

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7705348号
(P7705348)

(45)発行日 令和7年7月9日(2025.7.9)

(24)登録日 令和7年7月1日(2025.7.1)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/4468(2006.01)	A 6 1 K	31/4468
A 6 1 K 31/137(2006.01)	A 6 1 K	31/137
A 6 1 K 31/5375(2006.01)	A 6 1 K	31/5375
A 6 1 K 31/551(2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K 31/5517(2006.01)	A 6 1 K	31/5517
請求項の数 23 (全28頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-546285(P2021-546285)	(73)特許権者	503146324
(86)(22)出願日	令和2年2月7日(2020.2.7)		ザ ブリガム アンド ウィメンズ ホスピタル インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2022-519721(P2022-519721 A)		The Brigham and Women's Hospital, Inc.
(43)公表日	令和4年3月24日(2022.3.24)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02115 ポストン フランシス ストリート 75
(86)国際出願番号	PCT/US2020/017323	(74)代理人	100092783
(87)国際公開番号	WO2020/163785		弁理士 小林 浩
(87)国際公開日	令和2年8月13日(2020.8.13)	(74)代理人	100120134
審査請求日	令和5年2月6日(2023.2.6)		弁理士 大森 規雄
(31)優先権主張番号	62/803,223	(74)代理人	100153693
(32)優先日	平成31年2月8日(2019.2.8)		弁理士 岩田 耕一
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	モンテムロ, ルイジ タラント
前置審査			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 睡眠時無呼吸を治療するための方法および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アトモキセチンを含む、咽頭気道虚脱を伴う疾患または障害の治療用の医薬組成物であって、該医薬組成物は、ピマバンセリンと組み合わせて投与されるものである、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記アトモキセチンが、20 ~ 100 mg の用量で投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記アトモキセチンが、25 ~ 75 mg の用量で投与される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ピマバンセリンが、即時放出製剤中にある、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ピマバンセリンが、徐放性製剤中にある、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記ピマバンセリンが、20 ~ 40 mg の用量、好ましくは 34 mg で投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記咽頭気道虚脱を伴う疾患または障害が、閉塞性睡眠時無呼吸または単純性いびきで

ある、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記咽頭気道虚脱を伴う疾患または障害が、閉塞性睡眠時無呼吸である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記医薬組成物が、経口投与形態である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記経口投与形態が、シロップ剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 11】

前記アトモキセチンと、前記ピマバンセリンとが、同時に投与されるように用いられるものである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記アトモキセチンおよび前記ピマバンセリンが、単一組成物に製剤化されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記単一組成物が、前記アトモキセチン、前記ピマバンセリン、および薬学的に許容される担体を含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

ピマバンセリンを含む、咽頭気道虚脱を伴う疾患または障害の治療用の医薬組成物であって、該医薬組成物は、アトモキセチンと組み合わせて投与されるものである、前記医薬組成物。

20

【請求項 15】

前記アトモキセチンが、20 ~ 100 mg の用量で投与される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記アトモキセチンが、2.5 ~ 7.5 mg の用量で投与される、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記ピマバンセリンが、即時放出製剤中にある、請求項 14 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 18】

前記ピマバンセリンが、徐放性製剤中にある、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記ピマバンセリンが、20 ~ 40 mg の用量、好ましくは 34 mg で投与される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記咽頭気道虚脱を伴う疾患または障害が、閉塞性睡眠時無呼吸または単純性いびきである、請求項 14 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記咽頭気道虚脱を伴う疾患または障害が、閉塞性睡眠時無呼吸である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 22】

前記医薬組成物が、経口投与形態である、請求項 14 ~ 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記経口投与形態が、シロップ剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

優先権の主張

本出願は、2019年2月8日出願の米国仮特許出願第62/803,223号の利益を主張する。前述の内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

連邦政府資金による研究または開発

本発明は、アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health) により与えられた助成金番号HL102321およびHL095491下での政府による援助を受けてなされた。政府は本発明において特定の権利を有する。

【 0 0 0 3 】

本発明は、対象が不完全な意識状態であると同時に咽頭気道虚脱を伴う状態、例えば、いびきおよび睡眠時無呼吸の治療のための方法および組成物の発見に、少なくとも一部は基づき、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (NRI) および非筋弛緩性睡眠薬または5-HT_{2A}逆作動薬もしくは拮抗薬の投与を含む。

【 背景技術 】

【 0 0 0 4 】

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は、睡眠時の咽頭気道の虚脱によって起こる一般的な障害である (Young et al., Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217-39)。OSAは、健康に重篤な結果をもたらす可能性がある。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

本開示は、ノルアドレナリン作動薬および非筋弛緩性睡眠薬の投与が、睡眠中のヒトにおいて咽頭筋の活動を増加させ、例えば、OSA患者において、いびきおよび睡眠時無呼吸重症度を低減させることに基づく。

【 0 0 0 6 】

したがって、不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象を治療するための方法が本明細書において提供される。こうした方法は、必要とする対象に、有効量の (i) ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (NRI) ならびに (ii) 非筋弛緩性睡眠薬および/または5-HT_{2A}逆作動薬もしくは拮抗薬を投与することを含む。

【 0 0 0 7 】

一部の実施形態において、NRIは、ノルエピネフリン選択的再取り込み阻害剤 (NSRI)、例えば、アメダリン、アトモキセチン、CP-39,332、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン、ロルタラミン、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、およびピロキサジンからなる群から選択されるNSRIである。

【 0 0 0 8 】

一部の実施形態において、NRIは、ノルエピネフリン非選択的再取り込み阻害剤 (NNRI)、例えば、アミトリプチリン、アモキサピン、プロピオン、シクラジンドール、デシプラミン、デスペンラファキシン、デクスメチルフェニデート、ジエチルプロピオン、ドキシペリン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシبران、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシبران、ネファゾドン、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、プロトリプチリン、ラダファキシン、タペンタドール、テニロキサジン、およびペンラファキシンからなる群から選択されるNNRIである。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態において、NRIは、アトモキセチンおよびレボキセチンからなる群から選択される。

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態において、NRIはアトモキセチンであり、特定の実施形態において、アトモキセチンの投薬量は20~100mg、例えば25~75mgである。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、例えば、テマゼパム、プロチゾラム、フルラゼパム、ニトラゼパムもしくはトリアゾラム；または、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、例えば、シクロピロロン系睡眠薬、例えば、ゾルピデム、ゾピクロンもしくはゾピクロンの立体異性体であるエスゾピクロン；ガバペンチン；トラゾドン；ジフェンヒドラミン；スポレキサント；タシメルテオン；ラメルテオン；アゴメラチン；ドキシペリン；ザレプロン；ドキシラミン；ナトリウムオキシベート；またはチアガピンである。

【 0 0 1 2 】

一部の実施形態において、5 - H T 2 A 逆作動薬は、A C - 9 0 1 7 9、ケタンセリン、ネロタンセリン、エプリバンセリン、ピマバンセリン、またはボリナンセリンであり；あるいは、5 - H T 2 A 拮抗薬は、トラゾドン、ミルタザピン、ケタンセリン、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、イロペリドン、ペロスピロン、アセナピン、ネファゾドン、M D L - 1 0 0 , 9 0 7、シプロヘプタジン、ピゾチフェン、L Y - 3 6 7 , 2 6 5、2 - アルキル - 4 - アリールテトラヒドロピリミドアゼピン、ハロペリドール、クロルプロマジン、ヒドロキシジン (A t a r a x)、5 - M e O - N B p B r T、またはニアプラジンである。一部の実施形態において、5 - H T 2 A 拮抗薬は、ケタンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、リスペリドンまたはネファゾドンである。

10

【 0 0 1 3 】

一部の実施形態において、5 - H T 2 A 逆作動薬または拮抗薬はピマバンセリンであり、好ましくは2 0 ~ 4 0 m g、好ましくは3 4 m gの用量で投与される。

20

【 0 0 1 4 】

一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬は、即時放出製剤中にある。

【 0 0 1 5 】

一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬は、徐放性製剤中にある。

【 0 0 1 6 】

一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬はゾルピデムであり、特定の実施形態において、ゾルピデムの投薬量は2 ~ 1 2 . 5 m gである。

30

【 0 0 1 7 】

一部の実施形態において、ゾルピデムは、例えば2 ~ 1 0 m gの用量の即時放出製剤中にある。

【 0 0 1 8 】

一部の実施形態において、ゾルピデムは、例えば5 ~ 1 2 . 5 m gの用量の徐放性製剤中にある。

【 0 0 1 9 】

一部の実施形態において、疾患または障害は、閉塞性睡眠時無呼吸（例えば、1時間あたり1 0 イベント以上のA H I）または単純性いびきである。

【 0 0 2 0 】

一部の実施形態において、不完全な意識状態は睡眠である。

40

【 0 0 2 1 】

一部の実施形態において、N R I および非筋弛緩性睡眠薬は、単一組成物で投与される。

【 0 0 2 2 】

一部の実施形態において、N R I および5 - H T 2 A 逆作動薬または拮抗薬は、単一組成物で投与される。

【 0 0 2 3 】

一部の実施形態において、単一組成物は経口投与形態である。

【 0 0 2 4 】

一部の実施形態において、経口投与形態は、シロップ剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、ま

50

たはカプセル剤である。

【 0 0 2 5 】

一部の実施形態において、単一組成物は、経皮投与形態、例えばパッチ剤である。

【 0 0 2 6 】

(i) ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 ((N R I))、(i i) 非筋弛緩性睡眠薬および/または 5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬、ならびに (i i i) 薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も、本明細書において提供される。

【 0 0 2 7 】

一部の実施形態において、N R I は、例えば、アメダリン、アトモキセチン、C P - 3 9 , 3 3 2、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン、ロルタラミン、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、およびピロキサジンからなる群から選択されるノルエピネフリン選択的再取り込み阻害剤 (N S R I) である。一部の実施形態において、N R I は、アミトリプチリン、アモキサピン、プロピオン、シクラジンドール、デシプラミン、デスペンラファキシン、デクスメチルフェニデート、ジエチルプロピオン、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシبران、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシبران、ネファゾドン、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、プロトリプチリン、ラダファキシン、タペンタドール (N u c y n t a)、テニロキサジン (L u c e l a n、M e t a t o n e) およびペンラファキシンからなる群から選択されるノルエピネフリン非選択的再取り込み阻害剤 (N N R I) である。

