロノセトロン HCl	ピラゾドン HCl
オンダンセトロン HCl	セルトラリン HCl	

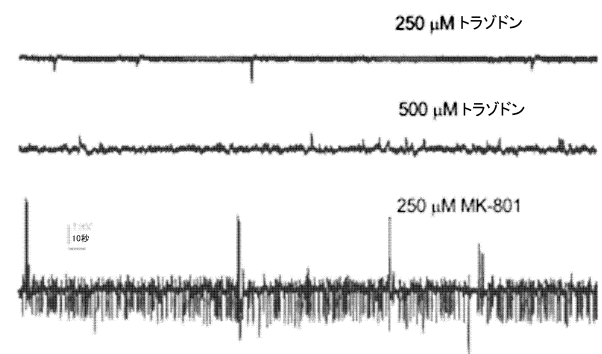
【図 12 A】

FIG. 12A



【図 12 B】

FIG. 12B



フロントページの続き

審査官 松村 真里

(56)参考文献 国際公開第2008/133884(WO, A1)

Pharmacologyonline, 2011年, Vol.3, pp.214-221

CNS Neuroscience & Therapeutics, 2014年 7月, Vol.20, No.7, pp.651-661

Nature Communications, 2013年, Vol.4, Article Number:2410, pp.1-10

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 33/44

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)