

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-529923

(P2011-529923A)

(43) 公表日 平成23年12月15日(2011.12.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/4166 (2006.01)	A 6 1 K 31/4166	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-521411 (P2011-521411)	(71) 出願人	509222497
(86) (22) 出願日	平成21年8月6日 (2009.8.6)		ゴスフォース センター (ホールディングス) プロプライエタリー リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成23年4月6日 (2011.4.6)		GOSFORTH CENTRE (HOLDINGS) PTY LTD
(86) 国際出願番号	PCT/AU2009/001000		オーストラリア国 4558 クイーンズランド州 マルーチードール デュポース
(87) 国際公開番号	W02010/015029		アベニュー 66 レベル 1
(87) 国際公開日	平成22年2月11日 (2010.2.11)	(74) 代理人	100062144
(31) 優先権主張番号	2008904016		弁理士 青山 篠
(32) 優先日	平成20年8月6日 (2008.8.6)	(74) 代理人	100101454
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		弁理士 山田 卓二
(31) 優先権主張番号	2008904021	(74) 代理人	100106518
(32) 優先日	平成20年8月6日 (2008.8.6)		弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 精神障害 (psychiatric disorder) を治療するための組成物および方法

(57) 【要約】

1 つまたは複数の抗てんかん剤と、所望により、1 つまたは複数の精神刺激薬との投与を含む、精神障害を治療する方法を提供する。また、1 つまたは複数の抗てんかん剤と1 つまたは複数の精神刺激薬とを組み合わせる含む医薬組成物も提供する。精神障害には、認知処理の障害と関連がある精神障害、軽度認知障害、パーキンソン病、認知症等の変性障害、療法レジメンに対する服薬不履行および摂食障害があるが、これらに限定されない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

てんかん、双極性障害または注意欠陥多動性障害（ADHD）以外の精神障害を、治療を必要とする対象において治療する方法であって、1つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩を対象に投与して、それによって、精神障害を治療する工程を含み、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る方法。

【請求項 2】

てんかん、双極性障害または注意欠陥多動性障害（ADHD）以外の精神障害を、治療を必要とする対象において治療する方法であって、1つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩と、1つもしくは複数の精神刺激薬またはそれらの薬学的に許容できる塩とを対象に投与して、それによって、精神障害を治療する工程を含み、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る方法。

10

【請求項 3】

精神障害が、より高次の実行機能の障害または不全と関連がある精神障害；発達障害以外の精神障害；変性障害；精神病性障害；摂食障害；および精神刺激薬以外のまたはそれに追加した治療剤の投与を含む投薬レジメンに対する服薬履行の低下または服薬不履行と関連がある精神障害から選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 4】

コミュニケーション障害；広汎性発達障害；および不安障害ではない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

精神障害が、パーキンソン病等の変性障害および/または運動障害、認知症および軽度認知障害；耽溺；投薬レジメンに対するアドヒアランスの低下または服薬不履行；視線関連障害；気分変調症；統合失調症等の精神病性障害；神経性食欲不振症および神経性過食症等の摂食障害；睡眠障害、ならびに人格障害からなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

単一の抗てんかん剤が投与される、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

30

【請求項 7】

2 つ以上の抗てんかん剤が投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

抗てんかん剤（1つまたは複数）の量が、気分安定化またはてんかんもしくはてんかん性症状の治療において典型的に有効である抗てんかん剤の1日当たりの用量の50%未満である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

抗てんかん剤の量が、気分安定化またはてんかんもしくはてんかん性症状の治療において典型的に有効である抗てんかん剤の1日当たりの用量の40%、30%、20%または10%未満である、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 10】

抗てんかん剤が、AMPAアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、バルプロ酸、ギャバ類似体、イミノスチルベン、ヒダントイン、NMDAアンタゴニスト、ナトリウムチャンネル遮断薬、カルボン酸、オキサゾリジンジオン、スクシンイミド、ピロリジン、スルホンアミド、アミノ酪酸、スルファミン酸置換単糖、カルボキサミド、芳香族アリールアルコール、尿素、フェニルトリアジン、カルバメート、ピロリジン、ロシガモン、レチガビン、ルフィナマイド{1[(2,6ジフルオロフェニル)メチル]トリアゾール-4-カルボキサミド}、SPD421(DP-VPA)、T-2000、XP-13512、アセタゾラミド、エジシル酸クロメチアゾール、ゾニサミド、フェルバメート、トピラメート、チアガビン、レベチラセタム、プリバラセタム、GSK-362115、

50

G S K - 4 0 6 7 2 5、I C A - 6 9 6 7 3、C B D カンナビス誘導体、イソ吉草酸アミド (N P S - 1 7 7 6)、R W J - 3 3 3 3 6 9 (カリスバメート)、サフィナミド、セレトラセタム、ソレトリド、スチリペントールおよびバルロセミドからなる群から選択される、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 1】

抗てんかん剤が、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナマイド、タラムパネル、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸またはその誘導体、ピガバトリンおよびゾニサミドからなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の方法。

10

【請求項 1 2】

抗てんかん剤が、バルプロ酸またはその誘導体、ルフィナマイド、トピラメートおよびフェニトインからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

精神刺激薬が、アドラフィニル、アマンタジン、アルモダフィニル、カルフェドン、モダフィニル、4 - フルオロアンフェタミン、4 - フルオロメタンフェタミン、4 - メチルメトカチノン、4 - M T A、- P P P、アンフェクロラル、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、A d d e r a l l、アンフェタミニル、ベンズフェタミン、プロピオン、カチノン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロルテルミン、シペナミン、ジエチルプロピオン、ジメトキシアンフェタミン、ジメチルアンフェタミン、ジメチルカチノン、ジフェニルプロリノール、エフェドリン、エピネフリン、エスカチノン、エチルアンフェタミン、フェンカムファミン、フェネチリン、フェンフルラミン、フェンプロボレックス、フェプロシドニン、フルフレノレックス、レボメタンフェタミン、リスデキサンフェタミン、L - リシン - d - アンフェタミン、M D M A、メフェノレックス、メタンフェタミン、メトカチノン、メトキシフェドリン、メチロン、オクトパミン、パラヒドロキシアンフェタミン、P M A、P M E A、P M M A、P P A P、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プロリント、プロピルアンフェタミン、プソイドエフェドリン、セレギリン、シネフリン、テナンフェタミン、キシロプロパミン；ピペラジン、B Z P、M e O P P、M B Z P、m C P P、2 C - B - B Z P、トロパン、ブラソフェンシン、C F T、コカエチレン、コカイン、ジメソカイン、ロメトパン、P I T、P T T、R T I - 1 2 1、テソフェンシン、トロパリル、W F - 2 3、W F - 3 3、コリン作動性薬、アレコリン、コチニン、けいれん薬、ピククリン、ガバジン、ペントトラゾール、ピクロトキシン、ストリキニーネ、ツジヨン；フェニルアミノオキサゾール、4 - メチル - アミノレックス、アミノレックス、クロミノレックス、フェノゾロン、フルミノレックス、ペモリン、トザリノン、アミネブチン、ベメグリド、B P A P、クレンブテロール、クロフェンシ克蘭、シクロペンタミン、シプロデネート、デスオキシピブラドロール、エチルフェニデート、エタミバン、ギルテンシン、G Y K I - 5 2 8 9 5、ヘキサシクロナート、インダノレックス、インダトラリン、イソメテブテン、マジンドール、M D P V、メソカーブ、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、ナフチルイソプロピルアミン、ニケタミド、ノカイン、ノミフェンシン、ファセトペラン、フタルイミドプロピオフェノン、ピブラドロール、プロリント、プロピルヘキセドリン、ピロパレロン、ツアミン、パノキセリン、ヨヒンビン、ジロフラミン、デアノール、ジエチルアミノエタノール、ジメフリン塩酸塩、エチルアンフェタミン塩酸塩、フェンカムファミン塩酸塩、フェネチリン塩酸塩、フェンフルラミン塩酸塩、フェンプロボレックス塩酸塩、ロベリン塩酸塩、ペントトラゾールおよびプロピルヘキセドリンからなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

20

30

40

【請求項 1 4】

1 つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩と、1 つもしくは複数の精神刺激薬またはそれらの薬学的に許容できる塩との組合せを、薬学的に許容できる担体、希釈剤および / または賦形剤と一緒に含む医薬組成物であって、抗てんかん剤の量

50

は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る医薬組成物。

【請求項 15】

(i) 1つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩を、薬学的に許容できる担体、希釈剤および/または賦形剤と一緒に含む第1の医薬組成物と、(ii) 1つまたは複数の精神刺激薬を、薬学的に許容できる担体、希釈剤および/または賦形剤と一緒に含む第2の医薬組成物とを含む医薬キットであって、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る医薬キット。