【 0 0 2 8 】

一部の実施形態において、N R I は、アトモキセチンおよびレボキセチンからなる群から選択される。

【 0 0 2 9 】

一部の実施形態において、N R I はアトモキセチンであり、特定の実施形態において、アトモキセチンの投薬量は 2 0 ~ 1 0 0 m g である。

【 0 0 3 0 】

一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、例えば、テマゼパム、プロチゾラム、フルラゼパム、ニトラゼパムもしくはトリアゾラム；または、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、例えば、シクロピロン系睡眠薬であり、好ましくは、ゾルピデム、ゾピクロンおよびエスゾピクロン；ガバペンチン；トラゾドン；ジフェンヒドラミン；スボレキサント；タシメルテオン；ラメルテオン；アゴメラチン；ドキセピン；ザレプロン；ドキシラミン；ナトリウムオキシベート；またはチアガピンからなる群から選択される。一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬は即時放出製剤中にある。一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬は徐放性製剤中にある。

【 0 0 3 1 】

一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬はゾルピデムである。一部の実施形態において、ゾルピデムは、例えば 2 ~ 1 0 m g の用量の即時放出製剤中にある。一部の実施形態において、ゾルピデムは、例えば 5 ~ 1 2 . 5 m g の用量の徐放性製剤中にある。

【 0 0 3 2 】

一部の実施形態において、5 - H T 2 A 逆作動薬は、A C - 9 0 1 7 9、ケタンセリン、ネロタンセリン、エプリバンセリン、ピマバンセリン、またはボリナンセリンであり；あるいは、5 - H T 2 A 拮抗薬は、トラゾドン、ミルタザピン、ケタンセリン、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、イロペリドン、ペロスピロン、アセナピン、ネファゾドン、M D L - 1 0 0 , 9 0 7、シプロヘプタジン、ピゾチフェン、L Y - 3 6 7 , 2 6 5、2 - アルキル - 4 - アリールテトラヒドロピリミドアゼピン、ハロペリドール、クオルプロマジン、ヒドロキシジン (A t a r a x)、5 - M e O - N B p B r T、またはニアプラジンである。一部の実施形態において、5 - H T 2 A 拮抗薬は、ケタンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、リスペリドンまたはネファゾドンである。

【 0 0 3 3 】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、5-HT_{2A}逆作動薬または拮抗薬は、ピマバンセリンであり、20～40mgまたは30～40mg、好ましくは34mgの用量で存在する。

【0034】

不完全な意識状態であると同時に咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療における使用のための、本明細書に記載の組成物も提供される。一部の実施形態において、疾患または障害は睡眠時無呼吸または単純性いびきである。一部の実施形態において、疾患または障害は閉塞性睡眠時無呼吸である。

【0035】

一部の実施形態において、不完全な意識状態は睡眠である。

【0036】

一部の実施形態において、NRIおよび非筋弛緩性睡眠薬は、単一組成物で投与される。

【0037】

一部の実施形態において、単一組成物は経口投与形態である。

【0038】

一部の実施形態において、経口投与形態は、丸剤、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤である。

【0039】

不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療における使用のための、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(NRI)ならびに非筋弛緩性睡眠薬および/または5-HT_{2A}逆作動薬もしくは拮抗薬も、本明細書において提供される。

【0040】

さらに、例えば、本明細書に記載の方法における使用のため、例えば、不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象を治療するために、(i)ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(NRI)ならびに(ii)非筋弛緩性睡眠薬および/または5-HT_{2A}逆作動薬もしくは拮抗薬を含むキットも、本明細書において提供される。キットは、例えば、薬学的に許容される塩または担体と共に本明細書において特許請求されている個々の作用薬のうちのいずれかの別個の医薬組成物を含むことができ、前記キットは、(a)潜在的に別個の投薬を可能にする、別個のまたは共通のボトルまたはパッケージ、および(b)任意選択で1セットのキット説明書を含むことができる。

【0041】

別段に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。方法および材料は、本発明における使用のために本明細書に記載されており、当技術分野で公知の他の適切な方法および材料も使用することができる。材料、方法および例は、単なる例示であり、限定を意図するものではない。本明細書に記載のすべての出版物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および他の参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾している場合、定義を含む本明細書が支配する。

【0042】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】閉塞性無呼吸の図示。最も上のチャンネルは、睡眠の脳波(EEG)パターンを示す。次のチャンネルは気流を表す。次の3つのチャンネルは、胸郭および腹部の運動ならびに食道内圧の変化による換気努力を示し、そのすべてが呼吸筋の収縮を示す。最後のチャンネルは、オキシヘモグロビン飽和を示す。

【図2】アトモキセチン単独(Ator)およびオキシブチニン単独(Oxy)は、OSAの重症度(無呼吸低呼吸指数、AHI)を体系的に減少させなかった。対照的に、一緒に投与した場合、これらの薬剤には強力な効果があった。白線は平均値を示し、ボックスは95%CIを示す。

10

20

30

40

50

【図3A】アトモキセチンが換気改善のほとんどを担っている。換気は、「受動的」な状態（換気駆動が安静呼吸のレベルに近く、上気道拡張筋が比較的にリラックスしている場合、3A）中と、「能動的な状態」（換気駆動が覚醒閾値に近く、上気道筋が睡眠中に可能な最大の活性化に近い場合、3B）中に測定した。V p a s s i v e は、一般的に上気道の虚脱度の指標と考えられている。アトモキセチンから a t o - o x y への V a c t i v e の増加は、オキシブチニンの効果ではなく、覚醒閾値の増加（睡眠中に筋肉動員のための時間が増えた）による可能性が高かった。

【図3B】（上記の通り。）

【図4】プラセボからアトモキセチン（a t o）、オキシブチニン（o x y）、および合剤（a t o - o x y）への覚醒閾値の変化。* p = 0 . 0 3 対プラセボおよび o x y。

10

【図5A-B】睡眠中に一過性的上気道閉塞でオトガイ舌筋の反射的な活性化を誘導した後、閉塞刺激を除去した後にオトガイ舌筋の活動が基準値よりも上昇したままの状態になる時間は、徐波睡眠（SWS）中の方がノンレム（N2）睡眠に比べて2倍長かった。

【図6】アトモキセチン-ピマバンセリン（A t o - P i m a）の組合せの、OSAの重症度（無呼吸低呼吸指数、AHI）、覚醒指数、上気道虚脱度（低換気駆動における換気、V p a s s i v e）、および覚醒閾値に対する効果。

【発明を実施するための形態】

【0044】

ヒトにおいて、咽頭気道領域には骨または軟骨による支えがなく、筋肉によって開いた状態に保たれる。これらの筋肉が睡眠中に弛緩した場合、咽頭が虚脱した結果、気流が停止し得る。図1に示すように、食道内圧の変動の振幅の増加により示されるように、閉塞を克服しようと、換気努力が続けられ、増加する。胸郭および腹部の運動は、閉塞気道に対して横隔膜が収縮した結果として、反対方向であり、腹部壁が膨張し、胸壁が内向きに陥没する。

20

【0045】

呼吸する努力が増加すると、EEGで可視化可能な、睡眠から覚醒へと導かれ（図1）、その結果、気道が開放され、正常な呼吸が再開される。無呼吸中の気流の欠乏によって、オキシヘモグロビン飽和の低下により示される低酸素も生じる（図1）。重症度は一般に、無呼吸低呼吸指数（AHI）を用いて測定され、それは、無呼吸（少なくとも10秒間の呼吸停止）と、睡眠1時間あたりに起こる低呼吸（気流および酸素飽和の減少）とを合わせた平均数である。例えば、Ruehland et al., The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009; 32(2):150-157を参照のこと。

30

【0046】

OSAの厳密な定義が使用される場合（1時間あたり15イベント以上のAHIまたは日中の眠気で1時間あたり5イベント以上のAHI）、推定有病率は、およそ男性で15パーセント、女性で5パーセントである。米国で推定3000万人がOSAを有し、そのおよそ600万人が診断されている。米国のOSA有病率は、老化および肥満の増加率のために増えつつあると思われる。OSAは、主要な併存症および経済費用、例えば：高血圧症、糖尿病、循環器疾患、自動車事故、作業場での事故、および疲労/生産性の低下と関連する。例えば、Young et al., WMJ 2009; 108:246; Peppard et al., Am J Epidemiol 2013; 177:1006を参照のこと。

40

【0047】

現在の主要な治療（Engleman and Wild, Sleep Med Rev 2003;7:81-99; Kribbs et al., The American review of respiratory disease 1993;147:887-95）は、持続的気道陽圧法（CPAP）である。CPAPは、実質的にすべての患者に有効であり、診断された患者のおよそ85%が治療されるが、コンプライアンスが低い。患者はCPAPを不快に感じ、耐えられないことが多い；患者の少なくとも30%（80%まで）が普通は指示に従わず、したがって未治療である（Weaver, Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178）。様々な成功率を有する他の治療様式としては、口腔器具（10%

50

)および手術(5%)が挙げられるが、どちらも一般集団全体に有効でありそうではない。今までのところ、薬理的治療が有効であるとは示されていない。

【0048】

睡眠中のヒトにおける咽頭筋を活性化する医薬の探求は思わしくない;セロトニン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ薬、および鎮静薬などの薬剤はすべてヒトで試験されており、OSAの重症度の低減に有効ではないことが示されている。単独で服用した場合、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤などのノルアドレナリン作動薬はOSAの重症度をわずかに低減するに過ぎず、しかも一部の患者に限られる。例えば、Proia and Hudgel, Chest. 1991 Aug; 100(2): 416-21; Brownell et al., N Engl J Med 1982, 307:1037-1042; Sangal et al., Sleep Med. 2008 Jul; 9(5):506-10. Epub 2007 Sep 27; Marshall et al., Sleep. 2008 Jun; 31(6):824-31; Eckert et al., Clin Sci(Lond).2011 Jun ;120(12):505-14; Taranto-Montemurro et al., Sleep. 2017 Feb 1;40(2)を参照のこと。

