

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6801129号
(P6801129)

(45) 発行日 令和2年12月16日(2020.12.16)

(24) 登録日 令和2年11月27日(2020.11.27)

(51) Int.Cl.	F 1		
A 61 K 31/495	(2006.01)	A 61 K	31/495
A 61 P 25/24	(2006.01)	A 61 P	25/24
A 61 P 25/22	(2006.01)	A 61 P	25/22
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P	43/00

請求項の数 16 (全 42 頁)

(21) 出願番号	特願2019-566940 (P2019-566940)
(86) (22) 出願日	平成29年3月30日 (2017.3.30)
(65) 公表番号	特表2020-512397 (P2020-512397A)
(43) 公表日	令和2年4月23日 (2020.4.23)
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/025131
(87) 國際公開番号	W02018/182639
(87) 國際公開日	平成30年10月4日 (2018.10.4)
審査請求日	令和1年12月3日 (2019.12.3)
(31) 優先権主張番号	15/474,675
(32) 優先日	平成29年3月30日 (2017.3.30)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	519349908 ランドル リサーチ, エルエルシー アメリカ合衆国, カリフォルニア州 92 625, コロナ デル マル, シードリフ ト ドライブ 2012
(74) 代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(74) 代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史
(74) 代理人	100117189 弁理士 江口 昭彦
(74) 代理人	100134120 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】うつ病の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の精神障害を治療する方法に使用するための、ボルチオキセチンを含む医薬組成物であって、前記方法が、

(a) 前記医薬組成物を投与すること、次に

(b) 前記医薬組成物の前記投与を停止すること、および

(c) ステップ (b) の 28 日以上後に MAOI の最初の用量を投与すること、を含み、

前記精神障害が、うつ病、大うつ病性障害、月経前不快気分障害、双極 I 型の急性うつ病エピソード、治療抵抗性うつ病、一般的な不安障害、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会不安障害、神経性過食症、月経前不快気分障害における認知機能障害、注意欠陥多動性障害、成人患者における注意欠陥多動性障害、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、

前記患者が、CYPP2D6 低代謝型でも CYPP2D6 中代謝型でもなく、前記患者が、

(i) 少なくとも約 35 の BMI、

(ii) 約 42 インチ超のウエストサイズ、

(iii) 約 40 % 超の体脂肪率、

(iv) 約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率、

(v) 約 40 % 超のジノイド体脂肪率、

(vi) 約 40 kg 超約 80 kg 未満の総体脂肪、

の特徴のうちの少なくとも 1 つを有する、医薬組成物。

10

20

【請求項 2】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の少なくとも約 3 5 日後の時間に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の 2 8 日後～約 4 2 日後の範囲の時間に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の 2 8 日後～約 3 5 日後の範囲の時間に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の約 3 1 日後の時間に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の約 3 2 日後の時間に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記精神障害が、大うつ病性障害である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記MAOIが、精神障害を治療することを目的としたMAOIである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

前記ステップ(c)が、MAOIの前記最初の用量を、ステップ(b)の 2 8 日以上後に、前記患者のボルチオキセチンの血漿レベルが、正常患者におけるボルチオキセチン投与の停止から 2 1 日後のボルチオキセチンの血漿レベル以下になったときに投与することを含み、

前記正常患者が 2 5 未満の BMI を有し、ボルチオキセチンの 1 日用量 2 0 m g 、 1 0 m g 又は 5 m g を投与されたとき、約 6 6 時間または 5 4 時間の t_{1/2}を呈する正常患者である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の少なくとも約 3 5 日後の時間に投与される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の 2 8 日後～約 4 2 日後の範囲の時間に投与される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の 2 8 日後～約 3 5 日後の範囲の時間に投与される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の約 3 1 日後の時間に投与される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 14】

MAOIの前記最初の用量が、ステップ(b)の約 3 2 日後の時間に投与される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記精神障害が、大うつ病性障害である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記MAOIが、精神障害を治療することを目的としたMAOIである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】**【0001】**

[0001] 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）は、様々なうつ病および不安に関連する障害を治療するために使用される薬物のクラスである。プリンテリックスまたはトリンテリックスとも呼ばれるボルチオキセチンは、大うつ病性障害の治療に使用されるSSRIである。ボルチオキセチンは、セロトニン調節因子および刺激因子として機能し得、シナプス後セロトニン受容体に拮抗し、セロトニンの再取り込みを阻害し、このため、シナプス間隙および系内でのセロトニンの可用性を高めることができる。一定期間ボルチオキセチンにより治療される大うつ病性障害の患者は、ボルチオキセチンによる治療を、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）による治療に置き換える必要がある場合があり、これにより、セロトニンのレベルも増加し得る。ボルチオキセチンが特定の患者において有効でない場合、MAOIは一次治療として使用できる。

10

【0002】

[0002] しかし、ボルチオキセチンを使用する場合、患者をMAOIに切り替えることで、セロトニンレベルが過度に上昇し、解毒剤がないセロトニン症候群またはセロトニン毒性を発症する患者のリスクが大幅に上昇するおそれがあり、注意深く監視していない場合には、生命に関わるか、または致命的になり得る。毒性曝露監視システム（TESS）の近年の統計では、報告されたSSRI曝露のうちの約17%が、2004年に103名、2005年に118名の死亡を含む中程度から重度の結果となっていることが示されている。場合によっては、ボルチオキセチンによる治療からMAOIに移行させるリスクは、非常に深刻であると認識される可能性があり、医師は、MAOIによる治療への移行が必要とされ得る場合に、ボルチオキセチンによる治療を試みることさえできない場合もある。

20

【0003】

[0003] セロトニン症候群には、利用可能な治療法がないので、ボルチオキセチンからMAOIへ移行する場合には、予防措置が特に重要である。製造業者によって提供されたボルチオキセチンの医薬品ラベルによれば、ボルチオキセチンからMAOIに切り替える患者の推奨休薬期間（washout period）は、少なくとも21日の待機である。ただし、この推奨事項は、各患者が同じ休薬期間を必要とする前提としており、ボルチオキセチンからMAOIに移行する際に、特定の患者集団が異なる休薬期間を必要とする場合があることを見落としている可能性がある。

30

【発明の概要】**【0004】**

[0004] 本出願人は、ボルチオキセチンによる治療から、これまでに公知であるMAOIに移行した場合、特定の患者集団または亜集団が、本明細書に記載されている特定の生理学的特徴に基づいて、セロトニン症候群を発症するリスクが高いことを明らかにした。本開示は、こうした集団または亜集団におけるセロトニン症候群のリスクに対処するための新しい方法を説明する。

【0005】

[0005] 本開示は、ボルチオキセチンにより患者の大うつ病性障害を治療する方法を提供する。この方法では、患者をボルチオキセチンにより治療した後、ボルチオキセチンの投与を停止し、続いて患者をモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）により治療する。

40

【0006】

[0006] 現在、ボルチオキセチンは、低い、および中程度のCYP2D6酵素機能を有する患者であっても（すなわち、「CYP2D6低代謝型、およびCYP2D6中代謝型」）安全であると考えられているが、本明細書に記載される特定の生理学的特徴を有する患者は、これまでに知られているよりも実質的により多くのボルチオキセチンへの曝露を経験しており、したがって、セロトニン症候群のリスクを許容可能なレベルまで低下させるために、ボルチオキセチンの投与を終えた後、MAOIの投与を開始するまでに実質的

50

に長い「休薬」期間が必要であることを、本出願人は見出した。より具体的には、本出願人は、異なる患者間において、すべての薬物がある程度の曝露のばらつきを呈するが、本明細書に記載の一部の患者集団では、これまでに知られていない体脂肪と消失半減期との関係性により、予想されるボルチオキセチン曝露よりも実質的に多くなることを見出した。さらに、例えば「正常な」範囲（約 18.5 ~ 24.9）の BMI 値を有する患者でさえ、患者が CYP2D6 中代謝型または CYP2D6 低代謝型である場合、ボルチオキセチンの消失の実質的な減少（例えば、2017 年 3 月に改訂されたトリンテリックスラベルの第 12.3 項に報告されている「約 66 時間」の平均終末半減期と比較した、消失半減期値の上昇によって表されるように）を呈し得る。このため、本明細書に記載のとおり、本発明者は、特定の患者集団は、ボルチオキセチンによる治療後の精神障害の治療を目的とした、MAOI の投与を開始するまでに、より長く、実質的に異なる「休薬」期間を必要とすることを見出した。10

【0007】

[0007] いくつかの実施形態では、本方法は、(a) ボルチオキセチンの投与を停止すること、および (b) ステップ (a) の後、21 日超の間、MAOI の投与を遅延させることを含む。一実施形態では、患者は、少なくとも約 35 の BMI を有する。一実施形態では、患者は、少なくとも約 150 % の IBW 比を有する。一実施形態では、患者は、約 42 インチ超のウエストサイズを有する。一実施形態では、患者は、約 40 % 超の体脂肪率を有する。別の実施形態では、患者は、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する。別の実施形態では、患者は、約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有する。さらに別の実施形態では、患者は、約 40 kg 超の総体脂肪を有する。他の実施形態では、患者は、CYP2D6 中代謝型である。いくつかの実施形態では、患者は、CYP2D6 低代謝型である。20

【0008】

[0008] いくつかの実施形態では、ステップ (b) での遅延期間は、少なくとも 4 週間である。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 40 または少なくとも約 50 の BMI を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 250 % の IBW 比を有する。いくつかの実施形態では、患者は、約 48 インチ超のウエストサイズを有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % の体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % のアンドロイド体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % のジノイド体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 kg の総体脂肪を有する。いくつかの実施形態では、患者は、CYP2D6 中代謝型である。いくつかの実施形態では、患者は、CYP2D6 低代謝型である。30

【0009】

[0009] 本開示はまた、精神障害の治療のために、ボルチオキセチンにより治療されている患者をモノアミンオキシダーゼ阻害剤 (MAOI) による治療に移行させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、(a) ボルチオキセチンの投与を停止すること、および (b) ステップ (a) 後、MAOI の投与を遅延させることを含む。いくつかの実施形態では、投与を遅延させる期間は、肥満患者におけるボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の少なくとも 7.5 倍である。40

【0010】

[0010] 一実施形態では、患者は、少なくとも約 35 の BMI を有する。一実施形態では、患者は、少なくとも約 150 % の理想体重 (IBW) 比を有する。一実施形態では、患者は、約 42 インチ超のウエストサイズを有する。一実施形態では、肥満患者は、約 40 % 超の体脂肪率を有する。別の実施形態では、肥満患者は、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する。別の実施形態では、肥満患者は、約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有する。さらに別の実施形態では、肥満患者は、約 40 kg 超の総体脂肪を有する。

【0011】

[0011] いくつかの実施形態では、ステップ (b) での遅延期間は、本明細書に記載の50

生理学的特徴のうちの 1 つ以上を有する患者のボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の少なくとも 7.5 倍である。いくつかの実施形態では、ステップ (b) での遅延期間は、21 日を超える。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 40 または少なくとも約 50 の BMI を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 250 % の IBW 比を有する。いくつかの実施形態では、患者は、約 48 インチ超のウエストサイズを有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % の体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % のアンドロイド体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % のジノイド体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 kg の総体脂肪を有する。いくつかの実施形態では、患者は、CYP2D6 中代謝型である。いくつかの実施形態では、患者は、CYP2D6 低代謝型である。 10

【0012】

[0012] 本開示はまた、ボルチオキセチンにより治療され、本明細書に記載の生理学的特徴のうちの 1 つ以上を有する患者を、モノアミンオキシダーゼ阻害剤 (MAOI) による治療に移行するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、(a) ボルチオキセチンの投与を停止すること、および (b) ステップ (a) 後、MAOI の投与を遅延させることを含む。いくつかの実施形態では、投与を遅延させるために必要な時間は、少なくとも、本明細書に記載の生理学的特徴を有する患者の平均休薬血漿レベルが、正常患者の 21 日血漿レベルと同等になるのに必要な時間である。 20

【0013】

[0013] 一実施形態では、患者は、少なくとも約 35 の BMI を有する。一実施形態では、患者は、少なくとも約 150 % の理想体重 (IBW) 比を有する。一実施形態では、患者は、約 42 インチ超のウエストサイズを有する。一実施形態では、患者は、約 40 % 超の体脂肪率を有する。別の実施形態では、患者は、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する。別の実施形態では、患者は、約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有する。さらに別の実施形態では、患者は、約 40 kg 超の総体脂肪を有する。 30

【0014】

[0014] いくつかの実施形態では、ステップ (b) での遅延期間は、少なくとも、本明細書に記載の生理学的特徴のうちの少なくとも 1 つを有する患者の最大休薬血漿レベルが、正常患者の 21 日血漿レベルと同等であるようにするために必要な時間である。いくつかの実施形態では、正常患者の 21 日血漿レベルは、ボルチオキセチンの 1 日用量 20 mg を投与され、約 66 時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の 21 日血漿レベルである。いくつかの実施形態では、正常患者の 21 日血漿レベルは、ボルチオキセチンの 1 日用量 10 mg を投与され、約 66 時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の 21 日血漿レベルである。他の実施形態では、正常患者の 21 日血漿レベルは、ボルチオキセチンの 1 日用量 20 mg を投与され、約 66 時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の 21 日血漿レベルである。 30

【0015】

[0015] いくつかの実施形態では、ステップ (b) での遅延期間は、21 日を超える。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 40 または少なくとも約 50 の BMI を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 250 % の IBW 比を有する。いくつかの実施形態では、患者は、約 48 インチ超のウエストサイズを有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % の体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % のアンドロイド体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % のジノイド体脂肪率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 50 kg の総体脂肪を有する。いくつかの実施形態では、患者は、CYP2D6 中代謝型である。いくつかの実施形態では、患者は、CYP2D6 低代謝型である。 40

【0016】

[0016] 本開示はまた、ボルチオキセチンにより治療されている患者をモノアミンオキシダーゼ阻害剤 (MAOI) による治療に移行させる方法を提供する。いくつかの実施形 50

態では、本方法は、(a) ボルチオキセチンの投与を停止すること、および(b) ステップ(a)後、MAOIの投与を遅延させることを含む。いくつかの実施形態では、投与を遅延させるために必要な時間は、ボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ の少なくとも約7.5倍であり、ボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ は以下によって算出される：ボルチオキセチンの推定 $t_{1/2} = 1.025$ (総体脂肪 kg) + 17.3 (定常状態のボルチオキセチン血漿濃度 (ng/mL)) - 55.4。出願人は、ボルチオキセチンの定常状態血漿レベルは、用量に対して本質的に線形であることに留意しており、上記の式で使用される「定常状態のボルチオキセチン血漿濃度 (ng/mL)」という用語は、5mgの用量に正規化させたボルチオキセチンの定常状態血漿濃度を指す。換言すれば、上記の式を使用して用量10mgのボルチオキセチンを投与した患者の遅延時間を推定するために、その患者の測定された定常状態血漿レベルを2で割って、5mgの用量に正規化させた定常状態の血漿濃度値を得ることができる。同様に、15mgまたは20mgのボルチオキセチンを投与された患者の場合、5mg用量に正規化させた定常状態値は、測定されたボルチオキセチンの定常状態血漿レベルをそれぞれ3または4で割ることにより得られる。さらに、本明細書に記載の、高レベルの体脂肪を有する、かつ/または中程度またはそれより悪い(例えば、低)代謝型である患者の場合、上記の式を使用して算出される最小推定 $t_{1/2}$ 値は、66時間を超える。これは、こうした患者が、上記の式を使用した推定 $t_{1/2}$ が、66時間を超えるような、定常状態血漿レベル(5mgのボルチオキセチン用量に正規化したもの)および/または総体脂肪レベルを有しているためである。一実施形態では、患者は、少なくとも43kgの総体脂肪を有する。

10

20

【0017】

[0017] あるいは、適切な遅延時間は、ボルチオキセチンを停止して21日後に、同じボルチオキセチン投与量を摂取して、正常体重およびCYP2D6代謝型の正常な状態(すなわち、CYP2D6高代謝型)を有する患者と同じ血漿レベルを達成するために必要な時間を推定することにより決定できる。こうした「正常な」患者の「21日相当」血漿レベルを得るために必要な時間は、セロトニン症候群の同程度の安全性、または代替的に述べると、同程度のリスクをもたらす。そうするために、肥満および/またはCYP2D6中代謝型/CYP2D6低代謝型について上記のように算出した推定 $t_{1/2}$ を使用して、その患者の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを、同じボルチオキセチン投与量を摂取している正常な体重およびCYP2D6代謝型の正常な状態(すなわち、CYP2D6高代謝型)を有する患者の21日相当まで低下させるために必要な遅延時間を計算できる。

30

【0018】

[0018] いくつかの実施形態では、本明細書に記載の生理学的特徴のうちの少なくとも1つを有する患者は、約1.4~10ng/mLの範囲の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する。他の実施形態では、患者は、約11~16ng/mLの範囲の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する。他の実施形態では、患者は、約16ng/mLを超える定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する。いくつかの実施形態では、患者は、CYP2D6中代謝型である。いくつかの実施形態では、肥満患者はCYP2D6低代謝型である。