【請求項 16】

第1の医薬組成物が、気分安定化またはてんかんの場合の治療量を下回る用量の抗てんかん剤を含有する投与量単位として提供される、請求項15に記載の医薬キット。

10

【請求項 17】

抗てんかん剤が、AMPAアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、バルプロ酸、ギャバ類似体、イミノスチルベン、ヒダントイン、NMDAアンタゴニスト、ナトリウムチャンネル遮断薬、カルボン酸、オキサゾリジンジオン、スクシンイミド、ピロリジン、スルホンアミド、アミノ酪酸、スルファミン酸置換単糖、カルボキサミド、芳香族アリルアルコール、尿素、フェニルトリアジン、カルバメート、ピロリジン、ロシガモン、レチガビン、ルフィナマイド{1[(2,6ジフルオロフェニル)メチル]トリアゾール-4-カルボキサミド}、SPD421(DP-VP A)、T-2000、XP-13512、アセタゾラミド、エジシル酸クロメチアゾール、ゾニサミド、フェルバメート、トピラメート、チアガビン、レベチラセタム、プリバラセタム、GSK-362115、GSK-406725、ICA-69673、CBDカンナビス誘導体、イソ吉草酸アミド(NPS-1776)、RWJ-333369(カリスバメート)、サフィナミド、セレトラセタム、ソレトリド、スチリペントールおよびバルロセミドからなる群から選択される、請求項14に記載の医薬組成物または請求項15もしくは請求項16に記載の医薬キット。

20

【請求項 18】

抗てんかん剤が、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナマイド、タラムパネル、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸またはその誘導体、ピガバトリンおよびゾニサミドからなる群から選択される、請求項17に記載の医薬組成物または医薬キット。

30

【請求項 19】

抗てんかん剤が、バルプロ酸またはその誘導体、ルフィナマイド、トピラメートおよびフェニトインからなる群から選択される、請求項18に記載の医薬組成物または医薬キット。

【請求項 20】

抗てんかん剤の量が、気分安定化またはてんかんもしくはてんかん性症状の治療において単独で投与した場合に典型的に有効である抗てんかん剤の1日当たりの用量の50%未満である、請求項14から19のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬キット。

40

【請求項 21】

抗てんかん剤の量が、気分安定化またはてんかんもしくはてんかん性症状の治療において単独で投与した場合に典型的に有効である抗てんかん剤の1日当たりの用量の40%、30%、20%または10%未満である、請求項20に記載の医薬組成物または医薬キット。

【請求項 22】

精神刺激薬が、アドラフィニル、アマンタジン、アルモダフィニル、カルフェドン、モダフィニル、4-フルオロアンフェタミン、4-フルオロメタンフェタミン、4-メチルメトカチノン、4-MTA、-PPP、アンフェクロラル、アンフェタミン、デクス

50

トロアンフェタミン、Adderall、アンフェタミニル、ベンズフェタミン、プロピオン、カチノン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロルテルミン、シペナミン、ジエチルプロピオン、ジメトキシアンフェタミン、ジメチルアンフェタミン、ジメチルカチノン、ジフェニルプロリノール、エフェドリン、エピネフリン、エスカチノン、エチルアンフェタミン、フェンカムファミン、フェネチリン、フェンフルラミン、フェンプロボレックス、フェプロシドニン、フルフレノレックス、レボメタンフェタミン、リスデキサンフェタミン、L-リシン-d-アンフェタミン、MDMA、メフェノレックス、メタンフェタミン、メトカチノン、メトキシフェドリン、メチロン、オクトパミン、パラヒドロキシアンフェタミン、PMA、PMEA、PMAA、PPAP、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プロリント、プロピルアンフェタミン、ブソイドエフェドリン、セレギリン、シネフリン、テナンフェタミン、キシロプロバミン；ピペラジン、BZP、MeOPP、MBZP、mCPP、2C-B-BZP、トロパン、ブラソフェンシン、CFT、コカエチレン、コカイン、ジメソカイン、ロメトパン、PIT、PTT、RTI-121、テソフェンシン、トロパリル、WF-23、WF-33、コリン作動性薬、アレコリン、コチニン、けいれん薬、ピククリン、ガバジン、ペントトラゾール、ピクロトキシン、ストリキニーネ、ツジヨン；フェニルアミノオキサゾール、4-メチル-アミノレックス、アミノレックス、クロミノレックス、フェノゾロン、フルミノレックス、ペモリン、トザリノン、アミネプチン、ベメグリド、BPAP、クレンブテロール、クロフェンシクラン、シクロペンタミン、シプロデネート、デスオキシピブラドロール、エチルフェニデート、エタミバン、ギルテンシン、GYKI-52895、ヘキサシクロナート、インダノレックス、インダトラリン、イソメテブテン、マジンドール、MDPV、メソカーブ、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、ナフチルイソプロピルアミン、ニケタミド、ノカイン、ノミフェンシン、ファセトペラン、フタルイミドプロピオフェノン、ピブラドロール、プロリント、プロピルヘキセドリン、ピロバレロン、ツアミン、パノキセリン、ヨヒンビン、ジロフラミン、デアノール、ジエチルアミノエタノール、ジメフリン塩酸塩、エチルアンフェタミン塩酸塩、フェンカムファミン塩酸塩、フェネチリン塩酸塩、フェンフルラミン塩酸塩、フェンプロボレックス塩酸塩、ロベリン塩酸塩、ペントトラゾールおよびプロピルヘキセドリンからなる群から選択される、請求項14から21のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬キット。

10

20

30

【請求項23】

投与される抗てんかん剤の精神刺激薬に対する比が、(i) 約1:800~800:1、約1:400~400:1、約1:100~100:1、約1:10~10:1、約1:5~5:1、約1:2~2:1、および約1:1からなる群から選択される、請求項14から22のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬キット。

【請求項24】

(a) 約0.1mg~50mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および0.1~20mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(b) 約1mg~400mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(c) 約0.5mg~80mgのトピラメートおよび1~400mgのメチルフェニデート；(d) 約0.5mg~80mgのトピラメートおよび1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(e) 約0.25mg~80mgのフェニトインおよび1~400mgのメチルフェニデート；(f) 約0.25mg~80mgのフェニトインおよび約1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(g) 約0.5mg~200mgのルフィナマイドおよび1~400mgのメチルフェニデート；または(h) 約0.5mg~200mgのルフィナマイドおよび1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミンを含む、請求項14から22のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬キット。

40

【請求項25】

(A) 約1mg~400mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および約1~80mgのフェニトイン、ならびに約1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；

50

(B) 約 1 mg ~ 2000 mg のバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および約 1 ~ 80 mg のフェニトイン、ならびに約 1 ~ 200 mg の硫酸デキストロアンフェタミン；
(C) 約 1 mg ~ 2000 mg のバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および約 1 ~ 80 mg のトピラメート、ならびに約 1 ~ 200 mg の硫酸デキストロアンフェタミン；
または (D) 約 1 mg ~ 2000 mg のバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および約 1 ~ 80 mg のフェニトイン、ならびに約 1 ~ 400 mg のメチルフェニデートを含む、請求項 14 から 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬キット。

【請求項 26】

経口投与のための錠剤、多粒子性製剤；経口投与のための液剤、持続放出性製剤、懸濁剤またはエリキシル剤、注射用製剤、埋込み型装置、外用調製物、固体状態および／またはデポー型の経皮デリバリー装置（１つまたは複数）、坐剤、バツカル錠剤、ならびに鼻腔内に吸入または滴下することを意図する、制御放出性粒子製剤またはスプレー、ミストもしくはその他の外用ビヒクル等の吸入用製剤からなる群から選択される投与可能な剤型をとる、請求項 14 から 25 のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬キット。

10

【請求項 27】

錠剤またはカプセル剤として製剤化された固体の経口剤型とさらに定義される、請求項 26 に記載の医薬組成物または医薬キット。

【請求項 28】

抗てんかん剤またはその薬学的に許容できる塩と精神刺激薬またはその薬学的に許容できる塩とが、請求項 14 ~ 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物として投与される、請求項 2 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、単独のまたは精神刺激薬 (psychostimulant) と組み合わせた抗てんかん剤 (anti-epileptic agent) を使用する精神障害の療法に関する。特に、本発明は、認知処理、とりわけ、より高度な実行機能を可能にする認知処理の障害、異常または低下と関連がある精神障害を治療するための方法および組成物に関する。

【背景技術】

30

【0002】

認知処理によって、ヒトは、入ってくる情報について、選択的に注意を向け、選り分け、熟考し、優先順位を決め、これを考えやアイデアと統合することが可能になる。これらのプロセスは、より高度な実行機能にとって特に重要である。実行機能は、目標指向行動にとって必要である。これらは、行為を開始および停止する能力、行動をモニターし、必要に応じて変化させる能力、ならびに新規のタスクや状況に直面した際に将来の行動の計画を立てる能力を含む。実行機能は、その他の能力および行動を制御および調節して、ヒトが結末を予期し、変化する状況に適応することを可能にする一連の認知能力を含む。さらに、新しい概念を形成し、抽象的に考える能力もしばしば、実行機能の成分とみなされる。特に、これは、社会情報を順序付け、体系化し、統合する認知機能を含み、ヒトの社会的なコミュニケーションおよび相互作用の基礎を形成する複雑な対人相互作用の間に使用されるようである。したがって、認知処理の欠陥または異常は、より高度な実行機能によって制御される行動において明らかになる場合がある。認知処理において欠陥が生じると、会話の間に特定の話題に対して異常に焦点を合わせるようになり、かつ／または正常な社会的相互作用においては一般的かつ自動的に行われる、複数の一連の考えを同時に処理する能力を失ってしまう場合がある。代わりに、個体は、好ましい、より心地よい、おそらくより馴染みのある話題を選択することがある。結果として、会話の自然な流れに従うことに対する抵抗または困難が明らかとなる。

