

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-551943

(P2023-551943A)

(43)公表日 令和5年12月13日(2023.12.13)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全43頁)

(21)出願番号	特願2023-533801(P2023-533801)	(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和3年12月3日(2021.12.3)		ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和5年7月26日(2023.7.26)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/061268		3 5
(87)国際公開番号	WO2022/118264	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和4年6月9日(2022.6.9)		弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	63/121,508	(74)代理人	100095360
(32)優先日	令和2年12月4日(2020.12.4)		弁理士 片山 英二
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134
(31)優先権主張番号	63/121,513		弁理士 大森 規雄
(32)優先日	令和2年12月4日(2020.12.4)	(74)代理人	100227008
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 大賀 沙央里
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	チャ, ジャンーホ
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチュー
			セッツ州, ケンブリッジ, マサチューセ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 うつ病の処置のためのNR2B-NMDA受容体NAMについての投薬レジメン

(57)【要約】

本発明は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病および自殺傾向を含むがこれらに限定されないNR2B-NMDA受容体のネガティブアロステリック調節または阻害により媒介される疾患または障害の処置のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の投薬レジメンに関する。本発明はまた、意図を伴う自殺念慮を有する患者における大うつ病性障害の処置における、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ～ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

治療抵抗性うつ病の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ～ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

10

【請求項 3】

抑うつ症状の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ～ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 4】

大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ～ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

20

【請求項 5】

自殺念慮のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ～ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 6】

自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ～ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

30

【請求項 7】

自殺行動のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ～ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

40

【請求項 8】

大うつ病性障害における自傷行為の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ～ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 9】

前記処置が 1 つ以上の他の抗うつ剤と併せたものである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

50

前記処置が心理療法と併せたものである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記処置が別の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が静脈内投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、約 40 分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 1 4】

化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、週 2 回、週 1 回、隔週 1 回、月 1 回または 6 週毎に 1 回投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、約 0.16 mg / kg の量で隔週 1 回または月 1 回投与される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、約 0.048 mg / kg の量で週 1 回または隔週 1 回投与される、請求項 1 4 に記載の方法。 20

【請求項 1 7】

前記処置が 1 つ以上の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 9】

自殺念慮のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。 30

【請求項 2 0】

自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病および自殺傾向を含むがこれらに限定されない NR2B-NMDA 受容体のネガティブアロステリック調節または阻害により媒介される疾患または障害の処置のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の投薬レジメンに関する。本発明はまた、意図を伴う自殺念慮 (suicidal ideation with intent) を有する患者における大うつ病性障害の処置における、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。 40

【背景技術】

【0002】

うつ病は、高い罹患率および慢性の疾患経過を有する、重篤かつ生命を脅かす状態である。うつ病は世界中で一般的な疾病であり、2 億 6400 万人を超える人々が罹患している (WHO 2020)。有病率は年齢により変動し、高齢者においてピークに達する (女性の 7.5% 超、および男性の 5.5% 超が 55~74 歳である (WHO 2017))。うつ病は、長期にわたり持続し中等度または重度である場合、重篤な健康状態となる場合があ 50

る。うつ病は、罹患した者を大いに苦しめ、働くこと、人間関係を維持すること、セルフケアを行うことができなくなることがあり、最も重度の場合では、患者は入院するか、または自殺企図もしくは自殺することがある。

【0003】

大うつ病性障害（MDD）は、最も一般的に自殺に関連する精神科診断である。800,000人近くの人々が、毎年自殺により亡くなっている。自殺は、15～29歳における2番目に多い死因である（WHO 2020）。自殺念慮は、MDDを有する精神科患者の間で一般的であり、自殺企図の前状態として現れる（McAuliffe 2002；Sokero et al 2003；Coryell and Young 2005）。自殺念慮の発生と自殺企図との間の時間は多くの場合非常に短く、数分から数日であることがあり（Deisenhammer et al 2009；Otsuka et al 2015）、これは早急な介入および急速に開始される新規の抗うつ剤療法の開発についての必要性を強調するものである。

10

【0004】

過去40年にわたる協調努力により、より安全で、忍容性がより高く、処方により容易な抗うつ剤、特に選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）およびセロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）が導入された。それにもかかわらず、MDDを有する約30～40%の患者は、すべてのクラスの経口抗うつ薬（SSRI、SNRI、三環系抗うつ剤（TCA等））および心理療法を含む第一選択処置に応答しない（Rush et al 2006）。加えて、処置応答の開始は、有効な場合であってさえ少なくとも4週間かかることが多く、より大きな苦しみ、出費および自殺リスクにつながる。重度うつ病の急性処置については、急速な応答が必要とされる場合または他の処置が奏効していない場合には電気痙攣療法（ECT）の検討が推奨されるが、ECTの使用は、著しい有害反応およびさらなる介入の懸念、例えば全身麻酔の使用、発作の誘発、認知障害および記憶喪失により制限される。したがって、有効な方法で抑うつエピソードを防ぎ自殺傾向を減少させることができ、将来の抑うつエピソードを予防することも可能である、急速作用型の、より有効であるかまたはより忍容性良好である処置が、依然として特に必要とされ続けている。

20

【0005】

ケタミンはN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニストであり、適応外の研究においてMDDに有効であることが示されている。Berman et al 2000により完了された臨床試験は、7名の患者における単回用量（40分にわたる0.5 mg/kgの注入）によるケタミンの急速な抗うつ効果を実証する、最初の二重盲検化プラセボ対照クロスオーバー試験であった。この最初の試験の後、さらなる試験で、治療抵抗性うつ病（TRD）を含む単極性および双極性うつ病を有する患者において類似の効果が示された（Zarate et al 2006；Zarate et al 2012；Diazgranados et al 2010；Lapidus et al 2014；Murrough et al 2013；Murrough et al 2013）。ケタミンは自殺傾向を減少させることも示されている（Katalinic et al 2013；Murrough et al 2015）。非競合性NMDA受容体アンタゴニストであるSPRAVATO（登録商標）（エスケタミン）は、TRDの処置について、および急性の自殺念慮または行動のある大うつ病性障害（MDD）を有する成人における抑うつ症状の処置について、このクラスで最初に承認された薬物である。ケタミンおよびSPRAVATO（登録商標）は両方ともある一定のレベルの効能を示し、急速な作用様式を示しているが、これらの安全性プロファイルは、患者および臨床医の両方にとって意味のある有害事象を有さないわけではなく、いずれの薬物も意図を伴う自殺念慮を有する患者におけるMDDの処置について承認されていない。事実、SPRAVATO（登録商標）についての処方情報には、抗うつ剤を投薬されている小児および若年成人患者における希死念慮および行動のリスク増大についての黒枠警告が含まれる。よって、MDDの抑うつ症状だけではなくMDDを有する患者（patients）における自殺傾向の処置／減少の処置のための、急速な作用様式を有するが副作用が減少した薬物が依然として必要である。

30

40

【発明の概要】

50

【0006】

本発明は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病および自殺傾向を含むがこれらに限定されないNR2B-NMDA受容体のネガティブアロステリック調節または阻害により媒介される疾患または障害の処置のための、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩の投薬レジメンに関する。本発明はまた、意図を伴う自殺念慮を有する患者における大うつ病性障害の処置における、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

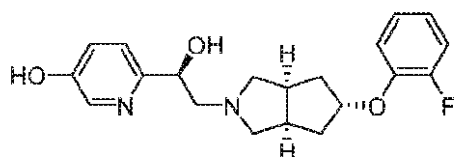
【発明を実施するための形態】

【0007】

本明細書で使用される場合、化合物（I）は以下の式：

【0008】

【化1】



の6-((1S)-2-((3aR, 5R, 6aS)-5-(2-フルオロフェノキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オールであり、NR2B-NMDA受容体非アロステリック調節因子(NAM)であり、これは本明細書において参照により組み込まれる、国際公開第2016/049165号パンフレットに記載されているように調製することができる。

【0009】

エビデンスから、NR2Bネガティブアロステリック調節剤(NAM)MK-0657(CERC-301としても公知)およびCP-101,606は、解離性有害事象の頻度が低いことが示唆される(Garner et al 2015; Pagnozzi et al 1995; Preskorn et al 2008)。全NMDAR阻害(pan-NMDAR inhibition)の有害作用に対するNMDARの各個別のサブタイプの相対寄与は、様々なサブタイプについての選択的阻害剤がないためにあまり理解されていないが、まとめると、このことは、NR2B受容体を選択的に阻害する化合物を用いて安全であるが急速に開始される抗うつ剤の効能を達成することが実現可能であることを示唆する。

【0010】

化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、非常に強力で選択的かつ可逆的な低分子量のNR2B-NMDA受容体NAMである。化合物（I）は、治療抵抗性うつ病および自殺傾向を含む、MDDを有する患者における抑うつ症状の急速な減少のためのものである。この処置は、患者が彼らの抑うつ症状および自殺傾向の著しい改善を急速に達成することを可能とすることを意図する。さらに、自殺傾向のあるMDDを有する患者は、多くの場合4～5日の入院を必要とする。効能が急速に開始する化合物（I）は、患者が入院する日数を減少させることができ、したがって患者が処置に应答するのに少なくとも4週間かかる他の抗うつ剤に対する利益を提供する。

【0011】

化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、単独かまたは限定されるものではないが大うつ病性障害を含む精神疾患を伴う、自殺傾向、限定されるものではないが自殺念慮、自殺行動および自傷行為を含む自殺傾向の症状を処置することが意図される。特に、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、意図を伴う自殺念慮を有する患者における大うつ病性障害の処置が意図される。

【0012】

本明細書で使用される場合、「塩(salt)」、「塩(salts)」または「塩形態」という用語は、それぞれの化合物、例えば本明細書において特定される化合物（例えば化合物

10

20

30

40

50

(I) または例えば本明細書において定義されているようなさらなる薬学的活性成分)の酸付加または塩基付加塩を指す。「塩」は、特に「薬学的に許容される塩」を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的には生物学的にもその他の点でも所望されないものではない塩を指す。本明細書において特定されるような化合物(例えば化合物(I)または例えば本明細書において定義されているようなさらなる薬学的活性成分)は、アミノおよび／もしくはカルボキシル基またはそれらに類似する基の存在により、酸および／または塩基塩を形成することが可能であり得る。本発明の化合物は酸付加塩を形成することが可能であり、したがって、本明細書で使用される場合、化合物(I)の薬学的に許容される塩という用語は、化合物(I)の薬学的に許容される酸付加塩を意味する。