40

【0019】

[0019] いくつかの実施形態では、患者は約43~104kgの範囲の総体脂肪を有する。いくつかの実施形態では、総体脂肪が約100kg未満の場合、定常状態血漿濃度は少なくとも約6ng/mLである。他の実施形態では、定常状態血漿濃度が約6ng/mL未満である場合、総体脂肪は少なくとも約100kgである。

【0020】

[0020] いくつかの実施形態では、患者は、約60kg以上の総体脂肪を有するCYP2D6高代謝型であり、平均定常ボルチオキセチン血漿レベルに基づく推定半減期は、約70時間以上である。いくつかの実施形態では、患者は、約40kg以上の総体脂肪を有するCYP2D6高代謝型であり、その集団の安定した最高のボルチオキセチン血漿レベ

50

ルに基づく推定半減期は、約 70 時間以上である。他の実施形態では、患者は、約 10 kg 以上の総体脂肪を有する CYP2D6 中代謝型または CYP2D6 低代謝型であり、その集団における平均または最大定常ボルチオキセチン血漿レベルに基づく推定半減期は、約 100 時間以上である。さらに別の実施形態では、患者は、約 10 kg 以上の総体脂肪を有する CYP2D6 低代謝型であり、平均定常ボルチオキセチン血漿レベルに基づく推定半減期は、約 200 時間以上である。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図 1】[0021] 肥満患者 (BMI > 35) と正常患者 (BMI < 25) のボルチオキセチンの消失半減期値の分布を比較した図である。下の横線は、トリンテリックスラベルに記されている 66 時間 $t_{1/2}$ に対応し、上の横線は、110 時間 $t_{1/2}$ を表す。
10

【図 2】[0022] 肥満患者 (BMI > 35) および正常患者 (BMI < 25) の MAOI 遅延 (7.5 × 半減期を想定) の分布を比較した図である。

【図 3】[0023] 54 時間または 66 時間の半減期を想定した肥満患者対正常患者の「21 日相当」時間を比較した図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

[0024] 本明細書に開示されているのは、ボルチオキセチンにより患者の大うつ病性障害を治療する方法であり、患者をボルチオキセチンにより治療した後、ボルチオキセチンの投与を停止し、ボルチオキセチンにより治療されている患者、特に本明細書に記載の生理学的特徴のうちの 1 つ以上を有する患者は、その後、MAOI により治療される。精神障害を治療することを目的として、患者を MAOI に移行するか、または切り替える方法も本明細書に記載している。本開示はまた、ボルチオキセチンから MAOI (精神障害を治療するためのものを含む) に切り替える患者または肥満患者におけるセロトニン症候群のリスクを予防するか、または低減する方法も提供する。さらに、肥満ではないが中程度またはそれより悪い CYP2D6 代謝型である患者でのこのような移行の方法を提供する。
20

【0023】

[0025] セロトニン、または 5-ヒドロキシトリプタミンは、トリプトファンヒドロキシラーゼおよび他の代謝酵素を用いて、トリプトファンから酵素により合成できる。中枢神経系では、セロトニンなどの神経伝達物質は、シナップス前ニューロン細胞によって、シナップス間隙に放出される。その後、放出されたセロトニンは、シナップス後ニューロン細胞と接触し得る。シナップス後細胞は、特定レベルのセロトニンを放出する可能性があり、これは、シナップス前ニューロン細胞の受容体によって取り込まれ得る。セロトニンの適切なレベルを維持することは、気分を調節し、新しい脳細胞を生成するために重要である。したがって、セロトニン代謝の不均衡は、うつ病および他の精神障害をもたらし得る。しかし、セロトニン過剰は、震えおよび下痢から筋肉の硬直、不整脈、発熱、発作、意識喪失に至るまで、エクスタシーの過剰摂取に似た症状を引き起こす。このような重度の症状は、致命的であり得る。
30

【0024】

[0026] 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) は、大うつ病性障害 (MDD) および不安障害の治療に多くの場合適応される薬物のクラスである。理論に束縛されることを望むものではないが、SSRI は、セロトニンなどの神経伝達物質と相互作用することができ、かつシナップス前ニューロン細胞によるセロトニンの再取り込みを制限する可能性があり、それによってシナップス間隙内のセロトニンのレベルを上昇させることができる。その後、セロトニンは、シナップス間隙内により長い時間留まり、シナップスニューロン細胞間のシグナル伝達を刺激することができる。
40

【0025】

[0027] いくつかの実施形態では、ボルチオキセチン (すなわち、プリンテリックス、トリンテリックス) は、うつ病、大うつ病性障害 (MDD) 、月経前不快気分障害 (PM)
50

D D) 、双極 I 型の急性うつ病エピソード、治療抵抗性うつ病、一般的な不安障害 (G A D) 、強迫性障害 (O C D) 、パニック障害、心的外傷後ストレス障害 (P T S D) 、社会不安障害、神経性過食症、月経前不快気分障害における認知機能障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D) 、成人患者における注意欠陥多動性障害、および上記のいずれかの組み合わせなどのうつ病性障害の治療に適応され得る。一実施形態では、ボルチオキセチンは、M D D の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、不安関連障害の治療に適応され得る。一実施形態では、ボルチオキセチンは、一般的な不安障害の治療に適応され得る。一実施形態では、ボルチオキセチンは、パニック障害の治療に適応され得る。一実施形態では、ボルチオキセチンは、心的外傷後ストレス障害の治療に適応され得る。一実施形態では、ボルチオキセチンは、社会不安障害の治療に適応され得る。一実施形態では、ボルチオキセチンは、過食症の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、M D D の認知機能障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、患者の注意欠陥多動性障害の治療に適応され得る。他の実施形態では、ボルチオキセチンは、閉経期うつ病、うつ病または不安障害を有する小児および青年、ならびに小児および青年のM D D を治療するために使用され得る。他の実施形態では、ボルチオキセチンは、統合失調症治療の補助として使用され得る。

【 0 0 2 6 】

[0028] 様々な実施形態において、精神障害をボルチオキセチンにより治療することを意図して M A O I を使用すること、またはボルチオキセチンによる治療を停止して 2 1 日以内に M A O I を使用することは、セロトニン症候群のリスクが増すために、禁忌である。様々な実施形態において、3 5 以上の B M I を有する患者は、ボルチオキセチンによる治療を停止した後、M A O I を開始するまでに、少なくとも 2 4 . 5 日待機する必要がある。様々な実施形態において、ボルチオキセチンへの曝露は、C Y P 2 D 6 代謝型の中程度であるかまたはそれより悪い（例えば、低い）状態の患者において増加し、したがって、M A O I の使用は、ボルチオキセチンによる治療を停止後 3 5 日以内は禁忌である。様々な実施形態において、B M I が 3 5 以上であり、C Y P 2 D 6 代謝型の中程度であるかまたはそれより悪い（例えば、低い）状態の患者は、セロトニン症候群のリスクが高いために、ボルチオキセチンを停止した後、M A O I を開始するまでに少なくとも 4 2 日間待機する必要がある。

【 0 0 2 7 】

[0029] いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、片頭痛の頭痛予防に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、慢性の毎日の頭痛の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、精液早漏の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、糖尿病性神経障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、線維筋痛症の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、神経心臓性失神 (neurocardiogenic syncope) の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、社交恐怖症 (social phobia) の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、薬物乱用依存症の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、自閉症の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、関節炎の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、脳卒中によって引き起こされる欠損の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、過敏性腸症候群の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、耳鳴の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、トウレット症候群の治療に適応され得る。

【 0 0 2 8 】

[0030] いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、コルチコステロイド誘発性記憶障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、マリファナ依存症の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、分離不安障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、部分てん

10

20

30

40

50

かんの治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、多系統萎縮症の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、小児の身体醜形障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、減弱精神病候群の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、コカインおよびオピオイド常用者におけるコカイン使用の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンは、離人症障害の治療に適応され得る。

【0029】

[0031] 本開示において、いくつかの実施形態では、MAOIには、エルデブリル(セレギリン)が含まれ得る。いくつかの実施形態では、MAOIには、Emsam(セレギリン)が含まれ得る。いくつかの実施形態では、MAOIには、Zelapar(セレギリン)が含まれ得る。いくつかの実施形態では、MAOIには、アジレクト(ラサギリン)が含まれ得る。いくつかの実施形態では、MAOIには、ナーディル(フェネルジン)が含まれ得る。いくつかの実施形態では、MAOIには、Parnate(トラニルシプロミン)が含まれ得る。いくつかの実施形態では、MAOIには、Marplan(イソカルボキサジド)が含まれ得る。他の実施形態では、MAOIには、リネゾリドが含まれ得る。他の実施形態では、MAOIは、メチレンブルーが含まれ得る。

【0030】

[0032] いくつかの実施形態では、MAOIは、パーキンソン病の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、大うつ病性障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、非定型、非内因性、および/または神経症として臨床上特徴が明らかにされているうつ病患者の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、メランコリーを伴わない大うつ病エピソードの治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、パニック障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、全般性不安障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、恐怖症の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、心的外傷後ストレス障害の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、他の治療に耐性のある片頭痛の治療に適応され得る。いくつかの実施形態では、MAOIは、禁煙に適応され得る。他の実施形態では、MAOIは、抗生物質耐性の治療に適応され得る。他の実施形態では、MAOIは、メトヘモグロビン血症の治療に適応され得る。他の実施形態では、MAOIは、視覚化の補助に適応され得る。

【0031】

[0033] いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンの中止と、本明細書に開示されたMAOIのいずれかなどのMAOIによる、本明細書に記載された生理学的特徴を有する患者の治療の開始との間に、約21日超、少なくとも約21.5日、少なくとも約22日、少なくとも約22.5日、少なくとも約23日、少なくとも約23.5日、少なくとも約24日、少なくとも約24.5日、少なくとも約25日、少なくとも約25.5日、少なくとも約26日、少なくとも約26.5日、少なくとも約27日、少なくとも約27.5日、少なくとも約28日、少なくとも約28.5日、少なくとも約29日、少なくとも約29.5日、少なくとも約30日、少なくとも約30.5日、少なくとも約31日、少なくとも約31.5日、少なくとも約32日、少なくとも約32.5日、少なくとも約33日、少なくとも約33.5日、少なくとも約34日、少なくとも約34.5日、少なくとも約35日、少なくとも約35.5日、少なくとも約36日、少なくとも約36.5日、少なくとも約37日、少なくとも約37.5日、少なくとも約38日、少なくとも約38.5日、少なくとも約39日、少なくとも約39.5日、少なくとも約40日、少なくとも約40.5日、少なくとも約41日、少なくとも約41.5日、少なくとも約42日、少なくとも約42.5日、少なくとも約43日、少なくとも約43.5日、少なくとも約44日、少なくとも約44.5日、少なくとも約45日、少なくとも約45.5日、少なくとも約46日、少なくとも約46.5日、少なくとも約47日、少なくとも約47.5日、少なくとも約48日、少なくとも約48.5日、少なくとも約49日、少なくとも約49.5日、少なくとも約50日、少なくとも約50.5日、少なくとも約51日、少

10

20

30

40

50

なくとも約 5 1 . 5 日、少なくとも約 5 2 日、少なくとも約 5 2 . 5 日、少なくとも約 5 3 日、少なくとも約 5 3 . 5 日、少なくとも約 5 4 日、少なくとも約 5 4 . 5 日、少なくとも約 5 5 日、少なくとも約 5 5 . 5 日、少なくとも約 5 6 日、少なくとも約 5 6 . 5 日、少なくとも約 5 7 日、少なくとも約 5 7 . 5 日、少なくとも約 5 8 日、少なくとも約 5 8 . 5 日、少なくとも約 5 9 日、少なくとも約 5 9 . 5 日、少なくとも約 6 0 日、少なくとも約 6 0 . 5 日、少なくとも約 6 1 日、少なくとも約 6 1 . 5 日、少なくとも約 6 2 日、少なくとも約 6 2 . 5 日、少なくとも約 6 3 日、少なくとも約 6 3 . 5 日、少なくとも約 6 4 日、少なくとも約 6 4 . 5 日、少なくとも約 6 5 日、少なくとも約 6 5 . 5 日、少なくとも約 6 6 日、少なくとも約 6 6 . 5 日、少なくとも約 6 7 日、少なくとも約 6 7 . 5 日、少なくとも約 6 8 日、少なくとも約 6 8 . 5 日、少なくとも約 6 9 日、少なくとも約 6 9 . 5 日、少なくとも約 7 0 日（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）10 が経過していなければならない。

【 0 0 3 2 】

[0034] ボルチオキセチンの投与を終えてから、または停止してから M A O I の投与を開始するまでのこの「遅延」または待機期間は、ボルチオキセチンの投与を停止してから M A O I の最初の用量を投与するまでに経過する時間と同等として特徴付けられ得る。典型的には、M A O I の追加用量が続いて投与されることを当業者は認識するが、本明細書に記載の「遅延」または「休薬」期間とは、ボルチオキセチンの投与を停止してから M A O I の投与を開始する最初の用量までに経過する時間である。

【 0 0 3 3 】

[0035] 他の実施形態において、本明細書に記載の生理学的特徴を有する患者では、ボルチオキセチンの中止と、本明細書に開示された M A O I のいずれかなどの M A O I による治療の開始との間に、約 3 週間超、少なくとも約 4 週間、少なくとも 5 週間、少なくとも 6 週間、少なくとも 7 週間、少なくとも 8 週間、少なくとも 9 週間、または少なくとも 10 週間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）が経過するものとする。20

【 0 0 3 4 】

[0036] いくつかの実施形態では、本明細書に記載された生理学的特徴を有する患者について、ボルチオキセチンによる治療を停止した後、本明細書に開示された M A O I のいずれかなどの M A O I による治療を開始するまでに、ボルチオキセチンの少なくとも 7 . 5 半減期、少なくとも約 8 半減期、少なくとも約 8 . 5 半減期、少なくとも約 9 半減期に等しい期間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）が経過しているものとする。30

【 0 0 3 5 】

[0037] 医薬品ラベル (T a k e d a P h a r m a c e u t i c a l s , A m e r i c a , 2 0 1 6 年 8 月 改 訂) によると、ボルチオキセチンは、ボルチオキセチン臭化水素酸塩のベータ多形体を含む。ボルチオキセチンの現在の推奨用量レベルは、開始投与量として 1 0 m g / 日であり、2 0 m g / 日まで増加させる。あるいは、高用量に耐えることができない場合は、5 m g / 日を用いてもよい。さらに、医薬品ラベルによれば、ボルチオキセチンの平均最終半減期 ($t_{1/2}$) は約 6 6 時間であり、定常状態の血漿濃度は、投与後 2 週間以内に達成し得る。ボルチオキセチンの処方には、製薬会社の L u n d b e c k および T a k e d a が提供する、2 0 1 7 年 3 月 改 訂 版 の T r i n t e r i c k s l a b e l のボルチオキセチンの「処方情報のハイライト」に記載されているものが含まれ得る（これは、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる）。40

【 0 0 3 6 】

[0038] モノアミンオキシダーゼ阻害剤は、S S R I と同様に、セロトニンおよび他の神経伝達物質の酵素を異化させる可能性のあるモノアミンオキシダーゼを阻害することにより、セロトニンなどの神経伝達物質のレベルを上昇させ得る。例えば、M A O I は、精神障害を治療するためのボルチオキセチンによる治療後の第 2 の治療過程として投与できる。

【 0 0 3 7 】

10

20

30

40

50

[0039] 本明細書で使用される「MAOI」とは、本明細書に記載のSSRIと共に使用した場合に、同様のセロトニン作用を発揮し得るモノアミンオキシダーゼ阻害剤クラスの任意の薬剤もしくは治療またはそれらと同様の薬剤もしくは治療を指す。

【0038】

[0040] ボルチオキセチンおよびMAOIの、付隨する臨床的に重要な血漿レベルの存在は、セロトニンレベルを相乗的に増加させ得、セロトニン症候群を誘発するリスクともなる。セロトニン症候群（例えば、セロトニン毒性、セロトニンショック）は、中枢神経系に過剰なセロトニンが蓄積するために発生する可能性があり、解毒剤を有さない、生命を脅かす状態になり得る。上記のように、セロトニン症候群の症状のいくつかの例としては、心拍数の増加、精神状態の変化、神経筋症状、震え、発作、および胃腸症候群が挙げられ得るが、これらに限定されない。ボルチオキセチンおよびMAOIは、異なる独立した生化学的メカニズム（セロトニンのシナプス取り込み、およびモノアミンオキシダーゼ阻害）によってセロトニンレベルに影響を与えるため、ボルチオキセチンによる治療からMAOIによる治療へのあまりにも急速な移行は、両方の薬物の臨床的に有意な血漿レベルとなり得る。結果として、セロトニンクリアランスは、臨床的に有意なレベルの薬物が1つのみ存在する場合、単一の生化学的メカニズムではなく、その双方の生化学的メカニズムによって阻害され、過剰なセロトニンレベルとなる。