10

【0049】

三環系抗うつ薬のプロトリプチリン(Brownell et al. N Engl J Med 1982; 307:1037-1042; Smith et al. Am Rev Respir Dis 1983; 127:8-139)およびデシプラミン(Taranto-Montemurro et al. Eur Respir J 2016; 48:1340-135)は、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤であるアトモキセチン(Bart Sangal et al. Sleep Med 2008; 9:506-510)と同じようにOSAを有する患者ですべて試験されており、障害の重症度を軽減することにおいて控えめな成功を収めている。3つの無作為化対照試験(Brownell et al. 1982、上記を参照; Whyte et al. Sleep 1988; 11:463-472; Hanzel et al. Chest 1991; 100:416-421)と、いくつかの観察研究(Smith et al. 上記を参照; Conway et al. Thorax 1982; 37:49-53; Clark et al. Neurology 1979; 29:1287-1292)は、OSAの重症度に対するプロトリプチリンの効果を評価した。Brownellと共同研究者(Brownell et al. 1982、上記を参照)は、重度のOSAを有する5名の肥満男性グループでは、プロトリプチリン20mgによる4週間の治療後、ノンレム睡眠中のAHIに変化がないことを発見した。しかし、患者の酸素飽和度および日中の眠気が改善されたことから、少なくとも睡眠中の呼吸に薬物による何らかの良い影響があったと考えられる。別の二重盲検試験で、Whyteと共同研究者(Whyte et al 1988、上記を参照)は、10名の中等度から重度のOSA患者においてプロトリプチリン20mgの14日間の投与により、グループとしてノンレムAHIに変化はないが、反応の個人間のばらつきは大きいことを発見した。最後に、9名の患者に対する4週間の非盲検でのクロスオーバー試験において、Hanzelら(Chest 1991; 100:416-421)は、基準値から42%の統計的に有意なAHIの減少を示した。これらの結果は、総合すると、プロトリプチリンは、まだ特定しなければならないOSA患者のサブグループでは有用であり得ることを示唆する。

20

30

【0050】

プロトリプチリンと同様に、別の三環系薬物であるデシプラミンが、1晩続くプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験において試験された。しかし、研究された14名の患者におけるAHI低下に関しては、様々な結果が得られた(Taranto-Montemurro et al 2016、上記を参照)。OSAの重症度に対する効果はグループとして有意ではなかったが、プラセボと比較して、デシプラミンにより、患者は気道の虚脱の低さを示した。さらに、事後分析は、筋肉補償が最小限である患者のサブグループが、治療に最もよく反応する表現型であることを特定した。加えて、健常な対照に対して行った試験では、デシプラミンは睡眠中のオトガイ舌筋の活動を増加させ、上気道虚脱度を低下させた。

40

【0051】

選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤であるアトモキセチンは、Bart-Sangalら(2008、上記を参照)により、軽度のOSAを有する15名の患者に対する前向き観察研究で試験された。薬物はAHIを改善しなかったが、日中の眠気を有意に改善した。本明細書に示すように、単独で投与されたアトモキセチンは、9名の中等度から重

50

度のOSA患者のサンプルではOSAの重症度を改善しなかった (Taranto-Montemurro et al. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199:1267-1276)。

【0052】

この10年間における、動物^{1、2}およびヒト³の研究によって、中枢神経系におけるノルアドレナリン作動薬の離脱が、睡眠中の上気道拡張筋の筋緊張低下を決定する上で主要な役割を果たしていることが示されている。最近、発明者らの研究室で行った翻訳作業は、デシプラミンのようなノルアドレナリン作動性を有する薬物が、ヒトの睡眠中に、オトガイ舌筋の活動を増加させ³、上気道虚脱を低下させ得る⁴ことを示した。しかし、発明者らのチームおよび他の研究者らは、ノルアドレナリン作動薬を単独で服用しても、OSAの重症度を軽減することができないことを示している。プロトリプチリン^{5、6}、デシプラミン⁴、およびアトモキセチン⁷がOSAを有する患者において試験されたが、AHIの減少には成功しなかった。それにもかかわらず、発明者らの研究室で一晩行われた無作為化二重盲検クロスオーバー試験では、アトモキセチンを抗ムスカリン作用のあるオキシブチニンと組み合わせて投与した場合、20名の非選択的な患者において、プラセボと比較して、OSAの重症度が63%減少した⁸。当初、オキシブチニンをアトモキセチンに組み合わせた理由は、ムスカリン受容体を介した阻害メカニズムと対比させることにあり、Richard Hornerのグループ⁹によれば、ムスカリン受容体は、レム睡眠中のオトガイ舌筋の活動の主な抑制の発現の原因となる。しかし、ムスカリン受容体の抑制的な役割は、すべての動物実験で支持されているわけではなく；例えば、Kubinらは、麻酔をかけたラットモデルにおいて、レム睡眠に関連したオトガイ舌筋の活動の抑制は、ノルアドレナリン作動性とセロトニン作動性の2つの興奮性入力 of 複合的な遮断によって完全に説明することができることを示した^{10、11}。

【0053】

アトモキセチンとオキシブチニンの組合せで作用する第2の可能性のあるメカニズムは、オキシブチニンが覚醒閾値を高め、睡眠を強化することによって睡眠薬として作用することができ、したがってアトモキセチンの覚醒促進効果とは対照的であることである。先行文献は、低用量で投与された抗ムスカリン薬が、軽度の鎮静効果を有し¹²、眠気を誘発する¹³ことを報告している。さらに、この仮説と一致するように、オキシブチニンが夜間頻尿の症状を軽減することによって睡眠の質を改善し得ることも最近示されている¹⁴。

【0054】

呼吸覚醒閾値が低い(上気道の閉塞に反応して目が覚め易い)と、上気道の神経筋補償が制限され、多くの人々が睡眠関連の低呼吸および無呼吸を発症する原因となり得る。閉塞性無呼吸/低呼吸時に睡眠中の換気が減少すると、咽頭筋を活性化し、上気道を硬化させることによって上気道抵抗を減少させ得る換気駆動を増加する、CO₂の蓄積が起こる。しかし、呼吸覚醒閾値が低いと、この重要な補償メカニズムは抑制され得る。したがって、覚醒は、覚醒閾値が高い人々にとっては、睡眠中の窒息から身を守るための救命メカニズムであるが、覚醒閾値が低い患者にとっては、早すぎる覚醒が繰り返し起こる上気道虚脱のサイクルを永続させる可能性があるため、不安定となる可能性がある。したがって、低覚醒閾値に誘導するアトモキセチンのような覚醒活性化薬を服用している患者において、特定のプロファイルを有する医薬で覚醒を防ぐことにより、より安定した呼吸と、より少ないOSAとが得られる可能性がある。

【0055】

特に、以前の動物データは、抗ムスカリン作用のあるアトロピンの投与によって、中枢神経系のアドレナリン作動性刺激剤(アンフェタミン)によって誘発される高速で低振幅のEEG活性が消失し、ノンレム睡眠に典型的な低周波で高振幅の脳波が誘導されることを示した¹⁵。アトモキセチンのようなアドレナリン作動薬で咽頭筋を活性化させても、患者が換気の最小量の減少でも目が覚めてしまう(すなわち、覚醒閾値が低い)場合は、OSAの治療には不十分であり得る。強力な鎮静薬の、アトモキセチンのような上気道拡張筋の強力な活性化剤との同時投与により、多くの患者でOSAが薬理的に解決される

可能性がある。

【 0 0 5 6 】

本明細書に記載されているように、アトモキセチンとオキシブチニンを同時に投与することで、レム睡眠とノンレム睡眠の両方でOSAの重症度(図2)が減少したものの、アトモキセチンとオキシブチニンを単独で投与した場合、当初の仮説のようにノンレムおよびレム特異的なAHIをそれぞれ改善しなかった。終夜の換気パラメータの正確な解析により、アトモキセチンは単独で睡眠中の換気の改善の少なくとも70%を占め、プラセボと比較して、酸素飽和度を改善したが、オキシブチニンは換気への効果は軽微であり、酸素レベルを改善しないことが示された(図3A~3B)。

【 0 0 5 7 】

アトモキセチンは、おそらく、そのアドレナリン作動性により、覚醒閾値の低下(より容易に目が覚める)に関与していた。しかし、アトモキセチンをオキシブチニンと共に投与した場合、組合せによる覚醒閾値の低下は、統計学的に有意ではない7%($p > 0.7$ 、図4)だった。これらのデータは、組合せにおけるオキシブチニンの最も重要な効果は、アトモキセチンの覚醒作用を弱めることであったことを示唆する。

【 0 0 5 8 】

この予想外の発見は、オキシブチニンを、z薬(すなわち、ゾルピデム、ゾピクロン)または睡眠深度および徐波睡眠を増強する薬剤(すなわち、ガバペンチン、チアガピン)など、覚醒閾値に対してより強力な効果を有する非筋弛緩性睡眠薬と置き換えることができることを示唆した。ゾルピデムおよび他の一般的に使用されている睡眠薬(ゾピクロン、テマゼパム)の、オトガイ舌筋の活動および覚醒閾値に対する効果について、最近、CarberryらがOSAの有無にかかわらず21名の対象について試験している。試験された睡眠薬の中で、ゾルピデムは、プラセボと比較して、覚醒閾値を約30%改善し、予想外に、オトガイ舌筋の反応性の中央値も3倍に増加させた($p = 0.03$)¹⁶。