10

【0013】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸を用いて形成することができる。

【0014】

塩が由来し得る無機酸には、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。

【0015】

塩が由来し得る有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸等が挙げられる。

20

【0016】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基を用いて形成することができる。

【0017】

塩が由来し得る無機塩基には、例えばアンモニウム塩および周期表の第Ⅰ～ⅩⅠⅠ列からの金属が挙げられる。ある特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛および銅に由来し、特に適切な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が挙げられる。

【0018】

塩が由来し得る有機塩基には、例えば、一級、二級および三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等が挙げられる。ある特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート(cholinate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが挙げられる。

30

【0019】

薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分から合成することができる。一般に、そのような塩は、遊離酸形態の化合物を化学量論量の適切な塩基(例えばNa、Ca、MgまたはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等)と反応させることによるか、または遊離塩基形態の化合物を化学量論量の適切な酸と反応させることにより、調製することができる。そのような反応は、典型的に、水中もしくは有機溶媒中、またはこの2つの混合物中で行われる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が、実施可能である場合には望ましい。さらなる適切な塩の列挙は、例えば“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 21st edition, Mack Publishing Company(2013)中、および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 2011, 2nd edition)中に見いだすことができる。

40

【0020】

化合物(I)またはその薬学的に許容される塩は、従来の経路、例えば経口、舌下または静脈内に投与することができる。静脈内投与は、ボラス、低速注射(slow injecti

50

on)、点滴または滴下としての溶液、ナノ懸濁液および脂質ベース製剤の形態であり、これらは当該技術分野において公知の医薬品技術（例えば“Remington Essentials of Pharmaceuticals, 2013, 1st Edition, edited by Linda Felton, published by Pharmaceutical Press 2012, ISBN 978 0 8571 1 105 0; in particular Chapter 30中）により製造することができ、医薬品賦形剤は、例えば“Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2012, 7th Edition, edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Walter G. Cook and Marian E. Fenton, ISBN 978 0 8571 1 027 5”に記載されているようなものである。

【0021】

化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの量で静脈内投与される。化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回、投与することができる。化合物（I）はまた、経口、舌下、口腔内、静脈内または鼻腔内に投与することもできる。静脈内点滴を介して投与される場合、点滴時間は20～90分の間、特に40分である。特に化合物（I）は、遊離塩基として上に列挙した用量で投与される。

【0022】

化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、意図を伴う自殺念慮を有する大うつ病性障害の患者を処置するために、単回用量として、例えば0.16mg/kgおよび0.048mg/kgで1回投与することもできる。

【0023】

一実施形態では、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、約0.32mg/kgの量で、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される。別の実施形態では、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、約0.32mg/kgの量で、隔週1回または月1回投与される。

【0024】

別の実施形態では、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、約0.16mg/kgの量で、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される。別の実施形態では、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、約0.16mg/kgの量で、隔週1回または月1回投与される。

【0025】

別の実施形態では、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、約0.048mg/kgの量で、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される。別の実施形態では、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、約0.048mg/kgの量で、週1回または隔週1回投与される。

【0026】

別の実施形態では、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、約0.016mg/kgの量で、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される。

【0027】

別の実施形態では、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、約0.0048mg/kgの量で、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される。

【0028】

治療抵抗性うつ病を有する患者において行われた概念実証研究では、毎週1回または隔週1回投与される0.16mg/kgの用量の化合物（I）が、週1回または隔週1回投与される0.32mg/kgの用量と同程度に有効であることが判明した。この効能は24時間以内に起こり、反復投薬後6週間維持された。

【0029】

化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、別の抗うつ剤と併せて投与することができる。抗うつ剤の例としては、限定されるものではないが、選択的セロトニン再取り

込み阻害剤（SSRI）、例えばフルオキセチン（Prozac（登録商標））、パロキセチン（Paxil（登録商標）、Pexeva（登録商標））、セルトラリン（Zoloft（登録商標））、シタロプラム（Celexa（登録商標））およびエスシタロプラム（Lexapro（登録商標））；セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）、例えばデュロキセチン（Cymbalta（登録商標））、ベンラファキシン（Effexor XR（登録商標））、デスベンラファキシン（Pristiq（登録商標））およびレボミルナシプラン（Fetzima（登録商標））；非定型抗うつ剤、例えばトラゾドン、ミルタザピン（Remeron（登録商標））、ボルチオキセチン（Trintellix（登録商標））、ビラゾドン（Viibryd（登録商標））およびブプロピオン（Wellbutrin SR、Wellbutrin XL、他）；三環系抗うつ剤、例えばイミプラミン（Tofranil）、ノルトリプチリン（Pamelor（登録商標））、アミトリプチリン、ドキセピンおよびデシプラミン（Norpramin（登録商標））；モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）、例えばトランシルプロミン（Parnate（登録商標））、フェネルジン（Nardil（登録商標））およびイソカルボキサジド（Marplan（登録商標））が挙げられる。

10

【0030】

化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、（上に列挙したような）別の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せて投与することができる。抗精神病薬または気分安定薬の例としては、限定されるものではないが、炭酸リチウム、カルバマゼピン（Tegretol（登録商標））、バルプロ酸（Depakote（登録商標）、Depakene（登録商標））、ガバペンチン（gabapentin）（Neurontin（登録商標））、トピラマート（Topamax（登録商標））、ラモトリギン（Lomictal（登録商標））、オランザピン（Zyprexa（登録商標））、クロザピン（Clozaril（登録商標））およびリスペリドン（Risperdal（登録商標））が挙げられる。

20

【0031】

実施形態

実施形態（a）

1 a. 患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、大うつ病性障害の処置における使用のための化合物（I）またはその薬学的に許容される塩。

30

【0032】

2 a. 患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、治療抵抗性うつ病の処置における使用のための化合物（I）またはその薬学的に許容される塩。

【0033】

3 a. 患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、抑うつ症状の処置における使用のための化合物（I）またはその薬学的に許容される塩。

40

【0034】

4 a. 患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、大うつ病性障害における自殺傾向の処置における使用のための化合物（I）

50

またはその薬学的に許容される塩。

【0035】

5 a. 患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、自殺念慮のある大うつ病性障害の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0036】

6 a. 患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、自殺念慮および自殺意図(suicidal intent)のある大うつ病性障害の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

10

【0037】

7 a. 患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、自殺行動のある大うつ病性障害の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0038】

8 a. 患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、大うつ病性障害における自傷行為の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

20

【0039】

9 a. 使用が1つまたは複数の他の抗うつ剤と併せたものである、実施形態1 a～8 aのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0040】

10 a. 使用が心理療法と併せたものである、実施形態1 a～8 aのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

30

【0041】

11 a. 使用が別の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態1 a～8 aのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0042】

12 a. 静脈内投与される、実施形態1 a～8 aのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0043】

13 a. 約40分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、実施形態1 a～8 aのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

40

【0044】

14 a. 週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される、実施形態1 a～8 aのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0045】

15 a. 約0.16 mg/kgの量で隔週1回または月1回投与される、実施形態14 aによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0046】

16 a. 約0.048 mg/kgの量で週1回または隔週1回投与される、実施形態14 aによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

50

【0047】

17 a. 使用が1つまたは複数の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態1 a～8 aのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0048】

実施形態(b)

1 b. 大うつ病性障害の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

10

【0049】

2 b. 治療抵抗性うつ病の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

【0050】

3 b. 抑うつ症状の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

20

【0051】

4 b. 大うつ病性障害における自殺傾向の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

【0052】

5 b. 自殺念慮のある大うつ病性障害の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

30

【0053】

6 b. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

40

【0054】

7 b. 自殺行動のある大うつ病性障害の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

【0055】

8 b. 大うつ病性障害における自傷行為の処置における使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、患者の体重の約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

50

g / kg ～約 0.32 mg / kg、特に 0.0048 mg / kg、0.016 mg / kg、0.048 mg / kg、0.16 mg / kg および 0.32 mg / kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、医薬組成物。

【0056】

9b. 使用が1つまたは複数の他の抗うつ剤と併せたものである、実施形態 1b～8b のいずれか1つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【0057】

10b. 使用が心理療法と併せたものである、実施形態 1b～8b のいずれか1つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

10

【0058】

11b. 使用が別の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態 1b～8b のいずれか1つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【0059】

12b. 静脈内投与される、実施形態 1b～8b のいずれか1つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【0060】

13b. 約40分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、実施形態 1b～8b のいずれか1つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

20

【0061】

14b. 週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される、実施形態 1b～8b のいずれか1つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【0062】

15b. 約 0.16 mg / kg の量で隔週1回または月1回投与される、実施形態 14b による使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【0063】

16b. 約 0.048 mg / kg の量で週1回または隔週1回投与される、実施形態 14b による使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

30

【0064】

17b. 使用が1つまたは複数の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態 1b～8b のいずれか1つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【0065】

実施形態 (c)

1c. 大うつ病性障害の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg / kg ～約 0.32 mg / kg、特に 0.0048 mg / kg、0.016 mg / kg、0.048 mg / kg、0.16 mg / kg および 0.32 mg / kg の量で投与される、使用。

40

【0066】

2c. 治療抵抗性うつ病の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg / kg ～約 0.32 mg / kg、特に 0.0048 mg / kg、0.016 mg / kg、0.048 mg / kg、0.16 mg / kg および 0.32 mg / kg の量で投与される、使用。

【0067】

50

3 c. 抑うつ症状の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

【0068】

4 c. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

10

【0069】

5 c. 自殺念慮のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

【0070】

6 c. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

20

【0071】

7 c. 自殺行動のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

【0072】

30

8 c. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

【0073】

9 c. 1つまたは複数の抗うつ剤と併せたものである、実施形態 1 c ~ 8 c のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0074】

10 c. 心理療法と併せたものである、実施形態 1 c ~ 8 c のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用。

40

【0075】

11 c. 抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態 1 c ~ 8 c のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0076】

12 c. 実施形態 1 c ~ 8 c のいずれか 1つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が静脈内投与される、使用。

【0077】

13 c. 実施形態 1 c ~ 8 c のいずれか 1つによる使用のための化合物 (I) またはその

50

の薬学的に許容される塩の使用であって、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩が、約40分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、使用。

【0078】

14c. 実施形態1c～8cのいずれか1つによる使用のための化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬組成物が、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される、使用。

【0079】

15c. 実施形態14cによる化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬組成物が、約0.16mg/kgの量で隔週1回または月1回投与される、使用。

【0080】

16c. 実施形態14cによる化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬組成物が、約0.048mg/kgの量で週1回または隔週1回投与される、使用。