10

【0039】

[0041] セロトニン症候群の重症度および不可逆性のため、ボルチオキセチンなどのすべてのSSRIから、精神障害の治療を目的としたMAOIの使用に移行する場合の禁忌または休薬期間が忠告される。本明細書で使用される「禁忌」とは、患者に起こり得る害のために、ある特定の医学的治療を差し控える理由として機能する状態または因子を指す。禁忌の長さは、2~5週間であり得る。あるいは、禁忌は、SSRIの半減期の7.5倍であり得る。様々な実施形態において、本発明の方法のいずれかは、ボルチオキセチンによる治療後、またはボルチオキセチンの投与を終えた後、本明細書に記載の遅延期間または休薬期間のいずれかの間は、MAOIの使用が禁忌であることを患者に忠告するステップを含み得る。他の実施形態では、本発明の方法は、本書に記載されている患者の特定の生理学的特徴に応じて、上記の特定の遅延期間または休薬期間（例えば、ボルチオキセチン投与の停止後21日超）のうちの1つが適切であること、またはより短い休薬期間が禁忌であることを患者に忠告するステップを含み得る。

20

【0040】

[0042] 例えば、ボルチオキセチンの薬剤ラベル（トリンテリックス（登録商標）ラベル、2016年8月改訂）によれば、患者には、ボルチオキセチンを停止した後、精神障害の治療を目的としてMAOIを開始するまでに少なくとも21日間待機することが忠告されている。しかし、ボルチオキセチンの薬剤ラベルでは、患者集団の任意の層別化が必要とされることが認識されておらず、かつ本明細書で特定された特定の患者集団について、ボルチオキセチンからMAOIへの移行に関連する休薬期間について、患者に合わせて設定された推奨事項を提供する必要性が認識されていない。

30

【0041】

[0043] 本開示は、ボルチオキセチンにより治療されている、特に本明細書に記載の生理学的特徴のうちの少なくとも1つを有する患者を、モノアミンオキシダーゼ阻害剤による治療に移行させるための方法を提供する。MAOIによる治療の前に、より長い休薬期間を必要とし得る患者の生理学的特徴としては、肝酵素機能の低下、具体的にはCYPP2D6酵素機能の低下（このような患者は、当技術分野ではCYPP2D6中代謝型またはCYPP2D6低代謝型と特徴付けられている）、および/または本明細書に記載のようにさまざまに特徴付けられた体重または体脂肪状態が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者は体脂肪状態の様々な特徴を有し得る。「体脂肪状態」、「体脂肪特性」、「肥満状態」、「肥満特性」、またはそれらの派生語または変化形は、本明細書に記載のとおり、少なくとも7つの特性（BMI、IBW比、ウエストサイズ、体脂肪率、アンドロイド脂肪率、ジノイド脂肪率、および総体脂肪）を指す。いくつかの実施形態では、体脂肪状態

40

50

が肥満と称され得、その患者は、肥満または肥満患者と称され得る。

【0042】

[0044] 本明細書に記載されるように、本出願人は、特定のクラスの患者、すなわち、ボルチオキセチンにより治療された、体脂肪および体重状態および/または肝臓代謝酵素状態などの本明細書に記載の特定の生理学的特徴を有する患者は、「正常な」患者、すなわち、少なくとも約35のBMI、少なくとも約150%のIBW比、約42インチ超のウエストサイズ、約40%超の体脂肪率、約40%超のアンドロイド体脂肪率、約40%超のジノイド体脂肪率、約40kg超の総体脂肪、任意により肝機能障害、例えばCYP2D6中代謝型またはCYP2D6低代謝型と組み合わせたものなど、本明細書に記載の特定の生理学的特徴を呈さない患者に呈されるものと比較して、ボルチオキセチンの実質的に高い定常状態血漿レベルを有し、かつ/またはボルチオキセチンの実質的に長い消失半減期($t_{1/2}$)を呈することを見出した。あるいは、肥満ではないが(例えば、肥満の指標とみなされない、本明細書に記載されている体脂肪状態の様々な測定値、例えば、約35未満のBMI、約150%未満のIBW比、約42インチ未満のウエストサイズ、約40%未満の体脂肪率、約40%未満のアンドロイド体脂肪率、約40%未満のジノイド体脂肪率、または約40kg未満の総体脂肪のいずれかを有する)、肝代謝機能が損なわれている患者、例えば、CYP2D6中代謝型またはCYP2D6低代謝型とみなされる患者は、本出願人によって、「正常な」患者、すなわち、本明細書に記載の特定の生理学的特徴を呈さない患者が呈するものと比較して、ボルチオキセチンの実質的に高い定常状態血漿レベルを有し、かつ/またはボルチオキセチンの実質的に長い消失半減期($t_{1/2}$)を呈することも見出されている。こうした患者は、セロトニン症候群などの有害作用を回避するために、正常患者(例えば、正常な肝代謝酵素機能を有する非肥満患者)と比較して、MAOIへの移行前に、従来技術で認識されているものよりも、実質的に長い休薬期間を必要とする。従来、こうした生理学的特徴を有する患者間でのこうした区別は、ボルチオキセチンの投与とMAOIの投与との間の「休薬」期間のいずれの変更も必要なものとして認識されておらず、これは、ボルチオキセチンの定常状態血漿レベルおよび/または消失半減に対するこうした生理学的特徴の影響がこれまで知られていなかつたためである。

【0043】

[0045] 26の臨床薬理研究(Arebergら、Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology、2014年、115、552-559)(すべての目的のためにその全体が本書に組み込まれている)から得たボルチオキセチン母集団の薬物動態のメタ分析では、患者の年齢、体重、肥満度指数(BMI)、除脂肪体重(LBM)、アルブミン、ALT、AST、ビリルビン、クレアチニクリアランスなどの変数がボルチオキセチンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。Arebergらは、これらの変数が「臨床的関連性が限定されている」と結論付けた。したがって、従来の理解では、BMIは、それ自体が、臨床的に関連しているパラメータではない。

【0044】

[0046] ボルチオキセチンは、主に、CYP2D6などのP450アイソザイムを介した酸化により代謝され得る。あるいは、ボルチオキセチンは、CYP3A4/5、CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6、CYP2C8、またはCYP2B6などのP450アイソザイムを介した酸化により代謝され得る。各個体は、ボルチオキセチンを代謝するために、異なる活性レベルのP450アイソザイムを有し得る。代謝型の分類には、P450アイソザイム遺伝子内の対立遺伝子の不均一性が含まれ得るが、これに限定されない。例えば、CYP2D6遺伝子は、対立遺伝子の不均一性を有し、その機能性(すなわち、関連する酵素活性)は、完全な機能性、機能性の低下、および非機能に分類できる。さらに、CYP2D6遺伝子型は、「遺伝子用量」法を使用することにより、その代謝状態に基づいて分類でき、次のスコアリングスケールを有し得る：(1)完全な機能性を有する対立遺伝子：値1、(2)機能性の低下を有する対立遺伝子：値0.5、(3)機能性を有さない対立遺伝子：値0。本明細書に開示されるCYP2D6の代謝状態の同定

10

20

30

40

50

としては、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、A re b e r g ら（上記）に記載されているものが挙げられる。「正常な」または典型的な患者は、2つの正常に機能するC Y P 2 D 6 対立遺伝子を有し、かつ完全な「正常な」C Y P 2 D 6 酵素の機能性または活性を有し、「C Y P 2 D 6 高代謝型」と称される。1つの非機能性C Y P 2 D 6 対立遺伝子および1つの正常に機能する対立遺伝子を有する患者は、低下したC Y P 2 D 6 酵素機能を有し、「C Y P 2 D 6 中代謝型」と称される。2つの非機能性C Y P 2 D 6 対立遺伝子を有する患者は、C Y P 2 D 6 の機能性または活性をほとんどまたはまったく有さず、「C Y P 2 D 6 低代謝型」と称される。

【 0 0 4 5 】

[0047] 本開示はまた、ボルチオキセチンにより治療されている、本明細書に記載される生理学的特徴のうちの1つ以上を有する患者、および／またはC Y P 2 D 6 中代謝型またはC Y P 2 D 6 低代謝型に分類されている患者を、M A O I による治療に移行させる方法を提供する。本明細書に記載されるように、本出願人は、肥満患者、および／またはC Y P 2 D 6 中代謝型またはC Y P 2 D 6 低代謝型である患者が、系内のボルチオキセチンを除去するために、ボルチオキセチンの停止後、M A O I を使用するまでに、実質的に10長い休薬期間を必要とすることを見出した。C Y P 2 D 6 酵素機能が低下している患者が、正常なC Y P 2 D 6 酵素機能を有する代謝型（高代謝型）よりもかなり長い休薬期間を必要とすることを報告している研究はない。例えば、ボルチオキセチンの製造業者からの報告（上記のA re b e r g らに開示されている）では、C Y P 2 D 6 中代謝型またはC Y P 2 D 6 低代謝型など、すべての対象のボルチオキセチンの平均消失半減期が、65 . 8 時間と推定されることが示唆されている。

【 0 0 4 6 】

[0048] 本明細書で使用される「C Y P 2 D 6 高代謝型」という用語は、1 . 5 または2のC Y P 2 D 6 対立遺伝子スコアの遺伝子用量を有し得、「C Y P 2 D 6 中代謝型」または「C Y P 2 D 6 低代謝型」として割り当てられた代謝型と比較して、ボルチオキセチンを代謝する優れた能力を有し得るヒトを指す。本明細書で使用する「C Y P 2 D 6 中代謝型」という用語は、C Y P 2 D 6 対立遺伝子スコアの遺伝子用量0 . 5 ~ 1 を有し得、「C Y P 2 D 6 低代謝型」に割り当てられた代謝型に比較して、ボルチオキセチンを代謝する優れた能力を有し得るヒトを指す。本明細書で使用する場合、「C Y P 2 D 6 低代謝型」という用語は、C Y P 2 D 6 対立遺伝子スコアが0の遺伝子用量を有し得、「C Y P 2 D 6 中代謝型」または「高代謝型」に割り当てられた代謝型に比較して、最も低いボルチオキセチンの代謝能力を有し得るヒトを指す。いくつかの実施形態では、C Y P 2 D 6 代謝型を分類する他の好適なまたは従来の標準が使用されてもよい。

【 0 0 4 7 】

[0049] いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療される患者は、肥満度指40数（B M I ; 特段の言及がない限り、k g / m² の単位で表示される）が、少なくとも約26、少なくとも約27、少なくとも約28、少なくとも約29、少なくとも約30、少なくとも約31、少なくとも約32、少なくとも約33、少なくとも約34、少なくとも約35、少なくとも約36、少なくとも約37、少なくとも約38、少なくとも約39、少なくとも約40、少なくとも約41、少なくとも約42、少なくとも約43、少なくとも約44、少なくとも約45、少なくとも約46、少なくとも約47、少なくとも約48、少なくとも約49、少なくとも約50、少なくとも約51、少なくとも約52、少なくとも約53、少なくとも約54、少なくとも約55、少なくとも約56、少なくとも約57、少なくとも約58、少なくとも約59、少なくとも約60、少なくとも約61、少なくとも約62、少なくとも約63、少なくとも約64、少なくとも約65、少なくとも約66、少なくとも約67、少なくとも約68、少なくとも約69、少なくとも約70、少なくとも約71、少なくとも約72、少なくとも約73、少なくとも約74、少なくとも約75、少なくとも約76、少なくとも約77、少なくとも約78、少なくとも約79、少なくとも約80、少なくとも約81、少なくとも約82、少なくとも約83、少なくとも約84、少なくとも約85、少なくとも約86、少なくとも約87、少なくとも約88

10

20

30

40

50

、少なくとも約 8.9、少なくとも約 9.0、少なくとも約 9.1、少なくとも約 9.2、少なくとも約 9.3、少なくとも約 9.4、少なくとも約 9.5、少なくとも約 9.6、少なくとも約 9.7、少なくとも約 9.8、少なくとも約 9.9、少なくとも約 10.0、少なくとも約 10.1、少なくとも約 10.2、少なくとも約 10.3、少なくとも約 10.4、少なくとも約 10.5、少なくとも約 10.6、少なくとも約 10.7、少なくとも約 10.8、少なくとも約 10.9、少なくとも約 11.0、少なくとも約 11.1、少なくとも約 11.2、少なくとも約 11.3、少なくとも約 11.4、少なくとも約 11.5、少なくとも約 11.6、少なくとも約 11.7、少なくとも約 11.8、少なくとも約 11.9、少なくとも約 12.0、少なくとも約 12.1、少なくとも約 12.2、少なくとも約 12.3、少なくとも約 12.4、少なくとも約 12.5、少なくとも約 12.6、少なくとも約 12.7、少なくとも約 12.8、少なくとも約 12.9、10
少なくとも約 13.0、少なくとも約 13.1、少なくとも約 13.2、少なくとも約 13.3、少なくとも約 13.4、少なくとも約 13.5、少なくとも約 13.6、少なくとも約 13.7、少なくとも約 13.8、少なくとも約 13.9、少なくとも約 14.0、少なくとも約 14.1、少なくとも約 14.2、少なくとも約 14.3、少なくとも約 14.4、少なくとも約 14.5、少なくとも約 14.6、少なくとも約 14.7、少なくとも約 14.8、少なくとも約 14.9、少なくとも約 15.0、少なくとも約 15.1、少なくとも約 15.2、少なくとも約 15.3、少なくとも約 15.4、少なくとも約 15.5、少なくとも約 15.6、少なくとも約 15.7、少なくとも約 15.8、少なくとも約 15.9、少なくとも約 16.0、少なくとも約 16.1、少なくとも約 16.2、少なくとも約 16.3、少なくとも約 16.4、少なくとも約 16.5、少なくとも約 16.6、少なくとも約 16.7、少なくとも約 16.8、少なくとも約 16.9、20
少なくとも約 17.0、少なくとも約 17.1、少なくとも約 17.2、少なくとも約 17.3、少なくとも約 17.4、少なくとも約 17.5、少なくとも約 17.6、少なくとも約 17.7、少なくとも約 17.8、少なくとも約 17.9、少なくとも約 18.0、少なくとも約 18.1、少なくとも約 18.2、少なくとも約 18.3、少なくとも約 18.4、少なくとも約 18.5、少なくとも約 18.6、少なくとも約 18.7、少なくとも約 18.8、少なくとも約 18.9、少なくとも約 19.0、少なくとも約 19.1、少なくとも約 19.2、少なくとも約 19.3、少なくとも約 19.4、少なくとも約 19.5、少なくとも約 19.6、少なくとも約 19.7、少なくとも約 19.8、少なくとも約 19.9、少なくとも約 20.0、少なくとも約 20.1、少なくとも約 20.2、少なくとも約 20.3、少なくとも約 20.4、少なくとも約 20.5、少なくとも約 20.6、少なくとも約 20.7、少なくとも約 20.8、少なくとも約 20.9、30
または少なくとも約 21.0（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）及び本明細書に記載の任意の B M I である。一実施形態では、患者は少なくとも約 3.5 の肥満度指数（B M I）を有する。他の実施形態では、患者は少なくとも約 4.0 の肥満度指数（B M I）を有する。他の実施形態では、患者は少なくとも約 5.0 の肥満度指数（B M I）を有する。

【 0 0 4 8 】

[0050] いくつかの実施形態では、本発明の方法に従って治療される患者は、少なくとも約 2.5～少なくとも約 2.9.9、少なくとも約 2.5.5～少なくとも約 2.9、少なくとも約 2.6～少なくとも約 2.8.5、少なくとも約 2.6.5～少なくとも約 2.8、または少なくとも約 2.7～少なくとも約 2.7.5（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）の B M I を有し、かつ過体重または前肥満と称され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも約 3.0～少なくとも約 3.4.9、少なくとも約 3.0.5～少なくとも約 3.4、少なくとも約 3.1～少なくとも約 3.3.5、少なくとも約 3.1.5～少なくとも約 3.3、または少なくとも約 3.2～少なくとも約 3.2.5（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）の B M I を有する患者は、肥満とみなされ得る。いくつかの実施形態では、少なくとも約 3.5～少なくとも約 3.9.9、少なくとも約 3.5.5～少なくとも約 3.9、少なくとも約 3.6～少なくとも約 3.8.5、少なくとも約 3.6.5～少なくとも約 3.8、または少なくとも約 3.7～少なくとも約 3.7.5（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）の B M I、および本明細書に記載の任意の B M I を有する患者は、肥満とみなされ得る。他の実施形態では、本開示の方法により治療される患者は、少なくとも約 3 40
50

5以上、40以上、50以上、60以上、70以上、80以上、90以上、100以上、110以上、120以上、130以上、140以上、150以上、160以上、170以上、180以上、190以上、200以上、または210以上（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）のB.M.Iを有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法により治療される患者は、成人であり得る。他の実施形態では、患者は男性のヒトであり得る。さらに他の実施形態では、患者は女性のヒトであり得る。

