

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年10月12日 (12.10.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/107019 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 307/77 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/307047
- (22) 国際出願日: 2006年4月3日 (03.04.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-107674 2005年4月4日 (04.04.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平井 圭介 (HIRAI, Keisuke) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 宮本 政臣 (MIYAMOTO, Masaomi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



WO 2006/107019 A1

(54) Title: PREVENTIVE OR REMEDY FOR DEPRESSION OR ANXIETY NEUROSIS

(54) 発明の名称: うつ病または不安神経症の予防または治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide a preventive or a remedy for depression or anxiety neurosis which contains (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide.

(57) 要約: (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドを含有する、うつ病または不安神経症の予防または治療薬の提供。

明 細 書

うつ病または不安神経症の予防または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、うつ病または不安神経症の予防または治療剤に関する。

背景技術

[0002] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド(一般名:ラメルテオン、以下、化合物Aと称する場合がある)は、メラトニンアゴニスト作用を有し、特許文献1等の開示されている公知の睡眠障害治療剤である。

特許文献1: 米国特許第6034239号明細書

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明の目的は、毒性の低い、うつ病または不安神経症の予防または治療剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、鋭意検討の結果、化合物A、すなわち(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドが、うつ病または不安神経症の予防または治療に有効である事を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

[1] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドからなる、うつ病または不安神経症の予防または治療薬;

[2] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬剤とを組み合わせる、うつ病または不安神経症の予防または治療薬;

[3] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8

－イル)エチル]プロピオンアミドと、
フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラシ、シタロプラシ、
、エスシタロプラシ、フルボキサミン、ミナプリシ、デュロキセチシ、ベンラファキシシ、イ
ミプラシ、クロミプラシ、ドキシペシ、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチシ、カルバ
マゼピシ、ミルタザピシ、ジアゼパシ、フルタゾラシ、ロラゼパシ、ブスピロシ、タンドスピ
ロシ、ロフラゼブ酸エチル、フルトプラゼパシ、メキサゾラシ、クロチアゼパシ、エチゾラ
シ、ヒドロキシジシ、アルプラゾラシ、フルジアゼパシ、クロルジアゼポキシシ、クロキサ
ゾラシ、クロラゼブ酸、およびオキサゾラシから選択される1種以上の薬劑とを組み合わせ
わせてなる、うつ病または不安神経症の予防または治療薬；

[4]糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する
患者のうつ病または不安神経症の予防・治療薬である、上記[1]～[3]のいずれか1
に記載のうつ病または不安神経症の予防または治療薬；

[5](S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8
－イル)エチル]プロピオンアミドを投与することを含有する、うつ病または不安神経症
の予防または治療方法；

[6](S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8
－イル)エチル]プロピオンアミドを投与することを含有する、糖尿病、高脂血症、高
血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神
経症の予防または治療方法；

[7](S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8
－イル)エチル]プロピオンアミドと、
他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬劑を投与することを含有
する、うつ病または不安神経症の予防または治療方法；

[8](S)－N－[2－(1, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2H－インデノ[5, 4－b]フラン－8
－イル)エチル]プロピオンアミドと、
他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬劑を投与することを含有
する、糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有す
る患者のうつ病または不安神経症の予防または治療方法；

[9] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、
フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラシ、シタロプラシ、
、エスシタロプラシ、フルボキサミン、ミナプリシ、デュロキセチシ、ベンラファキシシ、イ
ミプラシシ、クロミプラシシ、ドキシセピシ、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチシシ、カルバ
マゼピシシ、ミルタザピシシ、ジアゼパシシ、フルタゾラシシ、ロラゼパシシ、ブスピロシシ、タンドスピ
ロシシ、ロフラゼプ酸エチル、フルトプラゼパシシ、メキサゾラシシ、クロチアゼパシシ、エチゾラ
シシ、ヒドロキシジシシ、アルプラゾラシシ、フルジアゼパシシ、クロルジアゼポキシシシ、クロキサ
ゾラシシ、クロラゼプ酸、およびオキサゾラシシから選択される1種以上の薬劑とを投与す
ることを含有する、うつ病または不安神経症の予防または治療方法；

[10] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、
フロキセチシシ、サートラシシ、パロキセチシシ、ミアンセシシ、ミルナシプラシシ、シタロプラシシ
、エスシタロプラシシ、フルボキサシシ、ミナプリシシ、デュロキセチシシ、ベンラファキシシシ、イ
ミプラシシシ、クロミプラシシシ、ドキシセピシシ、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチシシシ、カルバ
マゼピシシシ、ミルタザピシシシ、ジアゼパシシシ、フルタゾラシシシ、ロラゼパシシシ、ブスピロシシシ、タンドスピ
ロシシシ、ロフラゼプ酸エチル、フルトプラゼパシシシ、メキサゾラシシシ、クロチアゼパシシシ、エチゾラ
シシシ、ヒドロキシジシシシ、アルプラゾラシシシ、フルジアゼパシシシ、クロルジアゼポキシシシシ、クロキサ
ゾラシシシ、クロラゼプ酸、およびオキサゾラシシシから選択される1種以上の薬劑とを投与す
ることを含有する、糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背
景として有する患者のうつ病または不安神経症の予防または治療方法；

[11]うつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための
、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの使用；

[12]糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する
患者のうつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するため
の、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの使用；

[13]うつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用;

[14]糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用;

[15]うつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、

フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラン、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、ミナプリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、イミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ミルタザピン、ジアゼパム、フルタゾラム、ロラゼパム、ブスピロン、タンドスピロン、ロフラゼブ酸エチル、フルトプラゼパム、メキサゾラム、クロチアゼパム、エチゾラム、ヒドロキシジン、アルプラゾラム、フルジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロキサゾラム、クロラゼブ酸、およびオキサゾラムから選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用;および

[16]糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、

フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラン、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、ミナプリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、イミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ミルタザピン、ジアゼパム、フルタゾラム、ロラゼパム、ブスピロン、タンドスピ

ロン、ロフラゼブ酸エチル、フルトプラゼパム、メキサゾラム、クロチアゼパム、エチゾラム、ヒドロキシジン、アルプラゾラム、フルジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロキサゾラム、クロラゼブ酸、およびオキサゾラムから選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用等を提供するものである。

発明の効果

- [0005] 本発明によれば、毒性の低い、うつ病または不安神経症の予防または治療剤等が提供される。

図面の簡単な説明

- [0006] [図1]水飲みコンフリクト試験のリック回数のグラフである。
[図2]水飲みコンフリクト試験のショック回数のグラフである。
[図3]水飲みコンフリクト試験のリック回数のグラフである。
[図4]水飲みコンフリクト試験のショック回数のグラフである。
[図5]高架式十字迷路のオープンアームでの滞在時間のグラフである。
[図6]高架式十字迷路のオープンアームへの進入回数のグラフである。
[図7]パロキセチンおよび化合物Aの単独試験での不動時間に対する作用のグラフである。
[図8]パロキセチンおよび化合物Aの単独試験での不動時間に対する作用のグラフである。
[図9]パロキセチンおよび化合物Aの単独試験での運動量に対する作用のグラフである。
[図10]パロキセチンおよび化合物Aの単独試験での運動量に対する作用のグラフである。
[図11]パロキセチンおよび化合物Aの併用試験での不動時間に対する作用のグラフである。
[図12]パロキセチンおよび化合物Aの併用試験での不動時間に対する作用のグラフである。
[図13]パロキセチンおよび化合物Aの併用試験での運動量に対する作用のグラフである。