40

【0003】

さらに、薬物療法の服薬遵守も、注意および集中の障害を有する個体についても有さな

50

い個体についても、長年の困難な問題となっている。服薬遵守の低下は、全ての介入の有効性に影響を及ぼし、それらの有効性を制限する恐れがあり、心理療法の利益の維持に関する最も制限的な因子となることが多い。例えば、成人における精神刺激薬の使用についての12カ月間の服薬遵守率は、およそ33%である。障害の中心的な領域は、考えの順序付けおよび体系化にあるように見える。このことは、注意欠陥多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder) [(ADHD); the Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, 2000)、およびSnyder, Nussbaum, & Robins (Eds.), 2006、同書(特に、Box 2)、およびWeiss & Murray, 2003に記載のDSM-IV-TR障害]と診断され、精神刺激薬を用いる最も一般的な治療を受けている成人について臨床的に見られる。最初および時折の劇的な改善はしばしば、無秩序に戻り、投薬に対するアドヒアランスが失われ、最終的には治療の中断に至る。社会情報を処理する自動的なかつ努力を要しない能力が同時に改善されない限り、刺激薬によってもたらされた意欲の高まりの減退は避けられず、それに伴って、症状が再現することになる。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明者は、ADHDおよび特定のその他のDSM-IV-TR障害を、単独のまたは精神刺激薬と組み合わせた抗てんかん剤を用いて治療した場合における初期の観察を、その他の精神障害の治療に拡大適用するに至った。本発明は、これに限らないが、特に、より高次の実行機能と関連がある認知処理の根底にある欠陥または異常を伴う精神障害の療法についての有効な治療の選択肢の顕著な必要性に対処する。

20

【課題を解決するための手段】

【0005】

第1の態様では、本発明は、てんかん、双極性障害または注意欠陥多動性障害(ADHD)以外の精神障害を、治療を必要とする対象において治療する方法を提供し、この方法は、1つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩を対象に投与して、それによって、精神障害を治療する工程を含み、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る。

30

【0006】

第2の態様では、本発明は、てんかん、双極性障害または注意欠陥多動性障害(ADHD)以外の精神障害を治療する場合に使用するために、1つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩を提供し、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る。

【0007】

好ましくは、第1および第2の態様の精神障害は、DSM-IV-TRのコミュニケーション障害、広汎性発達障害および不安障害ではない。

【0008】

第3の態様では、本発明は、てんかん、双極性障害または注意欠陥多動性障害(ADHD)以外の精神障害を、治療を必要とする対象において治療する方法を提供し、この方法は、1つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩と、1つもしくは複数の精神刺激薬またはそれらの薬学的に許容できる塩とを対象に投与して、それによって、精神障害を治療する工程を含み、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る。

40

【0009】

第4の態様では、本発明は、てんかん、双極性障害または注意欠陥多動性障害(ADHD)以外の精神障害を治療する場合に使用するために、1つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩と、1つもしくは複数の精神刺激薬またはそれらの薬学的に許容できる塩とを組み合わせ提供し、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る。

50

【 0 0 1 0 】

上記の態様の 1 つの実施形態では、精神障害は、高次の実行機能の障害または不全と関連がある。

【 0 0 1 1 】

上記の態様の別の実施形態では、精神障害は、発達障害でも、乳児期、小児期または思春期に通常診断される障害でもない。

【 0 0 1 2 】

上記の態様のさらに別の実施形態では、精神障害は変性障害である。

【 0 0 1 3 】

上記の態様のその上さらに別の実施形態では、精神障害は精神病性障害 (p s y c h o t i c d i s o r d e r) である。

10

【 0 0 1 4 】

上記の態様のその上さらに別の実施形態では、精神障害は、精神刺激薬以外のまたはそれに追加した治療剤の投与を含む投薬レジメンに対するアドヒアランスの低下または服薬不履行と関連がある。

【 0 0 1 5 】

上記の態様のさらなる実施形態では、精神障害は摂食障害である。

【 0 0 1 6 】

特に特定の実施形態では、精神障害は、パーキンソン病等の変性障害および / または運動障害、認知症および軽度認知障害 ; 耽溺 ; 投薬レジメンに対するアドヒアランスの低下または服薬不履行 ; 視線関連障害 (e y e g a z e - a s s o c i a t e d d i s o r d e r) 、気分変調症 ; 統合失調症等の精神病性障害 ; 神経性食欲不振症および神経性過食症等の摂食障害 ; 睡眠障害 ; 発達性統合運動障害 ; トウレット症候群、ならびに人格障害からなる群から選択される。

20

【 0 0 1 7 】

上記の方法の 1 つの特定の実施形態は、抗てんかん剤を単独でまたは精神刺激薬と組み合わせる前に、前記対象が、前記精神障害について予防または治療のための処置を必要としているまたはそれを必要とする可能性があるかどうかを決定する工程を含む。この工程は、単独のまたは組み合わせた臨床評価、遺伝子検査または遺伝カウンセリングによって実施することができる。

30

【 0 0 1 8 】

第 5 の態様では、本発明は、1 つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩と、1 つもしくは複数の精神刺激薬またはそれらの薬学的に許容できる塩との組合せを、薬学的に許容できる担体、希釈剤および / または賦形剤と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 9 】

第 6 の態様では、本発明は、(i) 1 つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩を、薬学的に許容できる担体、希釈剤および / または賦形剤と一緒に含む第 1 の医薬組成物と、(i i) 1 つまたは複数の精神刺激薬を、薬学的に許容できる担体、希釈剤および / または賦形剤と一緒に含む第 2 の医薬組成物とを含む医薬キット (p h a r m a c e u t i c a l k i t) を提供する。

40

【 0 0 2 0 】

好ましくは、第 1 の医薬組成物を、気分安定化またはてんかんの場合の治療量を下回る用量の抗てんかん剤を含有する投与量単位 (d o s a g e u n i t) として提供する。

【 0 0 2 1 】

また、このキットは、本発明の方法に従って第 1 の医薬組成物と第 2 の医薬組成物との組合せを使用するための指示も含む。

【 0 0 2 2 】

上記の態様のそれぞれによれば、抗てんかん剤 (1 つもしくは複数) またはそれらの薬学的に許容できる塩を、気分安定化においてまたはてんかんもしくはてんかん性症状の治

50

療において単独で投与した場合に典型的に有効である治療量を下回る量で、1日当たりの総用量として存在させるかまたは投与することが理解されるであろう。

【0023】

好ましい実施形態では、抗てんかん剤（1つまたは複数）の量は、気分安定化においてまたはてんかんもしくはてんかん性症状の治療において単独で使用した場合に典型的に有効である抗てんかん剤の1日当たりの用量の50%未満である。特定の実施形態では、抗てんかん剤の量は、気分安定化においてまたはてんかんもしくはてんかん性症状の治療において単独で使用した場合に典型的に有効である抗てんかん剤の1日当たりの用量の40%、30%、20%または10%未満である。

【0024】

さらに好ましい実施形態では、抗てんかん剤の精神刺激薬に対する比は、約1:800~800:1、約1:400~400:1、約1:100~100:1、約1:10~10:1、約1:5~5:1、約1:4~4:1、約1:3~3:1、約1:2~2:1、または約1:1であってよい。

【0025】

その他の好ましい実施形態では、抗てんかん剤および精神刺激薬のそれぞれの量は、(a) 約0.1mg~50mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および0.1~20mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(b) 約1mg~400mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(c) 約0.5mg~80mgのトピラメートおよび1~400mgのメチルフェニデート；(d) 約0.5mg~80mgのトピラメートおよび1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(e) 約0.25mg~80mgのフェニトインおよび1~400mgのメチルフェニデート；(f) 約0.25mg~80mgのフェニトインおよび約1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(g) 約0.5mg~200mgのルフィナマイドおよび1~400mgのメチルフェニデート；(h) 約0.5mg~200mgのルフィナマイドおよび1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(A) 約1mg~400mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および約1~80mgのフェニトイン、ならびに約1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(B) 約1mg~2000mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および約1~80mgのフェニトイン、ならびに約1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；(C) 約1mg~2000mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および約1~80mgのトピラメート、ならびに約1~200mgの硫酸デキストロアンフェタミン；または(D) 約1mg~2000mgのバルプロ酸ナトリウムもしくはその誘導体および約1~80mgのフェニトイン、ならびに約1~400mgのメチルフェニデートであってよい。

【0026】

追加の態様では、本発明は、精神障害を治療するための方法および医薬組成物を提供し、抗てんかん剤と非刺激薬との組合せを、対象に投与するかまたは医薬組成物中に存在させる。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明者は、初期の研究において、単独のまたは精神刺激薬と組み合わせた低用量の抗てんかん剤が、ADHDの治療において有効であることを実証した。ADHDは、不注意、多動および衝動性の症状によって識別される神経行動学的発達障害である。ADHDは、小児期において最も頻繁に診断される心理学的障害のうちの1つであるが、長期の研究によって、症状がしばしば成人期になっても続くことが実証されている[DSM-IV-TRと呼ばれているFourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, 2000)を参照されたい。また、Snyder, Nussbaum, & Robins (Eds.), 2006、同書（特に、Box 2）、およびWeiss & Murray, 2003、同書も参照されたい]。