【0081】

17c. 1つまたは複数の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態1c～8cのいずれか1つによる化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0082】

実施形態（d）

1d. 大うつ病性障害の処置のための医薬の製造のための化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの量で投与される、使用。

【0083】

2d. 治療抵抗性うつ病の処置のための医薬の製造のための化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの量で投与される、使用。

【0084】

3d. 抑うつ症状の処置のための医薬の製造のための化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの量で投与される、使用。

【0085】

4d. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための医薬の製造のための化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの量で投与される、使用。

【0086】

5d. 自殺念慮のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの量で投与される、使用。

【0087】

10

20

30

40

50

6 d. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

【0088】

7 d. 自殺行動のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

【0089】

8 d. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置のための医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で投与される、使用。

【0090】

9 d. 1つまたは複数の抗うつ剤と併せたものである、実施形態 1 d ~ 8 d のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用。

【0091】

10 d. 心理療法と併せたものである、実施形態 1 d ~ 8 d のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0092】

11 d. 抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態 1 d ~ 8 d のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0093】

12 d. 実施形態 1 d ~ 8 d のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が静脈内投与される、使用。

【0094】

13 d. 実施形態 1 d ~ 8 d のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、約 40 分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、使用。

【0095】

14 d. 実施形態 1 d ~ 8 d のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬組成物が、週 2 回、週 1 回、隔週 1 回、月 1 回または 6 週毎に 1 回投与される、使用。

【0096】

15 d. 実施形態 14 d による化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬組成物が、約 0.16 mg/kg の量で隔週 1 回または月 1 回投与される、使用。

【0097】

16 d. 実施形態 14 d による化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬組成物が、約 0.048 mg/kg の量で週 1 回または隔週 1 回投与される、使用。

【0098】

17 d. 1つまたは複数の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態 1 d ~ 8 d のいずれか 1つによる化合物 (I) またはその薬学的に許

10

20

30

40

50

容される塩を含む医薬組成物の使用。

【0099】

実施形態 (e)

1 e. 大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0100】

2 e. 治療抵抗性うつ病の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0101】

3 e. 抑うつ症状の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0102】

4 e. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0103】

5 e. 自殺念慮のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0104】

6 e. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0105】

7 e. 自殺行動のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者において、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0106】

8 e. 大うつ病性障害における自傷行為の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg 、特に 0.0048 mg/kg 、 0.016 mg/kg 、 0.048 mg/kg 、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50

【0107】

9 e. 処置が1つまたは複数の他の抗うつ剤と併せたものである、実施形態1 e ~ 8 e のいずれか1つによる方法。

【0108】

10 e. 処置が心理療法と併せたものである、実施形態1 e ~ 8 e のいずれか1つによる方法。

【0109】

11 e. 処置が別の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態1 e ~ 8 e のいずれか1つによる方法。

【0110】

12 e. 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が静脈内投与される、実施形態1 e ~ 8 e のいずれか1つによる方法。

【0111】

13 e. 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、約40分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、実施形態1 a ~ 8 e のいずれか1つによる方法。

【0112】

14 e. 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される、実施形態1 a ~ 8 e のいずれか1つによる方法。

【0113】

15 e. 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、約0.16 mg / kg の量で隔週1回または月1回投与される、実施形態14 e による方法。

【0114】

16 e. 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、約0.048 mg / kg の量で週1回または隔週1回投与される、実施形態14 e による方法。

【0115】

17 e. 処置が1つまたは複数の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態1 e ~ 8 e のいずれか1つによる方法。

【0116】

実施形態(f)

1 f. 大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約0.0048 mg / kg ~ 約0.32 mg / kg、特に0.0048 mg / kg、0.016 mg / kg、0.048 mg / kg、0.16 mg / kg および0.32 mg / kg の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量での、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0117】

2 f. 治療抵抗性うつ病の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約0.0048 mg / kg ~ 約0.32 mg / kg、特に0.0048 mg / kg、0.016 mg / kg、0.048 mg / kg、0.16 mg / kg および0.32 mg / kg の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量での、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0118】

3 f. 抑うつ症状の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約0.0048 mg / kg ~ 約0.32 mg / kg、特に0.0048 mg / kg、0.016 mg / kg、0.048 mg / kg、0.16 mg / kg および0.32 mg / kg の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量での、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0119】

4 f. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約0.0048 mg / kg ~ 約0.32 mg / kg

10

20

30

40

50

、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量での、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0120】

5f. 自殺念慮のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量での、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

10

【0121】

6f. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量での、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0122】

7f. 自殺行動のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者において、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量での、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

20

【0123】

8f. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、患者の体重の約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量での、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

30

【0124】

9f. 処置が1つまたは複数の他の抗うつ剤と併せたものである、実施形態1f～8fのいずれか1つによる方法。

【0125】

10f. 処置が心理療法と併せたものである、実施形態1f～8fのいずれか1つによる方法。

【0126】

11f. 処置が別の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態1f～8fのいずれか1つによる方法。

40

【0127】

12f. 医薬組成物が静脈内投与される、実施形態1f～8fのいずれか1つによる方法。

【0128】

13f. 医薬組成物が、約40分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、実施形態1f～8fのいずれか1つによる方法。

【0129】

14f. 医薬組成物が、週2回、週1回、隔週1回、月1回または6週毎に1回投与される、実施形態1f～8fのいずれか1つによる方法。

50

【0130】

15 f. 医薬組成物が、約 $0.16 \text{ mg} / \text{kg}$ の量で隔週 1 回または月 1 回投与される、実施形態 13 f による方法。

【0131】

16 f. 医薬組成物が、約 $0.048 \text{ mg} / \text{kg}$ の量で週 1 回または隔週 1 回投与される、実施形態 13 f による方法。

【0132】

17 f. 処置が 1 つまたは複数の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態 1 f ～ 8 f のいずれか 1 つによる方法。

【0133】

実施形態 (g)

1 g. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置における使用のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0134】

2 g. 自殺念慮のある大うつ病性障害を有する患者の処置における使用のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0135】

3 g. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害を有する患者の処置における使用のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0136】

4 g. 自殺行動のある大うつ病性障害を有する患者の処置における使用のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0137】

5 g. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置における使用のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0138】

6 g. 使用が 1 つまたは複数の抗うつ剤と併せたものである、実施形態 1 g ～ 5 g のいずれか 1 つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0139】

7 g. 使用が心理療法と併せたものである、実施形態 1 g ～ 5 g のいずれか 1 つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0140】

8 g. 使用が 1 つまたは複数の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態 1 g ～ 5 g のいずれか 1 つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0141】

9 g. 静脈内投与される、実施形態 1 g ～ 7 g のいずれか 1 つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0142】

10 g. 約 40 分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、実施形態 1 g ～ 7 g のいずれか 1 つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0143】

11 g. 患者の体重あたり約 $0.0048 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $0.32 \text{ mg} / \text{kg}$ 、特に $0.0048 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $0.016 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $0.048 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $0.16 \text{ mg} / \text{kg}$ および $0.32 \text{ mg} / \text{kg}$ の化合物 (I) の量で静脈内投与される、実施形態 1 g ～ 7 g のいずれか 1 つによる使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0144】

12 g. 週 1 回または隔週 1 回投与される、実施形態 10 a による使用のための化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩。

【0145】

10

20

30

40

50

13 g. 使用が1つまたは複数の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態1 g～5 gのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩。

【0146】

実施形態(h)

1 h. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置における使用のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0147】

2 h. 自殺念慮のある大うつ病性障害を有する患者の処置における使用のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0148】

3 h. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害を有する患者の処置における使用のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0149】

4 h. 自殺行動のある大うつ病性障害を有する患者の処置における使用のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0150】

5 h. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置における使用のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0151】

6 h. 実施形態1 h～5 hのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、使用が1つまたは複数の抗うつ剤と併せたものである、医薬組成物。

【0152】

7 h. 実施形態1 h～5 hのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、使用が1つまたは複数の心理療法と併せたものである、医薬組成物。

【0153】

8 h. 実施形態1 h～5 hのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、使用が1つまたは複数の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、医薬組成物。

【0154】

9 h. 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が静脈内投与される、実施形態1 h～8 hのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0155】

10 h. 約40分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、実施形態1 h～8 hのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0156】

11 h. 患者の体重あたり約0.0048 mg/kg～約0.32 mg/kg、特に0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kgおよび0.32 mg/kgの化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の量で静脈内投与される、実施形態1 h～8 hのいずれか1つによる使用のための化合物(I)ま

10

20

30

40

50

たはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0157】

12h. 週1回または隔週1回投与される、実施形態11hによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0158】

13h. 実施形態1h~5hのいずれか1つによる使用のための化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、使用が1つまたは複数の抗うつ剤および抗精神病薬もしくは気分安定薬と併せたものである、医薬組成物。

10

【0159】

実施形態(i)

1i. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための医薬の製造のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0160】

2i. 自殺念慮のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0161】

3i. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用。

20

【0162】

4i. 自殺行動のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0163】

5i. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置のための医薬の製造のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0164】

6i. 1つまたは複数の抗うつ剤と併せたものである、実施形態1i~5iのいずれか1つによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用。

30

【0165】

7i. 心理療法と併せたものである、実施形態1i~5iのいずれか1つによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0166】

8i. 1つまたは複数の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態1i~5iのいずれか1つによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0167】

9i. 実施形態1i~8iのいずれか1つによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が静脈内投与される、使用。

40

【0168】

10i. 実施形態1i~8iのいずれか1つによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、約40分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、使用。

【0169】

11i. 実施形態1i~8iのいずれか1つによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重あたり約0.0048mg/kg~約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの量で静脈内投与される、使用。

50

【0170】

12 i. 実施形態 11 c による化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、週 1 回または隔週 1 回投与される、使用。

【0171】

13 i. 1 つまたは複数の他の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態 1 i ~ 5 i のいずれか 1 つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0172】

実施形態 (j)

1 j. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための医薬の製造のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0173】

2 j. 自殺念慮のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0174】

3 j. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0175】

4 j. 自殺行動のある大うつ病性障害を有する患者の処置のための医薬の製造のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0176】

5 j. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置のための医薬の製造のための、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0177】

6 j. 1 つまたは複数の抗うつ剤と併せたものである、実施形態 1 j ~ 5 j のいずれか 1 つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0178】

7 j. 心理療法と併せたものである、実施形態 1 j ~ 5 j のいずれか 1 つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0179】

8 j. 1 つまたは複数の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態 1 j ~ 5 j のいずれか 1 つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0180】