[図14]パロキセチンおよび化合物Aの併用試験での運動量に対する作用のグラフである。

発明を実施するための最良の形態

[0007] 本発明で用いられる(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド、すなわち化合物Aは、米国特許第6034239号公報等に記載されている公知の睡眠障害治療剤であり、当該文献に記載の方法などの公知の方法によって製造することができる。

化合物Aは抗うつおよび抗不安作用を有するので、うつ病または不安神経症の予防または治療に用いる事ができる。

また、化合物Aは、抗うつおよび抗不安作用に伴い、糖尿病および高脂血症を抑制し、ならびに、または高血圧症などのメタボリックシンドロームを改善するので、背景疾患として糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを有する患者のうつ病または不安神経症の予防・治療に特に有効である。

また、化合物Aは、毒性が極めて低いことから、他の抗うつ薬または抗不安薬と組み合わせ、うつ病または不安神経症の予防または治療に用いることができ、他の抗うつ薬または抗不安薬の用量を下げ、これらが有する副作用を低減することができる。また、化合物Aは、これと併用する他の抗うつ薬または抗不安薬の副作用を増悪させにくい点においても、優れている

[0008] かかる抗うつ薬としては、例えば三環系抗うつ薬[例、ドキシペリン(Doxepin)、イミプラミン(Imipramine hydrochloride)、アミトリプチリン(Amitriptyline)、クロミプラミン(Clomipramine)]、四環系抗うつ薬[例、ミアンセリン(Mianserin)、セチプチリン、マプロチリン]、SSRI[例、フロキセチン(Fluoxetine)、サートラリン(Sertraline)、パロキセチン(Paroxetine)、シタロプラム(Citalopram)、エスシタロプラム(Escitalopram)、フルボキサミン(Fluvoxamine)]、SNRI[例、ミルナシプラン(Milnacipran)、デュロキセチン(Duloxetine)、ベンラファキシン(Venlafaxine)、トラゾドン(Trazodone)、ネファゾドン(Nefazodone)、ミナプリン(Minaprine)、ミルタザピン(Mirtazapine)、ブスピロン(Buspiron)]、NK1アンタゴニスト、ならびにメラトニンAゴニスト作用およびセロトニンIIアンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤[例、アゴメラチン

]等が挙げられる。

- [0009] かかる抗不安薬としては、例えば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬[例、ジアゼパム(Diazepam)、フルタゾラム(Flutazolam)、ロラゼパム(Lorazepam)、ロフラゼプ酸エチル(Ethyl loflazepate)、フルトプラゼパム(Flutoprazepam)、メキサゾラム(Mexazolam)、クロチアゼパム(Clotiazepam)、エチゾラム(Etizolam)、ヒドロキシジン(Hydroxyzine)、アルプラゾラム(Alprazolam)、フルジアゼパム(Fludiazepam)、クロルジアゼポキシド(Chlordiazepoxide)、クロキサゾラム(Cloxazolam)クロラゼプ酸(Clorazepate)、オキサゾラム(Oxazolam)]、ならびにセロトニン系抗不安薬[例、ブスピロン(Buspirone)、タンドスピロン(Tandospirone)]等が挙げられる。
- [0010] これらの抗うつ薬および抗不安薬は、フリー体であっても、医薬上許容される塩であってもよい。かかる塩としては、例えば、抗うつ薬または抗不安薬が酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等)等の無機塩、アンモニウム塩等、また、抗うつ薬または抗不安薬が塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。ここで例示した公知の抗うつ薬および抗不安薬は、市販品にて容易に入手するか、または公知の方法に従って製造することができる。
- [0011] 化合物Aと、他の抗うつ薬または抗不安薬とを組み合わせる場合、投与形態としては、例えば、(1)化合物Aと他の抗うつ薬または抗不安薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)化合物Aと他の抗うつ薬または抗不安薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)化合物Aと他の抗うつ薬または抗不安薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)化合物Aと他の抗うつ薬または抗不安薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)化合物Aと他の抗うつ薬または抗不安薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、化合物A→抗うつ薬および抗不安薬の

順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。患者の利便性の観点からは、化合物Aと他の抗うつ薬または抗不安薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与が、好ましい。

[0012] 併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、化合物Aと他の抗うつ薬または抗不安薬との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、用いる他の抗うつ薬または抗不安薬などにより適宜選択することができる。通常は、用いる他の抗うつ薬または抗不安薬の一般的な用量を基準にして決定すればよい。投与対象がヒトである場合、例えば、化合物A 1重量部に対し、他の抗うつ薬または抗不安薬を0.01~100重量部用いることができる。

化合物Aは、単独で、または常法(例えば、日本薬局方記載の方法等)に従って、薬理的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

化合物Aの含有量は、通常、組成物全体の約0.01~100重量%である。

化合物Aの投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えば、成人に対し、経口剤として投与する場合、有効成分である化合物(I)として約0.0005~2mg/kg体重、好ましくは約0.001~1mg/kg体重、さらに好ましくは約0.001~0.5mg/kg体重であって、1日1~数回に分けて投与することができる。

本発明は、更に以下の実施例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例

[0013] 実施例1(水飲みコンフリクト試験)

動物は、雄性のウイスター系(Jcl)ラットを8週齢で購入し、9週齢で使用した。まず、ラットを個別ケージの中に入れ明暗(12時間サイクル)条件下で2日間絶水した。実験当日は60分以上実験室で馴化を行ったのち、化合物A 30mg/kg、メラトニン 30mg/kgまたはビビクルを腹腔内投与し、投与から30分後にテストを行った。

使用薬物(化合物A、メラトニン)は、0.5%メチルセルロース生理食塩水に2mL/kgとなるように懸濁させ腹腔内投与した。ビヒクル投与群には、0.5%メチルセルロース生理食塩水を同様に投与した。全ての投薬および試行は9:00から12:00の間に行った。

本試験では、予め絶水下で飼育した動物が水を飲むと下記の条件で電気ショックを受けるといふ葛藤(コンフリクト)状態を受けるといふ。なお、対照薬として、市販の抗不安薬であるジアゼパムが、この系で効果を示すことを確認している。

[測定条件]

試験時間:300秒 ショック条件:リック数20回、またはリック時間2秒のどちらかを満足した場合

ショックON時間:2秒 タイムアウト:180秒 刺激強度:0.6mA

[結果]

有意差検定は、Williams検定を用いた。図1および図2に示すように、ビヒクル投与群との比較において、化合物A投与群においては、リック回数およびショック回数の有意な増加作用が観察された。なお、メラトニン投与群では若干抗コンフリクト作用を示したものの有意な作用ではなかった。この試験の結果から、化合物Aは抗うつ効果および抗不安効果を有することが示された。一方、メラトニンは、意外なことに、かかる効果を示さなかった。