【 0 0 5 9 】

本明細書に記載するように、チアガピンまたはガバペンチンのような睡眠深度(および特に徐波睡眠(SWS))を増加させる薬物は、OSAの解決に役立つ可能性がある。発明者らは、14名のOSA対象に抗てんかん薬であるチアガピンを投与したが、これらの患者のAHIまたは睡眠中の酸素飽和度を悪化させることはなかった¹⁷。EEGは16%の徐波活動の増加を示し、これは薬物が穏やかに睡眠深度を増加することを示唆した。徐波睡眠(SWS)を薬理的に増加させることは、特に、SWSはOSAに対する「保護状態」であると考えられるため、覚醒閾値を高めてOSAを治療するための理想的なメカニズムであり得る。Ratnavadivelらは、中等度から重度のOSAを有する患者の82%がSWSにおいて15イベント/時未満のAHIを達成することを発見した¹⁸。改善の理由は、覚醒度の低下など、SWS中のOSAの原因となる非解剖学的要因の変化に関係している可能性が高く、これによって、上気道拡張筋のより高い活性化が可能になる。さらに、最近、発明者らは、睡眠中に一過性の上気道閉塞によりオトガイ舌筋の反射的な活性化を誘発した後、閉塞刺激を除去(後発射とも呼ばれる、図5参照)した後、オトガイ舌筋の活動が基準値よりも上昇したままの状態になる時間が、SWS中の方がノンレム2睡眠に比べて2倍長いことを示した。これらのデータは、上気道拡張筋に神経記憶の一形態が存在し、OSAにおけるSWSの間に、選択的に咽頭を硬くし、呼吸を安定させることを助けている可能性があることを示唆している¹⁹。そのため、本明細書に記載したように、SWSを20~60%増加させるガバペンチンのような薬物^{20、21}は、アトモキセチンを併用するOSAの治療のための理想的な候補である。

【 0 0 6 0 】

脳幹のセロトニンニューロンは、高炭酸ガス血症に対する皮質と呼吸運動の両方の反応を引き起こすために重要である。セロトニンニューロン欠損マウスは、高炭酸ガス換気反応(HCVR)に障害があり²⁶、CO₂に反応して睡眠から覚醒する能力がない²⁷。Buchananは、5-HT_{2A}受容体の刺激により、これらのマウスのEEG覚醒を回復させることができ、この特定のサブ受容体が化学受容性の(呼吸の)刺激に反応して中枢神

10

20

30

40

50

経系を活性化する役割を果たしていることを示唆した。この考えは、ヒトでのデータによって支持されている；Heinzerら²⁸は、8名のOSA患者へのトラゾドン（5-HT_{2A}拮抗薬）100mgの就寝前投与により、高炭酸ガス血症に反応して覚醒閾値が上昇し、覚醒せずにより高いCO₂レベルに耐えられるようになったことを示した。Eckertら²⁹は、覚醒閾値の低い7名の患者において、トラゾドンが覚醒閾値を30%改善することができたが、プラセボと比較して、AHIには影響を与えなかったことを示した。一方、Smaleysら³⁰は、任意に選んだ15名のOSA患者において、トラゾドン100mgがAHIを26%低下させたことを示した。

【0061】

覚醒閾値を高めるため、他の睡眠薬および鎮静薬（ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン、テマゼパム、チアガピン）がOSA患者で以前試験された。これらの鎮静薬は、5-HT_{2A}受容体を標的とするのではなく、GABA受容体を活性化することによって、および中枢神経系の全般的な興奮性を低下させることによって作用し、アトモキセチンおよび他のノルアドレナリン作動剤と組み合わせて使用して、OSAの重症度を軽減することができる。

【0062】

OSAを有するまたは有していない21名を含む生理学的試験において、10mgのゾルピデムは、プラセボと比較して、覚醒閾値を25%増加させ、予想外に、咽頭の陰圧に対するオトガイ舌筋の反応も増加させた³³。Z薬の中でも、エスゾピクロンとゾピクロンが、OSA患者で、覚醒閾値への効果を測定するために研究された。Eckertら³⁴は、17名のOSA患者を含む一晩のクロスオーバー試験において、エスゾピクロンが覚醒閾値を約30%増加させることを示した。グループデータは、全体的に有意なAHIの減少を示さなかったが、覚醒閾値の基準値が低い人（8/17）は、AHIが43%減少した。Carterら³⁵は、ゾピクロン7.5mgを1晩投与したところ（n=12）、プラセボと比較して、覚醒閾値は20%増加したが、AHIに有意な変化がなかったことを示した。ゾピクロン（n=14）対プラセボ（n=16）を試験した同じグループのその後の並行群間比較試験は、30日間の治療後にAHIにおいて2つのグループ間で有意ではない減少（基準値から-25%、およびプラセボから-15%）を示した³⁶。Carberryと共同研究者³³による4群間比較試験では、21名の健常者およびOSA患者のグループで、プラセボと比較して、ゾピクロン7.5mgは覚醒閾値を有意に増加させた（ただし、AHIは変化しなかった）。

【0063】

治療方法

本明細書に記載の方法は、睡眠中の咽頭気道筋虚脱を伴う障害の治療のための方法を含む。一部の実施形態において、障害は、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）（1時間あたり10イベント以上のAHIと定義される）または単純性いびきである。一般に、こうした方法は、かかる治療が必要である、または必要であると決定された対象に、治療有効量の、当技術分野で公知の、および/または本明細書に記載の（i）ノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに（ii）非筋弛緩性睡眠剤および/または5-HT_{2A}逆作動薬もしくは拮抗薬を投与することを含む。

【0064】

この文脈で使用される「治療する」とは、咽頭気道虚脱に伴う障害の少なくとも1つの症状を緩和することを意味する。しばしば、睡眠中の咽頭気道虚脱は、いびきおよび/または呼吸の中断（無呼吸または低呼吸）、睡眠からの覚醒、および酸素付加の低減（低酸素血症）を生じ；したがって、治療によって、いびき、無呼吸/低呼吸、睡眠断片化および低酸素血症のうちの1つまたは複数が低減され得る。

【0065】

予想外にも、OSAなど不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療のための、治療有効量のノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5-HT_{2A}逆作動薬もしくは拮抗薬の投与によって、A

H I が低減される。一部の実施形態において、O S A など不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療のための、治療有効量のノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬の投与によって、A H I が50%以上低減される。一部の実施形態において、O S A など不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療のための、治療有効量のノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬の投与によって、A H I が75%以上低減される。他のさらなる実施形態において、O S A など不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療のための、治療有効量のノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬の投与によって、換気が増加する。さらに他の実施形態において、O S A など不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療のための、治療有効量のノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬の投与によって、酸素血中レベルが増加する。さらに別の実施形態において、O S A など不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療のための、治療有効量のノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬の投与によって、総睡眠時間が向上し、A H I が減少し、酸素付加が増加し、睡眠断片化が減少し、総睡眠時間が増加し、および/または主観的な睡眠の質が向上する。

10

【0066】

20

有効量のノルエピネフリン再取り込み阻害剤および非筋弛緩性睡眠剤は、1回または複数の投与、適用または投薬量で、同時に、または別々に投与され得る。同時に投与される場合、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬は、単一の剤形、例えば、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤および非筋弛緩性睡眠剤の両方を含有するカプセル剤、錠剤または液剤として、または別々の剤形、例えば、一方はノルエピネフリン再取り込み阻害剤を含有するカプセル剤、錠剤または液剤、他方は非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬を含有するカプセル剤、錠剤または液剤として、製剤化することができる。ノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬のそれぞれを同時に、または別々に、1日1回または複数回から週に1回または複数回；例えば、一日おきに1回投与することができる。一部の実施形態において、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬は毎日投与される。一部の実施形態において、対象が眠りにつくことを希望または意図する60分、45分、30分、20分、または15分未満前に薬剤は投与される。当業者であれば、限定されないが、疾患または障害の重症度、以前の治療、対象の全身の健康状態および/または年齢、ならびに他の疾患の存在などの特定の因子が、対象を効果的に治療するのに必要な投薬量およびタイミングに影響を及ぼし得ることは理解されよう。さらに、本明細書に記載の治療有効量の治療化合物での対象の治療は、単回治療または一連の治療を含み得る。

30

【0067】

40

治療組成物（すなわち、単一組成物における、または別々の組成物におけるN R I ならびに非筋弛緩性睡眠薬および/または5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬）の投薬量、毒性および治療有効性は、細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって、例えば、L D 5 0（集団の50%が死亡する用量）およびE D 5 0（集団の50%に治療上有効である用量）を決定することにより、決定することができる。毒性および治療効果の間の用量比は治療指数であり、それはL D 5 0 / E D 5 0 比として表すことができる。

【0068】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得たデータは、ヒトにおける使用のための投薬量の範囲を定式化するのに使用することができる。かかる化合物の投薬量は、好ましくは、ほとんど、または全く毒性がないE D 5 0 を含む血中濃度の範囲内にある。投薬量は、用

50

いられる剤形および利用される投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。治療上有効な用量は、細胞培養アッセイから最初に推定することができる。細胞培養で決定される IC50 (すなわち、症状の最大半量の抑制を達成する試験化合物の濃度) を含む血漿中濃度範囲を達成するように、用量が動物モデルにおいて定式化され得る。かかる情報を用いて、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定することができる。

【0069】

一部の実施形態において、そうした方法は、アトモキセチン 20 ~ 100 mg の用量 (または別の NRI の、それに等しい用量) およびゾルピデム、例えば、徐放性のゾルピデム 2 ~ 12.5 mg の用量 (または別の非筋弛緩性睡眠薬の、それに等しい用量) を投与することを含む。一部の実施形態において、そうした方法は、80 mg アトモキセチン / 12.5 mg ゾルピデム; 75 mg アトモキセチン / 10 mg ゾルピデム; 75 mg アトモキセチン / 8 mg ゾルピデム; 50 mg アトモキセチン / 6 mg ゾルピデム; または 25 mg アトモキセチン / 4 mg ゾルピデムを投与することを含む。他の実施形態において、そうした方法は、睡眠時間の 1 時間以内にアトモキセチン 20 ~ 100 mg の用量 (または別の NRI の、それに等しい用量) およびゾルピデム 2 ~ 12 mg の用量 (または別の非筋弛緩性睡眠薬の、それに等しい用量) を投与することを含む。一部の実施形態において、そうした方法は、睡眠時間の 15 ~ 10 分前に、80 mg アトモキセチン / 12 mg ゾルピデム; 75 mg アトモキセチン / 10 mg ゾルピデム; 75 mg アトモキセチン / 8 mg ゾルピデム; 50 mg アトモキセチン / 6 mg ゾルピデム; または 25 mg アトモキセチン / 4 mg ゾルピデムを投与することを含む。