9 j. 実施形態 1 j ~ 8 j のいずれか 1 つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が静脈内投与される、使用。

【0181】

10 j. 実施形態 1 j ~ 8 j のいずれか 1 つによる化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用であって、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、約 40 分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、使用。

10

20

30

40

50

【0182】

11j. 実施形態1j～8jのいずれか1つによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用であって、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重あたり約0.0048mg/kg～約0.32mg/kg、特に0.0048mg/kg、0.016mg/kg、0.048mg/kg、0.16mg/kgおよび0.32mg/kgの量で静脈内投与される、使用。

【0183】

12j. 実施形態11jによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用であって、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、週1回または隔週1回投与される、使用。

10

【0184】

13j. 1つまたは複数の抗うつ剤および抗精神病薬もしくは気分安定薬と併せたものである、実施形態1j～5jのいずれか1つによる化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の使用。

【0185】

実施形態(k)

1k. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

20

【0186】

2k. 自殺念慮のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0187】

3k. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0188】

4k. 自殺行動のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者における、有効量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

30

【0189】

5k. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0190】

6k. 処置が1つまたは複数の抗うつ剤と併せたものである、実施形態1k～5kのいずれか1つによる方法。

【0191】

7k. 処置が心理療法と併せたものである、実施形態1k～5kのいずれか1つによる方法。

40

【0192】

8k. 処置が1つまたは複数の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態1k～5kのいずれか1つによる方法。

【0193】

9k. 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が静脈内投与される、実施形態1k～8kのいずれか1つによる方法。

【0194】

10k. 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が、約40分の時間枠にわたる

50

点滴により静脈内投与される、実施形態 1 k ~ 8 k のいずれか 1 つによる方法。

【0195】

11 k. 化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、患者の体重あたり約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg/kg、特に 0.0048 mg/kg、0.016 mg/kg、0.048 mg/kg、0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の量で静脈内投与される、実施形態 1 e ~ 8 e のいずれか 1 つによる方法。

【0196】

12 k. 化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩が、週 1 回または隔週 1 回投与される、実施形態 11 k による方法。

【0197】

13 k. 処置が 1 つまたは複数の抗うつ剤および抗精神病薬もしくは気分安定薬と併せたものである、実施形態 1 e ~ 5 e のいずれか 1 つによる方法。

【0198】

実施形態 (l)

1 l. 大うつ病性障害を有する患者における自殺傾向の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0199】

2 l. 自殺念慮のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0200】

3 l. 自殺念慮および自殺意図のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0201】

4 l. 自殺行動のある大うつ病性障害の処置のための方法であって、それを必要とする患者において、有効量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0202】

5 l. 大うつ病性障害を有する患者における自傷行為の処置のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0203】

6 l. 処置が 1 つまたは複数の抗うつ剤と併せたものである、実施形態 1 l ~ 5 l のいずれか 1 つによる方法。

【0204】

7 l. 処置が心理療法と併せたものである、実施形態 1 l ~ 5 l のいずれか 1 つによる方法。

【0205】

8 l. 処置が 1 つまたは複数の抗うつ剤および心理療法と併せたものである、実施形態 1 l ~ 5 l のいずれか 1 つによる方法。

【0206】

9 l. 医薬組成物が静脈内投与される、実施形態 1 l ~ 8 l のいずれか 1 つによる方法。

【0207】

10 l. 医薬組成物が、約 40 分の時間枠にわたる点滴により静脈内投与される、実施形態 1 l ~ 8 l のいずれか 1 つによる方法。

【0208】

11 l. 医薬組成物が、患者の体重あたり約 0.0048 mg/kg ~ 約 0.32 mg

10

20

30

40

50

／k g、特に0.0048mg／k g、0.016mg／k g、0.048mg／k g、0.16mg／k gおよび0.32mg／k gの化合物（I）またはその薬学的に許容される塩の量で静脈内投与される、実施形態1 l～8 lのいずれか1つによる方法。

【0209】

12 l. 医薬組成物が週1回または隔週1回投与される、実施形態11 lによる方法。

【0210】

13 l. 処置が1つもしくは複数の抗うつ剤および抗精神病薬または気分安定薬と併せたものである、実施形態1 l～5 lのいずれか1つによる方法。

【0211】

「抑うつ症状」という用語は、本明細書で使用される場合、大うつ病性障害と関連し以下の1つまたは複数を含む症状を指す。

10

- ・悲しく感じるか、または抑うつ気分を有する
- ・かつて楽しんだ活動における興味や喜びの喪失
- ・食欲の変化 — ダイエットとは無関係な体重減少または増加
- ・睡眠に問題があるか、または過眠
- ・エネルギーの喪失または疲労の増加
- ・目的のない身体活動（例えばじっと座ってられない、歩き回る、手を強く握る（hand wringing））の増加、または動きもしくは話し方が遅くなる（これらの活動は、他人により観察可能であるほど重度でなければならない）

20

- ・無価値感、または罪悪感
- ・考えること、集中すること、または決定することの困難さ
- ・死または自殺の考え

【0212】

「準備行動（preparatory behavior）」という用語は、本明細書で使用される場合、自殺企図を行うことに対する行動または準備であるが、負傷の可能性が始まる前であることを意味する。これには、言語化または考えを超えるいかなるもの、例えば方法を具体化すること（例えば銃を購入すること、薬を収集すること）または自殺による死について準備をすること（例えば遺書を書くこと、物を処分すること）も含み得る。

【0213】

「心理療法」という用語は、本明細書で使用される場合、人々が彼らの行動、認知、情動および／または他の個人の特徴を参加者が望ましいと考える方向へ修正することを支援する目的で、確立された心理学的な原則に由来する臨床方法および個人間のスタンスを、知識を用いて意図的に適用することを指す。

30

【0214】

「自傷行為」という用語は、本明細書で使用される場合、死を意図することなく、苦痛を感じる、破壊的なまたは有害な行為を故意に自身に加えることを意味する。

【0215】

「自殺」という用語は、本明細書で使用される場合、行動の結果として死ぬことを意図した、自身への有害な行動により引き起こされる死を意味する。

【0216】

40

「自殺傾向」という用語は、本明細書で使用される場合、自殺の考え（自殺念慮）および自殺、自殺企図、ならびに準備行為（自殺行動）を指す。

【0217】

「自殺企図」という用語は、本明細書で使用される場合、行動の結果として死ぬことを意図した、死に至らない自身への潜在的な有害な行動を意味する。自殺企図は、傷害に至ることもあればそうでないこともある。

【0218】

「自殺行動」という用語は、本明細書で使用される場合、自殺、自殺企図、および自殺のために準備する行為を含む。

【0219】

50

「自殺念慮」という用語は、本明細書で使用される場合、準備行動を伴わない、死にたいと思う消極的な考えまたは自殺したいという積極的な考えを指す。自殺念慮は、自殺を考えることまたは計画することを指す。考えは、詳細な計画をたてることからふと考えることまでの範囲にわたり得るが、自殺の最終的な行為は含まない。消極的な自殺念慮は、自殺または自傷行為の考えがあるがそれを実行する計画がない場合である。積極的な自殺念慮は、自殺または自傷行為の考えがあり、それを実行する計画がある場合である。

【0220】

「意図を伴う自殺念慮」または「自殺意図を伴う自殺念慮」という用語は、本明細書で使用される場合、死に至る自己破壊的行為についての願望、志、目的または目標を伴う、死にたいと思う消極的な考えまたは自殺したいという積極的な考えを指す。

10

【0221】

「意図を伴わない自殺念慮」という用語は、本明細書で使用される場合、死にたいと思う消極的な考えまたは自殺したいという積極的な考えがあるが、そうするための意図を有しないことを指す。

【0222】

「治療抵抗性うつ病（TRD）」という用語は、本明細書で使用される場合、患者が通常6週間の十分な期間に投薬された十分な用量の2種の異なる抗うつ剤に応答しない、大うつ病性障害の一種を指す。

【0223】

「処置する」「処置すること」「処置」または「治療」という用語は、本明細書で使用される場合、有益なまたは所望の結果、例えば臨床結果を得ることを意味する。有益なまたは所望の結果としては、限定されるものではないが、自殺、特に本明細書において定義される大うつ病性障害を有する患者における自殺の1つまたは複数の症状、例えば自殺の企図、自殺念慮、自殺意図および自殺行動の緩和を挙げることができる。処置の一態様は、例えば、前記処置が患者に対して最小の有害作用を有するべきであり、例えば使用される薬剤が、例えば以前に公知の処置レジメンの副作用をもたらすことなく高レベルの安全性を有するべきであることである。例えば状態の症状への言及における「緩和」という用語は、本明細書で使用される場合、患者における状態の症状の頻度または強さのうちの少なくとも1つを減少することを指す。

20

【0224】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳類生物、好ましくは人間（男性または女性）を指す。

30

【0225】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、疾患を有し、処置から利益を得られるであろう対象を指す。

【0226】

本明細書で使用される場合、対象は、そのような対象（患者）が生物学的に、医学的に、または生活の質においてそのような処置から利益を得られるであろう場合に、処置を「必要とする」。

【0227】

「医薬組成物」という用語は、対象を冒す特定の状態（すなわち疾患、障害もしくは状態、またはそれらの臨床症状のうちの少なくとも1つ）を処置するための、対象に投与される少なくとも1つの活性成分または治療剤を含有する混合物または溶液を指すように、本明細書において定義される。

40

【0228】

「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、本明細書で使用される場合、当業者に公知であるような（例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 22^d Ed. Mack Printing Company, 2013, pp. 1049-1070を参照されたい）あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤（例えば抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香

50

料、染料等およびそれらの組合せを含む。任意の従来の担体が活性成分と不適合でない限りにおいて、治療組成物または医薬組成物におけるその使用が企図される。

【0229】

「薬物」、「活性物質」、「活性成分」、「医薬活性剤」、「活性剤」または「治療剤」という用語は、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の化合物、特に本明細書において特定される種類の化合物を意味するものと理解される。

【0230】

「静脈内 (intravenousまたはintravenously)」という用語は、静脈に投与されるように設計された医薬組成物を指す。

【0231】

「mg / kg」という用語は、本明細書で使用される場合、患者または対象の体重のキログラムあたりの、化合物または薬物、例えば化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の量を指す。