[0014] 実施例2(水飲みコンフリクト試験)

使用動物:雄性のウィスター系(Jcl)ラットを8週齢で購入し、9週齢で使用した。

薬物投与群および試験方法:以下の条件について実験を行った。(各群 n = 10)

1. ビヒクル (0.5% MC)
2. ジアゼパム 0.3 mg/kg
3. ジアゼパム 0.3 mg/kg +化合物A 0.3 mg/kg
4. ジアゼパム 0.3 mg/kg +化合物A 10 mg/kg
5. ジアゼパム 0.3 mg/kg +化合物A 30 mg/kg
6. 化合物A 30 mg/kg

化合物Aおよびジアゼパムは、0.5%メチルセルロース溶液に2 mL/kgとなるように

懸濁させ腹腔内投与した。対照群には0.5%メチルセルロース注射用生理食塩水をビヒクルとして投与した。併用する薬液は、最終濃度の2倍の濃度の薬液を調整し、等量混合することで最終濃度とした。いずれも2 ml/kgの容量で腹腔内投与を行った。全ての投薬および試行は9:00から13:00の間に行った。

まず、ラットを個別ケージの中に入れ明暗(12時間サイクル)条件下で2日間絶水した。実験当日は60分以上実験室で馴化を行ったのち、各薬物を腹腔内投与し、投与から30分後にテストを行った。

[測定条件]

試験時間:300秒 ショック条件:リック数20回、またはリック時間2秒のどちらかを満足した場合

ショックON時間:2秒 タイムアウト:180秒 刺激強度:0.6mA

[結果]

有意差検定はビヒクル投与群と多群薬物投与群に対し、Williams検定を用いた。ビヒクル投与群と一群薬物投与群に対してはt検定を用いた。化合物A(0.3、10および30 mg/kg)の用量とジアゼパム0.3 mg/kgの併用投与を行った。図3および図4に示すように、ビヒクル投与群との比較において、化合物A 30 mg/kgの用量で化合物Aおよびジアゼパム単独より有意にリック回数の増加およびショック回数の増加が観察された。

[0015] 実施例3(高架式十字迷路)

動物は、雄性のウイスター系(Jcl)ラットを5週齢で購入し、6週齢で使用した。

高架式十字迷路試験装置は、アームの長さ50cm、幅10cmのものを用いた。高さは40cmで、クローズドアームの高さも同一にした。壁の色は黒のものを用いた。実験室の照明は装置上での照度が5luxとなるように設定した。

動物は試験2日前からハンドリングを行った。実験は8時から13時までの間に行い、実験開始1時間前から行動実験室にて測定照度で馴化を行った。

使用薬物(化合物A、メラトニン)は、0.5%メチルセルロース生理食塩水に2mL/kgとなるように懸濁させ腹腔内投与した。ビヒクル投与群には、0.5%メチルセルロース生理食塩水を同様に投与した。

高架式十字迷路試験は、動物をクローズドアーム方向へ頭を向けて迷路中央部に
おいた後、5分間の行動を観察した。測定項目はオープンアームへの進入回数、オ
ープンアームへの滞在時間を不安行動の指標とし、オープンアームへの進入回数、
滞在時間、ディッピング回数が多いほど不安行動が少ないとした。また、クローズドア
ームへの進入回数を計測し、行動量の指標とした。なお、対照薬として、市販の抗不
安薬であるジアゼパムが、この系で効果を示すことを確認している。各群n=10で試
験した。試行は2日にわたって行い、2日分のデータをまとめたものを1試験とした。

[結果]

有意差検定はビヒクル投与群と多群薬物投与群に対し、Williams検定を用いた。

図5および図6に示すように、ビヒクル投与群との比較において、化合物A投与群に
おいては、オープンアームへの進入回数の増加、滞在時間の増加が観察された。な
お、活動量の指標となるクローズドアームへの進入回数は薬物投与でほとんど変化
しなかった。

一方、メラトニン投与群では、有意な作用は観察されなかった。

この試験の結果から、化合物Aは抗うつ効果および抗不安効果を有することが示さ
れた。

[0016] 実施例4(マウス尾懸垂試験)

パロキセチンおよび化合物Aの単独試験での不動時間(Immobility)および運動量
(Moving Power)に対する作用

使用動物: 雄性のICR系(Jcl)マウス6週齢を使用した。

薬物投与群および試験方法: 以下の条件について実験を行った。(各群 n = 12)

1. ビヒクル (0.5% メチルセルロース)
2. パロキセチン 0.3 mg/kg
3. パロキセチン 1 mg/kg
4. パロキセチン 3 mg/kg
5. パロキセチン 10 mg/kg
6. 化合物A 3 mg/kg
7. 化合物A 10 mg/kg

8. 化合物A 30 mg/kg

パロキセチンは0.5 % メチルセルロース注射用生理食塩水に溶解、化合物Aは0.5 % メチルセルロース注射用水に懸濁して用いた。対照群には0.5 % メチルセルロース注射用生理食塩水をビヒクルとして投与した。いずれも20 ml/kgの容量で腹腔内投与を行った。投与は尾懸垂試行30分前に行った。

動物は5連ケージに8匹づつ入れ十分馴化させ、薬物投与および試行は13:00から17:00の間に行った。

[測定方法]

測定にはSteruらの方法 (Psychopharmacology 85, 367-370, 1985) に従い、作製した自動測定装置を用いた。マウスを個別に仕切られた防音箱(16cm x 38cm x 33cm)内で尾懸垂した後10分間の不動率を測定した。尾懸垂はセンサーに5cmの針金を装着し、その先に尾をテープで固定してマウスを吊すことにより行った。マウスの動きは10 msec 毎の重さをはかり、1秒の運動量としてA/Dコンパータを介して算出した。マウスの体重1%未満の運動量を不動状態として、1分毎の不動率を測定した。テストは10分間行い、実験はすべてパーソナルコンピューター (NEC-9801) により制御した。データは試行後5分間の経時的データと1分後との平均値を求めてグラフに示した。

[結果]

図7~10に示すように、SSRIであるパロキセチン0.3、1、3および10 mg/kg (i.p.) の用量で用量依存的な不動時間の減少を確認し、抗うつ様作用が確認された。しかし、その作用は多群間のWilliams検定においては有意な作用ではなかった。また、尾懸垂テスト試行時の運動量についても、パロキセチン投与群はビヒクル投与群と比較し、若干増加させる傾向が伺えた。化合物A 3、10および30 mg/kg (i.p.) の用量では不動時間および尾懸垂テスト試行時の運動量には影響を与えなかった。

[0017] 実施例5(マウス尾懸垂試験)

パロキセチンおよび化合物Aの併用試験での不動状態および運動量に対する作用

使用動物: 雄性のICR系 (Jcl) マウス6週齢を使用した。

薬物投与群および試験方法:以下の条件について実験を行った。(各群 n = 15-16)

1. ビヒクル (0.5% メチルセルロース)
2. パロキセチン 1 mg/kg
3. パロキセチン 1 mg/kg + 化合物A 1 mg/kg
4. パロキセチン 1 mg/kg + 化合物A 3 mg/kg
5. パロキセチン 1 mg/kg + 化合物A 10 mg/kg