【0028】

また、低用量の抗てんかん剤を用いる治療は、コミュニケーション障害；広汎性発達障害および不安障害、特に、DSM - IV - TRの分類に属するもの、すなわち、コミュニケーション障害〔例えば、表出性原語障害、受容 - 表出混合性原語障害、音韻障害、吃音、コミュニケーション障害NOS（＝特定不能）〕；広汎性発達障害（自閉症性障害およびアスペルガー障害等の自閉症スペクトラム障害；レット障害、小児期崩壊性障害、ならびに広汎性発達障害NOS）；さらに、不安障害（例えば、全般性不安障害）の治療において有用であることも見出された。

【0029】

また、単独のまたは精神刺激薬と組み合わせた低用量の抗てんかん剤を用いた治療が、学習困難と関連がある読解力および／または読みの流暢さを改善し、学習困難と関連がある眼球運動機能不全（ocular motor dysfunction）を治療し、異常な衝動性眼球運動を治療し、小脳媒介性の運動計画（cerebellar-mediated motor planning）および順序付けを改善することも実証された。

10

【0030】

したがって、本発明は、単独のまたは精神刺激薬と組み合わせた抗てんかん剤の治療における使用を、ADHDならびに／またはDSM - IV - TRのコミュニケーション障害、広汎性発達障害および不安障害以外に、これに限定されないが、特に、より高次の実行機能と関連がある認知処理の根底にある欠陥または異常を伴う心理学的障害に拡大適用する。

20

【0031】

したがって、1つの特定の形態では、本発明は、ADHD、双極性障害、てんかん、ならびにコミュニケーション障害；広汎性発達障害および不安障害、特に、上記で言及したDSM - IV - TRの分類に属するもの以外の心理学的障害に罹患している対象を治療するための方法に関し、この方法は、1つまたは複数の抗てんかん剤を対象に投与することを含む。

【0032】

別の特定の形態では、本発明は、ADHD、てんかんまたは双極性障害以外の心理学的障害に罹患している対象の併用療法ための方法に関し、この方法は、1つまたは複数の抗てんかん剤を、1つまたは複数の精神刺激剤（psychostimulant agent）と組み合わせて対象に投与することを含む。

30

【0033】

好ましくは、これらの方法は、学習困難と関連がある読解力および／または読みの流暢さの改善、学習困難と関連がある眼球運動機能不全の治療、異常な衝動性眼球運動の治療、ならびに小脳媒介性の運動計画および順序付けの改善を目的としない。

【0034】

さらなる特定の形態では、本発明は、1つまたは複数の抗てんかん剤と、1つまたは複数の精神刺激薬との特定の組合せを提供する。そのような組成物は、ADHD、双極性障害および上記で言及したその他のDSM - IV - TR障害、ならびにその他の心理学的障害、特に、高次の実行機能と関連がある認知処理の根底にある欠陥または異常を伴うもの、および本明細書に記載する任意のその他の精神障害を含めた、心理学的障害を治療する場合に有用であり得る。また、これらの医薬組成物は、学習困難と関連がある読解力および／または読みの流暢さの改善、学習困難と関連がある眼球運動機能不全の治療、異常な衝動性眼球運動の治療、ならびに小脳媒介性の運動計画および順序付け、さらに、後の重大な精神障害の前駆症状の治療にも役立つ場合がある。

40

【0035】

別段の定義がない限り、本明細書で使用する全ての科学技術用語は、（例えば、薬品化学、および精神医学を含めた医学の）当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。

【0036】

使用が許されない（contraindicated）か、または別段の記載がない限

50

り、これらの説明においてかつ本明細書全体を通して、用語「1つの(a)」および「1つの(an)」は、1つまたは複数を意味し、用語「または(or)」は、および/またはを意味する。

【0037】

別段の定義がない限り、本明細書で使用する全ての科学技術用語は、(例えば、薬品化学の)当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。

【0038】

「含む(comprising)」によって、この単語「含む(comprising)」に続くものであればいずれも含むが、これらに限定されないことを意味する。したがって、この用語「含む(comprising)」の使用は、列挙した要素は必要または必須であるが、その他の要素は、任意選択であり、存在してもまたは存在しなくてもよいことを示す。

10

【0039】

「からなる(consisting of)」によって、この句「からなる(consisting of)」に続くものであればいずれも含み、かつこれらに限定されることを意味する。したがって、この句「からなる(consisting of)」は、列挙した要素は必要または必須であり、かつその他の要素は存在できないことを示す。

【0040】

「から本質的になる(consisting essentially of)」によって、この句の後に列挙した任意の要素を含み、かつこれらの列挙した要素について本開示において特定する活性または作用を妨げることも、そうした活性または作用に寄与することもないその他の要素に限定されることを意味する。したがって、この句「から本質的になる(consisting essentially of)」は、列挙した要素は必要または必須であるが、その他の要素は、任意選択であり、列挙した要素の活性または作用に影響を及ぼすか否かに応じて、存在してもまたは存在しなくてもよいことを示す。

20

【0041】

本明細書で使用する場合、「対象」または「個体」または「患者」は、療法が望まれる任意の対象を指し、一般に、本発明に従って実行すべき療法のレシピエントを指す。対象は、任意の脊椎動物であってよいが、好ましくは哺乳動物である。哺乳動物の場合、対象は、好ましくはヒトであるが、また、家畜、実験対象動物または愛玩動物であってもよい。対象は、最も好ましくは、ヒトの成人、小児または乳児であり、これらは、治療、観察または実験的であるか、またはこれまでそうしたのであった。

30

【0042】

本明細書で使用する場合には、文脈から別の意味が要求されない限り、本明細書で使用する用語「治療する(treat)」、「治療する(treating)」または「治療(treatment)」は、医学的状态(例えば、心理学的障害)を、臨床的に許容できる標準(1つまたは複数)に照らし改善が生じる程度まで解消することを意味する。例えば、「心理学的障害を治療する」とは、患者において、障害を改善させることまたは特定の障害の症状を減弱させることを意味し、こうした改善および減弱は、臨床的に許容できる標準的な試験(例えば、患者の自己評価スケール)、および/または実験による試験を用いて評価する。また、本明細書で使用する場合、「治療する(treat)」、「治療する(treating)」または「治療(treatment)」は、文脈から別の意味が求められない限り、予防のための処置も含む。

40

【0043】

本明細書で使用する場合、用語「活性剤」または「薬剤」は、これらに限定されないが動物およびヒトを含めた、生物体に関係する生物学的な系、経路、分子または相互作用の任意の物理的または生化学な特性に影響を及ぼすことができる任意の物質を意味する。特に、本明細書で使用する場合には、薬剤として、これらに限定されないが、ヒトもしくはその他の動物において疾患の診断、治療、緩和、治療もしくは予防を意図する任意の物質、または別の場合には、ヒトもしくは動物の身体的もしくは心理的な健康状態を増強する

50

任意の物質が挙げられる。生物学的に活性な分子の例として、これらに限定されないが、ペプチド、タンパク質、酵素および小型分子薬物が挙げられる。本明細書に記載する方法および組成物と共に使用するのに適している活性剤のクラスとして、これらに限定されないが、薬物、プロドラッグ、放射性核種、造影剤、ポリマー、抗生物質、殺真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、心血管剤、抗不安剤、ホルモン、増殖因子、ステロイド剤、微生物由来毒素等が挙げられる。

【0044】

本発明による特定の薬剤、生物学的活性分子およびその他の活性化合物は、鏡像異性体として存在する場合がある。これらは、2つ以上の不斉中心を有する場合には、さらに、ジアステレオマーとしても存在する場合がある。そのような異性体およびそれらの混合物は全て本発明の範囲に包含されることを理解されたい。さらに、これらの薬剤または化合物の結晶形のうちのいくつかは、多形として存在する場合があり、それらも本発明に含まれることを意図する。さらに、これらの薬剤または化合物のうちのいくつかは、水との溶媒和化合物（すなわち、水和物）または通常の有機溶媒との溶媒和化合物を形成する場合があり、また、そのような溶媒和化合物も、本発明の範囲に包含されることを意図する。

10

【0045】

本明細書で使用する場合、用語「併用療法（*co-therapy*）」および「組合せ療法（*combination therapy*）」は、1つまたは複数の抗てんかん剤と1つまたは複数の精神刺激薬とを投与することによる、それを必要とする対象の治療を意味するものとし、精神刺激薬（1つまたは複数）と抗けいれん剤または抗てんかん剤（1つまたは複数）とを、任意の適切な手段によって、同時に、順次に、別個に、または単一の医薬製剤としてもしくは組み合わせ投与する。精神刺激薬（1つまたは複数）、および抗けいれん剤または抗てんかん剤（1つまたは複数）を別個の剤型として投与する場合には、各化合物についての1日あたりに投与する投与回数は、同じであってもまたは異なってもよい。精神刺激薬（1つまたは複数）、および抗けいれん剤または抗てんかん剤（1つまたは複数）は、同じまたは異なる投与経路を介して投与することができる。