【0232】

「医薬品の組合せ (pharmaceutical combination)」という用語は、1つの単位剤形中の固定された組合せ (例えばカプセル、錠剤、カプレットまたは粒子)、固定されていない組合せ、または組合せ投与のためのパーツキット (kit of parts) のいずれかを指し、ここで化合物 (I) および1つまたは複数の組合せパートナー (例えば、さらなる「医薬活性剤」「治療剤」または「共薬剤 (co-agent)」とも称される、本明細書において特定される別の薬物) は同時に独立して投与されてもよく、または特に組合せパートナーが協同的な、例えば相乗効果を示すことを可能とする時間間隔内に別々に投与されてもよい。「共投与」または「組合せ投与」等の用語は、本明細書で用いられる場合、それを必要とする単一の対象 (例えば患者) への選択された組合せパートナーの投与を包含することを意味し、薬剤が必ずしも同じ投与経路でも同時に投与されない処置レジメンを含むことを意図する。「固定された組合せ」という用語は、活性成分、例えば本発明の化合物および1つまたは複数の組合せパートナーが、両方とも同時に単一の実体または投薬量の形態で患者に投与されることを意味する。「固定されていない組合せ」という用語は、活性成分、例えば本発明の化合物および1つまたは複数の組合せパートナーが両方とも、別々の実体として、同時にまたは特定の時間制限なく順次に投与され、そのような投与が治療的に有効なレベルの2つの化合物を患者の身体中に提供することを意味する。

【0233】

本発明の化合物は、同じかもしくは異なる投与経路により別々に、または他の薬剤と同じ医薬組成物中で一緒に投与することができる。本発明の組合せ療法では、本発明の化合物および他の治療剤は、同じかまたは異なる製造元により製造および／または製剤化することができる。さらに、本発明の化合物および他の治療剤は、(i) 医師への組合せ製品の譲渡前に (例えば本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合)、(ii) 投与直前に医師自身により (または医師のガイダンスの下で)、(iii) 患者自身で、例えば本発明の化合物および他の治療剤の順次投与の間に、一緒にされ、組合せ療法とされてもよい。

【0234】

本明細書で使用される場合、本発明の文脈において (特に特許請求の範囲の文脈において) 使用される「a (1つの)」、「an (1つの)」、「the (その)」という用語および類似の用語は、本明細書において特に断りのない限り、または文脈により明らかに矛盾しない限り、単数および複数の両方を包含すると解釈される。

【0235】

本明細書において与えられているあらゆる例、または例示の文言 (例えば、「～のような」) の使用は、本発明をより明らかにするようにのみ意図されており、別途主張されない限り、本発明の範囲に限定を課すものではない。

【0236】

実験

10

20

30

40

50

[実施例 1]

臨床評価第 I l a 相

治療抵抗性うつ病 (TRD) を有する患者における化合物 (I) の効能、安全性、忍容性および薬物動態を評価するための、多施設無作為化、対象および治験責任医師盲検化、プラセボ対照実薬対照 (active comparator) 並行群間概念実証試験。試験には、週 1 回および 2 週間に 1 回 (隔週) の 2 つの異なるレジメンで投与される、 0.16 mg/kg および 0.32 mg/kg の 2 つの異なる活性な化合物 (I) の用量が含まれた。試験には、ケタミン群も含まれた。

【0237】

大うつ病性障害を有し、大うつエピソード (DSM-5 基準による) において十分な用量かつ 8 週を超える期間の 2 つ以上の標準的な抗うつ剤が以前に奏効せず、および Montgomery-Asberg うつ病評価尺度 (MADRS) スコア ≥ 24 の成人が、適格であった。患者を、36 日間、6 つの処置群：低用量 (0.16 mg/kg) 化合物 (I) を週 1 回 ($N=11$) もしくは隔週 ($q2w$ [$N=10$]) ; 高用量 (0.32 mg/kg) 化合物 (I) を週 1 回 ($N=10$) もしくは $q2w$ ($N=9$) ; プラセボ ($N=20$) ; またはケタミン 0.5 mg/kg を週 1 回 ($N=10$) のうちの 1 つに無作為化した ($3:3:3:3:6:4$)。24 時間 (h) でのベースラインからの MADRS 総スコアの変化 (主要エンドポイント) を、共分散分析を使用して分析した。二次エンドポイントには、48 時間および 6 週間での MADRS スコア、ならびに 24 時間、48 時間および 6 週間での臨床全般印象改善度 (clinical global impression-improvement) (CGI-I) スコアの変化が含まれた。安全性および忍容性も評価した。

【0238】

24 時間で、MADRS スコア低減の平均は、プール化合物 (I) 0.16 mg/kg 群で 15.51 ポイント、プール化合物 (I) 0.32 mg/kg 群で 12.98 ポイント、ケタミン群で 12.94、およびプラセボ群で 7.27 であった。プラセボに対する調整済み平均差 (ΔAM) は、プール化合物 (I) 0.16 mg/kg 、プール化合物 (I) 0.32 mg/kg およびケタミン群でそれぞれ、24 時間で -8.25 ($p=0.001$)、 -5.71 ($p=0.019$) および -5.67 ($p=0.046$) であり、48 時間で -7.06 ($p=0.013$)、 -7.37 ($p=0.013$)、 -11.02 ($p=0.019$) であった。プラセボに対し、化合物 (I) 0.32 mg/kg 週 1 回 (ΔAM [$80\% \text{ CI}$] : -5.42 [-10.8 , -0.02], $p=0.099$) およびケタミン群 (-5.24 [-10.4 , -0.06], $p=0.097$) において第 6 週に MADRS スコアのより大きな改善が観察されたが、最も大きな利益は化合物 (I) 0.16 mg/kg $q2w$ 用量で観察された (-6.46 対 プラセボ [-11.8 , -1.15], $p=0.059$)。化合物 (I) 対 プラセボの結果はまた、24 時間、48 時間および 6 週間での CGI-I スコアについての利益も示唆した。有害事象 (AE) は、プール化合物 (I) 0.16 mg/kg 、化合物 (I) 0.32 mg/kg 、ケタミンおよびプラセボ群において、それぞれ患者の 29%、63%、50% および 10% で発生した。すべての処置群における最も一般的な AE は、記憶喪失、解離、鎮静作用および嘔吐であった。解離 AE は、プール化合物 (I) 0.16 mg/kg 、化合物 (I) 0.32 mg/kg 、ケタミンおよびプラセボ群でそれぞれ患者の 24%、26%、50% および 10% に発生し、対応する鎮静作用の発生率は 14%、21%、10% および 0% であった。解離 AE および鎮静作用の開始および回復の両方の時間は、平均してケタミンよりも化合物 (I) において長かった。

【0239】

この概念実証試験では、化合物 (I) は、TRD を有する患者においてプラセボに対して MADRS スコアの有意な改善と関連した。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

【0240】

[実施例 2]

臨床評価第ⅠⅡb相

意図を伴う自殺念慮を有する対象における大うつ病性障害の症状の急速な減少に対する、薬理的抗うつ剤処置に加えた化合物（Ⅰ）の静脈内点滴の効能および安全性を調査するための、二重盲検化プラセボ対照無作為化用量決定試験。

【0241】

試験の主要な目的は、意図を伴う自殺念慮を有する参加者におけるMDDの症状の急速な減少のために、薬理的抗うつ剤処置に加えて隔週静脈内点滴により投与される4つの化合物（Ⅰ）用量（0.0048、0.016、0.048および0.16mg/kg）の効能および安全性をプラセボと比較して評価することにより、将来の第3相臨床試験のための用量の選択を支援することである。加えて、試験では、意図を伴う自殺念慮を有する参加者においてMDDを処置するための、0.16および0.048mg/kgの単回用量の投与の効果を探る。

10

【0242】

試験は、試験の処置の効果の持続性、および化合物（Ⅰ）が再発を予防する可能性、ならびに化合物（Ⅰ）の反復投与の安全性を探るための、12カ月の延長期間も有する。

【0243】

目標およびエンドポイント

【0244】

【表1-1】

20

目標	エンドポイント
主目標	主目標についてのエンドポイント
・ コアおよび延長: 最初の静脈内点滴の開始後24時間でのMADRS総スコアのベースラインからの変化における、4つの用量の化合物(Ⅰ)対プラセボについての用量反応関係を調査すること	・ 最初の点滴の開始後24時間でのMADRS総スコアのベースラインからの変化

30

【0245】

40

50

【表 1 - 2】

目標	エンドポイント	
副次的目標	副次的目標についてのエンドポイント	
• コアおよび延長: 化合物 (I) の安全性および忍容性を評価すること	• コア期間において特に興味深い AE を含む、処置下で発現した有害事象 (TEAE) の数および重症度	
• コアおよび延長: 持続性応答および寛解に対する化合物 (I) の効果を評価すること	• コア期間における各予定された来院/時点での、応答基準 (MADRS 総スコアのベースラインからの $\geq 50\%$ の減少) を満たす参加者の割合。 コア期間における、持続的応答についての基準 (少なくとも 4 週間持続する、MADRS 総スコアのベースラインからの $\geq 50\%$ の減少) を満たす参加者の割合 コア期間における各予定された来院/時点での、寛解基準 (MADRS 総スコア ≤ 12) を満たす参加者の割合 コア期間における、持続的寛解についての基準 (少なくとも 4 週間持続する、MADRS 総スコア ≤ 12) を満たす参加者の割合 すべての無作為化集団にわたり、延長の一定期間にわたる、再発の基準を満たす参加者の割合 延長期間における化合物 (I) 再処置の最初の点滴後に応答基準または寛解基準を満たす再発参加者の割合	10
• コアおよび延長: 血漿中の化合物 (I) の薬物動態を評価すること	• 1 回目の点滴後に AUClast、Cmax、Tmax (パラメーターは限定されない) により説明され、すべてのその後の点滴後に Cmax および Tmax により説明される、血漿中の化合物 (I) の PK 特性	20
		30