パロキセチンは0.5%メチルセルロース注射用生理食塩水に溶解、化合物Aは0.5%メチルセルロース注射用水に懸濁して用いた。対照群には0.5%メチルセルロース注射用生理食塩水をビヒクルとして投与した。併用する薬液は、最終濃度の2倍の濃度の薬液を調整し、等量混合することで最終濃度とした。いずれも20 ml/kgの容量で腹腔内投与を行った。投与は尾懸垂試行30分前に行った。

動物は5連ケージに8匹ずつ入れ十分馴化させ、薬物投与および試行は13:00から17:00の間に行った。

[測定方法]

測定にはSteruらの方法 (Psychopharmacology 85, 367-370, 1985) に従い、作製した自動測定装置を用いた。マウスを個別に仕切られた防音箱 (16cm x 38cm x 33cm) 内で尾懸垂した後10分間の不動率を測定した。尾懸垂はセンサーに5cmの針金を装着し、その先に尾をテープで固定してマウスを吊すことにより行った。マウスの動きは10 msec 毎の重さをはかり、1秒の運動量としてA/Dコンパータを介して算出した。マウスの体重1%未満の運動量を不動状態として、1分毎の不動率を測定した。テストは10分間行い、実験はすべてパーソナルコンピューター (NEC-9801) により制御した。データは試行後5分間の経時的データと1分後との平均値を求めてグラフに示した。

[結果]

図11~14に示すように、パロキセチン 1 mg/kg (i.p.) と化合物A 1、3および10 mg/kgの併用により、不動率の減少が確認され、パロキセチンの抗うつ作用を化合物Aが増強することが示めされた。

[0018] 製剤例

流動層造粒乾燥機中で化合物A 160g、乳糖4064g、およびトウモロコシデンプン640gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース160gを溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥する。得られた造粒物をパワーミルを用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とする。この整粒末を3894gとり、これにトウモロコシデンプン124gとステアリン酸マグネシウム12.4gを加え、混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で7.0mmφの杵を用いて重量130mgに打錠し素錠とする。得られた素錠はフィルムコーティング機中で酸化チタン、黄色三二酸化鉄を分散したヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、コポリビドン溶液を噴霧し、1錠当たり化合物Aを4mg含有する表1に示す処方フィルム錠、約25000錠を得る。

[表1]

組成	配合量 (mg)
化合物A	4.0
乳糖	101.6
トウモロコシデンプン	20.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
素錠	130.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	3.74
コポリビドン	0.75
酸化チタン	0.5
黄色三二酸化鉄	0.01
合計	135.0

産業上の利用可能性

[0019] 本発明によれば、うつ病または不安神経症の予防または治療剤等が提供される。

請求の範囲

- [1] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドからなる、うつ病または不安神経症の予防または治療薬。
- [2] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、
他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬剤とを組み合わせる、
うつ病または不安神経症の予防または治療薬。
- [3] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、
フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラム、シタロプラム、
、エスシタロプラム、フルボキサミン、ミナプリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、イ
ミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチリン、カルバ
マゼピン、ミルタザピン、ジアゼパム、フルタゾラム、ロラゼパム、ブスピロン、タンドスピ
ロン、ロフラゼプ酸エチル、フルトプラゼパム、メキサゾラム、クロチアゼパム、エチゾラ
ム、ヒドロキシジン、アルプラゾラム、フルジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロキサ
ゾラム、クロラゼプ酸、およびオキサゾラムから選択される1種以上の薬剤とを組み合
わせてなる、うつ病または不安神経症の予防または治療薬。
- [4] 糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患
者のうつ病または不安神経症の予防・治療薬である、請求項1～3のいずれか1項に
記載のうつ病または不安神経症の予防または治療薬。
- [5] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドを投与することを含有する、うつ病または不安神経症の
予防または治療方法。
- [6] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドを投与することを含有する、糖尿病、高脂血症、高血圧
症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神経症
の予防または治療方法。

- [7] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、
他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬剤を投与することを含有する、うつ病または不安神経症の予防または治療方法。
- [8] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、
他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬剤を投与することを含有する、糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神経症の予防または治療方法。
- [9] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、
フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラン、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、ミナプリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、イミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ミルタザピン、ジアゼパム、フルタゾラム、ロラゼパム、ブスピロン、タンドスピロン、ロフラゼブ酸エチル、フルトプラゼパム、メキサゾラム、クロチアゼパム、エチゾラム、ヒドロキシジン、アルプラゾラム、フルジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロキサゾラム、クロラゼブ酸、およびオキサゾラムから選択される1種以上の薬剤とを投与することを含有する、うつ病または不安神経症の予防または治療方法。
- [10] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、
フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラン、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、ミナプリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、イミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ミルタザピン、ジアゼパム、フルタゾラム、ロラゼパム、ブスピロン、タンドスピロン、ロフラゼブ酸エチル、フルトプラゼパム、メキサゾラム、クロチアゼパム、エチゾラム、ヒドロキシジン、アルプラゾラム、フルジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロキサゾラム、クロラゼブ酸、およびオキサゾラムから選択される1種以上の薬剤とを投与す

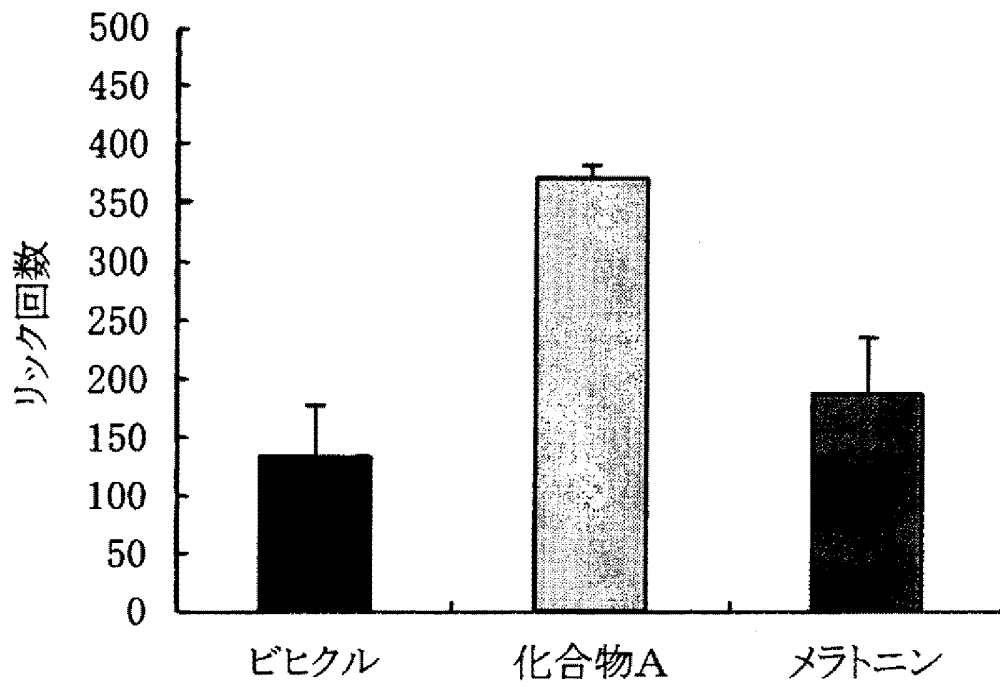
ることを含有する、糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神経症の予防または治療方法。