【0049】

[0051] いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療される患者は、少なくとも約85パーセンタイル～少なくとも約95パーセンタイル、少なくとも約86パーセンタイル～少なくとも約94パーセンタイル、少なくとも約87パーセンタイル～少なくとも約93パーセンタイル、少なくとも約88パーセンタイル～少なくとも約92パーセンタイル、少なくとも約89パーセンタイル～少なくとも約90パーセンタイル（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）のB.M.Iを有する小児または青年であり、過体重または前肥満と見され得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約95パーセンタイル、少なくとも約96パーセンタイル、少なくとも約97パーセンタイル、少なくとも約98パーセンタイル、少なくとも約99パーセンタイル、または少なくとも約100パーセンタイル（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）のB.M.I、および本明細書に記載の任意のB.M.Iパーセンタイルを有する患者であり、肥満とみなされ得る。一実施形態では、患者は約5～約19歳または約7～約18歳である。

【0050】

[0052] いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療される患者は、妊娠の第一期から第三期の女性患者であり、少なくとも25～少なくとも約29.9、少なくとも約25.5～少なくとも約29、少なくとも約26～少なくとも約28.5、少なくとも約26.5～少なくとも約28、または少なくとも約27～少なくとも約27.5（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）のB.M.Iを有し、過体重または前肥満と見なされ得る。いくつかの実施形態では、患者は、妊娠の第一期から第三期の女性患者であり、少なくとも約30～少なくとも約34.9、少なくとも約30.5～少なくとも約34、少なくとも約31～少なくとも約33.5、少なくとも約31.5～少なくとも約33、または少なくとも約32～少なくとも約32.5（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）のB.M.Iを有し、肥満とみなされ得る。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療される患者は、妊娠の第一期から第三期の女性患者であり、少なくとも35～少なくとも約39.9、少なくとも約35.5～少なくとも約39、少なくとも約36～少なくとも約38.5、少なくとも約36.5～少なくとも約38、または少なくとも約37～少なくとも約37.5（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）のB.M.Iを有し、重度の肥満と見なされ得る。

【0051】

[0053] いくつかの実施形態では、B.M.Iを計算する方法は、体重kg/（身長（単位メートル）²、体重（ポンド）/（身長（単位インチ））²】×703などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

[0054] いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療される患者は、代替的に、少なくとも約110%、少なくとも約111%、少なくとも約112%、少なくとも約113%、少なくとも約114%、少なくとも約115%、少なくとも約116%、少なくとも約117%、少なくとも約118%、少なくとも約119%、少なくとも約120%、少なくとも約121%、少なくとも約122%、少なくとも約123%、少なくとも約124%、少なくとも約125%、少なくとも約126%、少なくとも約127%、少なくとも約128%、少なくとも約129%、少なくとも約130%、少なくとも約131%、少なくとも約132%、少なくとも約133%、少なくとも約134%、少なくとも約135%、少なくとも約136%、少なくとも約137%、少なくとも約138%、少なくとも約139%、少なくとも約140%、少なくとも約141%、少なくとも約1

10

20

30

40

50

42%、少なくとも約143%、少なくとも約144%、少なくとも約145%、少なくとも約146%、少なくとも約147%、少なくとも約148%、少なくとも約149%、少なくとも約150%、少なくとも約151%、少なくとも約152%、少なくとも約153%、少なくとも約154%、少なくとも約155%、少なくとも約156%、少なくとも約157%、少なくとも約158%、少なくとも約159%、少なくとも約160%、少なくとも約161%、少なくとも約162%、少なくとも約163%、少なくとも約164%、少なくとも約165%、少なくとも約166%、少なくとも約167%、少なくとも約168%、少なくとも約169%、少なくとも約170%、少なくとも約171%、少なくとも約172%、少なくとも約173%、少なくとも約174%、少なくとも約175%、少なくとも約176%、少なくとも約177%、少なくとも約178%、10
 少なくとも約179%、少なくとも約180%、少なくとも約181%、少なくとも約182%、少なくとも約183%、少なくとも約184%、少なくとも約185%、少なくとも約186%、少なくとも約187%、少なくとも約188%、少なくとも約189%、少なくとも約190%、少なくとも約191%、少なくとも約192%、少なくとも約193%、少なくとも約194%、少なくとも約195%、少なくとも約196%、少なくとも約197%、少なくとも約198%、少なくとも約199%、少なくとも約200%、少なくとも約201%、少なくとも約202%、少なくとも約203%、少なくとも約204%、少なくとも約205%、少なくとも約206%、少なくとも約207%、少なくとも約208%、少なくとも約209%、少なくとも約210%、少なくとも約211%、少なくとも約212%、少なくとも約213%、少なくとも約214%、少なくとも約215%、20
 少なくとも約216%、少なくとも約217%、少なくとも約218%、少なくとも約219%、少なくとも約220%、少なくとも約221%、少なくとも約222%、少なくとも約223%、少なくとも約224%、少なくとも約225%、少なくとも約226%、少なくとも約227%、少なくとも約228%、少なくとも約229%、少なくとも約230%、少なくとも約231%、少なくとも約232%、少なくとも約233%、少なくとも約234%、少なくとも約235%、少なくとも約236%、少なくとも約237%、少なくとも約238%、少なくとも約239%、少なくとも約240%、20
 少なくとも約241%、少なくとも約242%、少なくとも約243%、少なくとも約244%、少なくとも約245%、少なくとも約246%、少なくとも約247%、少なくとも約248%、少なくとも約249%、少なくとも約250%、少なくとも約251%、少なくとも約252%、少なくとも約253%、少なくとも約254%、少なくとも約255%、少なくとも約256%、少なくとも約257%、少なくとも約258%、少なくとも約259%、少なくとも約260%、少なくとも約261%、少なくとも約262%、20
 少なくとも約263%、少なくとも約264%、少なくとも約265%、少なくとも約266%、少なくとも約267%、少なくとも約268%、少なくとも約269%、少なくとも約270%、少なくとも約271%、少なくとも約272%、少なくとも約273%、少なくとも約274%、少なくとも約275%、少なくとも約276%、少なくとも約277%、少なくとも約278%、少なくとも約279%、または少なくとも約280%、(それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む)の理想体重% (IBW率)、および本明細書に記載の任意の理想体重%を有すると記述できる。一実施形態では、患者は、少なくとも約150%の理想体重 (IBW) 比を有する。一実施形態では、患者は、少なくとも約250%の理想体重 (IBW) 比を有する。他の実施形態では、患者は、少なくとも約150%の理想体重 (IBW) 比を有し、肥満とみなされ得る。40

【0053】

[0055] いくつかの実施形態では、本開示に従って治療される患者は、代替的に、約32インチ超、約33インチ超、約34インチ超、約35インチ超、約36インチ超、約37インチ超、約38インチ超、約39インチ超、約40インチ超、約41インチ超、約42インチ超、約43インチ超、約44インチ超、約45インチ超、約46インチ超、約47インチ超、約48インチ超、約49インチ超、約50インチ超、約51インチ超、約52インチ超、約53インチ超、約54インチ超、約55インチ超、約56インチ超、約50
 50

7インチ超、約58インチ超、約59インチ超、約60インチ超、約61インチ超、約62インチ超、約63インチ超、約64インチ超、約65インチ超のウエストサイズまたは腹囲サイズ（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）、および本明細書に記載の任意のウエストサイズまたは腹囲を有すると記載することができる。一実施形態では、約42インチのウエストサイズまたは腹囲を有する患者は、肥満とみなされ得る。別の実施形態では、患者は、約48インチ超のウエストサイズまたは腹囲を有する。他の実施形態において、患者は、少なくとも42インチのウエストまたは腹囲を有する。

【0054】

[0056] いくつかの実施形態では、代替的に、本開示の方法に従って治療される患者は、約20%超、約21%超、約22%超、約23%超、約24%超、約25%超、約26%超、約27%超、約28%超、約29%超、約30%超、約31%超、約32%超、約33%超、約34%超、約35%超、約36%超、約37%超、約38%超、約39%超、約40%超、約41%超、約42%超、約43%超、約44%超、約45%超、約46%超、約47%超、約48%超、約49%超、または約50%超の体脂肪率（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）、および本明細書に記載の任意の体脂肪率を有すると記述できる。一実施形態では、患者は、約40%超の体脂肪率を有する。一実施形態では、患者は、少なくとも約50%の体脂肪率を有する。別の実施形態では、約40%超の体脂肪率を有する患者は、肥満とみなされ得る。いくつかの実施形態では、体脂肪率を計算する方法は、これに限定されないが、総体重のパーセンテージとして表される総体脂肪を挙げることができる。肥満の他の基準を使用してもよい。たとえば、米国運動協議会（the American Council on Exercise）では、女性の体脂肪の「平均」パーセンテージは、約25～31%、男性では約18～24%、肥満女性の場合は、約32%以上、肥満男性では約25%以上と提案している。

10

20

30

【0055】

[0057] 他の実施形態では、代わりに、患者は、約30%超、約31%超、約32%超、約33%超、約34%超、約35%超、約36%超、約37%超、約38%超、約39%超、約40%超、約41%超、約42%超、約43%超、約44%超、約45%超、約46%超、約47%超、約48%超、約49%超、約50%超、約51%超、約52%超、約53%超、約54%超、約55%超、約56%超、約57%超、約58%超、約59%超、約60%超、約61%超、約62%超、約63%超、約64%超、約65%超、約66%超、約67%超、約68%超、約69%超、約70%超、約71%超、約72%超、約73%超、約74%超、約75%超、約76%超、約77%超、約78%超、約79%超、または約80%超（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）、および本明細書に記載の任意のアンドロイド体脂肪率を有すると記述できる。一実施形態では、約40%超のアンドロイド体脂肪率を有する患者は、肥満とみなされ得る。一実施形態では、約50%超のアンドロイド体脂肪率を有する患者は、肥満とみなされ得る。

40

【0056】

[0058] 他の実施形態では、代わりに、患者は、少なくとも約30%、少なくとも約31%、少なくとも約32%、少なくとも約33%、少なくとも約34%、少なくとも約35%、少なくとも約36%、少なくとも約37%、少なくとも約38%、少なくとも約39%、少なくとも約40%、少なくとも約41%、少なくとも約42%、少なくとも約43%、少なくとも約44%、少なくとも約45%、少なくとも約46%、少なくとも約47%、少なくとも約48%、少なくとも約49%、少なくとも約50%、少なくとも約51%、少なくとも約52%、少なくとも約53%、少なくとも約54%、少なくとも約55%、少なくとも約56%、少なくとも約57%、少なくとも約58%、少なくとも約59%、少なくとも約60%、少なくとも約61%、少なくとも約62%、少なくとも約63%、少なくとも約64%、少なくとも約65%、少なくとも約66%、少なくとも約67%、少なくとも約68%、少なくとも約69%、少なくとも約70%、少なくとも約71%、少なくとも約72%、少なくとも約73%、少なくとも約74%、少なくとも約75%、少なくとも約76%、少なくとも約77%、少なくとも約78%、少なくとも約79%、少なくとも約80%、または約81%超（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）、および本明細書に記載の任意のアンドロイド体脂肪率を有すると記述できる。一実施形態では、約40%超のアンドロイド体脂肪率を有する患者は、肥満とみなされ得る。一実施形態では、約50%超のアンドロイド体脂肪率を有する患者は、肥満とみなされ得る。

50

9 %、または少なくとも約 80 % (それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む) 、および本明細書に記載のアンドロイド体脂肪率を有すると記述できる。一実施形態では、患者は、少なくとも約 50 % のアンドロイド体脂肪率を有する。

【 0057 】

[0059] 他の実施形態では、代わりに、患者は、約 30 % 超、約 31 % 超、約 32 % 超、約 33 % 超、約 34 % 超、約 35 % 超、約 36 % 超、約 37 % 超、約 38 % 超、約 39 % 超、約 40 % 超、約 41 % 超、約 42 % 超、約 43 % 超、約 44 % 超、約 45 % 超、約 46 % 超、約 47 % 超、約 48 % 超、約 49 % 超、約 50 % 超、約 51 % 超、約 52 % 超、約 53 % 超、約 54 % 超、約 55 % 超、約 56 % 超、約 57 % 超、約 58 % 超、約 59 % 超、約 60 % 超、約 61 % 超、約 62 % 超、約 63 % 超、約 64 % 超、約 65 % 超、約 66 % 超、約 67 % 超、約 68 % 超、約 69 % 超、約 70 % 超、約 71 % 超、約 72 % 超、約 73 % 超、約 74 % 超、約 75 % 超、約 76 % 超、約 77 % 超、約 78 % 超、約 79 % 超、または約 80 % 超 (それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む) のジノイド体脂肪率、および本明細書に記載の任意のジノイド体脂肪率を有すると記述できる。一実施形態では、約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者は、肥満とみなされ得る。一実施形態では、約 50 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者は、肥満とみなされ得る。
10

【 0058 】

[0060] 他の実施形態では、あるいは、患者は、約 30 kg 超、約 31 kg 超、約 32 kg 超、約 33 kg 超、約 34 kg 超、約 35 kg 超、約 36 kg 超、約 37 kg 超、約 38 kg 超、約 39 kg 超、約 40 kg 超、約 41 kg 超、約 42 kg 超、約 43 kg 超、約 44 kg 超、約 45 kg 超、約 46 kg 超、約 47 kg 超、約 48 kg 超、約 49 kg 超、約 50 kg 超、約 51 kg 超、約 52 kg 超、約 53 kg 超、約 54 kg 超、約 55 kg 超、約 56 kg 超、約 57 kg 超、約 58 kg 超、約 59 kg 超、約 60 kg 超、約 61 kg 超、約 62 kg 超、約 63 kg 超、約 64 kg 超、約 65 kg 超、約 66 kg 超、約 67 kg 超、約 68 kg 超、約 69 kg 超、約 70 kg 超、約 71 kg 超、約 72 kg 超、約 73 kg 超、約 74 kg 超、約 75 kg 超、約 76 kg 超、約 77 kg 超、約 78 kg 超、約 79 kg 超、約 80 kg 超、約 81 kg 超、約 82 kg 超、約 83 kg 超、約 84 kg 超、約 85 kg 超、約 86 kg 超、約 87 kg 超、約 88 kg 超、約 89 kg 超、約 90 kg 超、約 91 kg 超、約 92 kg 超、約 93 kg 超、約 94 kg 超、約 95 kg 超、約 96 kg 超、約 97 kg 超、約 98 kg 超、約 99 kg 超、約 100 kg 、少なくとも 101 kg 、少なくとも 102 kg 、少なくとも 103 kg 、少なくとも 104 kg 、少なくとも 105 kg 、少なくとも 106 kg 、少なくとも 107 kg 、少なくとも 108 kg 、少なくとも 109 kg 、または少なくとも 110 kg (それらの間のすべての範囲および部分範囲など) の総体脂肪含有量、および本明細書に記載の任意の総体脂肪を有すると記述できる。一実施形態では、約 40 kg 超の総体脂肪を有する患者は、肥満とみなされ得る。一実施形態では、約 50 kg 超の総体脂肪を有する患者は、肥満とみなされ得る。
20
30

【 0059 】

[0061] 他の実施形態では、本開示の方法により治療された患者の肥満状態は、ウエスト対ヒップ比によって測定することができる。他の実施形態では、患者の肥満状態は、皮下脂肪厚によって測定され得る。他の実施形態では、患者の肥満状態は、生体電気インピーダンスによって測定され得る。他の実施形態では、患者の肥満状態は、水中体重計またはデンシトメトリーによって測定され得る。他の実施形態では、患者の肥満状態は、空気置換式体積記録法 (air - displacement plethysmography) によって測定され得る。他の実施形態では、患者の肥満状態は、希釈法または液体比重測定法によって測定され得る。他の実施形態では、患者の肥満状態は、二重エネルギー X 線吸収測定法によって測定され得る。他の実施形態では、患者の肥満状態は、コンピュータ断層撮影および磁気共鳴画像法によって測定され得る。いくつかの実施形態では、肥満状態は、本書に記載されている方法を使用する場合は、これらに限定されないが、臨床基準、従来の基準、および / または世界保健機関および疾病管理センターによって公開さ
40
50

れた基準（そのいずれもが、すべての目的においてその全体を参照により本明細書に組み込む）を採用することによって定義することができる。例えば、WHOは、肥満者をBMIが30以上のヒトと定義し、過体重のヒトは、25以上（30未満）のBMIを有するヒトとしている。同様に、CDCでは、BMIが18.5～25未満を正常として、25.0～30未満を過体重として、30.0以上を肥満として定義している。CDCでは、肥満をさらに3つのクラスに分類している：クラス1は、30から35未満のBMI、クラス2は、35～40未満のBMI、およびクラス3は、40以上のBMIである。CDCでは、クラス3の肥満を「極度の」または「重度の」肥満と称することもある。

【0060】

[0062] 本明細書で使用される「約」という用語は、例えば「約」が修飾するか、または当業者が文脈から認識する対象のプラスまたはマイナス5パーセントまたは10パーセントなど、記述されたパラメータ値よりも若干多いまたは少ない量を指す（例えば、値の間隔の約50%）。「約」という用語には、参照値も含む。例えば、約40のBMIには40、ならびに40を若干上回るか、または下回る値も含む。 10