20

【0046】

用語「有効量」または「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師またはその他の臨床医が探求している、組織系、動物またはヒトにおいて生物学的または薬理的な応答を惹起する活性化合物の量を意味し、そうした応答は、治療している疾患もしくは障害の症状のうちの1つもしくは複数の軽減、治療している疾患もしくは障害の症状のうちの1つもしくは複数の重症度の低下を含むか、または別の場合には、所望の効果をもたらす。正確な投与量は、対象に依存する変数（例えば、年齢、病歴等）、障害または状態、および採用されている治療等の多様な因子によって変化する。1つまたは複数の抗てんかん剤と1つまたは複数の精神刺激剤との投与を含む併用療法または組合せ療法を目指す本発明の特定の態様では、治療有効量は、組み合わせた作用が所望の生物学的または薬理的な応答を惹起するように一緒に服用される、薬剤の組合せの量を意味する。例えば、精神刺激薬と少なくとも1つの適切な抗てんかん剤との投与を含む併用療法の治療有効量は、一緒にまたは順次に服用された場合に、治療に有効な組合せ効果を示す精神刺激薬の量および適切な抗てんかん剤の量であろう。さらに、当業者であれば、上記の例に示したような治療有効量を用いる併用療法の場合、精神刺激薬の量または適切な抗てんかん剤の量は個々に、治療に有効である場合もあれば、またはそうでない場合もあることも認識するであろう。

30

40

【0047】

本明細書で使用する場合、用語「抗てんかん剤（*antiepileptic agent*）」およびその略語「AED」を、別断の記載がない限り、用語「抗けいれん剤（*anti-convulsant agent*）」、「抗けいれん薬（*anticonvulsant*）」、「抗てんかん性気分安定化剤」、「気分安定化剤」および「抗てんかん薬（*antiepileptic*）」と互換的に使用し、本明細書で使用する場合には、対象または患者に投与した場合に、てんかん発作の活動または発作原性（*ictogenesis*）の治療、阻害または予防が可能な薬剤を指す。

50

【 0 0 4 8 】

いずれの特定の理論にも縛られる意図はないが、本発明の組成物および方法においては、AEDの正確な化学的クラスが任意の特定のAEDの有用性を決定するとは考えていない。むしろ、本発明のうちで有用である適切な化合物または薬剤を同定するのは、てんかん性、前てんかん性または発作原性の事象、けいれん、気分安定化の治療におけるAEDの有効性である。したがって、多種多様な化学的クラスのAEDが、単独の場合または本発明の範囲に属する同様に多種多様なクラスの精神刺激薬と組み合わせた場合に、(用量を適切に加減すれば)有用かつ適切となる。特に、本発明の組合せ療法は、特定の心理学的障害を治療する場合にはより有効であろう。これは一部には、これらの組合せが、根底にある認知の機能不全または機能障害の治療において驚くほどに有効であることを見出すに至ったことによる。実際に、多種多様なクラスの精神刺激薬と組み合わせた多種多様なクラスのAEDの有効性および適切性を実証する臨床例が提供されている。

10

【 0 0 4 9 】

AEDの特定の例として、バルプロ酸ナトリウム(ジ-n-プロピル酢酸ナトリウム)およびその誘導体(バルプロ酸、バルプロ酸ピボキシル、バルプロ酸セミナトリウム(semi-sodium valproate)、ジバルプロエクス、バルプロミド、Depakene、Depakote、Depakote ER等のバルプロイルアミド(valproylamide)、チアガビン、エトスクシミド、ゾニサミド、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ラモトリギン、チアガビン、ガバペンチン、プレガバリン、フェニトイン、プリミドン、フェノバルビトン(phenobarbitone)、フェノバルビタール(phenobarital)、トピラメート、ジアゼパムおよび関連化合物、ならびにレベチラセタムが挙げられる。

20

【 0 0 5 0 】

特定の実施形態では、AEDは、プリバラセタム、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナマイド、サフィナミド(safinamide)、セレトラセタム(seletracetam)、タラムパネル(talampanel)、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ピガバトリン、ゾニサミド、ベンゾジアゼピン、バルピツール酸および催眠鎮静薬からなる群から選択される。

30

【 0 0 5 1 】

特に好ましいAEDは、バルプロ酸ナトリウムおよびその誘導体、チアガビン、トピラメート、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、エトスチン、フェニトイン、ガバペンチン、プレガバリンおよびルフィナマイドである。別の実施形態では、抗けいれん剤または抗てんかん剤(1つまたは複数)は、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナマイド、タラムパネル、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ピガバトリンおよびゾニサミドからなる群から選択される。

【 0 0 5 2 】

別の実施形態では、抗けいれん剤または抗てんかん剤(1つまたは複数)は、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、トピラメート、バルプロ酸およびゾニサミドからなる群から選択される。好ましくは、抗けいれん剤または抗てんかん剤(1つまたは複数)は、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、フェニトイン、プレガバリン、ルフィナマイド、バルプロ酸およびトピラメートからなる群から選択される。より好ましくは、抗けいれん薬または抗てんかん薬は、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、プレガバリン、ルフィナマイド、バルプロ酸およびトピラメートからなる群から選択される。さらなる実施形態では、抗てんかん薬は、バルプロ酸、ルフィナマイド、トピラメートおよびフェニトインからなる群から選択される。

40

50

【 0 0 5 3 】

特定の実施形態では、抗けいれん剤または抗てんかん剤の例として、これらに限定されないが、以下が挙げられる。これらは、作用機序によるクラスまたは化学的クラスのいずれかによって限定されることなく記載されている。

【 0 0 5 4 】

(a) A M P A アントゴニスト、例として、A M P - 3 9 7、E - 2 0 0 7、N S - 1 2 0 9、タラムパネル、ペランパネル (p e r a m p a n e l) 等；

【 0 0 5 5 】

(b) ベンゾジアゼピン、例として、ジアゼパム、ロラゼパム、クロナゼパム、クロバザム、クロラゼブ酸、ミダゾラム、ニメタゼパム、ニトラゼパム、テマゼパム (t e m a s e p a m) 等；

【 0 0 5 6 】

(c) バルビツール酸、例として、フェノバルビタール、アモバルビタール、メチルフェノバルビタール、プリミドン、バルベキサクロンナトリウム、メタルビタール、ペントバルビタール等；

【 0 0 5 7 】

(d) バルプロ酸 (脂肪酸誘導体を含む)、例として、バルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロミド、バルプロエクス、バルノクタミド等；

【 0 0 5 8 】

(e) G A B A 関連薬剤、例として、ガバペンチン (酢酸 2 - [1 - (アミノメチル) シクロヘキシル])、プレガバリン [(S) - 3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサン酸]、ピガバトリン等；

【 0 0 5 9 】

(f) A E D、例として、ロシガモン (l o s i g a m o n e)、レチガビン、ルフィナマイド { 1 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] トリアゾール - 4 - カルボキサミド }、S P D 4 2 1 (D P - V P A)、T - 2 0 0 0、X P - 1 3 5 1 2 等；

【 0 0 6 0 】

(g) イミノスチルベン (i m i n o s t i l b e n e)、例として、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン等；

【 0 0 6 1 】

(h) ヒダントイン、例として、フェニトインナトリウム、フェニトイン、メフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム、エトトイン等；

【 0 0 6 2 】

(h) N M D A アントゴニスト、例として、ハルコセライド (h a r k o s e r i d e) 等；

【 0 0 6 3 】

(i) ナトリウムチャネル遮断薬、例として、B I A - 2 0 9 3、C O - 1 0 2 8 6 2、ラモトリギン等；

【 0 0 6 4 】

(j) スクシンイミド、例として、メトスクシミド、エトスクシミド等；

【 0 0 6 5 】

(k) カルボン酸、例として、チアガビン等；

【 0 0 6 6 】

(l) A E D S、例として、アセタゾラミド、エジシル酸クロメチアゾール (c l o m e t h i a z o l e e d i s y l a t e) (c l o m t h i a z o l e e d i s i l a t e)、ゾニサミド、フェルバメート、トピラメート、チアガビン、レベチラセタム、ブリバラセタム (b r i v a r a c e t a m) (b r i v e r a c e t a m)、G S K - 3 6 2 1 1 5、G S K - 4 0 6 7 2 5、I C A - 6 9 6 7 3、C B D カンナビス誘導体、イソ吉草酸アミド (i s o v a l e r a m i d e) (N P S - 1 7 7 6)、R W J - 3 3 3 3 6 9 [カリスバメート (c a r i s b a m a t e)]、サフィナミド、セトラセタ

10

20

30

40

50

ム、ソレトリド (s o r e t o l i d e)、スチリペントール (s t i r i p e n t o l)、バルロセミド (v a l r o c e m i d e) 等；

【 0 0 6 7 】

(m) オキサゾリジンジオン (o x a z o l i d i n e d i o n e)、例として、トリメタジオン、パラメタジオン、エタジオン等；

【 0 0 6 8 】

(n) スクシンイミド、例として、エトスクシミド、フェンスクシミド、メスクシミド等；

【 0 0 6 9 】

(o) ピロリジン、例として、レベチラセタム等；

10

【 0 0 7 0 】

(p) スルホンアミド、例として、アセタゾラミド、メタゾラミド、ゾニサミド、スルチアム等；

【 0 0 7 1 】

(q) アミノ酪酸等；

【 0 0 7 2 】

(r) スルファミン酸置換単糖、例として、トピラメート [スルファミン酸 2 , 3 : 4 , 5 - ビス - O - (1 - メチルエチリデン) - ベータ - D - フルクトピラノース] 等；