- [11] うつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの使用。
- [12] 糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの使用。
- [13] うつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用。
- [14] 糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、他の抗うつ薬または抗不安薬から選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用。
- [15] うつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、
フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラン、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、ミナプリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、イミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ミルタザピン、ジアゼパム、フルタゾラム、ロラゼパム、ブスピロン、タンドスピロン、ロフラゼブ酸エチル、フルトプラゼパム、メキサゾラム、クロチアゼパム、エチゾラム、ヒドロキシジシ、アルプラゾラム、フルジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロキサゾラム、クロラゼブ酸、およびオキサゾラムから選択される1種以上の薬剤との組み合

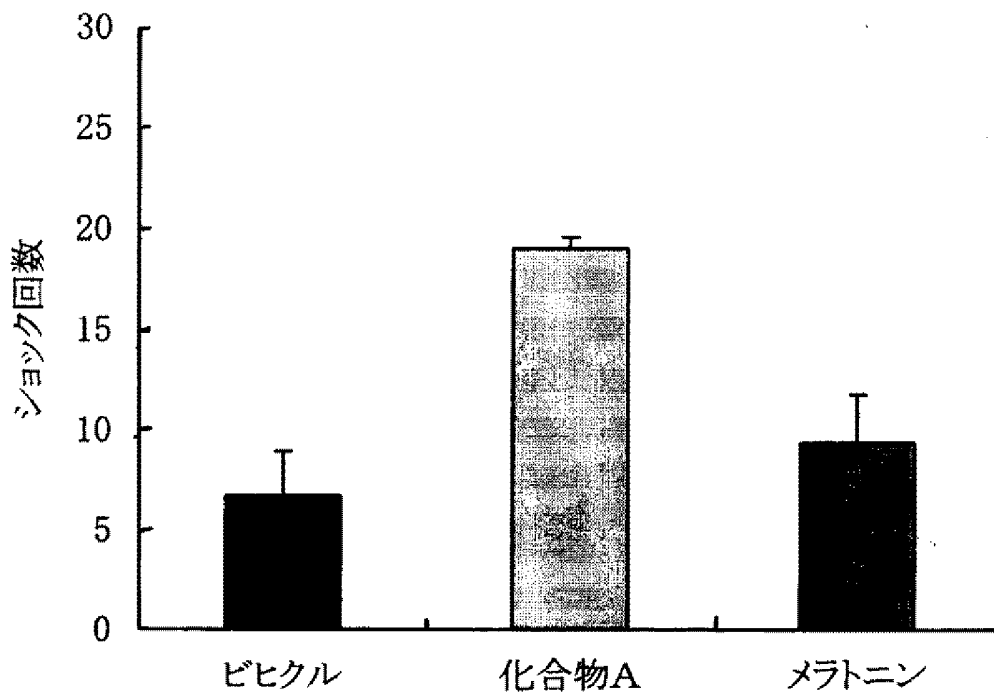
わせにおける使用。

- [16] 糖尿病、高脂血症、高血圧症またはメタボリックシンドロームを背景として有する患者のうつ病または不安神経症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、
- フロキセチン、サートラリン、パロキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラン、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、ミナプリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、イミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、トラゾドン、ネファゾドン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ミルタザピン、ジアゼパム、フルタゾラム、ロラゼパム、ブスピロン、タンドスピロン、ロフラゼプ酸エチル、フルトプラゼパム、メキサゾラム、クロチアゼパム、エチゾラム、ヒドロキシジン、アルプラゾラム、フルジアゼパム、クロルジアゼポキンド、クロキサゾラム、クロラゼプ酸、およびオキサゾラムから選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用。

[図1]

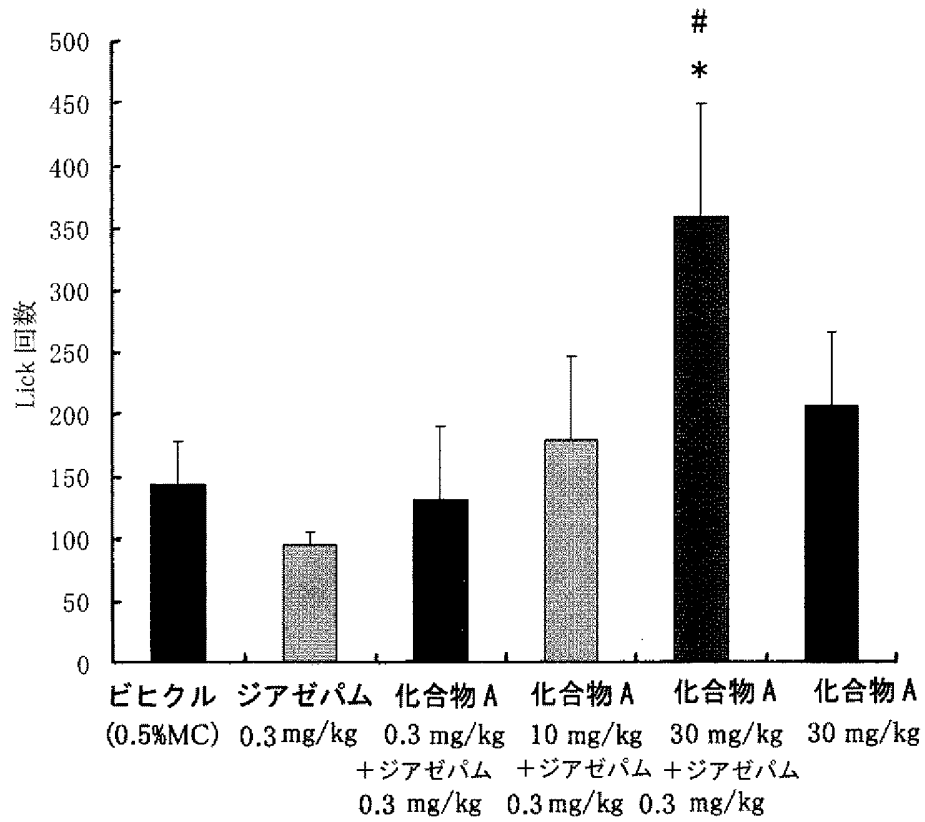


[図2]



[図3]

水のみコンフリクト試験に対する化合物Aの効果
(Lick回数)