【0061】

[0063] いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療される患者は、本明細書に記載される生理学的特徴のうちの2つ以上によって特徴付けられ得る。例えば、患者は、少なくとも約35のBMIを有し得、少なくとも150%のIBW比を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMIを有し得、約42インチ超のウエストサイズを有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMIを有し得、約40%超の体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMIを有し得、約40%超のアンドロイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMIを有し得、約40%超のジノイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMIを有し得、約40kg超の総体脂肪を有し得る。様々な他の実施形態では、患者は、本明細書に記載の特定の生理学的パラメータのいずれかのうちの2つ以上の任意の組み合わせを有し得る。 20

【0062】

[0064] いくつかの実施形態では、患者は、本明細書に記載の生理学的パラメータの3つ以上、例えば、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、および約42インチ超のウエストサイズを有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、および約40%超の体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、および約40%超のアンドロイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、および約40%超のジノイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、および約40kg超の総体脂肪を有し得る。様々な他の実施形態では、患者は、本明細書に記載の特定の生理学的パラメータのいずれかのうちの3つ以上の任意の組み合わせを有し得る。 30

【0063】

[0065] いくつかの実施形態では、患者は、本明細書に記載の4つ以上の生理学的パラメータを有することができ、例えば、患者は、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、約42インチ超のウエストサイズ、および約40%超の体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、約42インチ超のウエストサイズ、および約40%超のアンドロイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、約42インチ超のウエストサイズ、および約40%超のジノイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMI、少なくとも150%のIBW比、約42インチ超のウエストサイズ、および約43kg超の総体脂肪を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約35のBMI 40

、少なくとも 150 % の I B W 比、約 42 インチ超のウエストサイズ、約 40 % 超の体脂肪率、および約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 35 の B M I 、少なくとも 150 % の I B W 比、約 42 インチ超のウエストサイズ、約 40 % 超の体脂肪率、および約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 35 の B M I 、少なくとも 150 % の I B W 比、約 42 インチ超のウエストサイズ、約 40 % 超の体脂肪率、および約 40 k g 超の総体脂肪を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも約 35 の B M I 、少なくとも 150 % の I B W 比、約 42 インチ超のウエストサイズ、約 40 % 超の体脂肪率、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率、約 40 % 超のジノイド体脂肪率、および約 40 k g 超の総体脂肪を有し得る。一実施形態では、患者は、少なくとも約 35 の B M I 、少なくとも 150 % の I B W 比、約 42 インチ超のウエストサイズ、約 40 % 超の体脂肪率、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率、約 40 % 超のジノイド体脂肪率、および約 40 k g 超の総体脂肪を有する。様々な他の実施形態では、患者は、本明細書に記載の特定の生理学的パラメータのいずれかまたはすべての任意の組み合わせを有し得る。さらに他の実施形態では、患者は、約 171 時間の最大ボルチオキセチン t_{1/2} を有し得る。
10

【 0064 】

[0066] いくつかの実施形態では、患者は、約 42 インチ超のウエストサイズ、約 40 % 超の体脂肪率、および約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、約 42 インチ超のウエストサイズ、約 40 % 超の体脂肪率、および約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、約 42 インチ超のウエストサイズ、約 40 % 超の体脂肪率、および約 40 k g 超の総体脂肪を有し得る。
20

【 0065 】

[0067] いくつかの実施形態では、患者は、約 40 % 超の体脂肪率、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率、および約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、約 40 % 超の体脂肪率、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率、および約 40 k g 超の総体脂肪を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、約 40 % 超の体脂肪率、約 40 % 超のジノイド体脂肪率、および約 40 k g 超の総体脂肪を有し得る。いくつかの実施形態では、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率、および約 40 % 超のジノイド体脂肪率、および約 43 k g 超の総体脂肪を有する。いくつかの実施形態では、患者は、本明細書に記載の肥満特性の任意の組み合わせを有し得る。
30

【 0066 】

[0068] いくつかの実施形態では、本明細書に記載の肥満特性のうちの少なくとも 1 つを有する患者は、C Y P 2 D 6 中代謝型であり得る。他の実施形態では、本明細書に記載の肥満特性のうちの少なくとも 1 つを有する患者は、C Y P 2 D 6 低代謝型であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の肥満特性のうちの少なくとも 1 つを有する患者は、C Y P 2 D 6 高代謝型であり得る。さらに他の実施形態では、患者は、正常体重を有し得、かつ C Y P 2 D 6 中代謝型または C Y P 2 D 6 低代謝型であり得る。

【 0067 】

[0069] あるいは、いくつかの実施形態では、標的変異体解析を使用することにより、C Y P 2 D 6 遺伝子型を試験することができる。いくつかの実施形態では、選択エクソンの配列解析を使用することにより、C Y P 2 D 6 遺伝子型を試験することができる。
40

【 0068 】

[0070] 本開示はまた、精神障害を治療することを目的とするモノアミンオキシダーゼ (M A O I) に患者を切り替えるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、この方法は、(a) ボルチオキセチンの投与を停止すること、および (b) 21 日を超えて M A O I の投与を遅延させることを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の生理学的特徴のうちの少なくとも 1 つを有する。

【 0069 】

[0071] いくつかの実施形態では、患者へのボルチオキセチンによる治療を終えた後の
50

MAOIの投与における「休薬」期間または遅延は、約21日超、約22日超、約23日超、約24日超、約25日超、約26日超、約27日超、約28日超、約29日超、約30日超、約31日超、約32日超、約33日超、約34日超、約35日超、約36日超、約37日超、約38日超、約39日超、約40日超、約41日超、約42日超、約43日超、約44日超、約45日超、約46日超、約47日超、約48日超、約49日超、約50日超、約51日超、約52日超、約53日超、約54日超、約55日超、約56日超、約57日超、58日超、約59日超、約60日超、約61日超、約62日超、約63日超、約64日超、約65日超、約66日超、約67日超、約68日超、約69日超、約70日超（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）であってもよい。一実施形態では、ボルチオキセチンを終えた後のMAOIの投与の遅延は、21日超である。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンを終えた後のMAOIの投与の遅延は、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも9週間、少なくとも10週間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）であり得る。一実施形態において、ボルチオキセチンを終えた後のMAOIの投与の遅延は、少なくとも4週間である。10

【0070】

[0072] 本開示はまた、ボルチオキセチンにより治療されている肥満患者（例えば、本明細書に記載の生理学的パラメータのうちの1つ以上によって定義される）を精神障害の治療を目的とするMAOIによる治療に移行する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、(a)ボルチオキセチンの投与を停止すること、および(b)ステップ(a)の後に本明細書に記載の時間または休薬期間の間、MAOIの投与を遅延させることを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の生理学的特徴のうちの少なくとも1つを有する。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンの投与を終えた後のMAOIの投与を遅延させる期間は、生理学的特徴のうちの1つ以上を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の少なくとも7.5倍である。他の実施形態では、ステップ(b)での遅延は、少なくとも21日である。20

【0071】

[0073] 本開示はまた、精神障害を治療することを目的とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)に患者を切り替えるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、(a)ボルチオキセチンの投与を停止すること、および(b)ステップ(a)後にMAOIの投与を遅延させることを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の患者は、上記の7つの生理学的特徴のうちの少なくとも1つを有する。いくつかの実施形態では、ボルチオキセチンの終了後にMAOIの投与を遅延させる期間は、肥満患者におけるボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の少なくとも7.5倍である。他の実施形態では、ステップ(b)での遅延は、少なくとも21日である。30

【0072】

[0074] いくつかの実施形態では、ステップ(b)での遅延は、約21日超、少なくとも約22日、少なくとも約23日、少なくとも約24日、少なくとも約25日、少なくとも約26日、少なくとも約27日、少なくとも約28日、少なくとも約29日、少なくとも約30日、少なくとも約31日、少なくとも約32日、少なくとも約33日、少なくとも約34日、少なくとも約35日、少なくとも約36日、少なくとも約37日、少なくとも約38日、少なくとも約39日、少なくとも約40日、少なくとも約41日、少なくとも約42日、少なくとも約43日、少なくとも約44日、少なくとも約45日、少なくとも約46日、少なくとも約47日、少なくとも約48日、少なくとも約49日、少なくとも約50日、少なくとも約51日、少なくとも約52日、少なくとも約53日、少なくとも約54日、少なくとも約55日、少なくとも約56日、少なくとも約57日、少なくとも約58日、少なくとも約59日、少なくとも約60日（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）であってもよい。一実施形態では、ステップ(b)での遅延は、21日超である。40

【0073】

50

[0075] いくつかの実施形態では、本開示の方法により治療される患者におけるボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、約 70 ~ 170 時間、例えば、約 70 時間、約 75 時間、約 80 時間、約 85 時間、約 90 時間、約 95 時間、約 100 時間、約 105 時間、約 110 時間、約 115 時間、約 120 時間、約 125 時間、約 130 時間、約 135 時間、約 140 時間、約 145 時間、約 150 時間、約 155 時間、約 160 時間、約 165 時間、または約 170 時間の範囲（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）であり得る。特定の実施形態では、約 110 時間を超えるボルチオキセチン半減期を有する患者は、少なくとも約 5 週間、MAOI を投与する前に遅延を必要とする。

【0074】

[0076] 様々な実施形態では、本明細書に開示される方法による患者の好適な休薬期間は、患者の $t_{1/2}$ に 7.5 を乗じることにより求められ得る。 $t_{1/2}$ は、特定の患者から当技術分野で公知である方法を用いて決定され得る。あるいは、例えば、本明細書に記載の生理学的特徴を有する患者の平均または最大 $t_{1/2}$ を確立すること、および同様の生理学的特徴を有する患者（例えば、本明細書に記載の肥満患者）の平均または最大 $t_{1/2}$ を $t_{1/2}$ の推定値として使用することにより、本明細書に記載のとおり $t_{1/2}$ を推定することができる。あるいは、推定 $t_{1/2}$ は、本明細書に記載の特定の生理学的パラメータに基づいて算出され得る。

【0075】

[0077] ボルチオキセチンから MAOI に移行する際に変更された休薬期間を必要とする患者は、本明細書に記載の生理学的特徴のうちの 1 つ以上を有する。例えば、一実施形態において、少なくとも約 35 の BMI を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 79 時間である。いくつかの実施形態において、少なくとも約 40 の BMI を有する患者の平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 88 時間である。いくつかの実施形態において、BMI が少なくとも約 50 の患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 60 ~ 90 時間（例えば、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、または約 90 時間、それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）であり得る。一実施形態において、少なくとも約 50 の BMI を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 89.5 時間である。いくつかの実施形態において、少なくとも約 25 未満の BMI を有する患者（例えば、「正常」患者）では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、約 50 ~ 65 時間であり得る。一実施形態において、約 25 未満の BMI を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、約 54 時間である。

【0076】

[0078] いくつかの実施形態において、少なくとも約 250 % の IBW 比を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は少なくとも約 80 ~ 92 時間（例えば、約 80 時間、約 81 時間、約 82 時間、約 83 時間、約 84 時間、約 85 時間、約 86 時間、約 87 時間、約 88 時間、約 89 時間、約 90 時間、約 91 時間、または約 92 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、少なくとも約 250 % の IBW 比を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 90 時間である。いくつかの実施形態において、約 120 % 未満の IBW 比を有する患者（例えば、「正常な」患者）では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、約 55 ~ 70 時間であり得る。一実施形態において、約 120 % 未満の IBW 比を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 62 時間である。

【0077】

[0079] いくつかの実施形態において、約 42 インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 74 ~ 84 時間（例えば、約 74 時間、約 75 時間、約 76 時間、約 77 時間、約 78 時間、約 79 時間、約 80 時間、約 81 時間、約 82 時間、約 83 時間、または約 84 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 42 インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 79 時間である。いくつかの実施形態において、約 48 インチ超のウエストサイズを有する患者では、

10

20

30

40

50

ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 84 ~ 94 時間（例えば、約 84 時間、約 85 時間、約 86 時間、約 87 時間、約 88 時間、約 89 時間、約 90 時間、約 91 時間、約 92 時間、約 93 時間、または約 94 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 48 インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 90 時間である。いくつかの実施形態において、約 38 インチ未満のウエストサイズを有する患者（例えば、「正常な」患者）では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、約 46 ~ 56 時間であり得る。

【0078】

[0080] いくつかの実施形態において、約 40 % 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 72 ~ 82 時間（例えば、約 72 時間、約 73 時間、約 74 時間、約 75 時間、約 76 時間、約 77 時間、約 78 時間、約 79 時間、約 80 時間、約 81 時間、または約 82 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 40 % 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 79 時間である。いくつかの実施形態において、約 50 % 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 70 ~ 80 時間であり得る。一実施形態において、約 50 % 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 77 時間である。

【0079】

[0081] いくつかの実施形態において、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、約 66 時間 ~ 約 76 時間（例えば、約 66 時間超、約 67 時間、約 68 時間、約 69 時間、約 70 時間、約 71 時間、約 72 時間、約 73 時間、約 74 時間、約 75 時間、または約 76 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 74 時間である。いくつかの実施形態において、約 50 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 74 ~ 84 時間（例えば、約 74 時間、約 75 時間、約 76 時間、約 77 時間、約 78 時間、約 79 時間、約 80 時間、約 81 時間、約 82 時間、約 83 時間、または約 84 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 50 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 79 時間である。

【0080】

[0082] いくつかの実施形態において、約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、本明細書に記載の生理学的特徴を有する患者のボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、約 66 時間超 ~ 約 74 時間（例えば、約 66 時間超、約 67 時間、約 68 時間、約 69 時間、約 70 時間、約 71 時間、約 72 時間、約 73 時間、または約 74 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 70 時間である。いくつかの実施形態において、約 50 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 74 ~ 84 時間（例えば、約 74 時間、約 75 時間、約 76 時間、約 77 時間、約 78 時間、約 79 時間、約 80 時間、約 81 時間、約 82 時間、約 83 時間、または約 84 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 50 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 79 時間である。

【0081】

[0083] いくつかの実施形態において、約 40 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 75 ~ 85 時間（例えば、約 75 時間、

10

20

30

40

50

約 7 6 時間、約 7 7 時間、約 7 8 時間、約 7 9 時間、約 8 0 時間、約 8 1 時間、約 8 2 時間、約 8 3 時間、約 8 4 時間、または約 8 5 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 4 0 kg 超の総体脂肪を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 7 9 時間である。いくつかの実施形態において、約 5 0 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 8 6 ~ 9 6 時間（例えば、約 8 6 時間、約 8 7 時間、約 8 8 時間、約 8 9 時間、約 9 0 時間、約 9 1 時間、約 9 2 時間、約 9 3 時間、約 9 4 時間、約 9 5 時間、または約 9 6 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 5 0 kg 超の総体脂肪を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 9 4 時間である。いくつかの実施形態において、CYP2D6 中代謝型である本明細書に記載の肥満患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 1 6 4 ~ 1 7 4 時間（例えば、約 1 6 4 時間、約 1 6 5 時間、約 1 6 6 時間、約 1 6 7 時間、約 1 6 8 時間、約 1 6 9 時間、約 1 7 0 時間、約 1 7 1 時間、約 1 7 2 時間、約 1 7 3 時間、または約 1 7 4 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））でもあり得る。一実施形態において、肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 1 7 1 時間である。他の実施形態において、非肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 6 6 超 ~ 7 5 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲）であり得る。一実施形態において、非肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 7 2 時間である。10

【0082】

[0084] いくつかの実施形態において、少なくとも約 3 5 の BMI を有する本明細書に記載の患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の少なくとも 7.5 倍の休薬期間は、約 3 週間超 ~ 5 週間、例えば、約 3 週間超、約 4 週間、または約 5 週間など（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）であり得る。一実施形態において、少なくとも約 3 5 の BMI を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 4 週間である。いくつかの実施形態において、少なくとも約 5 0 の BMI を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超 ~ 5 週間であり得る。一実施形態において、少なくとも約 5 0 の BMI を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 4 週間である。いくつかの実施形態において、少なくとも約 5 0 の BMI を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超 ~ 約 4 週間であり得る。一実施形態において、少なくとも約 1 5 0 % の IBW 比を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超である。一実施形態において、少なくとも約 2 5 0 % の IBW 比を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超 ~ 約 5 週間であり得る。一実施形態において、少なくとも約 2 5 0 % の IBW 比を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 4 週間である。30

【0083】

[0085] いくつかの実施形態において、約 4 2 インチ超のウエストサイズを有する患者では、本明細書に記載の患者におけるボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超 ~ 約 5 週間であり得る。一実施形態において、約 4 2 インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超である。いくつかの実施形態において、約 4 8 インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超 ~ 約 6 週間であり得る。一実施形態において、約 4 8 インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 4 週間である。いくつかの実施形態において、約 4 0 % 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超 ~ 約 5 週間であり得る。一実施形態において、約 4 0 % 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間を超える。いくつかの実施形態において、約 5 0 % 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 40