【0070】

さらなる実施形態において、そうした方法は、重量比 6.5 : 1 でアトモキセチン / ゾルピデムを投与することを含む。他の実施形態において、そうした方法は、睡眠時間の 15 ~ 10 分前に、アトモキセチン / ゾルピデムを重量比 6.5 : 1 で投与することを含む。

【0071】

一部の実施形態において、ゾルピデムの代わりにガバペンチン、例えば 600 mg のガバペンチンが使用される。一部の実施形態では、ピムバンセリン、例えば 20 ~ 40 mg、例えば 34 mg のピムバンセリンが、ゾルピデムに加えて、またはゾルピデムの代わりに使用される。

【0072】

医薬組成物および投与方法

本明細書に記載の方法は、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および / または 5-HT_{2A} 逆作動薬もしくは拮抗薬を活性成分として含む医薬組成物の使用を含む。ノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および / または 5-HT_{2A} 逆作動薬もしくは拮抗薬は、単一組成物で、または別々の組成物で投与することができる。一部の実施形態において、そうした方法は、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および / または 5-HT_{2A} 逆作動薬もしくは拮抗薬を投与することを含み、他の活性成分を投与することを含まない、すなわち、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤ならびに非筋弛緩性睡眠剤および / または 5-HT_{2A} 逆作動薬もしくは拮抗薬は唯一の作用薬である。

【0073】

例示的なノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (NRI) としては、選択的 NRI、例えばアメダリン (UK-3540-1)、アトモキセチン (Strattera)、CP-39,332、ダレダリン (UK-3557-15)、エディボキセチン (LY-2216684)、エスレボキセチン、ロルタラミン (LM-1404)、ニソキセチン (LY-94,939)、レボキセチン (Edronax, Vestra)、タロプラム (Lu3-010)、タルスプラム (Lu5-005)、タンダミン (AY-23,946)、ピロキサジン (Vivalan); ならびに非選択的 NRI、例えばアミトリプチリン、アモキサピン、ププロピオン、シクラジンドール、デシプラミン、デスペンラファキシ

ン、デクスメチルフェニデート、ジエチルプロピオン、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシبران、マニファキシン (GW - 320, 659)、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシبران、ネファゾドン、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、プロトリプチリン、ラダファキシン (GW - 353, 162)、タペンタドール (Nucynta)、テニロキサジン (LuceLAN、Metatone) およびベンラファキシンが挙げられる。

【0074】

限定されないが、非筋弛緩性睡眠薬の適切な例としては、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、例えば、テマゼパム、プロチゾラム、フルラゼパム、ニトラゼパムもしくはトリアゾラム；または、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、例えば、シクロピロロン系睡眠薬が挙げられ、好ましくは、ゾルピデム、ゾピクロンおよびエスゾピクロン；ガバペンチン；トラゾドン；ジフェンヒドラミン；スポレキサント；タシメルテオン；ラメルテオン；アゴメラチン；ドキセピン；ザレプロン；ドキシラミン；ナトリウムオキシベート；またはチアガピンからなる群から選択される。

10

【0075】

例示的な 5-HT_{2A} 逆作動薬としては、AC - 90179 (Weiner et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 299 (1): 268-76)、ケタンセリン、ネロタンセリン、エプリバンセリン、ピマバンセリン、およびポリナンセリンが挙げられ；拮抗薬としては、トラゾドン、ミルタザピン、ケタンセリン、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、イロペリドン、ペロスピロン、アセナピン、ネファゾドン、MDL - 100, 907、シプロヘプタジン、ピゾチフェン、LY - 367, 265、2 - アルキル - 4 - アリールテトラヒドロピリミドアゼピン、ハロペリドール、クロルプロマジン、ヒドロキシジン (Atarax)、5 - MeO - NBpBrT、およびニアプラジンが挙げられる。一部の実施形態においては、5-HT_{2A} 拮抗薬は、ケタンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、リスペリドンまたはネファゾドンである。

20

【0076】

一部の実施形態において、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤はアトモキセチンである。一部の実施形態において、非筋弛緩性睡眠薬はゾルピデムである。一部の実施形態において、5-HT_{2A} 逆作動薬はピマバンセリンである。

30

【0077】

医薬組成物は通常、薬学的に許容される担体を含む。本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という言葉は、医薬投与に適合性する、生理食塩水、溶媒、分散培地、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張化剤および吸収遅延剤等を含む。補助的に活性な化合物も組成物に組み入れることができるが、本組成物は、抗ムスカリン剤（例えば、国際公開第 2018/200775 号パンフレットに記載されているもの）は含まない。

【0078】

医薬組成物は通常、その意図する投与経路と適合性であるように製剤化される。投与経路の例としては、全身性経口または経皮投与が挙げられる。

【0079】

適切な医薬組成物を製剤化する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; および the books in the series Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY) を参照のこと。例えば、経口組成物は一般に、不活性希釈剤または食用担体を含む。治療上の経口投与の目的では、活性化合物を賦形剤に組み入れ、丸剤、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤、例えばゼラチンカプセルの形で使用することができる。経口組成物は、液体担体を用いて調製することもできる。薬学的に適合性の結合剤、および/または補助剤物質は、組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤等は、以下の成分または同様な性質の化合物：結合剤、例えば微結晶性セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチン；賦形剤、例えばデンプンもしくはラク

40

50

トース、崩壊剤、例えばアルギン酸、Primogel、もしくはトウモロコシデンプン；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはSterotes；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロースもしくはサッカリン；または着香剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香料のいずれかを含有し得る。

【0080】

本明細書に記載の化合物のうち的一方または両方（すなわち、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤と非筋弛緩性睡眠薬的一方または両方）の全身投与は、例えばパッチ、ゲル、ローション、または薄膜を使用して、経皮手段によっても皮膚に適用し得る。経皮投与については、表皮バリアの浸透に適切な浸透剤を製剤に使用することができる。かかる浸透剤は一般に、当技術分野で公知である。例えば、経皮投与では、当技術分野で一般に公知のように軟膏、軟膏剤、ゲル剤、またはクリーム剤へと、活性化合物を製剤化することができる。ゲルおよび/またはローションは、別々の小袋内に、または毎日適用される定量ポンプを介して提供され得る；例えば、Cohn et al., Ther Adv Urol.2016 Apr; 8(2): 83-90を参照のこと。

10

【0081】

一実施形態において、治療化合物は、植込み錠およびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤など、治療化合物が体から急速に排出されるのを防ぐ担体を用いて調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーが使用され得る。かかる製剤は、標準的な技術を用いて調製することができ、または例えば、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に入手することができる。薬学的に許容される担体として、リポソーム懸濁液も使用することができる。例えば、米国特許第4,522,811号明細書に記載の当業者に公知の方法に従って、これらを調製することができる。

20

【0082】

本明細書に記載の方法における投与または使用のために、説明書と共に、容器、パックまたはディスペンサーに医薬組成物が含まれ得る。

【実施例】

【0083】

本発明は、以下の実施例においてさらに説明されるが、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲を制限するものではない。

30

【0084】

[実施例1]

予備的な調査では、換気を測定するために口鼻マスクに取り付けられた呼吸気流計と、覚醒閾値を推定するための食道カテーテルを装着した9名の患者について、プラセボ、アトモキセチン単独、オキシブチニン単独、およびato-oxyの4つの条件下でそれぞれ睡眠試験を行った。アトモキセチンとオキシブチニンを同時に投与することにより、レム睡眠とノンレム睡眠の両方で、OSAの重症度は減少したが（図2）、単独で投与した場合、アトモキセチンおよびオキシブチニンは、当初の仮説のように、ノンレムとレム特異的なAHIをそれぞれ改善しなかった。終夜の換気パラメータの正確な解析により、プラセボと比較して、アトモキセチン単独で睡眠中の換気の改善の少なくとも70%を占め、酸素飽和度を改善したが、オキシブチニンは換気への効果は軽微であり（図3A~3B）、酸素レベルは改善しなかったことが示された。残念ながら、アトモキセチンは、プラセボに対して、覚醒閾値（より容易に目が覚める）を18%（ $p = 0.03$ ）低下させた。それはアドレナリン作動性による可能性が高い。しかし、アトモキセチンをオキシブチニンと共に投与した場合、組合せによる覚醒閾値の低下は、統計学的に有意ではない7%（ $p > 0.7$ 、図4）だった。これらのデータは、組合せにおけるオキシブチニンの最も重要な効果が、アトモキセチンの覚醒作用を弱めることであったことを示唆している。

40

【0085】

50

さらに、睡眠中に一過性的上気道閉塞でオトガイ舌筋の反射的な活性化を誘導した後、閉塞刺激を除去（後発射ともいう、図5A～Bおよび参考文献19参照）した後にオトガイ舌筋の活動が基準値よりも上昇したままの状態になる時間は、徐波睡眠（SWS）中の方がノンレム2睡眠に比べて2倍長かった。これらのデータは、上気道拡張筋の神経記憶の一形態が存在し、OSAにおけるSWSの間に、選択的に咽頭を硬くし、呼吸を安定させることを助けている可能性があることを示唆している¹⁹。

【0086】

[実施例2]

パイロット試験

対象

無呼吸の重症度が幅広い範囲（10～60よりも高い/時間）のOSA対象を、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験により試験した。これらの実験を行うために治療を遅らせたくないで、治療済みのOSA患者が登録されている。これらの人々は、その他の点では健康であり（よくコントロールされた高血圧、糖尿病、または高脂血症を除く）、活発な医学的問題を抱えておらず、呼吸または筋肉のコントロールに影響を与え得る医薬を服用していない。対象は21～70歳である。男女共に、仰向けのノンレム睡眠中に無呼吸低呼吸指数（AHI）>10イベント/時間を有するであろう。