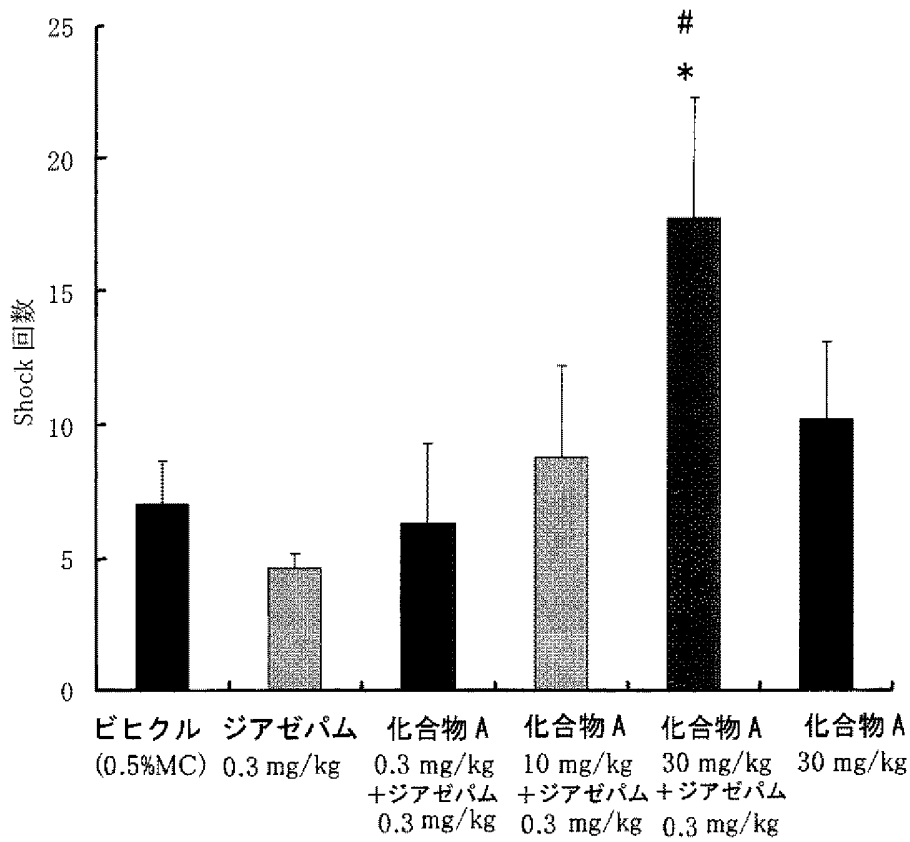


* : $p < 0.05$ V.S. ビヒクル (Williams test)

: $p < 0.05$ V.S. ジアゼパム 0.3 mg/kg (Williams test)

[図4]

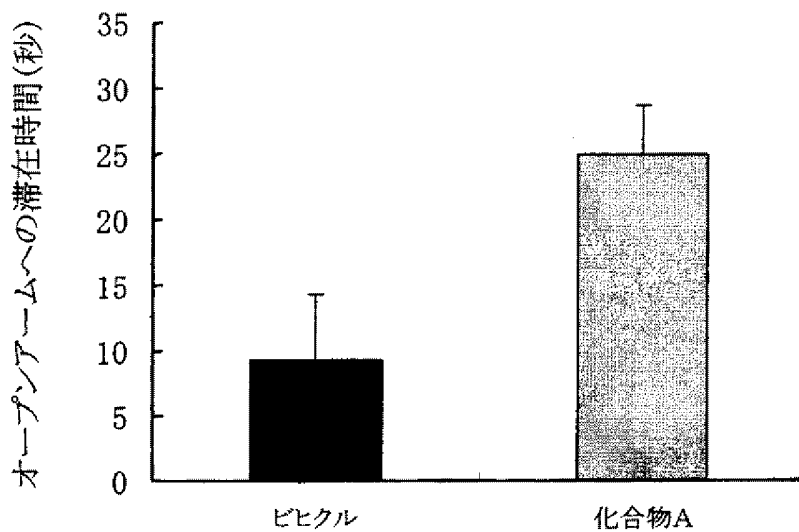
水のみコンフリクト試験に対する 化合物A の効果
(Shock回数)



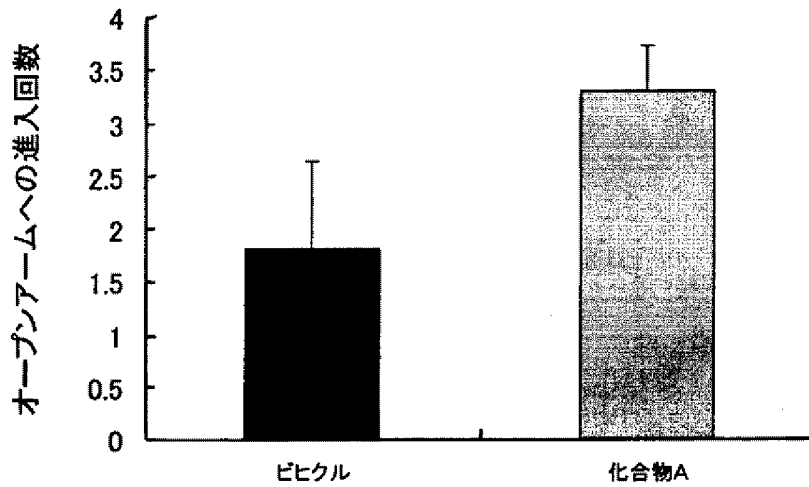
* : $p < 0.05$ V.S. ビヒクル (Williams test)

: $p < 0.05$ g V.S. ジアゼパム 0.3 mg/k (Williams test)

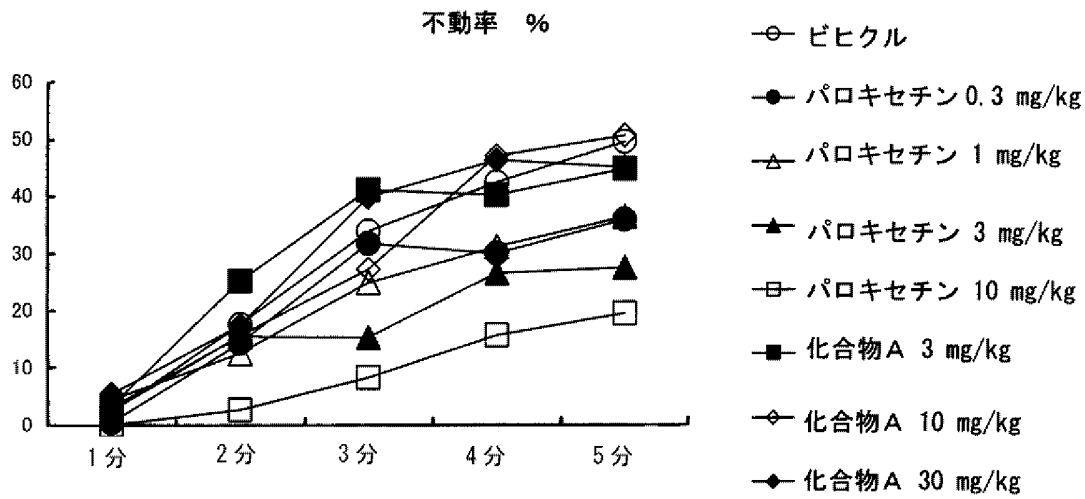
[図5]