$t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間であり得る。一実施形態において、約 50 % 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間を超える。

【0084】

[0086] いくつかの実施形態において、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間であり得る。一実施形態において、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間を超える。いくつかの実施形態において、約 50 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間であり得る。一実施形態において、約 50 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間であり得る。10 いくつかの実施形態において、約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間であり得る。一実施形態において、約 40 % 超のジノイド脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間を超える。いくつかの実施形態において、約 50 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間であり得る。いくつかの実施形態において、約 50 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間であり得る。いくつかの実施形態において、約 50 % 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間を超える。

【0085】

[0087] いくつかの実施形態において、約 40 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間であり得る。一実施形態において、約 40 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間を超える。いくつかの実施形態において、約 50 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 4 週間超～6 週間であり得る。一実施形態において、約 50 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 4 週間である。いくつかの実施形態において、肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 6～8 週間（例えば、約 6、約 7、または約 8 週間）であり得る。一実施形態において、肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 7 週間である。一実施形態において、非肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間超～約 5 週間である。一実施形態において、非肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 3 週間である。30

【0086】

[0088] 本明細書で使用する場合、「正常」、「基準」、または他の派生物またはそれらの変形は、以下の特徴のうちの少なくとも 1 つを有し得るヒトの非肥満状態を指す：BMI が約 35 未満、IBW 比が約 150 % 未満、ウエストサイズが約 42 未満、体脂肪率が約 40 % 未満、アンドロイド体脂肪率が約 40 % 未満、ジノイド体脂肪率が約 40 % 未満、および総体脂肪が約 40 kg 未満。別の方法で変更されない限り、「正常代謝型」は、CYP2D6 高代謝型も意味する。40

【0087】

[0089] いくつかの実施形態では、ステップ (b) での遅延は、肥満患者におけるボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の少なくとも 7.5 倍である。いくつかの実施形態において、少なくとも約 35 の BMI を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 164～174 時間（例えば、約 164 時間、約 165 時間、約 166 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、約 172 時間、約 173 時間、または約 174 時間（それらの間すべての範囲および部分範囲））であり得る。一実施形態において、少なくとも約 35 の BMI を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 171 時間である。いくつかの実施形態 50

において、少なくとも約 50 の B M I を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 115 ~ 125 時間（例えば、約 115 時間、約 116 時間、約 117 時間、約 118 時間、約 119 時間、約 120 時間、約 121 時間、約 122 時間、約 123 時間、約 124 時間、または約 125 時間（それらの間すべての範囲および部分範囲）であり得る。一実施形態において、少なくとも約 50 の B M I を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 129 時間である。いくつかの実施形態において、少なくとも約 40 の B M I を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 164 ~ 174 時間（例えば、約 164 時間、約 165 時間、約 166 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、約 172 時間、約 173 時間、または約 174 時間（それらの間すべての範囲および部分範囲）であり得る。一実施形態において、少なくとも約 40 の B M I を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 171 時間である。 10

【 0088 】

[0090] いくつかの実施形態において、少なくとも約 150 % の I B W 比を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 163 ~ 173 時間（約 163 時間、約 164 時間、約 165 時間、約 166 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、約 172 時間、または約 173 時間（それらの間すべての範囲および部分範囲）であり得る。一実施形態において、少なくとも約 150 % の I B W 比を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 171 時間である。いくつかの実施形態において、少なくとも約 250 % の I B W 比を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 115 ~ 125 時間（例えば、約 115 時間、約 116 時間、約 117 時間、約 118 時間、約 119 時間、約 120 時間、約 121 時間、約 122 時間、約 123 時間、約 124 時間、または約 125 時間（それらの間すべての範囲および部分範囲）であり得る。一実施形態において、少なくとも約 250 % の I B W 比を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 129 時間である。いくつかの実施形態において、少なくとも約 120 % 未満の I B W 比を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 72 ~ 82 時間（例えば、約 72 時間、約 73 時間、約 74 時間、約 75 時間、約 76 時間、約 77 時間、約 78 時間、約 79 時間、約 80 時間、約 81 時間、または約 82 時間（それらの間すべての範囲および部分範囲）であり得る。一実施形態において、約 120 % 未満の I B W 比を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 80 時間である。いくつかの実施形態において、約 42 インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 162 ~ 172 時間（例えば、約 162 時間、約 163 時間、約 164 時間、約 165 時間、約 166 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、または約 172 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 42 インチ超のウエストサイズを有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 171 時間である。いくつかの実施形態において、約 48 インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 162 ~ 172 時間（例えば、約 162 時間、約 163 時間、約 164 時間、約 165 時間、約 166 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、または約 172 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 48 インチ超のウエストサイズを有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 171 時間である。 30

【 0089 】

[0091] いくつかの実施形態では、約 40 % 超の体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 163 ~ 173 時間（例えば、約 163 時間、約 164 時間、約 165 時間、約 160 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、約 172 時間、または約 173 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 40 % 超 40

の体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 171 時間である。いくつかの実施形態において、約 50 % 超の体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 115 ~ 130 時間（例えば、約 115 時間、約 116 時間、約 117 時間、約 118 時間、約 119 時間、約 120 時間、約 121 時間、約 122 時間、約 123 時間、約 124 時間、約 125 時間、約 126 時間、約 127 時間、約 128 時間、129 時間、または約 130 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲））であり得る。一実施形態において、約 50 % 超の体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 129 時間である。

【0090】

10

[0092] いくつかの実施形態において、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 163 ~ 173 時間（例えば、約 163 時間、約 164 時間、約 165 時間、約 160 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、約 172 時間、または約 173 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 171 時間である。いくつかの実施形態において、約 50 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 163 ~ 173 時間（例えば、約 163 時間、約 164 時間、約 165 時間、約 160 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、約 172 時間、または約 173 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 50 % 超のアンドロイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 171 時間である。いくつかの実施形態において、約 40 % 未満のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 65 ~ 75 時間（例えば、約 65 時間、約 66 時間、約 67 時間、約 68 時間、約 69 時間、約 70 時間、約 71 時間、約 72 時間、約 73 時間、約 74 時間、または約 75 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 40 % 未満のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 72 時間である。いくつかの実施形態において、約 40 % 超のジノイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 115 ~ 130 時間（例えば、約 115 時間、約 116 時間、約 117 時間、約 118 時間、約 119 時間、約 120 時間、約 121 時間、約 122 時間、約 123 時間、約 124 時間、約 125 時間、約 126 時間、約 127 時間、約 128 時間、約 129 時間、または約 130 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲））であり得る。一実施形態では、ジノイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 129 時間である。いくつかの実施形態において、約 50 % 超のジノイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 115 ~ 130 時間（例えば、約 115 時間、約 116 時間、約 117 時間、約 118 時間、約 119 時間、約 120 時間、約 121 時間、約 122 時間、約 123 時間、約 124 時間、約 125 時間、約 126 時間、約 127 時間、約 128 時間、約 129 時間、または約 130 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲））であり得る。一実施形態において、約 50 % 超のジノイド体脂肪率を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 129 であり得る。

【0091】

30

[0093] いくつかの実施形態において、約 40 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 163 ~ 173 時間（例えば、約 163 時間、約 164 時間、約 165 時間、約 160 時間、約 167 時間、約 168 時間、約 169 時間、約 170 時間、約 171 時間、約 172 時間、または約 173 時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約 40 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約 1

40

50

71時間である。いくつかの実施形態において、約50kg超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約163～173時間（例えば、約163時間、約164時間、約165時間、約160時間、約167時間、約168時間、約169時間、約170時間、約171時間、約172時間、または約173時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約50kg超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約171時間である。いくつかの実施形態において、約40kg未満の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約72～82時間（例えば、約72時間、約73時間、約74時間、約75時間、約76時間、約77時間、約78時間、約79時間、約80時間、約81時間、約82時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、約40kg未満の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約80時間である。いくつかの実施形態において、肥満の中代謝型では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約163～173時間（例えば、約163時間、約164時間、約165時間、約166時間、約167時間、約168時間、約169時間、約170時間、約171時間、約72時間、または約173時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、肥満の中代謝型では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも171時間である。いくつかの実施形態において、非肥満のCY-P2D6中代謝型では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約65～75時間（例えば、約65時間、約66時間、約67時間、約68時間、約69時間、約70時間、約71時間、約72時間、約73時間、約74時間、または約75時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む））であり得る。一実施形態において、非肥満のCY-P2D6中代謝型では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ は、少なくとも約72時間であり得る。
10

【0092】

[0094] いくつかの実施形態において、少なくとも約35のBMIを有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約6、7、または8週間であり得る。一実施形態において、少なくとも約35のBMIを有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約7週間である。いくつかの実施形態において、少なくとも約50のBMIを有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約4～6週間であり得る。一実施形態において、少なくとも約50のBMIを有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約6週間である。
20

【0093】

[0095] いくつかの実施形態において、少なくとも約150%のIBW比を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約6～8週間であり得る。一実施形態において、少なくとも約150%のIBW比を有する肥満患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約7週間であり得る。いくつかの実施形態において、少なくとも約250%のIBW比を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約6～8週間であり得る。一実施形態において、少なくとも約250%のIBW比を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約6週間である。
30

【0094】

[0096] いくつかの実施形態において、約42インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約7～11週間、ならびにそれらの間のすべての範囲および部分範囲であり得る。一実施形態において、約42インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約7週間である。いくつかの実施形態において、約48インチ超のウエストサイズを有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の7.5倍は、少なくとも約7週間～11週間であり得る。一実施形態において、約48インチ超のウエストサイ
40

ズを有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 7 週間である。いくつかの実施形態において、約 40% 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 7 ~ 11 週間であり得る。一実施形態において、約 40% 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 7 週間である。いくつかの実施形態において、約 50% 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 6 ~ 8 週間であり得る。一実施形態において、約 50% 超の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 6 週間である。いくつかの実施形態において、約 40% 未満の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 4 ~ 5 週間より長くなり得る。一実施形態において、約 40% 未満の体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 4 週間である。
10

【0095】

[0097] いくつかの実施形態において、約 40% 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 7 ~ 11 週間、およびそれらの間のすべての範囲および部分範囲であり得る。一実施形態において、約 40% 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 7 週間である。いくつかの実施形態において、約 50% 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 6 ~ 8 週間であり得る。一実施形態において、約 50% 超のアンドロイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 6 週間である。
20

【0096】

[0098] いくつかの実施形態において、約 40% 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 8 ~ 11 週間であり得る。一実施形態において、約 40% 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 8 週間である。いくつかの実施形態において、約 50% 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 6 ~ 8 週間であり得る。一実施形態において、約 50% 超のジノイド体脂肪率を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 6 週間である。
30

【0097】

[0099] いくつかの実施形態において、約 40 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 8 ~ 11 週間であり得る。一実施形態において、約 40 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 8 週間である。いくつかの実施形態において、約 50 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 8 ~ 11 週間であり得る。一実施形態において、約 50 kg 超の総体脂肪を有する患者では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 8 週間である。
40

【0098】

[0100] いくつかの実施形態において、肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 8 ~ 9 週間であり得る。一実施形態において、肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 8 週間である。いくつかの実施形態において、非肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、少なくとも約 3 ~ 8 週間であり得る。一実施形態において、非肥満の CYP2D6 中代謝型では、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の 7.5 倍は、約 3 週間であり得る。

【0099】

[0101] 本開示はまた、ボルチオキセチンにより治療されている肥満患者を、モノアミ
50

ンオキシダーゼ阻害剤 (MAOI) による治療に移行させるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、(a) ボルチオキセチンの投与を停止すること、および (b) ステップ (a) 後、MAOI の投与を遅延させることを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の体脂肪特性のうちの少なくとも 1 つを有する。いくつかの実施形態では、投与を遅延させるために必要な時間は、肥満患者の平均休薬血漿レベルが、正常な患者の 21 日血漿レベルと同等になるために少なくとも必要な時間である。

【0100】

[0102] 本開示はまた、患者または肥満患者を精神障害の治療を目的とするモノアミンオキシダーゼ (MAOI) に切り替えるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、(a) ボルチオキセチンの投与を停止すること、および (b) ステップ (a) 後、MAOI の投与を遅延させることを含む。いくつかの実施形態では、投与を遅延させるために必要な時間は、肥満患者の平均休薬血漿レベルが、正常な患者の 21 日血漿レベルと同等になるために少なくとも必要な時間である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の肥満特性のうちの少なくとも 1 つを有する。

10

【0101】

[0103] 特定の時間における患者でのボルチオキセチンの血漿レベルは、投与された用量、および最後の用量の投与から血漿レベルの測定までに経過した時間に依存する。したがって、投与を終えた 21 日後に患者で測定される血漿レベルは、投与を終えるまでに投与されたボルチオキセチンの用量に依存する。したがって、本明細書で使用する場合、「平均 21 日血漿レベル」とは、正常 (非肥満患者) への 5 mg 用量のボルチオキセチンの毎日の投与を終えた 21 日後の平均ボルチオキセチン血漿レベルを指す。ボルチオキセチンの動態は線形であるため、21 日相当に達するまでの日数に関するこれらの結果は、10 mg および 20 mg などの他の用量に拡張可能である。様々な実施形態では、ボルチオキセチンによる治療の終了と MAOI による治療の開始との間の遅延時間は、本明細書に記載の肥満患者の血漿レベルを正常患者の平均 21 日血漿レベルと比較することにより決定できる。肥満患者の遅延時間は、休薬期間中の肥満患者の平均血漿レベルが、正常患者の平均 21 日血漿レベルに同等となるために必要な時間である。

20

【0102】

[0104] いくつかの実施形態では、ステップ (b) での遅延は、肥満患者の最大休薬血漿レベル (すなわち、ボルチオキセチンの投与中止後の特定の時間での最大血漿レベル) が、正常患者の 21 日血漿レベルと同等となるために少なくとも必要な時間である。すなわち、ステップ (b) での遅延は、肥満患者の集団 (本明細書に記載) における最大休薬血漿レベルが、正常患者の 21 日血漿レベルと同等となるために必要な時間である。いくつかの実施形態において、正常患者の平均 21 日血漿レベルは、20 mg のボルチオキセチンの 1 日用量を投与され、66 時間の $t_{1/2}$ を呈する平均正常患者の 21 日血漿レベルである。いくつかの実施形態において、正常患者の平均 21 日血漿レベルは、10 mg のボルチオキセチンの 1 日用量を投与され、66 時間の $t_{1/2}$ を呈する平均正常患者の 21 日血漿レベルである。いくつかの実施形態では、正常患者の平均 21 日血漿レベルは、5 mg のボルチオキセチンの 1 日用量を投与され、66 時間の $t_{1/2}$ を呈する平均正常患者の 21 日血漿レベルである。

30

40

【0103】

[0105] いくつかの実施形態では、ステップ (b) における遅延または休薬期間は、患者の血漿レベル (本明細書に記載) が正常患者の 21 日血漿レベルと同等であるために少なくとも必要な時間であり、この患者の $t_{1/2}$ は、次式：推定ボルチオキセチン $t_{1/2} = 1.025$ (総体脂肪 (kg)) + 17.3 (5 mg 正規化させた定常状態のボルチオキセチン血漿濃度 (ng/mL)) - 55.4 (推定 $t_{1/2}$ は 66 時間超である) を使用して計算されたものと仮定する。通常の患者は、66 時間または 54 時間の $t_{1/2}$ を有する。正常患者の 21 日血漿レベルは、66 時間または 54 時間の $t_{1/2}$ について当技術分野で公知である回帰法を用いて計算でき、本明細書に記載の患者の遅延時間は、

50

上記で開示された推定ボルチオキセチン $t_{1/2}$ 式を使用して計算され、患者のボルチオキセチンの血漿レベルが、正常患者の21日相当レベルまで低下するのに必要な時間を計算する。

【0104】

[0106] いくつかの実施形態では、肥満患者は、約2~5 ng/mL、5~13 ng/mL、例えば、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、または約13 ng/mL（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）の範囲の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルおよび本明細書に記載の任意のボルチオキセチン血漿レベルを有し得る。一実施形態では、肥満患者は、約10 ng/mLの定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有し得る。一実施形態では、肥満患者は、約7~11 ng/mLの範囲の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する。 10

【0105】

[0107] いくつかの実施形態では、肥満患者は、約9~19 ng/mL、例えば、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、または約19 ng/mL（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）の範囲の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有し得る。いくつかの実施形態では、肥満患者は、約11~16 ng/mLの範囲の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する。

【0106】

[0108] いくつかの実施形態では、肥満患者は、約13 ng/mL超、約14 ng/mL超、約16 ng/mL超、約17 ng/mL超、約18 ng/mL超、約19 ng/mL超、約20 ng/mL超、約21 ng/mL超、約22 ng/mL超、約23 ng/mL超、約24 ng/mL超、約25 ng/mL超、約26 ng/mL超、約27 ng/mL超、約28 ng/mL超、約29 ng/mL超、約30 ng/mL超（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルおよび本明細書に記載の任意の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有し得る。一実施形態では、肥満患者は、約16 ng/mL超の定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する。 20