【 0 0 7 3 】

(s) カルボキサミド、例として、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ルフィナマイド等；

20

【 0 0 7 4 】

(t) 芳香族アリルアルコール、例として、スチリペントール等；

【 0 0 7 5 】

(u) 尿素、例として、フェナセミド、フェネトライド等；

【 0 0 7 6 】

(v) フェニルトリアジン、例として、ラモトリギン等；

【 0 0 7 7 】

(w) カルバメート、例として、エミルカメート、フェルバメート、メプロバメート等；

30

【 0 0 7 8 】

(x) ピロリジン、例として、プリバラセタム、レベチラセタム、ネフィラセタム、セレクトラセタム (s e l e c t r a c e t a m) 等；ならびに

【 0 0 7 9 】

(x i) オイゲノール、例として、(4 - アリル - 2 - メトキシフェノール)、フェニルオイゲノール、ベンジルオイゲノールおよびフェニルエチルオイゲノール。

【 0 0 8 0 】

1 つの実施形態では、気分安定化剤は、ガンマ - アミノ酪酸 (G A B A) 賦活薬、すなわち、G A B A 作動剤である。

【 0 0 8 1 】

40

さらなる例では、多様な A E D が、当技術分野では記載されており、抗てんかん薬および気分安定化剤として有用である。例えば、以下の公開されている特許または特許出願に言及されている例では、それらが開示する薬剤に関して、それらの薬剤を調製するための適切な方法およびそれらの薬剤を投与する場合の用量の両方について記載されている。これらの刊行物は、参照により本明細書に組み込まれている。

【 0 0 8 2 】

E P - 0 0 2 1 1 2 1 - A は、中枢神経系 (C N S) 障害の治療、例えば、てんかんの治療において活性を示す一群の 3 , 5 - ジアミノ - 6 - (置換フェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアジンを開示している。1 つのそのようなトリアジンが、3 , 5 - ジアミノ - 6 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアジンであり、これは別途、ラモトリギ

50

ンとも呼ばれている。EP - 0372934 - Aは、CNS障害の治療において有用なピリミジン化合物を開示している。EP - 0372934 - Aの実施例18は、2, 4 - ジアミノ - 5 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロメチルピリミジンを開示している。

【0083】

WO97/09317は、この化合物のR(-)鏡像異性体、すなわち、対応するS(+)鏡像異性体を実質的に存在しないR(-) - 2, 4 - ジアミノ - 5 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロメチルピリミジンを開示している。WO98/38174は、ルフィナマイドを含めて、てんかん等のCNS障害の治療において有用なピラジン誘導体を開示している。WO99/32462は、中枢神経系(CNS)の疾患および障害の治療において有用であるトリアジン化合物、すなわち、化合物5 - アミノ - 6 - [2, 3, 5 - トリクロロフェニル] - 1, 2, 4 - トリアジンおよびその薬学的に許容できる誘導体に関する。WO00/12488は、CNS疾患およびその結果生じる障害の治療において有用なピラジン化合物に関する。

【0084】

本明細書で使用する場合、別段の記載がない限り、用語「精神刺激薬」または「精神刺激剤」、および用語「中枢神経系刺激薬」および「CNS刺激薬」を、互換的に使用し、これらは、精神運動活動の増加または増強をもたらすことが可能な薬剤を指す。しかし、当業者には知られており、かつ本明細書において定義するように、用語「精神刺激薬」および「CNS刺激薬」は、本明細書で使用する場合には、カフェインおよびニコチン等の薬剤を指さない。これらは、精神刺激薬であるとはみなされない。これは少なくとも、げっ歯類において自発運動行動を増強しないからである(Sulzer, D., et al. Prog. Neuro bio. 75(6): 406-433)。

【0085】

多数の精神刺激薬が、当技術分野では知られており、本発明において使用するのに適している。いずれの特定の理論にも縛られる意図はないが、本発明の組成物および方法においては、精神刺激薬の正確な化学的クラスが任意の特定の精神刺激薬の有用性を決定するとは考えていない。むしろ、決定要因は、本発明が包含する精神運動活動の増加または増強における精神刺激薬の有効性である。したがって、多種多様な化学的クラスの精神刺激薬が、本発明の範囲に属する同様に多種多様なクラスのAEDと組み合わせた場合に、(用量を適切に加減すれば)等しく有用かつ適切となる。実際に、多種多様なクラスのAEDと組み合わせた多種多様なクラスの精神刺激薬の有効性および適切性を実証する臨床例が提供されている。

【0086】

本発明上の組成物のために有用な精神刺激薬として、これらに限定されないが、約0.01 ~ 約2.5 mg/kg/日で投与するメチルフェニデート(Ritalin); 約0.07 ~ 約1.5 mg/kg/日で投与するデキストロアンフェタミン(Dexedrine); 約0.05 ~ 約1.5 mg/kg/日で投与するアンフェタミン(Adderall); および約0.1 ~ 約2.0 mg/kg/日で投与するペモリン(Cylert)が挙げられる。

【0087】

本発明において使用する精神刺激薬の例として、アンフェタミンとして同定可能な化合物のクラスが挙げられる。当業者の理解に従って、用語「アンフェタミン」は典型的には、アルファ - メチル - フェネチル - アミンモチーフを含有する。例示的なアンフェタミンは、アンフェタミン、メタンフェタミン、およびデキストロアンフェタミンまたは「デクスアンフェタミン(dexamphetamine)」である。デキストロアンフェタミン、または「D - アンフェタミン」もしくは「デクスアンフェタミン」は、アンフェタミンの右旋性(D)異性体である。医薬剤型(pharmaceutical form)としてのアンフェタミンとして、例えば、硫酸デキストロアンフェタミン[Dexamin(商標)、Dextrostatt(商標)、Dexadrine(商標)]、デクスア

ンフェタミンまたは混合性アンフェタミン塩 [Adderall XR (商標)]、およびペモリン [Cylert (商標)] が挙げられる。

【0088】

メチルフェニデートは典型的には、医薬として使用するためには塩酸塩として製剤化される（例えば、Ritalin (商標)、Ritaline LA (商標)、Focalin (商標)、Concerta (商標)、Methylin、Attenta (商標)、Lorentin (商標)、Daytrana (商標)、Tranquilyn (商標)、Equasym (商標)、Riphenidate (商標)、Rubifen (商標)、Metadate CD (商標)、Biphenitin (商標)）。メチルフェニデートは、米国特許第 2,957,880 号に記載されており、Biphenitin (商標) は、カナダ特許第 2355854 号および第 2355644 号に記載されている。メチルフェニデートは、技術的にはアンフェタミンではないが、CNS または脳において類似の様式で機能する。メチルフェニデートは典型的には、比較的短い作用期間（2～4 時間）を有する。したがって、徐放性（slow release）または連続放出性（continuous release）のデリバリーの製剤または方法、例えば、Concerta (商標)、および Daytrana (商標) として市販されている経皮パッチが開発されている。徐放性または制御放出性（controlled release）の製剤のさらなる例が、当技術分野では知られており、例えば、公開されている米国特許出願第 2007/0059349 号に記載されている。

10

20

【0089】

これらの医薬品についての典型的な用量が、Wilens and Dodson, 2004, Clin. Psychiatry 65: 1301-1313 に記載されている（メチルフェニデート - 未成年者：0.6～1.0 mg/kg/日；成人：1 日当たり 20～100 mg、アンフェタミン - 未成年者：0.3～1.5 mg/kg/日；成人：10～70 mg/日、ペモリン - 未成年者：1.0～3.0 mg/kg/日；成人：75～150 mg/日）。

【0090】

本発明において有用な追加の例として、アドラフィニル、アルモダフィニル、カルフェドン（carphedon）、モダフィニル等の興奮剤（eugeroic）；4-フルオロアンフェタミン、4-フルオロメタンフェタミン、4-メチルメトカチノン（4-methylmethcathinone）、4-MTA、-PPP、アンフェクロラル（amphechloral）、アンフェタミン（デキストロアンフェタミン、Adderall）、アンフェタミニル（amphetaminil）、ベンズフェタミン、ブプロピオン、カチノン（cathinone）、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロルテルミン（clortermin）、シペナミン（cypenamine）、ジエチルプロピオン、ジメトキシアンフェタミン（dimethoxyamphetamine）、ジメチルアンフェタミン（dimethylamphetamine）、ジメチルカチノン（dimethylcathinone）、ジフェニルプロリノール（diphenylprolinol）、エフェドリン、エピネフリン、エスカチノン（ethcathinone）、エチルアンフェタミン、フェンカムファミン（Fencamine）、フェネチリン、フェンフルラミン、フェンプロボレックス（fenproporex）、フェプロシドニン（feprosodnine）、フルフレノレックス（furfenorex）、レボメタンフェタミン（levomethamphetamine）、リスデキサンフェタミン [Vyvance (商標)]（L-リシン-d-アンフェタミン）、MDMA、メフェノレックス、メタンフェタミン、メトカチノン、メトキシフェドリン（methoxyphedrine）、メチロン（methylone）、オクトパミン、パラヒドロキシアンフェタミン、PMA、PMEA、PMMA、PPAP、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プロリントアン、プロピルアンフェタミン（propylamphetamine）、プソイドエフェドリン、セレギリン、シネフリン、テナンフェタミン（tenamphetamine）、キシロプロパミン（xylopropamine）等の