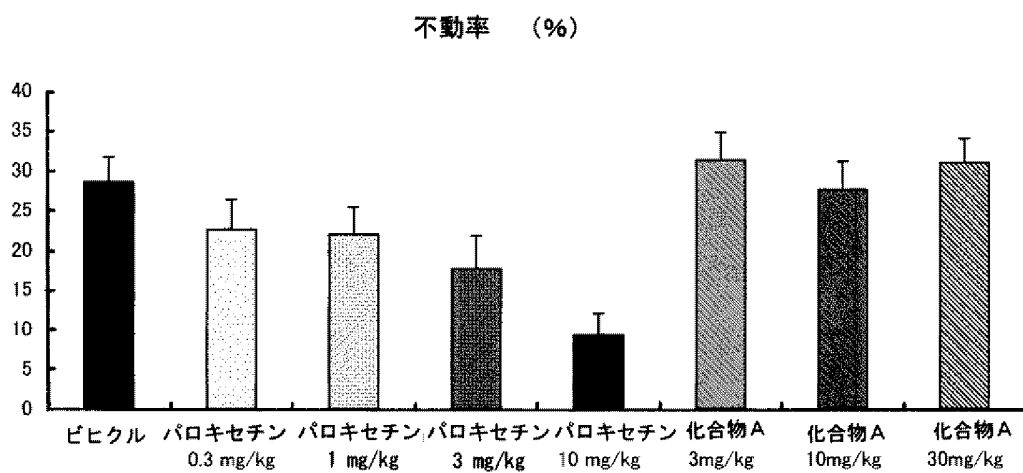
[図6]



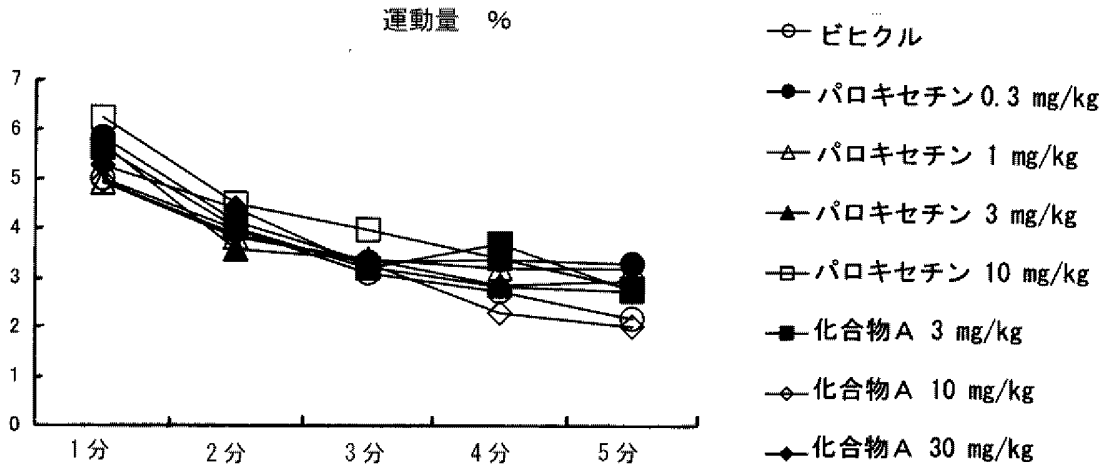
[図7]



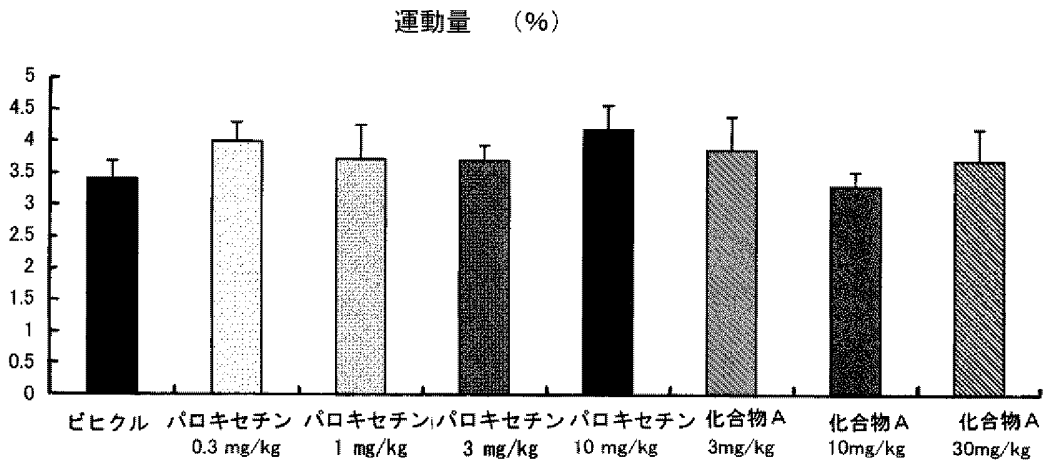
[図8]



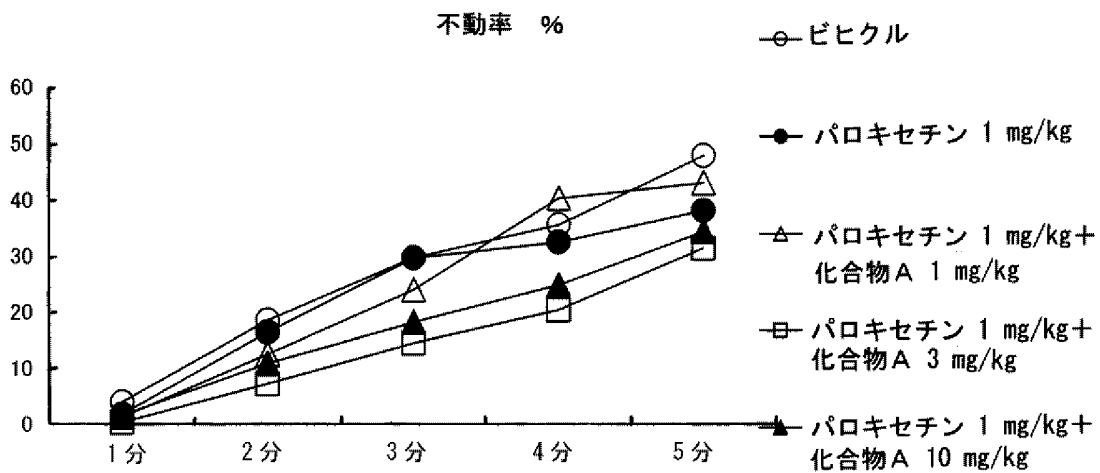
[図9]