【0107】

[0109] 様々な実施形態では、本明細書に記載の患者または肥満患者のいずれかは、CY P 2 D 6 高代謝型、CY P 2 D 6 中代謝型、またはCY P 2 D 6 低代謝型でもあり得る。 30

【0108】

[0110] いくつかの実施形態では、本開示による肥満患者（すなわち、本明細書に記載の生理学的特徴を有する患者）の適切な休薬期間は、その患者のボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ の7.5倍に基づいて計算することができ、 $t_{1/2}$ は次式：推定ボルチオキセチン $t_{1/2} = 1.025 \times (\text{総体脂肪 kg}) + 17.3 \times (\text{定常状態のボルチオキセチン血漿濃度 ng/mL} / \text{ボルチオキセチン用量を } 5 \text{ mg} \text{ に正規化}) - 55.4$ によって算出される。患者は、66時間超の推定半減期を有する。

【0109】

[0111] 総体脂肪（単位キログラム）は、本明細書に記載の値のいずれかであり得、5 mg用量に正規化させた定常状態ボルチオキセチン血漿濃度は、本明細書に記載の総体脂肪値とのいずれの組み合わせにおいても本明細書に記載の値のいずれかであり得る。推定ボルチオキセチン $t_{1/2}$ は、少なくとも約67~約250時間、例えば約67時間、約68時間、約69時間、約70時間、約75時間、約80時間、約85時間、約90時間、約95時間、約100時間、約105時間、約10時間、約115時間、約120時間、約25時間、約130時間、約135時間、約140時間、約145時間、約150時間、約155時間、約160時間、約165時間、約170時間、約175時間、約180時間、約185時間、約190時間、約195時間、約100時間、約200時間、約205時間、約210時間、約215時間、約220時間、約225時間、約230時間、約235時間、約240時間、約245時間、または約250時間（それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）であり得る。 40

【0110】

[0112] 本明細書で引用されているすべての文書または特許は、あらゆる目的のために参考によりその全体が組み込まれる。

【実施例】

【0111】

[0113] 以下の例は、限定するものではなく、例示として提供される。

実施例1

【0112】

[0114] セロトニン症候群を予防するために、肥満患者が異なる休薬ガイドラインを必要とするかどうかを試験するために、16名の肥満対象者 (BMI > 35) および13名の正常対象者 (BMI < 25) が、対照試験において29日間低用量 (5 mg / 日) のボルチオキセチンを毎日投与する臨床試験を完了した。その後、29日目にボルチオキセチンを中止した後、すべての対象者を28日間追跡した。血液サンプルを収集し、標準的手法に従って処理した。

【0113】

[0115] 各対象の体重、BMI、ウエスト測定値、%体重、総脂肪率、アンドロイド脂肪率、ジノイド脂肪率、総脂肪、代謝型の状態、および測定された半減期を以下の表1に示す。

【表1】

表1：ボルチオキセチンの半減期および対象の特徴

対象	T _{1/2} (h)	C _{ss} (ng/mL)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	ウエスト(インチ)	%IBW	%総脂肪	%アンドロイド脂肪	ジノイド脂肪率	総脂肪(kg)	代謝状態	コホート
01_008	63.9	5.42	63.0	22.6	30.7	107.7	38.2	38.1	40.5	24.1	EM	正常
01_009	52.8	4.14	62.7	21.7	31.5	102.3	39.1	40.4	42.9	24.5	EM	正常
01_010	50.7	3.13	62.2	23.6	31.5	105.4	28.4	37.4	34.5	17.7	EM	正常
01_014	40.9	2.01	66.6	24.4	30.7	117.2	25.5	30.2	30.5	17.0	EM	正常
01_016	42.1	3.31	63.9	24.2	29.9	117.5	39.4	45.8	38.3	25.2	EM	正常
01_017	71.8	7.8	48.6	19.0	26.0	93.0	28.4	27.1	36.8	13.8	IM	正常
01_019	48.6	3.29	75.9	24.0	33.7	104.4	29.1	36.7	30.2	22.1	EM	正常
01_021	64.6	3.51	76.3	24.9	37.4	115.9	39.2	45.0	43.4	29.9	EM	正常
01_032	48.3	4.06	65.3	24.7	31.5	119.8	43.0	45.6	44.6	28.1	EM	正常
01_034	53.5	3.21	76.2	23.4	31.1	101.6	14.1	13.0	16.5	10.7	EM	正常
01_037	30.3	1.4	82.7	23.4	32.0	101.1	24.9	29.7	26.9	20.6	EM	正常
01_039	51.2	1.54	53.6	18.5	27.2	81.4	17.7	21.1	24.6	9.5	EM	正常
01_043	79.8	5.24	75.4	23.9	33.1	110.6	39.4	44.8	44.0	29.7	EM	正常
01_003	129	4.32	167.8	54.8	51.0	255.5	62.0	62.0	62.0	104.0	EM	肥満
01_005	67.8	4.58	95.4	41.1	48.0	209.9	50.6	51.4	43.9	48.3	EM	肥満
01_006	57.8	2.08	134.1	43.7	48.0	203.6	53.2	55.7	52.0	71.3	EM	肥満
01_013	93.9	4.57	101.3	36.1	42.9	171.5	52.3	57.3	53.6	53.0	EM	肥満
01_020	68.5	1.97	136.3	51.6	51.2	250.1	53.6	56.7	46.2	73.1	EM	肥満
01_024	53.9	3.44	109.0	35.5	44.1	165.5	48.2	51.1	46.8	52.5	EM	肥満
01_026	76.7	4.8	117.2	37.1	43.9	161.2	39.9	46.3	41.7	46.8	EM	肥満
01_033	74.0	4.75	107.2	38.6	44.1	184.0	51.0	51.0	51.5	54.7	EM	肥満
01_045	66.9	4.1	131.8	44.2	48.4	207.2	55.0	57.3	57.4	72.5	EM	肥満
01_046	71.0	3.22	150.4	57.0	54.0	276.0	49.3	53.5	48.1	74.1	EM	肥満
01_047	84.6		99.0	35.2	42.9	167.6	48.9	49.1	48.9	48.4	EM	肥満
01_048	56.3	3.39	109.0	35.5	42.5	165.5	45.9	50.4	42.8	50.0	EM	肥満
01_050	55.9	3.38	91.3	39.3	45.0	200.9	47.4	55.3	47.4	43.3	EM	肥満
01_051	171	9.27	135.4	44.1	48.0	192.3	41.3	50.5	38.1	55.9	IM	肥満
01_052	54.5	4.66	90.9	37.9	44.9	190.6	50.3	55.9	50.0	45.7	EM	肥満
01_053	83.7	4.85	123.1	36.8	46.5	159.5	38.4	50.2	42.0	47.3	EM	肥満

【0114】

10

20

30

40

50

[0116] ボルチオキセチンの血漿消失半減期は、対象の B M I と相関があった。正常対象者におけるボルチオキセチンの半減期は、約 30 ~ 80 時間の範囲であり、平均は約 54 時間であった。一方で、肥満の対象者におけるボルチオキセチンの半減期は、約 54 ~ 171 時間の範囲であり、平均は約 79 時間であった。

【0115】

[0117] ボルチオキセチン 5 mg / 日を投与された肥満対象者は、ボルチオキセチン中止後少なくとも 28 日間継続して、測定可能な薬物血漿濃度を有した。これらの濃度は、2 週間の休薬後の正常対象者の最大血漿濃度と同じぐらい高い濃度であった。したがって、これらの研究では、肥満対象者は、ボルチオキセチンの中止後、モノアミンオキシダーゼ阻害剤を開始するまでに、より長い休薬期間を必要とし得ることが示された。

10

【0116】

[0118] 表 2 および図 1 に示すように、本出願人は、「肥満」患者が「正常」患者と比較して実質的に高い消失半減期を呈することを見い出した。

【表 2】

表 2 : 半減期 (時)

半減期 (時)			
コホート	最小	平均	最大
正常	30.3	53.7	79.8
肥満	53.9	78.7	171.0

20

【0117】

[0119] トリンテリックスラベルに示されている 21 日の「遅延」期間 (ボルチオキセチンの投与を終えてから MAOI の投与を開始するまで) は、消失半減期の約 7.5 倍である。表 2 および図 1 に示されている半減期の値が推奨遅延期間として表されている場合、「肥満」患者の平均推奨遅延は、21 日より長く、一部の患者では、2 倍以上の長さである (表 3 および図 2 の「最大」値で示されるとおり、ほぼ 8 週間)。

【表 3】

表 3 : 遅延 (週単位)

7.5 x 半減期での MAOI 遅延 (週)			
コホート	最小	平均	最大
正常	1.4	2.4	3.6
肥満	2.4	3.5	7.6

30

【0118】

[0120] ボルチオキセチン投与を終えた後の「休薬」期間中のボルチオキセチンレベルに対する肥満の影響を確認する別 の方法は、21 日間の「休薬」期間の後、「肥満」患者 (B M I 35) が、「正常」患者 (B M I < 25) と同じボルチオキセチンの血漿レベルを達成するために必要な遅延時間を決定することである。分析は、正常な C Y P 2 D 6 代謝型の状態、およびトリンテリックスラベルに報告されている 66 時間半減期、または上記の出願人の研究で測定された約 54 時間半減期のいずれかを想定して実施した。この結果は、図 4 に示す。同様に、肥満患者の血漿レベルが、正常患者との「21 日相当」を達成するのに必要な平均週数は、トリンテリックスラベルで指定されている 3 週間よりも長く、ほとんどの肥満患者が、3 倍以上ものかなり長い「休薬」期間を必要とする。

実施例 2

【0119】

[0121] 実施例 1 および表 1 に記載された研究で得られたデータは、総体脂肪および正常状態のボルチオキセチン血漿濃度に基づく回帰モデル (88 % の r^2 値を有する) の基

40

50

礎を提供した。ボルチオキセチンの定常状態血漿濃度は、代謝型の状態と相關するため、この回帰は、総体脂肪およびCYP2D6代謝型の状態に基づいて、患者のボルチオキセチン半減期を推定する手段となる。この結果を表4に示す。

【表4】

表4：総体脂肪 (Kg) および代謝型の状態に基づく半減期推定値 (時間)

総体脂肪(Kg)		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
代謝型の状態	高代謝 (a)	21	32	42	52	62	73	83	93	103	114
	高代謝 (b)	39	49	59	70	80	90	100	111	121	131
	IM ^(c)	102	112	123	133	143	153	164	174	184	194
	IM ^(d)	116	126	136	147	157	167	177	188	198	208
	PM ^(e)	215	225	235	245	256	266	276	286	297	307

(a)高代謝型の肥満定常状態の平均濃度

(b)高代謝型の高値

(c)中代謝型 (IM) の平均値

(d)高いIM値

(e)低代謝型の推定値(PM値)

10

【0120】

[0122] 非常に低い総脂肪レベル (10 ~ 20 Kg) を有する中代謝 (IM) 患者および低代謝 (PM) 患者は、同様の総体脂肪レベルを有する高代謝患者と比較して、実質的に高い半減期を示すことに留意されたい。このことは、CYP2D6酵素機能が中程度であるか、または低い非肥満患者は、セロトニン症候群のリスクを、これまでの研究で許容可能であることが判明しているリスクレベルまで低減するために、ボルチオキセチンの投与停止後MAOIの投与開始までの間に実質的により長い休薬期間を必要とすることを示している。

【0121】

[0123] あるいは、表4の半減期の値は、「休薬」の週として、またはボルチオキセチンの投与中止からMAOIの投与開始までの遅延として、算出された半減期の7.5倍(表5)、66時間のボルチオキセチン半減期を有する正常な患者に対する21日相当(表6)、および54時間のボルチオキセチン半減期を有する正常患者に対する21日相当(表7)に基づいて表し得る。あるいは、遅延期間は、表1の任意の特定の値、もしくは表の対象集団の特徴を明らかにする任意の統計パラメータ(半減期の算術平均、幾何平均、最大、最小、最大または最小90%信頼区間など)(例えば、 $7.5 \times$ 平均 $t_{1/2}$ 、 $7.5 \times$ 最大 $t_{1/2}$ など、または平均 $t_{1/2}$ もしくは最大 $t_{1/2}$ または前述の統計的パラメータのいずれかに基づく、正常体重の高代謝対象に対する21日相当)に基づいて算出できる。

20

30

【表 5】

表 5 : 総体脂肪 (Kg) および代謝型の状態に基づく遅延の週 (7. 5 x 半減期)

代謝型の状態	総体脂肪(Kg)										
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	高代謝 (a)						3.2	3.7	4.2	4.6	5.1
	高代謝 (b)				3.1	3.6	4.0	4.5	4.9	5.4	5.9
	IM ^(c)	4.6	5.0	5.5	5.9	6.4	6.8	7.3	7.8	8.2	8.7
	IM ^(d)	5.2	5.6	6.1	6.5	7.0	7.5	7.9	8.4	8.8	9.3
PM ^(e)	9.6	10.	10.	11.	11.	11.9	12.	12.8	13.	13.7	
	0	5	0	4	4	3	3	2	2		

(a)高代謝型の肥満定常状態の平均濃度

(b)高代謝型の高値

(c)中代謝型 (IM) の平均値

(d)高い IM 値

(e)低代謝型の推定値(PM 値)

10

【表 6】

表 6 : 総体脂肪 (Kg) および代謝型の状態に基づく遅延の週 (正常に対する 21 日相当、半減期 6.6 時間)

代謝型の状態	総体脂肪(Kg)										
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	高代謝 (a)						3.3	3.8	4.2	4.7	5.2
	高代謝 (b)				3.2	3.6	4.1	4.6	5.0	5.5	6.0
	IM ^(c)	4.6	5.1	5.6	6.0	6.5	7.0	7.4	7.9	8.4	8.8
	IM ^(d)	5.3	5.7	6.2	6.7	7.1	7.6	8.1	8.5	9.0	9.5
PM ^(e)	9.8	10.	10.7	11.	11.6	12.	12.5	13.	13.	13.9	
	2	2	2	2	1	1	0	5			

(a)高代謝型の肥満定常状態の平均濃度

(b)高代謝型の高値

(c)中代謝型 (IM) の平均値

(d)IM 値の高値

(e)低代謝型の推定値(PM 値)

20

【表 7】

表 7 : 総体脂肪 (Kg) および代謝型の状態に基づく遅延の週 (正常に対する 21 日当量、半減期 5.4 時間)

代謝型の状態	総体脂肪(Kg)										
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	高代謝 (a)					3.5	4.1	4.6	5.2	5.8	6.4
	高代謝 (b)			3.3	3.9	4.5	5.0	5.6	6.2	6.7	7.3
	IM ^(c)	5.7	6.3	6.8	7.4	8.0	8.6	9.1	9.7	10.3	10.8
	IM ^(d)	6.5	7.0	7.6	8.2	8.8	9.3	9.9	10.5	11.0	11.6
PM ^(e)	12.	12.6	13.	13.7	14.	14.8	15.4	16.0	16.6	17.1	
	0	1	3	3							

(a)高代謝型の肥満定常状態の平均濃度

(b)高代謝型の高値

(c)中代謝型 (IM) の平均値

(d)IM 値の高値

(e)低代謝型の推定値(PM 値)

40

50

実施形態：

1 a . ボルチオキセチンにより治療している患者を、精神障害の治療を目的としたMAO Iによる治療に移行する方法であって、

(a) ボルチオキセチンの投与を停止することと、

(b) ステップ(a)の21日超後にMAO Iの最初の用量を投与することと、を含み、患者は、以下の特徴のうちの少なくとも1つを有する：

i) 少なくとも約35のBMI、

i i) 少なくとも約150%のIBW比、

i i i) 約42インチ超のウエストサイズ、

i v) 約40%超の体脂肪率、

v) 約40%超のアンドロイド体脂肪率、

v i) 約40%超のジノイド体脂肪率、

v i i) 約43kg超の総体脂肪、

(v i i i) CYP2D6中代謝型、

(i x) CYP2D6低代謝型。

2 a . ステップ(b)におけるMAO Iの最初の用量の投与が、ステップ(a)の少なくとも4週間後である、実施形態1 a の方法。

3 a . 患者が少なくとも50のBMIを有する、実施形態1 a の方法。

4 a . 患者が少なくとも約250%のIBW比を有する、実施形態1 a の方法。

5 a . 患者が、約48インチ超のウエストサイズを有する、実施形態1 a の方法。

6 a . 患者が、少なくとも約50%の体脂肪率を有する、実施形態1 a の方法。

7 a . 患者が、少なくとも約50%のアンドロイド体脂肪率を有する、実施形態1 a の方法。

8 a . 患者が、少なくとも約50%のジノイド体脂肪率を有する、実施形態1 a の方法。

9 a . 患者が、少なくとも約70kgの総体脂肪を有する、実施形態1 a の方法。

10 a . 患者が、CYP2D6中代謝型であり、肥満ではない、実施形態1 a の方法。

11 a . 患者が、CYP2D6低代謝型であり、肥満ではない、実施形態1 a の方法。

12 a . 患者が、CYP2D6中代謝型である、実施形態1 a ~ 9 a のいずれかの方法。

13 a . 患者が、CYP2D6低代謝型である、実施形態1 a ~ 9 a のいずれかの方法。

1 b . ボルチオキセチンにより治療されている患者をMAO Iによる治療に移行する方法であって、

(a) ボルチオキセチンの投与を停止することと、

(b) ステップ(a)の後に、ステップ(a)の後のある時間にMAO Iの最初の用量を投与することであって、ステップ(a)の後のある時間は、肥満患者におけるボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の少なくとも7.5倍である、投与することと、を含み、