30

40

50

フェネチルアミン；BZP、MeOPP、MBZP、mCPP、2C-B-BZP等のピペラジン；アミノフィリン、パラキサンチン、テオプロミン、テオフィリン等のキサンチン；ブラソフェンシン(brasofensine)、CFT、コカエチレン、コカイン、ジメソカイン(dimethocaine)、ロメトパン(lometopane)、PIT、PTT、RTI-121、テソフェンシン(tesofensine)、トロパリル(troparil)、WF-23、WF-33等のトロパン；アレコリン、コチニン等のコリン作動薬；ピククリン、ガバジン、ペンテトラゾール、ピクロトキシン、ストリキニーネ、ツジヨン等のけいれん薬；4-メチル-アミノレックス、アミノレックス、クロミノレックス(clominorex)、フェノゾロン、フルミノレックス(fluminorex)、ペモリン、トザリノン(thozalinone)等のフェニルアミノオキサゾール；アマンタジン、アミネブチン、ベメグリド、BPAP、クレンブテロール、クロフェンシ克蘭(clofenciclan)、シクロペンタミン、シプロデネート(cyprodenate)、デソキシピプラドロール(desoxy pipradrol)、エチルフェニデート(ethylphenidate)、エタミバン、ギルテンシン(gilutensin)、GYKI-52895、ヘキサシクロナート(hexacyclonate)、インダノレックス(indanorex)、インダトラリン、イソメテブテン、マジンドール、MDPV、メソカーブ(mesocarb)、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、ナフチルイソプロピルアミン、ニケタミド、ノカイン(nocaine)、ノミフェンシン、ファセトペラン(phacetoperane)、フタルイミドプロピオフェノン(phthalimidopropiophenone)、ピプラドロール、プロリントアン、プロピルヘキセドリン、ピロバレロン(pyrovalerone)、ツアミン(tuamine)、パノキセリン(vanoxerine)、ヨヒンビン、ジロフラミン(zylوفرamine)、デアノール、ジエチルアミノエタノール、ジメフリン塩酸塩、エチルアンフェタミン塩酸塩、フェンカムファミン塩酸塩、フェネチリン(Fenetylline)塩酸塩、フェンフルラミン塩酸塩、フェンプロボレクス塩酸塩、ロベリン塩酸塩、ペンテトラゾール、プロピルヘキセドリン等のその他が挙げられる。

【0091】

2つ以上の精神刺激薬の組合せを使用してよい。本明細書に記載する精神刺激薬について言及する場合には全て、必要に応じてそれらの薬学的に許容できる塩、徐放性および長時間放出性(extended release)の製剤、ならびに列挙した活性剤のプロドラッグが含まれる。そのようなプロドラッグの例が、リスデキサンフェタミン(L-リシン-d-アンフェタミン)である。

【0092】

治療用の組合せ

本発明の治療用の組合せは、1つまたは複数の抗てんかん剤に加えて、1つまたは複数の精神刺激剤を含み、これらの組合せは、いずれかの薬剤単独と比較して、組み合わせた場合には、1つもしくは複数の心理的な障害もしくは症状、またはそれらの症状(1つもしくは複数の)の別の根底にある原因の治療の増強をもたらすのに有効である。1つまたは複数の精神刺激剤と少なくとも1つの適切な抗てんかん剤との投与を含む併用療法の治療有効量は、一緒または順次に服用された場合に、治療に有効な組合せ効果を示す精神刺激剤(1つまたは複数の)の量および適切な抗てんかん剤(1つまたは複数の)の量であろう。

【0093】

組合せの単位投与量当たりの各薬剤の量は、別個に投与する場合の各薬剤の現在の治療有効量を包含することができる。したがって、一般に、これらに限定されないが、本明細書の医薬組成物は、1つの投与量単位(例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、坐剤、茶さじ1杯等)当たり、約0.1~3000mgの各活性剤を独立にまたはそのうちの任意の範囲で含有する。しかし、投与量は、患者の要件、治療している状態の重症度、および利用している薬剤に応じて変化させることができる。毎日の投与または間を置いての投与(post-periodic dosing)のいずれかを使用することができる

。

【 0 0 9 4 】

治療用の組合せおよび組合せの製剤または投与レジメン、特に、本明細書に記載する本発明の特定の方法において活用するものの特定の好ましい実施形態では、気分安定化剤の投与用量は、気分安定化、てんかん発作または躁病の制御に関する治療量を下回る。このことは、投与用量は、必要に応じて、気分安定化、てんかん発作の制御または躁病の制御を達成するために、てんかん患者および双極性障害を有する個体に投与するであろう用量範囲を下回ることを意味する。上記で言及したように、そのような治療量を下回る投与量の使用は、本明細書に記載する治療の場合に好都合である。

【 0 0 9 5 】

当業者であれば、気分障害またはてんかんおよび関連の障害の治療において使用する本明細書で開示する抗けいれん剤と抗てんかん剤についての治療に有効な投与量レベルおよび投与レジメンを容易に決定することができる。例えば、販売が承認されている医薬品についての治療のための投与量および投与レジメンが、公的に入手可能であり、例えば、包装ラベル上、標準的な投与量ガイドライン中、Physician's Desk Reference (Medical Economics Company、またはオンライン<http://www.pdrel.com>において)等の標準的な投与量の参考文献およびその他の情報源中に列挙されている。

【 0 0 9 6 】

バルプロ酸ナトリウムの場合、E p i l i m (S a n o f i - A v e n t i s) の製品情報では、成人における躁病 (例えば、双極性障害) の治療のためには、症状の制御が典型的には、1, 0 0 0 ~ 2, 0 0 0 m g / 日 (すなわち、およそ 2 0 ~ 3 0 m g / k g / 日) の範囲内で生じると述べられている。カルバマゼピンの場合、てんかん発作を治療するための典型的な用量は、4 0 0 ~ 8 0 0 m g / 日の範囲に及ぶ。トピラメートの場合、てんかん発作を制御するための標的用量は、1 0 0 ~ 5 0 0 m g / 日の間である。

【 0 0 9 7 】

対照的に、バルプロ酸ナトリウム (およびその誘導体) に関しては、気分安定化に関する治療量を下回る用量は、この状況においては、4 0 0 m g / 日または 4 m g / k g / 日未満であるとみなし、好ましい用量は、3 0 0 m g / 日未満である。最小用量は典型的には、少なくとも 2 5 m g / 日、例として、少なくとも 5 0 もしくは 1 0 0 m g / 日、または少なくとも 0 . 3、0 . 5 もしくは 1 m g / k g / 日である。最小用量および最大用量を適用し得るので、これらの用量は、患者の体重とは無関係におよび患者の体重に基づいての両方で表現される。典型的には、m g / k g / 日が、小児に関してはより一般的に適用され、一方、総 m g / 日が、成人についてはより適切であり得る。バルプロ酸ナトリウムおよびその誘導体に関するこれらの投与量は、上限においては、てんかんまたは双極性障害を治療するための通常の治療用量範囲の下限の 5 0 % 未満に、かつ下限においては、てんかんまたは双極性障害を治療するための通常の治療用量範囲の約 5 ~ 1 0 % に相当する。これらの投与量は、治療量を下回る用量をなすであろう、その他の気分安定化剤の相対的な投与量を計算するための案内として使用することができる。

【 0 0 9 8 】

例えば、カルバマゼピンの場合、好ましい治療量を下回る用量は、2 5 ~ 2 0 0 m g / 日の範囲に及び、例として、5 0、7 5 または 1 0 0 m g / 日超であるが、2 5 0、2 0 0 または 1 5 0 m g / 日未満である。トピラメートの場合、好ましい治療量を下回る用量は、6 . 2 5 ~ 7 5 m g / 日の範囲に及び、例として、少なくとも 1 0、1 5、2 0、3 0 または 4 0 m g / 日であるが、8 0、7 5 または 6 0 m g / 日未満である。フェニトインの場合、好ましい治療量を下回る用量は、2 0 ~ 8 0 m g / 日の範囲に及び、例として、3 0 または 4 0 m g / 日超であるが、7 0 または 6 0 m g / 日未満である。プレガバリンの場合、好ましい治療量を下回る用量は、3 0 ~ 8 0 m g / 日の範囲に及び、例として、3 0 または 4 0 m g / 日超であるが、8 0 または 7 0 m g / 日未満である。ルフィナマイドの場合、好ましい治療量を下回る用量は、5 ~ 2 0 0 m g / 日の範囲に及び、例として、1 0 または 2 0 m g / 日超であるが、1 5 0 または 1 7 5 m g / 日未満である。