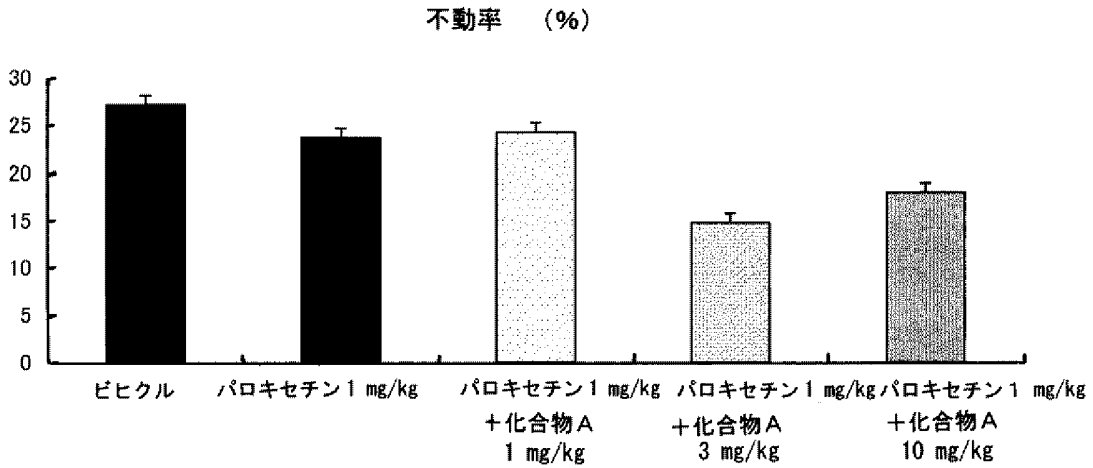
[図10]



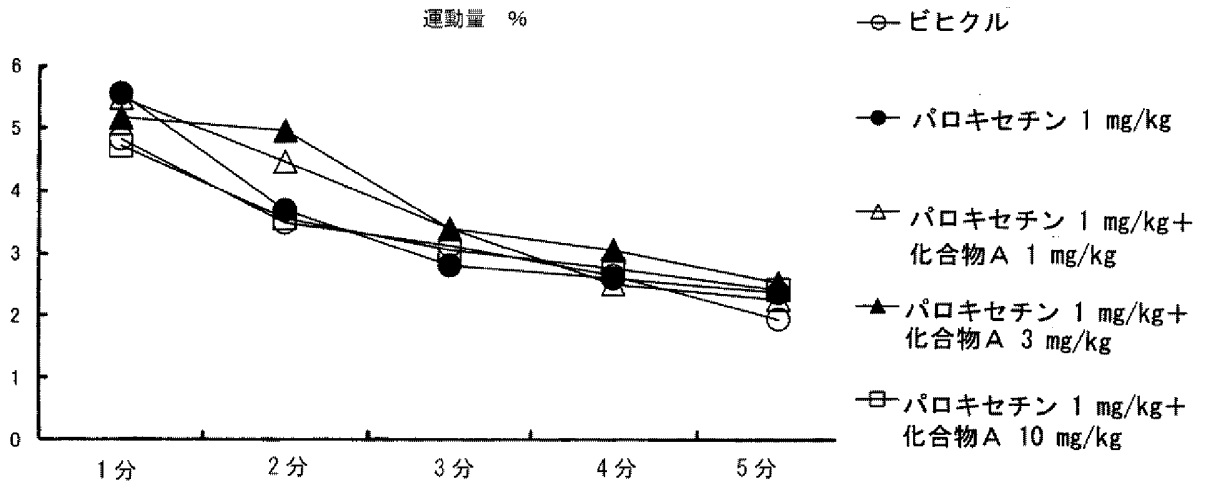
[図11]



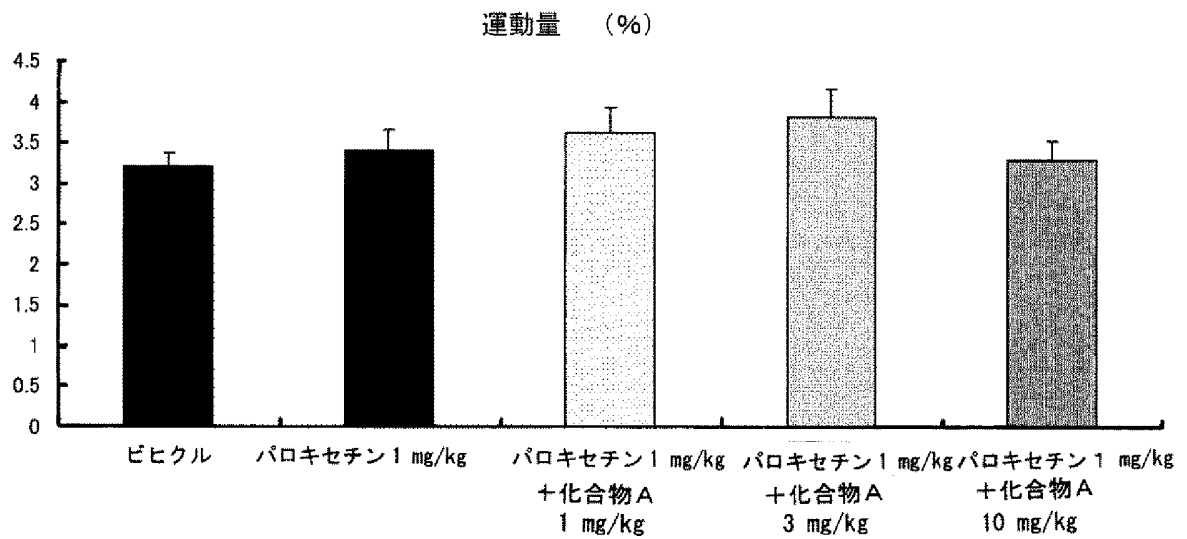
[図12]



[図13]



[図14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D307/77(2006.01), A61K31/343(2006.01), A61K45/00(2006.01), A61P25/20(2006.01), A61P25/22(2006.01), A61P25/24(2006.01), A61P25/28(2006.01), A61P43/00(2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/343, A61K45/00, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C07D307/77 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDream2)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UCHIKAWA, O. et al., "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists", Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol.45, No.12, pages 4222 to 4239	1-4, 11-16
Y	JP 10-287665 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Particularly, Par. Nos. [0136], [0137] & WO 1997/032871 A1 & EP 885210 B1 & US 6034239 A	1-4, 11-16
Y A	Hiroshi MIZUSHIMA et al., 'Kyo no Chiryoyaku (1999 Nenban)', Nankodo Co., Ltd., 1999, 21st edition, 2nd print, pages 745 to 774	3-4, 13-16 1-2, 11-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 May, 2006 (08.05.06)		Date of mailing of the international search report 16 May, 2006 (16.05.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307047

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

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

1. Claims Nos.: 5 - 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 5 to 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D307/77 (2006.01), A61K31/343 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P25/20 (2006.01), A61P25/22 (2006.01), A61P25/24 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K 31/343, A61K 45/00, A61P 25/20, A61P 25/22, A61P 25/24, A61P 25/28, A61P 43/00, C07D 307/77

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 BIOSIS (STN), Caplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	UCHIKAWA, O. et al., "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists", Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol. 45, No. 12, p. 4222-4239	1-4, 11-16
Y	JP 10-287665 A (武田薬品工業株式会社) 1998. 10. 27, 特に段落番号【0136】及び【0137】 & WO 1997/032871 A1 & EP 885210 B1 & US 6034239 A	1-4, 11-16

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

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

国際調査を完了した日 08. 05. 2006	国際調査報告の発送日 16. 05. 2006
----------------------------	----------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 明子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P	3230
--	--	----	------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	水島裕ら, 「今日の治療薬 (1999年版)」, 株式会社南江堂, 1999, 第21版第2刷, p. 745-774	3-4, 13 -16 1-2, 11 -12

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 5-10 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 5-10 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。