【0 2 4 6】

40

50

【表 1 - 3】

目標	エンドポイント	
探索的目標	探索的目標についてのエンドポイント	
コアおよび延長: 自殺傾向に対する化合物 (I) の効果を評価すること	コア期間における各予定されたベースライン後の来院/時点での、S-STIS スコアのベースラインからの変化	
	延長期間における各予定されたベースライン後の来院/時点での、S-STIS スコアの再発からの変化	10
	コア期間および延長期間における処置後の各予定された来院/時間での、応答基準 (S-STIS 総スコアの $\geq 50\%$ の改善) を満たす参加者の割合	
	コア期間および延長期間における処置後の各予定された来院/時間での、S-STIS 総スコア = 0 を満たす参加者の割合	
	コア期間および延長期間における処置後の各予定された来院/時間での、寛解基準 (S-STIS 総スコアの $\geq 70\%$ の改善) を満たす参加者の割合	20
	コア期間における最初の点滴の開始後 24 時間での、および各予定された来院での、CGI-SS のベースラインからの変化	
	延長期間における再処置後の各予定された来院での、CGI-SS の再発からの変化	
コアおよび延長: 抑うつ気分に対する化合物 (I) の効果を評価すること	コア期間および延長期間における処置後の各予定された来院での、CGI-SS により評価して自殺傾向無しを達成する参加者の割合	30
	コア期間および延長期間における処置後の各予定された来院での、CGIC-S により評価して自殺傾向の改善を有する参加者の割合	
	コア期間における最初の点滴の開始後 24 時間での、および各予定された来院での、CGI-S のベースラインからの変化	
	延長期間における再処置後の各予定された来院での、CGI-S の再発からの変化	40

【 0 2 4 7 】

【表 1 - 4】

目標	エンドポイント
	コア期間における処置後および延長期間における再処置後に、CGI-Iにより評価して改善を達成する参加者の割合
・コアおよび延長: 入院に対する化合物 (I) の効果を評価すること	・コア期間および延長期間における、MDDに関連する入院日数および MDD に関連する再入院事象の数

10

【0248】

主要エスティマンド

目的の主要な臨床的課題は、交絡効果の可能性がある中間事象 (IE) および 24 時間の評価前の試験中止につながる IE を考慮して、意図を伴う自殺念慮を有する MDD を有する患者における、標準治療 (SOC) と併せた最初の用量投与後 24 時間での、MADR S 総スコアのベースラインからの変化におけるプラセボに対する化合物 (I) の効果がどのようなものであるかということである。

【0249】

意図を伴う自殺念慮を有する参加者における MDD の症状の急速な減少のための、包括的な標準治療 (SOC) に加えた 4 つの用量の化合物 (I) の 40 分の静脈内点滴の効能および安全性を調査するための、この第 2 b 相二重盲検化プラセボ対照無作為化並行群用量決定試験。包括的な標準治療には、最初の入院および薬理学的抗うつ剤療法 (抗うつ剤単剤療法または抗うつ剤 + 増強 (augmentation)) が挙げられる。加えて、試験では、意図を伴う自殺念慮を有する参加者における MDD を処置するために 1 回行われる、0.16 mg/kg および 0.048 mg/kg の単回用量の投与についての効果も探る。

20

【0250】

適格基準を満たす参加者は、進行中の薬理学的抗うつ剤 SOC 処置に加えて以下を用いる処置へと 2:1:2:2:2:2 の比で無作為化される。

- ・隔週のプラセボ
- ・隔週の化合物 (I) 0.0048 mg/kg
- ・隔週の化合物 (I) 0.016 mg/kg
- ・隔週の化合物 (I) 0.048 mg/kg
- ・隔週の化合物 (I) 0.16 mg/kg
- ・0.048 mg/kg の単回の点滴と、その後隔週で行われる 2 回のプラセボ投与
- ・0.16 mg/kg の単回の点滴と、その後隔週で行われる 2 回のプラセボ投与

30

すべての処置群において、6 週間のプラセボ対照二重盲検化コア試験期間の間、調査される処置を静脈内点滴により隔週、合計 3 回の点滴で投与する。

【0251】

試験は、スクリーニング期間 (最大 48 時間)、二重盲検化コア期間 (6 週間) および延長期間 (最大 12 カ月) の 3 つの期間からなる。

40

【0252】

スクリーニング期間

スクリーニング期間は、参加者がインフォームド Consent フォームに署名したときに開始する。参加者の適格性を、スクリーニング来院 (-2 日目 ~ -1 日目、最大 -48 時間)、および 1 日目の無作為化前にも行われる評価に基づいて決定する。

【0253】

すべての参加者は、意図を伴う自殺念慮のある MDD のために入院を必要としない。参加者は、スクリーニングの前に既に入院している可能性があり、試験中、スクリーニングの間に処置のために入院することに同意しなければならない。

50

【0254】

すべての参加者は薬理学的抗うつ剤 S o C を受けていなければならない、これは試験登録の前に開始されているか、またはスクリーニング期間の間に開始されなければならない。

【0255】

二重盲検化コア期間

二重盲検化コア期間を、1 日目に開始する。すべてのベースライン評価（主要効能尺度 M A D R S を含む）は、1 日目、無作為化の前に行わなければならない。調査される薬物を、1 日目、1 5 日目および 2 9 日目に、二重盲検化様式で 4 0 分の静脈内点滴の形態で投与する。投与前の点滴の準備のために、指定された非盲検化スタッフメンバーが必要とされる。

10

【0256】

入院および退院。

1 日目の最初の静脈内点滴は、入院している状況で行わなければならない、参加者は 7 2 時間の推奨される観察期間の間（現地の標準的な慣行により臨床的に必要とされる場合、より短いかまたはより長い入院期間も可能である）、ならびに治験責任医師の臨床判断および現地の実践ガイドライン／推奨事項によりその後必要とされるかぎり、入院し続けるべきである。入院の最短期間は、1 日目の点滴後 2 4 時間である。

【0257】

治験責任医師の臨床判断および現地の慣行により入院がもはや必要とされない場合、かつ患者が最小プロトコル退院基準（minimum protocol discharge criteria）（以下に定義する）を満たす場合、治験責任医師は、参加者が調査される処置および試験評価のために確実に訪問スケジュールに従って試験施設を訪れ続ける（外来ベース）ようにすべきである。第 2 および第 3 の静脈内点滴（1 5 日目および 2 9 日目）の間、外来の状況で、点滴の開始後少なくとも 4 時間、患者を観察しなければならない。4 時間の観察期間中、関連する安全性事象（例えば鎮静作用、解離、記憶喪失、血圧上昇または臨床的に関連のある E C G の結果）を、治験責任医師の評価により安全性リスクが解決または消失するまで施設にてモニタリングしなければならない。

20

【0258】

治験責任医師の臨床判断により退院の準備ができていないすべての患者は、少なくとも以下のような退院基準を満たさなければならない。

30

・参加者は、退院時に S S T S から得られる質問 3 かつ質問 9 かつ質問 1 0 に対して「いいえ」の応答により確認して、意図を伴う自殺念慮を有しない。参加者は、評価時の S S T S 尺度により確認して、退院前少なくとも 2 4 時間、意図を伴う自殺念慮を有していない状態であるべきである。

・治験責任医師により臨床評価および判断に基づき評価される、あらゆる安全性リスクの消失

【0259】

標準治療／心理療法

抗うつ剤薬理学的 S o C 処置の用量漸増および調整は、二重盲検化処置の最初の 2 週間の間のみ必要に応じて可能であり、S o C 投薬量はその後コア期間中維持される。

40

【0260】

心理療法は、スクリーニング前およびコア試験処置期間中少なくとも 6 週間、安定したレジメンである場合に可能である。

【0261】

二重盲検化延長期間

二重盲検化コア期間を完了した後、すべての参加者は最短 2 カ月の延長期間に入る。

【0262】

コアの終了時に応答者でも軽減者でもなかった参加者を、安全性データを得、効果の離脱または反跳を評価するためだけに、2 カ月観察する。これらの参加者はこの最初の段階において処置に適切に応答しなかったため、この場合再処置は施されない。これらの参加

50

者は、必要な場合には、2カ月の延長期間中に標準治療処置を変更することができる。

【0263】

試験処置

コア期間の終了時に応答者または軽減者として分類される参加者は、延長期間において再発する場合に再処置に適格とされ、12カ月までまたは第2の再発までのいずれか早い方まで観察されるべきである。これらの参加者は、再発まで標準治療処置を変更することはできない。

【0264】

再発した場合、参加者に1コースの試験処置（3回のIV点滴）を用量盲検化様式で投与する。すべての参加者を、以下に記載するように、コアの1日目に既に再発の再処置に対して予備無作為化（pre-randomized）する。

・コア期間に化合物（I）を受けた参加者を、再発の処置について（延長期間中にもしあれば）同じ用量およびレジメンに割り付ける。

・コア期間にプラセボへと無作為化された参加者を、延長期間において、再発処置について（延長期間中にもしあれば）用量盲検化様式で積極的処置群のうちの1つへと再び無作為化する（1：2：2：2：2：2の比）。

【0265】

コア期間試験の結果に基づき、延長期間において参加者が再処置を受ける前に最適な用量および用量レジメンが確立された場合、最適でない化合物（I）の用量および／またはレジメンへと最初に無作為化された参加者は、再発の処置について用量盲検化様式で最適な用量およびレジメンを受ける。参加者を、IRTを通して、盲検化様式で最適な用量およびレジメンに割り付ける。

【0266】

標準治療／心理療法

延長期間中、再処置に適格でない（応答者でも、寛解を達成した者でもない）参加者についてのみ、薬理的抗うつ剤療法を修正することができる。コア期間の終了時に応答者または軽減者として分類される参加者は、延長期間中再発の時間まで（もしあれば）、SOCについて安定であるべきであり、実現可能である限り心理療法について安定であるべきである。再発する場合、必要な場合には、再発処置の最初の2週間の間にSOC薬理的処置を調整することができる。参加者は、再発の処置のために入院してもしなくてもよい（臨床判断および現地の慣行に従う）。

【0267】

同様に、再発再処置来院の終了時に患者が応答者または軽減者として分類される場合、標準治療処置に関して類似の手段を続けるべきである。第2の再発の場合、患者は試験を中止するべきである。

【0268】

延長期間の持続期間

参加者（試験完了者）についての試験／延長期間の終了は、以下のうちの1つを満たす場合に言い渡される。

・すべての参加者は、最初の2カ月の延長（フォローアップ）を完了しなければならない。

・コア期間の終了時（43日目、来院170）に寛解を達成せず応答者ではない参加者について、これらの試験参加者は2カ月のフォローアップを完了するべきである。

・コア期間の終了時（43日目、来院170）に応答者または軽減者として分類され、いかなる再発も経験しない参加者については、延長期間を12カ月（52週間）続ける。

・コア期間の終了時（43日目、来院170）に応答者または軽減者として分類され、延長期間の12カ月（52週間）以内に再発した参加者については、（上記のように）1コースの化合物（I）の再処置を受ける。再処置の後に彼らが応答者または軽減者として再び分類される場合（スコアは再発確認時のMADRSスコアと比較するべきである）、延長期間を12カ月までまたは第2の再発までの時間のうちのいずれか早い方まで続けるべ