【0087】

機器

対象に標準的な睡眠ポリグラフ（PSG）記録用センサーを装着する。頭皮、顔、あご、および胸に貼り付けた電極（EEG、EOG、EKG、あごのEMG）により、睡眠段階および覚醒を測定する。前脛骨筋の上に粘着性のEMG電極を置き、脚の動きを検出する。呼吸努力ベルトを胸部と腹部の周りに装着して、呼吸の動きを測定する。酸素飽和度は、指先に装着したパルスオキシメトリプローブで連続的に測定する。いびきは、胸骨上窩の上に配置された小型マイクで検出する。胸部ベルトに貼り付けたセンサーで体位を記録する。これらのデバイスはいずれも診断用PSGとして標準的なものであり、違和感はない。気流を測定するために、標準的なCPAPマスクを口と鼻に装着し、ストラップで固定する。マスクにより、呼吸（産出された一回換気量を統合することができる呼吸気流計による吸気流）、および校正赤外線CO₂分析器（カブノグラフ/オキシメーターモニター）を用いて呼気中の二酸化炭素レベル（PCO₂）を、監視が可能である。

【0088】

プロトコール

発明者らは、OSA患者に無作為に投与して、OSAの重症度に対する研究治療の効果を試験した。

- 1) アトモキセチン80mg + ゾルピデム10mg ;
- 2) アトモキセチン80mg + ジフェンヒドラミン50mg ;
- 3) アトモキセチン80mg + トラゾドン100mg ;
- 4) アトモキセチン80mg + ガバペンチン300mg ; または
- 5) プラセボ

【0089】

基準値となる睡眠ポリグラフの後、約1週間に順不同で、治療の3日目に研究室内で一晩の睡眠研究を実施した。消灯の15分前に、プラセボまたは合剤の2錠の丸剤を投与した。少なくとも5分間の静かな覚醒状態を記録して、対象の覚醒換気を定量化する。一晩中、できるだけ多くのノンレム睡眠とレム睡眠のデータを記録する。患者に一晩のうち少なくとも50%は仰向けで寝るように頼んだ。

【0090】

データ分析

無呼吸、低呼吸、覚醒、睡眠段階は、米国睡眠医学会の標準的なガイドライン²²を用いて、治療の割り当てを盲検化した睡眠認定検査技師（RPSGT）が採点する。低呼吸は、流量が基準値から30%以上減少し、少なくとも10秒継続し、睡眠からの覚醒また

10

20

30

40

50

は3%以上のオキシヘモグロビンの脱飽和を伴うものと定義される。プラセボおよび薬物を使用した夜の表現型形質 (V p a s s i v e、V a c t i v e、覚醒閾値、ループゲイン) は、発明者らの研究室で開発および検証されたアルゴリズムを用いて、睡眠ポリグラフから自動的に算出される^{23、24}。

【0091】

試験の主な結果はAHIの変化であり、一元配置分散分析とそれに続く事後分析を用い、治療群間を比較して、各治療群とプラセボを比較し、多重比較を補正するために $p < 0.025$ を統計的に有意とみなした。個々に4回(基準値+3回の試験の夜)の研究が必要となる。

【0092】

仮定された結果

試験した合剤を、ノンレムおよびレム睡眠の両方における、OSAの重症度(AHI)の有意な低下、酸素レベル(SpO_2)の増加、および虚脱度(V p a s s i v eおよびV a c t i v e)の低下について評価する。結果は、睡眠中のヒトに全身投与された薬物の組合せが、睡眠時無呼吸の重症度および睡眠の質を改善することが可能かどうかを決定することによって、説明される。基準日の夜の表現型形質の分析では、どのグループの患者が薬物に対して最も良い反応を有する可能性が高いかという情報が得られ、プラセボおよび薬物を使用した夜の表現型分析により、これらの組合せの作用機序についての情報が得られるであろう。

【0093】

[実施例3]

代替睡眠剤

ゾルピデムまたはガバペンチンの代わりに他の非筋弛緩性睡眠剤が使用できるかどうかを決定するために、ゾピクロン、エスゾピクロン、トラゾドン、またはジフェンヒドラミンを使用するさらなる試験を軽度から中等度の上気道虚脱度(通常の努力による睡眠中の換気はプラセボの安静呼吸の換気の50%よりも多かった)を有する対象において、80mgのアトモキセチンと組み合わせて使用する。OSAの重症度(AHI)、酸素レベル(SpO_2)、および気道の虚脱度(V p a s s i v eおよびV a c t i v e)に対する効果を、ノンレム睡眠とレム睡眠の両方で評価した。

【0094】

[実施例4]

OSAの治療のためのアトモキセチンとピマバンセリンの組合せ

発明者らは、5名の患者において、最近承認された選択的5-HT_{2A}逆作動薬ピマバンセリン34mgを投与して、アトモキセチン80mgに関連するCO₂に対するEEG覚醒反応をブロックし、OSAの重症度、覚醒閾値、および虚脱度に対するこの組合せの効果を測定した。これらの用量は、パーキンソン病の患者における注意欠陥障害および妄想幻覚に対する通常の有効用量であることから、処方情報に基づいてそれぞれ選択した。また、患者は口鼻マスクが装着され、4/5名の患者には食道カテーテルとオトガイ舌筋筋内電極が装着された。アトモキセチン+ピマバンセリンは、AHIを中央値[四分位範囲]31[34]イベント/時から16[15]イベント/時へと著しく減少させ(変化の中央値:70[15]%)、上気道虚脱度(V p a s s i v e_{1d})を63[28]%安静呼吸改善し($p = 0.07$)、覚醒閾値を32[20]%増加させ(図6)、およびオトガイ舌筋の活動を110[244]%増加させた。ピマバンセリンは、上記のように以前の試験において、OSA患者のプラセボと比較して覚醒閾値を約18%低下させた覚醒促進薬であるアトモキセチンと一緒に投与されていたので、覚醒閾値に対する効果は注目に値する。これは、ピマバンセリンが呼吸覚醒閾値を実質的に約50%増加させ得ることを意味する。

【0095】

参考文献

【0096】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

1. Chan E, Steenland HW, Liu H, Horner RL. Endogenous excitatory drive modulating respiratory muscle activity across sleep-wake states. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174:1264-1273
2. Song G, Poon CS. Alpha2-adrenergic blockade rescues hypoglossal motor defense against obstructive sleep apnea. *JCI Insight*. 2017;2:e91456
3. Taranto-Montemurro L, Edwards BA, Sands SA, Marques M, Eckert DJ, White DP, Wellman A. Desipramine increases genioglossus activity and reduces upper airway collapsibility during non-rem sleep in healthy subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194:878-885 10
4. Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, Azarbarzin A, Marques M, de Melo C, Eckert DJ, White DP, Wellman A. Desipramine improves upper airway collapsibility and reduces osa severity in patients with minimal muscle compensation. *The European respiratory journal*. 2016;48:1340-1350
5. Brownell LG, West P, Sweatman P, Acres JC, Kryger MH. 20
Protriptyline in obstructive sleep apnea: A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1982;307:1037-1042
6. Smith PL, Haponik EF, Allen RP, Bleecker ER. The effects of protriptyline in sleep-disordered breathing. *The American review of respiratory disease*. 1983;127:8-13
7. Bart Sangal R, Sangal JM, Thorp K. Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness. *Sleep Med*. 2008;9:506-510 30
8. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards BA, Eckert DJ, White DP, Wellman A. The combination of

【 0 0 9 7 】

【表 1 - 2】

atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018

9. Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in rem sleep. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187:311-319

10. Kubin L. Neural control of the upper airway: Respiratory and state-dependent mechanisms. *Comprehensive Physiology*. 2016;6:1801-1850

10

11. Fenik VB, Davies RO, Kubin L. Rem sleep-like atonia of hypoglossal (xii) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172:1322-1330

12. Thornton WE. Sleep aids and sedatives. *JACEP*. 1977;6:408-412

13. Weerts AP, Pattyn N, Putchu L, Hoag SW, Van Ombergen A, Hallgren E, Van de Heyning PH, Wuyts FL. Restricted sedation and absence of cognitive impairments after administration of intranasal scopolamine. *J Psychopharmacol*. 2015;29:1231-1235

20

14. Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M, Yamanishi T, Ishizuka O, Seki N, Takahashi S, Yamaguchi O, Higo N, Minami H, Masegi Y. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in japanese patients with overactive bladder: Post-hoc analysis of a phase iii randomized clinical trial. *Int J Urol*. 2015;22:684-688

15. White RP, Daigneault EA. The antagonisms of atropine to the eeg effects of adrenergic drugs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1959;125:339-346

30

16. Carberry JC, Fisher LP, Grunstein RR, Gandevia SC, McKenzie DK, Butler JE, Eckert DJ. Role of common hypnotics on the phenotypic causes of obstructive sleep apnoea: Paradoxical effects of zolpidem. *The European respiratory journal*. 2017;50

17. Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, Azarbarzin A, Marques M, De Melo C, Eckert DJ, White DP, Wellman A. Effects of tiagabine on slow wave sleep and arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2017;40

40

【 0 0 9 8 】

【表 1 - 3】

18. Ratnavadivel R, Chau N, Stadler D, Yeo A, McEvoy RD, Catcheside PG. Marked reduction in obstructive sleep apnea severity in slow wave sleep. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:519-524
19. Taranto-Montemurro L, Sands SA, Grace KP, Azarbarzin A, Messineo L, Salant R, White DP, Wellman DA. Neural memory of the genioglossus muscle during sleep is stage-dependent in healthy subjects and obstructive sleep apnoea patients. *The Journal of physiology*. 2018;596:5163-5173 10
20. Foldvary-Schaefer N, De Leon Sanchez I, Karafa M, Mascha E, Dinner D, Morris HH. Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. *Epilepsia*. 2002;43:1493-1497
21. Rao ML, Clarenbach P, Vahlensieck M, Kratzschmar S. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neural Transm*. 1988;73:129-134
22. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 aasm manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the american academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597-619 20
23. Sands SA, Edwards BA, Terrill PI, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Marques M, Hess LB, White DP, Wellman A. Phenotyping pharyngeal pathophysiology using polysomnography in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197:1187-1197
24. Sands SA, Terrill PI, Edwards BA, Taranto Montemurro L, Azarbarzin A, Marques M, de Melo CM, Loring SH, Butler JP, White DP, Wellman A. Quantifying the arousal threshold using polysomnography in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2018;41 30
25. Brownell LG, West P, Sweatman P, et al. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307:1037-1042
- 26 Hodges MR, Tattersall GJ, Harris MB, et al. Defects in breathing and thermoregulation in mice with near-complete absence of central serotonin neurons. *J Neurosci* 2008; 28:2495-2505 40