患者は、以下の特徴のうちの少なくとも1つを有する、方法：

i) 少なくとも約35のBMI、

i i) 少なくとも約150%のIBW比、

i i i) 約42インチ超のウエストサイズ、

i v) 約40%超の体脂肪率、

v) 約40%超のアンドロイド体脂肪率、

v i) 約40%超のジノイド体脂肪率、

v i i) 約40kg超の総体脂肪、

(v i i i) CYP2D6中代謝型、

(i x) CYP2D6低代謝型。

2 b . ステップ(a)後、ステップ(b)においてMAO Iの最初の用量を投与することは、肥満患者において、ボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の少なくとも7.5倍である、実施形態1 b の方法。

3 b . ステップ(b)においてMAO Iの最初の用量を投与することが、ステップ(a)

10

20

30

40

50

後、21日を超える、実施形態1bの方法。

4b. ステップ(b)においてMAOIの最初の用量を投与することが、ステップ(a)後22日を超える、実施形態1bの方法。

5b. 患者が、少なくとも50のBMIを有する、実施形態1bの方法。

6b. 患者が、少なくとも約250%のIBW比を有する、実施形態1bの方法。

7b. 患者が、約48インチ超のウエストサイズを有する、実施形態1bの方法。

8b. 患者が、少なくとも約50%の体脂肪率を有する、実施形態1bの方法。

9b. 患者が、少なくとも約50%のアンドロイド体脂肪率を有する、実施形態1bの方法。

10b. 患者が、少なくとも約50%のジノイド体脂肪率を有する、実施形態1bの方法 10

。

11b. 患者が、少なくとも約50kgの総体脂肪を有する、実施形態1bの方法。

12b. 患者が、CYP2D6中代謝型であり、肥満ではない、実施形態1bの方法。

13b. 患者が、CYP2D6低代謝型であり、肥満ではない、実施形態1bの方法。

14b. 患者が、CYP2D6中代謝型である、実施形態1b～11bのいずれかに記載の方法。

15b. 患者が、CYP2D6低代謝型である、実施形態1b～11bのいずれかに記載の方法。

1c. ボルチオキセチンにより治療されている患者をMAOIによる治療に移行する方法 20
であって、

(a) ボルチオキセチンの投与を停止することと、

(b) ステップ(a)後、ステップ(a)の後ある時間にMAOIの最初の用量を投与することであって、ステップ(a)の後ある時間とは、肥満患者の平均休薬血漿レベルが正常患者の平均21日血漿レベルと同等になるのに少なくとも必要な時間である、投与することと、を含み、

患者は、以下の特徴のうちの少なくとも1つを有する、方法：

i) 少なくとも約35のBMI、

ii) 少なくとも約150%のIBW比、

iii) 約42インチ超のウエストサイズ、

iv) 約40%超の体脂肪率、 30

v) 約40%超のアンドロイド体脂肪率、

vi) 約40%超のジノイド体脂肪率、

vii) 約40kg超の総体脂肪、

(viii) CYP2D6中代謝型、

(ix) CYP2D6低代謝型。

2c. ステップ(b)においてMAOIの最初の用量を投与することが、少なくとも、肥満患者の最大休薬血漿レベルが正常患者の平均21日血漿レベルと同等になるために必要とされる、ステップ(a)の後の時間である、実施形態1cの方法。

3c. 正常患者の平均21日血漿レベルが、20mgのボルチオキセチンの1日用量を投与され、66時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の平均21日血漿レベルである、実施形態2cの方法。 40

4c. 正常患者の平均21日血漿レベルが、10mgのボルチオキセチンの1日用量を投与され、66時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の平均21日血漿レベルである、実施形態2cの方法。

5c. 正常患者の平均21日血漿レベルが、5mgのボルチオキセチンの1日用量を投与され、66時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の平均21日血漿レベルである、実施形態2cの方法。

6c. 正常患者の平均21日血漿レベルが、20mgのボルチオキセチンの1日用量を投与され、54時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の平均21日血漿レベルである、実施形態2cの方法。 50

7 c . 正常患者の平均 21 日血漿レベルが、10 mg のボルチオキセチンの1日用量を投与され、54時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の平均 21 日血漿レベルである、実施形態 2 c の方法。

8 c . 正常患者の平均 21 日血漿レベルが、5 mg のボルチオキセチンの1日用量を投与され、54時間の $t_{1/2}$ を呈する正常患者の平均 21 血漿レベルである、実施形態 2 c の方法。

9 c . ステップ (b) において MAOI の最初の用量を投与することが、ステップ (a) 後 21 日を超える、実施形態 1 c の方法。

10 c . ステップ (b) において MAOI の最初の用量を投与することが、ステップ (a) 後 22 日を超える、実施形態 1 c の方法。

11 c . 患者が、少なくとも 50 の BMI を有する、実施形態 1 c の方法。

12 c . 患者が、少なくとも約 250 % の IBW 比を有する、実施形態 1 c の方法。

13 c . 患者が、約 48 インチ超のウエストサイズを有する、実施形態 1 c の方法。

14 c . 患者が、少なくとも約 50 % の体脂肪率を有する、実施形態 1 c の方法。

15 c . 患者が、少なくとも約 50 % のアンドロイド体脂肪率を有する、実施形態 1 c の方法。

16 c . 患者が、少なくとも約 50 % のジノイド体脂肪率を有する、実施形態 1 c の方法。

17 c . 患者が、少なくとも約 50 kg の総体脂肪を有する、実施形態 1 c の方法。

18 c . 患者が、CYP2D6 中代謝型であり、肥満ではない、実施形態 1 c の方法。

19 c . 患者が、CYP2D6 低代謝型であり、肥満ではない、実施形態 1 c の方法。

20 c . 患者が、CYP2D6 中代謝型である、実施形態 1 c ~ 17 c のいずれかに記載の方法。

21 c . 患者が、CYP2D6 低代謝型である、実施形態 1 c ~ 17 c のいずれかに記載の方法。

1 d . ボルチオキセチンにより治療されている患者を MAOI による治療に移行する方法であって、

(a) ボルチオキセチンの投与を停止することと、

(b) ステップ (a) の後、MAOI の最初の用量を、次式

推定ボルチオキセチン $t_{1/2} = 1.025$ (総体脂肪 kg) + 17.3 (5 mg に正規化させた定常状態のボルチオキセチン血漿濃度 ng / mL) - 55.4,

で算出されるボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ の少なくとも約 7.5 倍の期間で投与することと、を含み、

ボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ が、66 時間超である、方法。

2 d . 患者が、約 2 ~ 7 ng / mL の範囲の、5 mg に正規化させた定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する、実施形態 1 d の方法。

3 d . 患者が、約 7 ~ 11 ng / mL の範囲の、5 mg に正規化させた定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する、実施形態 1 d の方法。

4 d . 患者が、約 11 ~ 16 ng / mL の範囲の、5 mg に正規化させた定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する、実施形態 1 d の方法。

5 d . 患者が、約 16 ng / mL 超の、5 mg に正規化させた定常状態のボルチオキセチン血漿レベルを有する、実施形態 1 d の方法。

6 d . 患者が、CYP2D6 中代謝型である、実施形態 1 d ~ 5 d のいずれかに記載の方法。

7 d . 患者が、CYP2D6 低代謝型である、実施形態 1 d ~ 5 d のいずれかに記載の方法。

8 d . 患者が、約 40 ~ 104 kg の範囲の総体脂肪を有する、実施形態 1 d の方法。

9 d . 推定 $t_{1/2}$ が、約 110 時間を超える場合、遅延は少なくとも 5 週間である、実施形態 1 d の方法。

10 d . ステップ (b) における最初の投与が、ステップ (a) の少なくとも 5 週間後で

10

20

30

40

50

ある、実施形態 1 d の方法。

1 e . 患者の精神障害を治療する方法であつて、

(a) ボルチオキセチンを投与すること、次に

(b) ボルチオキセチンの投与を停止すること、および

(c) ステップ (b) の 21 日超後に MAOI の最初の用量を投与すること、を含み、精神障害が、うつ病、大うつ病性障害、月経前不快気分障害、双極 I 型の急性うつ病エピソード、治療抵抗性うつ病、一般的な不安障害、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会不安障害、神経性過食症、月経前不快気分障害における認知機能障害、注意欠陥多動性障害、成人患者における注意欠陥多動性障害、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。

10

2 e . 精神障害が大うつ病性障害である、実施形態 1 e の方法。

3 e . MAOI が、精神障害を治療することを目的とした MAOI である、実施形態 1 e の方法。

4 e . 患者は、以下の特徴のうちの少なくとも 1 つを有する、実施形態 1 e に記載の方法：

i) 少なくとも約 35 の BMI、

i i) 少なくとも約 150 % の IBW 比、

i i i) 約 42 インチ超のウエストサイズ、

i v) 約 40 % 超の体脂肪率、

v) 約 40 % 超のアンドロイド体脂肪率、

v i) 約 40 % 超のジノイド体脂肪率、

v i i) 約 40 kg 超の総体脂肪、

(v i i i) CYP2D6 中代謝型、

(i x) CYP2D6 低代謝型。

20

5 e . 患者が、少なくとも約 40 の BMI を有する、実施形態 4 e の方法。

6 e . 患者が、少なくとも 50 の BMI を有する、実施形態 4 e の方法。

7 e . 患者が、少なくとも約 250 % の IBW 比を有する、実施形態 4 e の方法。

8 e . 患者が、約 48 インチ超のウエストサイズを有する、実施形態 4 e の方法。

9 e . 患者が、少なくとも約 50 % の体脂肪率を有する、実施形態 4 e の方法。

10 e . 患者が、少なくとも約 50 % のアンドロイド体脂肪率を有する、実施形態 4 e の方法。

30

11 e . 患者が、少なくとも約 50 % のジノイド体脂肪率を有する、実施形態 4 e の方法。

。

12 e . 患者が、少なくとも約 50 kg の総体脂肪を有する、実施形態 4 e の方法。

13 e . 患者が、CYP2D6 中代謝型であり、肥満ではない、実施形態 4 e の方法。

14 e . 患者が、CYP2D6 低代謝型であり、肥満ではない、実施形態 4 e の方法。

15 e . 患者が、CYP2D6 中代謝型である、実施形態 4 e の方法。

16 e . 患者が、CYP2D6 低代謝型である、実施形態 4 e の方法。

17 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) 後のある時間に投与され、ステップ (b) 後のある時間が、肥満患者におけるボルチオキセチンの平均 $t_{1/2}$ の少なくとも 7.5 倍である、実施形態 4 e の方法。

40

18 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) 後のある時間に投与され、ステップ (b) 後のある時間が、肥満患者におけるボルチオキセチンの最大 $t_{1/2}$ の少なくとも 7.5 倍である、実施形態 4 e の方法。

19 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) の後のある時間に投与され、ステップ (b) の後のある時間は、肥満患者の平均休薬血漿レベルが、正常患者の平均 21 日血漿レベルと同等になるのに少なくとも必要とされる時間である、実施形態 4 e の方法。

20 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) の後のある時間に投与され、ステップ (b) の後のある時間は、次式：

推定ボルチオキセチン $t_{1/2} = 1.025$ (総体脂肪 kg) + 17.3 (5 mg に正規)

50

化させた定常状態のボルチオキセチン血漿濃度 ng / mL) - 55.4、
により算出されるボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ の少なくとも約 7.5 倍であり、
ボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ が、66 時間超である、実施形態 4 e の方法。

21 e . 推定 $t_{1/2}$ が、約 110 時間を超える場合、遅延は少なくとも 5 週間である、
実施形態 1 e の方法。

22 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) 後のある時間に投与され、ステップ (b) 後のある時間が、少なくとも 5 週間後である、実施形態 1 e の方法。

23 e . MAOI の最初の用量が、ある時間に投与され、ある時間が、ステップ (b) の約 24 日超後である、実施形態 1 e の方法。

24 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) の後のある時間に投与され、ステップ (b) の後のある時間が、ボルチオキセチンの投与停止後の患者のボルチオキセチン血漿レベルが、同じ用量のボルチオキセチンを投与された非肥満患者の、ボルチオキセチンの投与を受けるのを停止して 21 日後の血漿レベルと同等になるために必要とされるおよそその時間であり、患者が 54 時間のボルチオキセチン $t_{1/2}$ を有する CYP2D6 高代謝型である、実施形態 1 e の方法。 10

25 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) の後のある時間に投与され、ステップ (b) の後のある時間が、ボルチオキセチンの投与停止後の患者のボルチオキセチン血漿レベルが、同じ用量のボルチオキセチンを投与された非肥満患者の、ボルチオキセチンの投与を受けるのを停止して 21 日後の血漿レベルと同等になるために必要とされるおよそその時間であり、患者が 66 時間のボルチオキセチン $t_{1/2}$ を有する CYP2D6 高代謝型である、実施形態 1 e の方法。 20

26 e . MAOI の最初の用量が、ある時間に投与され、ある時間が、ステップ (b) の少なくとも 4 週間後である、実施形態 1 e の方法。

27 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) の後のある時間に投与され、ステップ (b) の後のある時間が、ボルチオキセチンの投与停止後の患者のボルチオキセチン血漿レベルが、同じ用量のボルチオキセチンを投与された正常患者の、ボルチオキセチンの投与を受けるのを停止して 21 日後の血漿レベルと同等になるために必要とされるおよそその時間であり、患者が 54 時間のボルチオキセチン $t_{1/2}$ を有する CYP2D6 高代謝型であり、

ステップ (b) の後の時間が、患者の推定 $t_{1/2}$ を用いた次式： 30

推定ボルチオキセチン $t_{1/2} = 1.025$ (総体脂肪 kg) + 17.3 (5 mg に正規化させた定常状態のボルチオキセチン血漿濃度 ng / mL) - 55.4、
を用いて算出され、

ボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ が、66 時間超である、実施形態 1 e の方法。

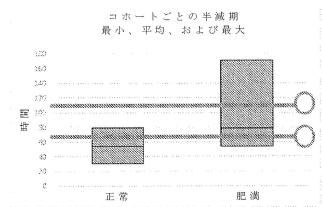
28 e . MAOI の最初の用量が、ステップ (b) の後のある時間に投与され、ステップ (b) の後のある時間が、ボルチオキセチンの投与停止後の患者のボルチオキセチン血漿レベルが、同じ用量のボルチオキセチンを投与された正常患者の、ボルチオキセチンの投与を受けるのを停止して 21 日後の血漿レベルと同等になるために必要とされるおよそその時間であり、患者が 66 時間のボルチオキセチン $t_{1/2}$ を有する CYP2D6 高代謝型であり、 40

ステップ (b) の後の時間が、患者の推定 $t_{1/2}$ を用いた次式：

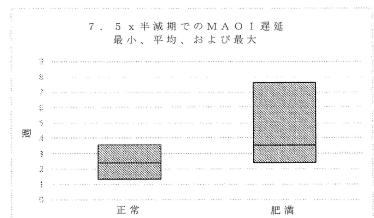
推定ボルチオキセチン $t_{1/2} = 1.025$ (総体脂肪 kg) + 17.3 (5 mg に正規化させた定常状態のボルチオキセチン血漿濃度 ng / mL) - 55.4、
を用いて算出され、

ボルチオキセチンの推定 $t_{1/2}$ が、66 時間超である、実施形態 1 e の方法。

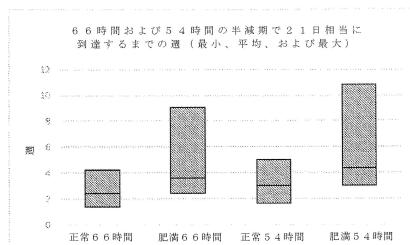
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 シュリニヴァサン , サンダー

アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 92625 , コロナ デル マル , シードリフト ドライブ
2012

(72)発明者 チョウ , クリストイーナ

アメリカ合衆国 , ワシントン州 98117 , シアトル , エヌダブリュ 65ティーエイチ スト
リート 2405 , アパートメント 404

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 國際公開第2015 / 134585 (WO , A1)

Highlights of Prescribing Information, BRINTELLIX, 2013年 9月 , pp.1-29.

CHINEY, M. et al. , The FASEB Journal , 2010年 4月 1日 , Vol.24, No.1_supplement
, U R L , https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.24.1_supplement.967.11

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 K 31 / 495

A 61 P 25 / 22

A 61 P 25 / 24

A 61 P 43 / 00

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)