10

20

30

40

50

きである。これらの患者については、最短2カ月のフォローアップ観察を行わなければならない。再発再処置来院の終了時に患者が応答者としても軽減者としても分類されない場合、この患者を、彼らの再発処置の終了後2カ月観察し、その後に延長を中止するべきである。

【0269】

試験集団

試験集団は、意図を伴う自殺念慮を有するMDDを有する、18歳以上から65歳以下の男性および女性の参加者からなる。目標は、世界中のおよそ50～60の施設における合計およそ195名の参加者を無作為化することである。早期中止する無作為化された患者は代替されない。

【0270】

組み入れ基準

この試験への組み入れに適格な参加者は、以下の基準のすべてを満たさなければならない。

【0271】

1. 試験の参加前に、署名されたインフォームドコンセントを得なければならない

【0272】

2. 男性および女性の参加者、スクリーニング時に18～65歳（両端を含む）

【0273】

3. 臨床評価に基づきMini精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Psychiatric Interview）（MINI）により確認される、スクリーニング時の精神病特色を伴わないDSM-5で定義される大うつエピソード（MDE）

【0274】

4. 参加者は、MINI自殺傾向から得られる質問B3、かつ質問B10または質問B11のいずれかに対する「はい」の応答により確認される、現時点での意図を伴う自殺念慮を有していなければならない

【0275】

5. ベースラインでのSSTSから得られる質問3、かつ質問9または質問10のいずれかに対する「はい」の応答により確認される、現時点での意図を伴う自殺念慮

【0276】

6. ベースラインでのSSTSのさらなる適格性の質問、「あなたは今日のベースライン来院の前の7日間にわたり殆どの日（4／7）、およびスクリーニングの後少なくとも1日に、1日あたり少なくとも15分、希死念慮、衝動または行動がありましたか？はい／いいえ」に対する「はい」の応答により確認される持続的な意図を伴う自殺念慮

【0277】

7. スクリーニングおよび1日目の無作為化前の、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）スコア>28

【0278】

8. 参加者は、試験期間中、（臨床判断および現地の処置ガイドラインに基づき、処置を行う医師により決定して）彼らのMDDを処置するために薬理的標準治療処置を受けることに同意しなければならない。

【0279】

9. 医師の意見において、患者の状態を処置するために緊急精神科入院が臨床的に必要とされ、患者は既に入院中であるか、必要とされるプロトコル遵守期間（per protocol period）中に自発的に入院することに同意する

【0280】

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす参加者は、この試験への組み入れに適格ではない。

【0281】

1. スクリーニング時の、双極性障害、精神病特色を伴うMDD、統合失調症または統

10

20

30

40

50

合失調感情障害の以前のまたは現時点での診断

【0282】

2. 急性アルコールもしくは物質使用障害または解毒を必要とする離脱症状を有する患者、あるいはスクリーニング前1カ月以内に解毒処置を経験した患者（入院または外来）

【0283】

3. 参加者が自閉症、認知症または知的障害の現時点での臨床診断を有する

【0284】

4. 発作の病歴。注釈：単回の小児熱性けいれんは除外されない

【0285】

5. 境界性パーソナリティ障害を有する参加者

10

【0286】

6. M I N I 自殺傾向障害分類面接法（Suicidality Disorders Classification Interview）から得た、主に別の非MDD状態により引き起こされる自殺念慮または行動を有する参加者

【0287】

7. ケタミンまたはエスケタミンの効果がないことによる以前の自殺傾向

【0288】

8. 診療歴および／または入手可能な診療記録による、活動性B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）または活動性COVID感染

20

【0289】

9. 試験薬もしくはその賦形剤のいずれか、または類似の化学薬品クラスの薬物に対する過敏症歴

【0290】

10. プロトコルにより禁止されている医薬を投薬中の参加者

【0291】

11. 以下の医薬／心理療法を受けている：

- ・スクリーニングの2カ月前のエスケタミンまたはケタミン
- ・スクリーニングの14日前のモノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）
- ・不安定な心理療法レジメンおよび／またはスクリーニング前6週間未満に開始

30

【0292】

12. 以下のいずれかを含む、心臓のまたは心再分極の異常

- ・試験処置を開始する前6カ月以内の、心筋梗塞（MI）、狭心症または冠動脈バイパス移植（CABG）歴。
- ・臨床的に有意な不整脈（例えば心室頻拍）、完全左脚ブロック、高度AVブロック（例えば二束ブロック、Mobitz II型および3度AVブロック）

【0293】

13. スクリーニング時または1日目の最初の用量前に安静時QTcFが ≥ 450 msec（男性）もしくは ≥ 460 msec（女性）、またはQTcF間隔を決定することができない

40

【0294】

14. 補正されていない低カリウム血症もしくは低マグネシウム血症、心不全歴または臨床的に有意な／症候的な徐脈歴、あるいは以下のうちのいずれかを含む、多形性心室頻拍（TdP）のリスク因子。

- ・QT延長症候群、特発性突然死の家族歴または先天性QT延長症候群
- ・スクリーニング前7日間およびコアの間の、中止することも安全な代替りの医薬により代替することもできない「多形性心室頻拍の公知のリスク」を有する併用薬物

【0295】

15. 参加者が、スクリーニング時および1日目の最初の用量前に、食事、運動もしくは安定用量の許可された抗高血圧処置にもかかわらず管理不良高血圧（収縮期血圧 > 14

50

0 mmHg または拡張期血圧 > 90 mmHg) を有するか、またはなんらかの高血圧クレーゼの過去の病歴を有する

【0296】

16. 治験責任医師の意見において参加者の安全性をリスクにさらし、服薬遵守を妨げ、試験の完了に支障をきたすであろう、なんらかの他の状態（例えば公知の肝疾患／肝臓機能不全、活動性悪性腫瘍等）

【0297】

17. スクリーニング時に < 40 mL / 分 / 1.73 m² の推定糸球体濾過速度 (eGFR) により示される、有意な腎機能不全のエビデンスを有する

【0298】

18. スクリーニングの30日以内の、調査されている他の薬物の使用

【0299】

19. 妊婦または授乳（泌乳）婦

【0300】

20. (コアおよび再処置の場合には延長における) 試験処置を受けている間および試験処置を止めた後1週間に、性交時にコンドームを使用する意思のない性的に活動的な男性。コンドームは、すべての性的に活動的な男性参加者について、彼らが子供の父親となることを防ぎ、かつ精液を介する彼らのパートナーへの試験処置の送達を防ぐために必要とされる。加えて、男性参加者は、上に規定された期間、精子を寄付してはならない。

【0301】

21. 試験処置を受けている間および医薬を止めた後1週間（コアおよび延長について適用）に非常に有効な避妊の方法を使用していない限り、生理学的に妊娠することが可能であるすべての女性として定義される、出産可能な女性

【0302】

非常に有効な避妊の方法には以下が挙げられる。

・全禁欲（参加者の好ましくかつ通常的生活様式と一致する場合）。定期禁欲（カレンダー法、排卵法、症状体温法、排卵後法）および膣外射精は、許容可能な避妊方法ではない。

・調査される薬物の投薬の少なくとも6週間前の、不妊手術（子宮摘出の有無にかかわらず外科的両側卵巢摘出術を受けた）子宮全摘出または卵管結紮。卵巢摘出のみの場合、フォローアップのホルモンレベル評価により女性の生殖状態が確認されたときのみ

・男性の不妊手術（スクリーニングの少なくとも6カ月前）。試験中の女性参加者については、精管切除された男性パートナーがその参加者の唯一のパートナーであるべきである

・子宮内避妊用具（IUD）または子宮内避妊システム（IUS）の使用

【0303】

経口避妊薬または全身ホルモン避妊薬（例えば経皮またはインプラントのホルモン法）は、避妊の目的として許可されない。

【0304】

女性は、彼女らが適切な臨床プロファイル（例えば年齢に応じた、血管運動症状歴）とともに12カ月の自然な（自発的な）無月経を有するか、または少なくとも6週間前に外科的両側卵巢摘出術（子宮摘出の有無にかかわらず）、子宮全摘出もしくは卵管結紮を受けた場合に、閉経後であり出産可能性がないと考えられる。卵巢摘出のみの場合、フォローアップのホルモンレベル評価により女性の生殖状態が確認されたときのみ、出産可能性がないと考えられる。

【0305】

延長期間における再発のための化合物（I）処置を受けるのに適格な患者は、処置の開始前に妊娠しているべきではない。

【0306】

応答および寛解基準

応答は、試験の任意の時間での、ベースラインのMADRSスコアからの $\geq 50\%$ の減

10

20

30

40

50

少として定義される。寛解は、試験の任意の時間での、 ≤ 12 ポイントの M A D R S 総スコアとして定義される。

【0307】

試験処置のコア期間を完了し、コア期間の終了時（43日目、170の来院）に上記の応答または寛解基準のうちの1つを満たす参加者が、延長期間中の再発再処置に適格となる。

【0308】

コアの間の抑うつまたは自殺症状の悪化は再発とは考えられず、臨床的に有意な場合、コア期間中の A E（うつ病の悪化、希死念慮の増加等）として報告されるべきである。

【0309】

再発基準（延長期間）

試験処置のコア期間を完了し、コア期間の終了時（43日目、170の来院）に上記の反応または寛解基準のうちの1つを満たす参加者が、延長期間中の再発再処置に適格となる。

【0310】

再発は、新たな抑うつ症状の出現、または以前に安定であったかもしくは改善された M D D 症状の悪化として現れる。延長期間中、増悪を経験している参加者は処置を行う医師により評価されなければならない。再発は M A D R S の評価により確認されなければならない。以下の基準のいずれかを満たすと、再発と考えられる。

・すべての参加者は独立して、彼らがコアの終了時に寛解（M A D R S ≤ 12 ）または $\geq 50\%$ の改善を達成する場合、再発再処置に適格となるために、5～14日間空けた2回の連続した来院について M A D R S 総スコア ≥ 22 を有しなければならない。M D D についての D S M - 5 基準を満たさなければならない。加えて、コア期間の終了時に処置応答（ $\geq 50\%$ の改善）を示したが寛解（M A D R S ≤ 12 ）を達成しなかった参加者は、コア期間の終了（コア来院の終了）時に報告された M A D R S 総スコアからの $\geq 50\%$ の悪化を示さなければならない。