【 0 0 9 9 】

【表 1 - 4】

- 27 Buchanan GF, Smith HR, MacAskill A, et al. 5-HT_{2A} receptor activation is necessary for CO₂-induced arousal. *J Neurophysiol* 2015; 114:233-243
- 28 Heinzer RC, White DP, Jordan AS, et al. Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008; 31:1308-1312
- 29 Eckert DJ, Malhotra A, Wellman A, et al. Trazodone increases the arousal threshold in obstructive sleep apnea patients with a low arousal threshold. *Sleep* 2014; 37:811-819 10
- 30 Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, et al. Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:758-764
- 31 Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting Endotypic Traits with Medications for the Pharmacological Treatment of Obstructive Sleep Apnea. A Review of the Current Literature. *J Clin Med* 2019; 8
- 32 Carberry JC, Grunstein RR, Eckert DJ. The effects of zolpidem in obstructive sleep apnea - An open-label pilot study. *J Sleep Res* 2019:e12853 20
- 33 Carberry JC, Fisher LP, Grunstein RR, et al. Role of common hypnotics on the phenotypic causes of obstructive sleep apnoea: paradoxical effects of zolpidem. *Eur Respir J* 2017; 50
- 34 Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120:505-514
- 35 Carter SG, Berger MS, Carberry JC, et al. Zopiclone Increases the Arousal Threshold without Impairing Genioglossus Activity in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2016; 39:757-766 30
- 36 Carter SG, Carberry JC, Cho G, et al. Effect of 1 month of zopiclone on obstructive sleep apnoea severity and symptoms: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; 52
- 37 Carter S, Carberry J, Grunstein R, et al. High dose zopiclone does not change osa severity, the respiratory arousal threshold, genioglossus muscle responsiveness or next-day sleepiness and alertness in selected people with OSA. Presented in the form of Abstract at World Sleep 2019, Vancouver, Canada. 2019 40

【 0 1 0 0 】

他の実施形態

本発明をその詳細な説明と併せて説明してきたが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を説明することを意図しており、それを限定するものではないと理解されたい。他の態様、利点、および変形は、以下の特許請求の範囲内である。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載の発明を列挙する。

〔発明 1〕

不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象を治療する方

法であって、必要とする対象に、有効量の (i) ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (N R I) ならびに (i i) 非筋弛緩性睡眠薬および / または 5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬を投与することを含む方法。

[発明 2]

前記 N R I が、ノルエピネフリン選択的再取り込み阻害剤 (N S R I) である、発明 1 に記載の方法。

[発明 3]

前記 N S R I が、アメダリン、アトモキセチン、C P - 3 9 , 3 3 2、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン、ロルタラミン、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、およびピロキサジンからなる群から選択される、発明 2 に記載の方法。

10

[発明 4]

前記 N R I が、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール、デシプラミン、デスベンラファキシン、デクスメチルフェニデート、ジエチルプロピオン、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシبران、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシبران、ネファゾドン、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、プロトリプチリン、ラダファキシン、タペンタドール、テニロキサジン、およびベンラファキシンからなる群から選択される、ノルエピネフリン非選択的再取り込み阻害剤 (N N R I) である、発明 1 に記載の方法。

[発明 5]

前記 N R I が、アトモキセチンおよびレボキセチンからなる群から選択される、発明 1 に記載の方法。

20

[発明 6]

前記 N R I が、アトモキセチンである、発明 5 に記載の方法。

[発明 7]

前記アトモキセチンが、2 0 ~ 1 0 0 m g の用量で投与される、発明 6 に記載の方法。

[発明 8]

前記アトモキセチンが、2 5 ~ 7 5 m g の用量で投与される、発明 7 に記載の方法。

[発明 9]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、好ましくは、テマゼパム、プロチゾラム、フルラゼパム、ニトラゼパムまたはトリアゾラムである、発明 1 に記載の方法。

30

[発明 1 0]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、好ましくはシクロピロロン系睡眠薬であり、好ましくは、ゾルピデム、ゾピクロンおよびエスゾピクロン；ガバペンチン；トラゾドン；ジフェンヒドラミン；スポレキサント；タシメルテオン；ラメルテオン；アゴメラチン；ドキセピン；ザレプロン；ドキシラミン；ナトリウムオキシベート；またはチアガピンからなる群から選択される、発明 1 に記載の方法。

[発明 1 1]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、即時放出製剤中にある、発明 1 に記載の方法。

[発明 1 2]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、徐放性製剤中にある、発明 1 に記載の方法。

40

[発明 1 3]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、ゾルピデムである、発明 1 から 1 2 のいずれか一つに記載の方法。

[発明 1 4]

前記ゾルピデムが、2 ~ 1 2 . 5 m g の用量で投与される、発明 1 3 に記載の方法。

[発明 1 5]

前記ゾルピデムが、2 ~ 1 0 m g の用量の即時放出製剤中にある、発明 1 4 に記載の方法。

[発明 1 6]

50

前記ゾルピデムが、5 ~ 12 . 5 m g の用量の徐放性製剤中にある、発明 1 4 に記載の方法。

[発明 1 7]

前記 5 - H T 2 A 逆作動薬が、A C - 9 0 1 7 9、ケタンセリン、ネロタンセリン、エブリバンセリン、ピマバンセリン、またはポリナンセリンであり；あるいは前記 5 - H T 2 A 拮抗薬が、トラゾドン、ミルタザピン、ケタンセリン、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、イロペリドン、ペロスピロン、アセナピン、ネファゾドン、M D L - 1 0 0 , 9 0 7、シプロヘプタジン、ピゾチフェン、L Y - 3 6 7 , 2 6 5、2 - アルキル - 4 - アリールテトラヒドロ - ピリミドアゼピン、ハロペリドール、クロルプロマジン、ヒドロキシジン (A t a r a x)、5 - M e O - N B p B r T、またはニアプラジンである、発明 1 に記載の方法。

10

[発明 1 8]

前記 5 - H T 2 A 逆作動薬または拮抗薬が、ピマバンセリンであり、好ましくは 2 0 ~ 4 0 m g の用量、好ましくは 3 4 m g で投与される、発明 1 7 に記載の方法。

[発明 1 9]

前記疾患または障害が、閉塞性睡眠時無呼吸または単純性いびきである、発明 1 から 1 8 のいずれか一つに記載の方法。

[発明 2 0]

前記疾患または障害が、閉塞性睡眠時無呼吸である、発明 1 9 に記載の方法。

[発明 2 1]

前記不完全な意識状態が、睡眠である、発明 1 に記載の方法。

20

[発明 2 2]

前記 N R I および前記非筋弛緩性睡眠薬が、単一組成物で投与される、発明 1 に記載の方法。

[発明 2 3]

前記単一組成物が、経口投与形態である、発明 2 2 に記載の方法。

[発明 2 4]

前記経口投与形態が、シロップ剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤である、発明 2 3 に記載の方法。

[発明 2 5]

(i) ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (N R I)、(i i) 非筋弛緩性睡眠薬および/または 5 - H T 2 A 逆作動薬もしくは拮抗薬、ならびに (i i i) 薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

30

[発明 2 6]

前記 N R I が、ノルエピネフリン選択的再取り込み阻害剤 (N S R I) である、発明 2 5 に記載の組成物。

[発明 2 7]

前記 N S R I が、アメダリン、アトモксеチン、C P - 3 9 , 3 3 2、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン、ロルタラミン、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、およびピロキサジンからなる群から選択される、発明 2 6 に記載の組成物。

40

[発明 2 8]

前記 N R I が、アミトリプチリン、アモキサピン、プロピオン、シクラジンドール、デシプラミン、デスベンラファキシン、デクスメチルフェニデート、ジエチルプロピオン、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシبران、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシبران、ネファゾドン、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、プロトリプチリン、ラダファキシン、タペンタドール (N u c y n t a)、テニロキサジン (L u c e l a n , M e t a t o n e) およびベンラファキシンからなる群から選択されるノルエピネフリン非選択的再取り込み阻害剤 (N N R I) である、発明 2 5 に記載の組成物。

50

[発明 2 9]

前記 N R I が、アトモキセチンおよびレボキセチンからなる群から選択される、発明 2 5 に記載の組成物。

[発明 3 0]

前記 N R I が、アトモキセチンである、発明 2 9 に記載の組成物。

[発明 3 1]

前記アトモキセチンの投薬量が、20 ~ 100 mg である、発明 3 0 に記載の組成物。

[発明 3 2]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、好ましくは、テマゼパム、プロチゾラム、フルラゼパム、ニトラゼパムまたはトリアゾラムである、発明 2 5 に記載の組成物。

10

[発明 3 3]

前記非筋弛緩性睡眠薬は、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、好ましくは、シクロピロロン系睡眠薬であり、好ましくは、ゾルピデム、ゾピクロンおよびエスゾピクロン；ガバペンチン；トラゾドン；ジフェンヒドラミン；スボレキサント；タシメルテオン；ラメルテオン；アゴメラチン；ドキシペリン；ザレプロン；ドキシラミン；ナトリウムオキシベート；またはチアガピンからなる群から選択される、発明 2 5 に記載の組成物。

[発明 3 4]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、即時放出製剤中にある、発明 2 5 に記載の組成物。

[発明 3 5]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、徐放性製剤中にある、発明 2 5 に記載の組成物。

20

[発明 3 6]

前記非筋弛緩性睡眠薬が、ゾルピデムである、発明 2 5 から 3 5 のいずれか一つに記載の組成物。

[発明 3 7]

前記ゾルピデムが、2 ~ 10 mg の用量の即時放出製剤中にある、発明 3 6 に記載の組成物。

[発明 3 8]

前記ゾルピデムが、5 ~ 12.5 mg の用量の徐放性製剤中にある、発明 3 6 に記載の組成物。

30

[発明 3 9]

前記 N R I および前記非筋弛緩性睡眠薬が、単一組成物に製剤化されている、発明 2 5 に記載の組成物。

[発明 4 0]

前記単一組成物が、経口投与形態である、発明 3 9 に記載の組成物。

[発明 4 1]