5～14日間空けた2回の連続した評価によって再発を確認しなければならない。最初の M A D R S 評価の日付が再発の日付となる。再発の確認は、再処置前の来院または再処置のために行われる最初の点滴前のいずれかに行うことができる。これは、第2の再発の確認のために、再処置のコース後の任意の時点で行うことができる（5～14日間空けた2回の M A D R S 評価は依然として必要とされる）。

または

・悪化したうつ病もしくは再発を示唆する任意の他の臨床的に関連のある事象のための入院（すなわち自殺企図、または自殺予防のための入院）。そのような患者は、再発状態にあると考えられるためには（M A D R S スコアとは無関係に）M D D についての D S M - 5 基準の基準を満たすべきである。参加者がこれらの事象のいずれかのために入院する場合、入院の開始の日付を再発の日付に使用する。そうでなければ、参加者が入院しない場合には事象の日付を使用する。

【0311】

いくつかの再発基準を満たす場合、この参加者については、より早い日付が再発の開始の日付として定義される。

【0312】

評価：

Montgomery Asberg うつ病評価尺度（M A D R S）、S I G M A 版

Montgomery Asberg うつ病評価尺度（M A D R S、S I G M A 版）は、うつ病の重症度を測定し抗うつ剤処置による変化を検出するために設計された臨床医評価尺度である。検査は10項目からなり、その各々は0（項目が存在しないかまたは正常である）～6（重度または症状の継続的な存在）でスコア付けされ、考えられる総スコアは60である。スコアが高いほど、より重度の状態を表す。M A D R S は、外見上の悲しみ、報告された悲しみ、内的緊張、睡眠、食欲、集中、倦怠感、興味のレベル、悲観的な

10

20

30

40

50

思考および希死念慮を評価する (Khan et al 2000)。検査は、高い評価者間信頼性を示す。

【0313】

MADRS (SIGMA) についての構造化面接のガイドが、各実施について使用される。MADRSは、資格を有する担当者により電子的に実施される。

【0314】

この試験では、「最後の7日間」および「最後の来院／評価以降」の2回の想起期間 (Recall Period) を使用する。4時間の時点で、睡眠および食欲の項目は評価されない (同じ日に得られたこれらの項目についての投与前のスコアは繰り越される)。

【0315】

臨床転帰評価 (COA)

参加者における自殺傾向を評価するために、以下の評価を行う。

- ・Sheehan自殺傾向追跡尺度 (S-S TS) 臨床医実施版
- ・自殺傾向重症度の臨床全般印象尺度 (Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Scale) (CGI-S S)
- ・自殺傾向変化の臨床全般印象尺度 (Clinical Global Impression of Change in Suicidality scale) (CGI-C-S)
- ・臨床全般印象-重症度尺度 (CGI-S)
- ・臨床全般印象-改善度尺度 (CGI-I)

【0316】

すべての副次的な自殺傾向尺度は、精神測定学的に検証され、抑うつ状態のサブタイプまたは症状特色の測定として信頼のおけるものである。これらは、行われる介入によりどの様子のうつ病が幾分改善され得るかを明らかにするために、サブタイプの効果および関連する症状の変化の可能性を探るために用いられている。

【0317】

Sheehan自殺傾向追跡尺度 (S-S TS) 標準版、臨床医評価

Sheehan自殺傾向追跡尺度 (S-S TS) は、自殺傾向を経時的に評価およびモニタリングするために設計された尺度である。尺度の標準の臨床医評価版を、この試験において使用する。尺度の標準版は、処置下で発現した自殺傾向を検出するための安全性評価測定として、および変化に対して非常に感度の高い処置転帰の測定として、臨床研究試験において使用するために設計された。S-S TSの標準版は、「全くない」(0)から「非常に」(4)までの範囲にわたるリッカート尺度 (0~4) で自殺傾向現象の重篤度を評価する、16項目の尺度である。これは、重要な現象の頻度および自殺傾向に費やしたすべての時間も評価する。Sheehan et al 2014。

【0318】

S-S TSは、資格を有する施設の担当者により電子的に実施される。この試験では、「最後の24時間」、「最後の7日間」「最後の来院／評価以降」の異なる想起期間を使用する。

【0319】

自殺傾向重症度の臨床全般印象尺度 (CGI-S S)

自殺傾向重症度の臨床全般印象尺度 (CGI-S S) は、患者の自殺傾向のレベルを経時的に測定する5ポイントの尺度である。この試験では、「最後の24時間」、「最後の7日間」「最後の来院／評価以降」の異なる想起期間を使用する。CGI-S Sは、資格を有する担当者により電子的に評価される。

【0320】

自殺傾向変化の臨床全般印象尺度 (CGI-C-S)

自殺傾向変化の臨床全般印象尺度 (CGI-C-S) は、治験責任医師によるベースラインと比較した参加者の自殺傾向の評価を提供する、7ポイントの尺度である。CGI-S Sは、資格を有する担当者により電子的に実施される。

【0321】

10

20

30

40

50

抑うつ気分についての臨床全般印象尺度－重症度（CGI－S）

臨床全般印象（CGI）は、精神障害を有する患者における症状の重症度、処置応答および処置の効能を測定する、観察者評価尺度である。CGI－重症度（CGI－S）は、任意の時点での全体的な疾病の程度を評価するために設計された手段である。抑うつ気分についてのCGI重症度（CGI－S）を、この試験で使用する。

【0322】

CGI－S評価は、資格を有する担当者により電子的に実施される。この試験では、「最後の24時間」、「最後の7日間」「最後の来院／評価以降」の異なる想起期間を使用する。

【0323】**抑うつ気分についての臨床全般印象尺度－改善度（CGI－I）**

臨床全般印象（CGI）は、精神障害を有する患者における症状の重症度、処置応答および処置の効能を測定する、観察者評価尺度である。CGI－改善度（CGI－I）（Guy, 1976）は、ベースラインに対する疾病の変化の程度（改善または悪化）を評価する。

【0324】

CGI－Iは、資格を有する担当者により電子的に実施される。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/061268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. **A61K31/40 A61P25/00 A61P25/24**
ADD.

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)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/049165 A1 (MNEMOSYNE PHARMACEUTICALS INC [US]) 31 March 2016 (2016-03-31) cited in the application page 23, paragraph 0073 - page 31, paragraph 0104; claims 1,2,3, 17,18,1924; example 11 pages 72-74,75 - page 76; table Table 3 -----	1-20
A	US 2020/115370 A1 (ISLAM IMADUL [US] ET AL) 16 April 2020 (2020-04-16) the whole document -----	1-20
A	US 2018/312491 A1 (ISLAM IMADUL [US] ET AL) 1 November 2018 (2018-11-01) the whole document -----	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2022

Date of mailing of the international search report

14/03/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, Isabelle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/061268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016049165 A1	31-03-2016	AR 103199 A1	26-04-2017
		AU 2015320721 A1	30-03-2017
		BR 112017006093 A2	19-12-2017
		CA 2962569 A1	31-03-2016
		CL 2017000474 A1	18-08-2017
		CN 106795111 A	31-05-2017
		CO 2017002494 A2	31-08-2017
		CR 20170114 A	21-08-2017
		CU 20170037 A7	08-08-2017
		DK 3197868 T3	22-06-2020
		EC SP17025302 A	30-11-2018
		EP 3197868 A1	02-08-2017
		EP 3683207 A1	22-07-2020
		ES 2791327 T3	03-11-2020
		GT 201700062 A	30-09-2019
		HR P20200959 T1	02-10-2020
		HU E049698 T2	28-10-2020
		IL 250909 A	30-06-2019
		JO 3579 B1	05-07-2020
		JP 6473227 B2	20-02-2019
		JP 6772307 B2	21-10-2020
		JP 2017528502 A	28-09-2017
		JP 2019077713 A	23-05-2019
		JP 2021006554 A	21-01-2021
		KR 20170063599 A	08-06-2017
		LT 3197868 T	10-09-2020
		NZ 729569 A	28-06-2019
		PE 20170893 A1	12-07-2017
		PH 12017500513 A1	07-08-2017
		PL 3197868 T3	02-11-2020
		PT 3197868 T	21-05-2020
		SG 11201702023Q A	27-04-2017
		SI 3197868 T1	30-10-2020
		TN 2017000076 A1	04-07-2018
		TW 201625528 A	16-07-2016
		US 2018111902 A1	26-04-2018
		US 2019152912 A1	23-05-2019
		US 2020369610 A1	26-11-2020
		UY 36326 A	29-04-2016
		WO 2016049165 A1	31-03-2016
		ZA 201701061 B	31-07-2019
US 2020115370 A1	16-04-2020	AU 2016340239 A1	31-05-2018
		BR 112018007181 A2	16-10-2018
		CA 3001894 A1	20-04-2017
		CN 108368101 A	03-08-2018
		EA 201890764 A1	28-09-2018
		EP 3362447 A1	22-08-2018
		ES 2822830 T3	05-05-2021
		JP 6843853 B2	17-03-2021
		JP 2018530582 A	18-10-2018
		KR 20180064507 A	14-06-2018
		US 2018312495 A1	01-11-2018
		US 2020115370 A1	16-04-2020
		WO 2017066368 A1	20-04-2017
US 2018312491 A1	01-11-2018	AU 2016340237 A1	31-05-2018
		BR 112018006537 A2	16-10-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/061268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CA 3001890 A1	20-04-2017
		CN 108137543 A	08-06-2018
		EA 201890946 A1	28-09-2018
		EP 3362441 A1	22-08-2018
		ES 2818254 T3	09-04-2021
		JP 6938485 B2	22-09-2021
		JP 2018536637 A	13-12-2018
		KR 20180063306 A	11-06-2018
		US 2018312491 A1	01-11-2018
		US 2020071304 A1	05-03-2020
		WO 2017066366 A1	20-04-2017

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

ツツ アベニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサー
チ, インコーポレイテッド

(72)発明者 ファーラー, トーマス

スイス国 4002 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ゴメズ・マンシラ, バルタザール

フランス国 68128 ロズノー, リュ デ ビレッジ ヌフ 50B

(72)発明者 パパニコロウ, ディミトリス

アメリカ合衆国 09736-1080 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘルス
ブラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内

(72)発明者 セルバン, カメーネ・ガブリエラ

スイス国 4002 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ボン ラyson, フロリアン

フランス国 92563 リュエー・マルメゾン, 8-10 リュ アンリ サンテークレア ダビー
ル, ノバルティス ファーマ エス. アー. エス.

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 MA66 NA05 ZA121 ZA122 ZC752

4C086 AA01 AA02 BC17 GA07 GA08 GA16 MA01 MA02 MA04 MA66
NA05 NA20 ZA12 ZC75