前記経口投与形態が、丸剤、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤である、発明 4 0 に記載の組成物。

[発明 4 2]

不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療に使用するための、発明 2 5 から 4 1 のいずれか一つに記載の組成物。

40

[発明 4 3]

前記疾患または障害が、睡眠時無呼吸または単純性いびきである、発明 4 2 に記載の使用のための組成物。

[発明 4 4]

前記疾患または障害が、閉塞性睡眠時無呼吸である、発明 4 3 に記載の使用のための組成物。

[発明 4 5]

前記不完全な意識状態が、睡眠である、発明 4 2 に記載の使用のための組成物。

[発明 4 6]

50

不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療に使用するための、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（NRI）ならびに非筋弛緩性睡眠薬および/または5-HT_{2A}逆作動薬もしくは拮抗薬。

[発明47]

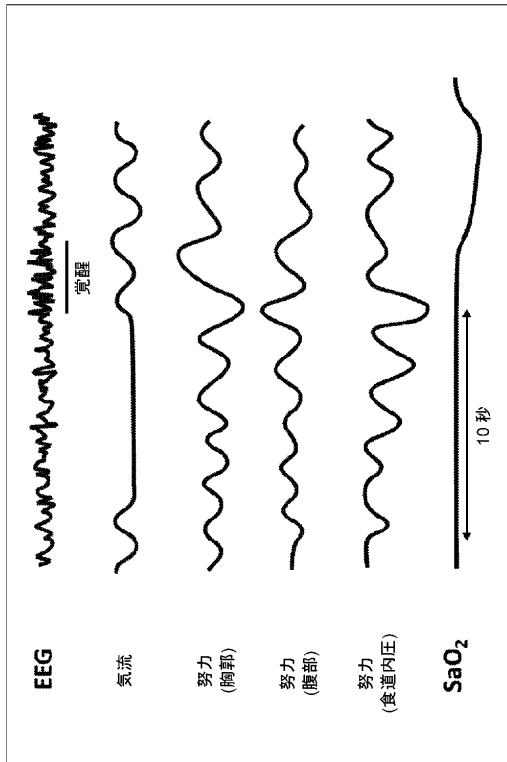
ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（NRI）ならびに非筋弛緩性睡眠薬および/または5-HT_{2A}逆作動薬もしくは拮抗薬を含むキット。

[発明48]

不完全な意識状態であると同時に、咽頭気道虚脱を伴う状態を有する対象の治療に使用するための、発明47に記載のキット。

【図面】

【図1】



【図2】

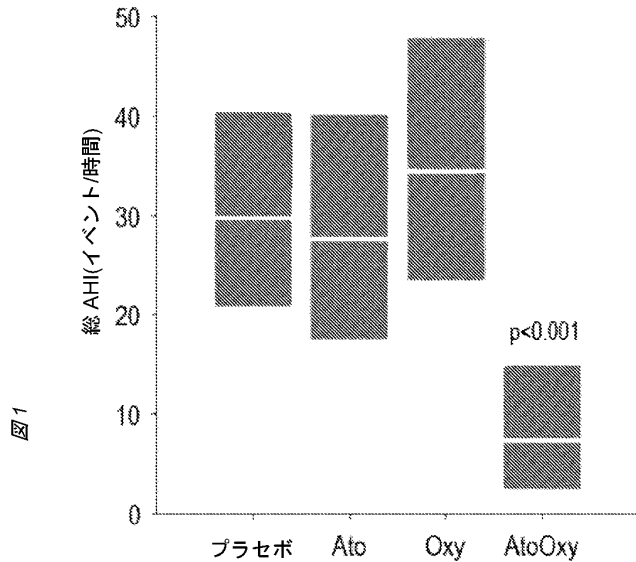


図2

10

20

30

40

50

【 図 3 A 】

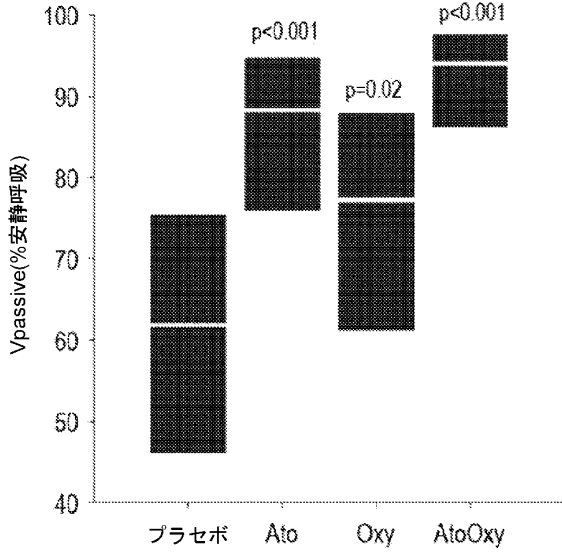


図 3A

【 図 3 B 】

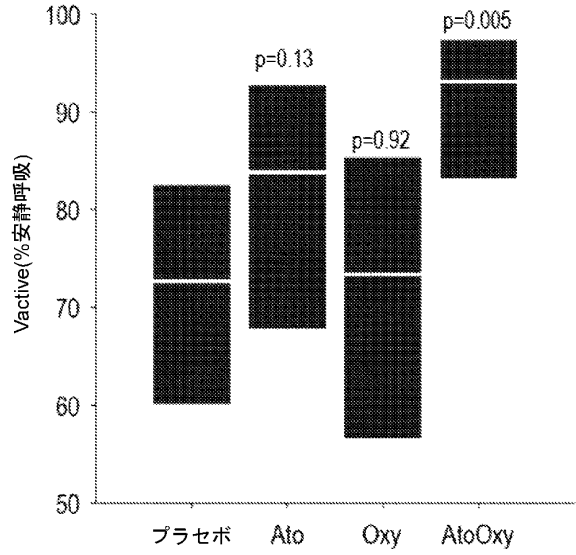


図 3B

10

【 図 4 】

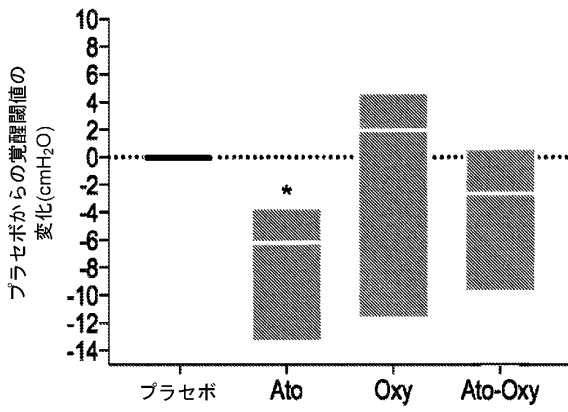


図 4

【 図 5 A - B 】

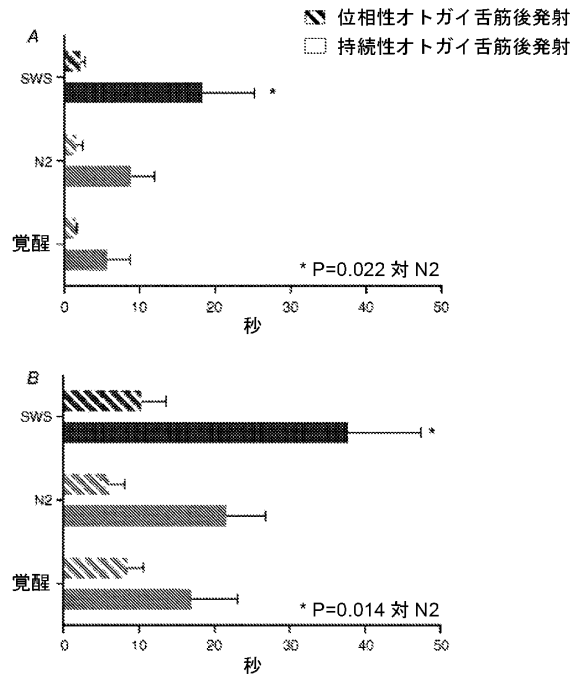


図 5A-B

20

30

40

50

【 図 6 】

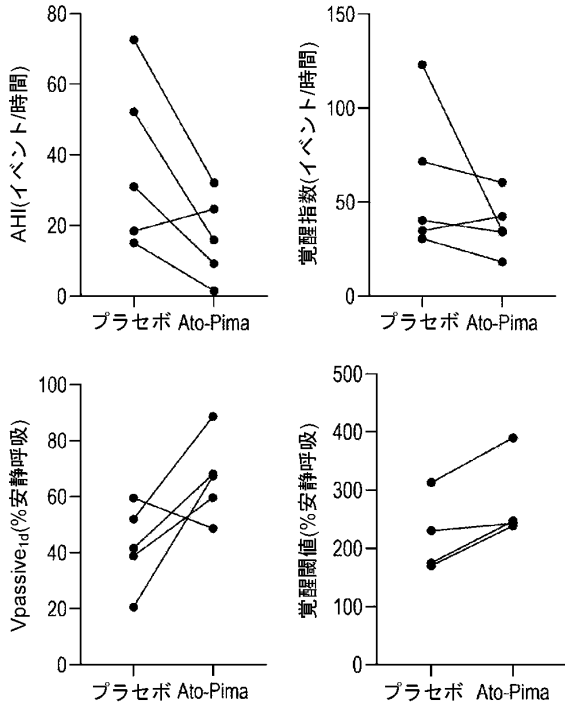


図 6

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 P	11/04 (2006.01)	A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

アメリカ合衆国 0 2 4 4 5 マサチューセッツ州, ブルックライン, チェストナットヒル アベニ
 ュー 6 3 9 アパートメント 1

(72)発明者 ウェルマン, ディー. アンドリュウ

アメリカ合衆国 0 1 7 7 8 マサチューセッツ州, ウェイランド, クラブハウス レーン 5 7

審査官 菊池 美香

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 8 / 2 0 0 7 7 5 (W O , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 3 9 8 6 7 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 1 3 7

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 4 4 6 8

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 5

A 6 1 K 3 1 / 5 5 1

A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 7

A 6 1 P 1 1 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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)