【 0 0 9 9 】

好ましくは、治療量を下回る用量は、必要に応じて、気分安定化、てんかん発作の制御または躁病の制御を達成するために、てんかん患者および双極性障害を有する個体に投与するであろう最小用量の50%未満、例として、40%または30%未満である。例えば、本発明者は、必要に応じて、気分安定化、てんかん発作の制御または躁病の制御を達成するために、てんかん患者および双極性障害を有する個体に投与するであろう通常の最小用量の10%が、ヒト対象において試験した特定の化合物の場合に良好に働くことを見出すに至った。治療量を下回る用量は、必要に応じて、気分安定化、てんかん発作の制御または躁病の制御を達成するために、てんかん患者および双極性障害を有する個体に投与するであろう最小用量のわずか2.5%、5%または10%であり得る。

10

【 0 1 0 0 】

以下は、いくつかのAEDのリストであり、最初の、治療量を下回るAEDの用量の計算値を明らかにするために、それらの通常の抗けいれん剤の最小用量を示す。したがって、本発明の状況における気分安定化のための治療量を下回る用量は、好ましくは、（これらには限らないが）それぞれの特定の薬剤について以下に列挙する最小投与量の50%未満、例として、40%または30%未満である。例えば、エトトインについては、治療量を下回る用量は、500mg/日未満、例として、400または300mg/日未満である。本発明の状況において投与すべき最小用量は、好ましくは、以下に列挙する気分安定化のための最小治療用量の少なくとも2.5、5または10%、例えば、エトトインの場合、少なくとも25、50または100mg/日である。ルフィナマイドの場合、抗てんかん療法または気分安定化のための治療量を下回る範囲に属する好ましい用量は、以下に示す気分安定化のための最小治療用量の50%未満、すなわち、200mg/日未満であろう。

20

【 0 1 0 1 】

【表 1】

薬剤	気分安定化、またはてんかんの症状もしくは事象の治療に有効な最小用量／日
アミノグルテチミド	1 2 5 m g
バルベキサクロン	複数用量に分けて 2 0 0 m g
ベクラミド (B e l c a m i d e)	1 m g
ブリバラセタム	1 0 0 m g
カルバマゼピン	4 0 0 m g
クロバザム	1 日 当 たり 5 m g / k g
クロナゼパム	1 m g
エタジオン	1 0 0 0 m g
エトスクシミド	1 0 0 0 m g
エトトイン	1 0 0 0 m g
フェルバメート	1 2 0 0 m g
ホスフェニトインナトリウム	1 0 m g / k g
ガバペンチン	9 0 0 m g
ラコサミド	2 0 0 m g
ラモトリギン	1 0 0 m g
レベチラセタム	1 0 0 0 m g
ロシガモン	1 5 0 0 m g
メフェニトイン	2 0 0 m g
メトイン (m e t h o i n)	1 0 0 0 m g
メトスクシミド	3 0 0 m g
オクスカルバゼピン	6 0 0 m g
パラメタジオン	3 0 0 m g
ペランパネル	2 m g
フェナセミド	5 0 0 m g
フェネトライド	6 0 0 m g
フェンスクシミド	1 0 0 0 m g
フェニトイン	2 0 0 m g
プレガバリン	3 0 0 m g
プリミドン	7 5 0 m g
レチガビン	6 0 0 m g
ルフィナマイド	4 0 0 m g
スルチアム	2 0 0 m g
チアガビン 塩酸塩	3 0 m g
トピラメート	1 0 0 m g
トリメタジオン	9 0 0 m g
ビガバトリン	1 0 0 0 m g
ゾニサミド	2 0 0 m g

10

20

30

40

【 0 1 0 2 】

いくつかの好ましい実施形態では、A E D 気分安定化剤 / 抗けいれんの投与量は、気分安定化のためには、治療期間の全体または少なくとも実質的に全体にわたり治療量を下回

50

る。換言すると、気分安定化剤の投与量は、治療の全体を通して、上記の最大として示された、治療量を下回る投与量を越えないことが好ましい。

【0103】

気分安定化剤と精神刺激薬との特に好ましい組合せは、(i)バルプロ酸ナトリウムおよびその誘導体、トピラメート、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、ガバペンチンまたはプレガバリンのうちの1つまたは複数と、それらと一緒に、(ii)メチルフェニデート、アンフェタミン(例えば、デキストロアンフェタミン)、リスデキサメタミン(L-リシン-d-アンフェタミン)または混合性アンフェタミン塩のうちの1つまたは複数とである。気分安定化剤と精神刺激薬とを含む組合せ製剤については、気分安定化剤の意図する1日当たりの用量は、それぞれの特定の気分安定化剤については、0.5mg/日から、てんかんまたは気分障害の治療のための最小投与量の50%未満までの範囲に及ぶことができ、一方、提供する精神刺激薬の量は、0.5~250mg/日の意図する1日当たりの用量の範囲に及ぶことができる。

10

【0104】

特定の組合せについての特定の用量は、AEDの用量の行と精神刺激薬の用量の列との行列から概念的に求めることができる。例えば、行列中への(20mgのAED、30mgの精神刺激薬)の入力は、例えば、単一の錠剤または単位用量として混ぜ合わさった20mgのAEDおよび30mgの精神刺激薬を意味する。そのような用量を、単一の1日当たりの用量として製剤化してももしくは有効となしてもよく、または1日に数回繰り返して、80mgのAEDおよび120mgの精神刺激薬の1日当たりの総用量を得てもよい。各薬剤の分量単位(unit of measure)を、0.01、0.5、1、0、2.0、5.0mg等の段階に都合上分けることができる。これらの単位は、任意の特定の段階の値によって制約されず、各薬剤についての最小用量と最大用量との間の全ての可能な値が企図される。したがって、任意の特定のAEDに関する行列の行の要素は、所望の段階の値と併せて、その最小および最大の企図する用量によって形成される。同様に、行列の列の要素も、所望の段階の値と併せて、精神刺激薬の最小および最大の企図する用量によって形成される。組合せ中に2つ以上のAEDまたは精神刺激薬を含めるためには、行列の要素を、さらなる薬剤に対応する要素を追加することによって増加させる。したがって、3つの要素の行列は、3つの活性剤の企図する組合せ全てを列挙する。全ての組合せの単位用量およびそれによって説明される医薬組成物が、本発明の範囲に属する。

20

30

【0105】

以下の例示的な実施形態は、例証のためのものである。当業者であれば理解するであろうが、本明細書に記載する本発明の活性剤の組合せの企図する範囲に属する全ての製剤および単位投与量が、本発明の範囲に含まれる。単位投与量当たりの各薬剤の特定の量を操作して、診療における適切な1日当たりの有効用量を達成するのを促進するために、必要に応じて頻回の(a frequency of)投与または摂取を可能にする。

【0106】

例示的な実施形態は、約50mg~200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のバルプロ酸ナトリウム(またはその誘導体)と、約30mg~125mgの範囲に及ぶ用量のメチルフェニデートとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、バルプロ酸ナトリウム(またはその誘導体)を、約0.8mg/kg/日~3.4mg/kg/日で投与し、メチルフェニデートを、約0.6mg/kg/日~1.7mg/kg/日で投与する。この例の1日当たりの有効用量は、例えば、12.5mg~50mgのバルプロ酸ナトリウム(またはその誘導体)と7.5mg~31.5mgのメチルフェニデートとを含む医薬組成物を混ぜ合わせることによって達成することができる。この単位用量は、所望の1日当たりの総用量を達成するために、必要に応じて、例えば、1日に1、2、3または4回以上投与することができる。より広くは、この実施形態の医薬組成物は、1mg~400mgのバルプロ酸ナトリウム(またはその誘導体)と、1mg~400mgのメチルフェニデートとを含む。あ

40

50

るいは、さらなる非限定的な例として、本明細書に記載する 1 日当たりの総用量を 1 日に送達するように、バルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）とメチルフェニデートとを含む経皮パッチとして、1 日当たりの用量を提供してもよい。

【0107】

さらなる例示的な実施形態は、約 50 mg ~ 400 mg の範囲に及ぶ 1 日当たりの有効用量のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、約 20 mg ~ 75 mg の範囲に及ぶ用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を 1 キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、バルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）を、約 0.5 mg / kg / 日 ~ 5.7 mg / kg / 日で投与し、メチルフェニデートを、約 0.2 mg / kg / 日 ~ 1.1 mg / kg / 日で投与する。したがって、この実施形態の医薬組成物の例は、1 mg ~ 400 mg のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、1 ~ 75 mg の硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

10

【0108】

さらなる例示的な実施形態は、約 5 mg ~ 50 mg の範囲に及ぶ 1 日当たりの有効用量のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、約 1 ~ 20 mg の範囲に及ぶ用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を 1 キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、バルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）を、約 0.1 mg / kg / 日 ~ 0.7 mg / kg / 日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 0.3 mg / kg / 日で投与する。この実施形態の医薬組成物の例は、1.25 mg ~ 12.5 mg のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、0.25 mg ~ 5 mg とを含み、この単位用量を、1 日に数回投与することができる。より広くは、この実施形態の医薬組成物は、0.1 mg ~ 50 mg のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、0.1 ~ 20 mg の硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

20

【0109】

その上さらなる例示的な実施形態は、約 120 mg の 1 日当たりの有効用量のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と約 40 mg の 1 日当たりの有効用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を 1 キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、バルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）を、約 1.6 mg / kg / 日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約 0.5 mg / kg / 日で投与する。この例の例示的な単位用量は、約 30 mg のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と 10 mg の硫酸デキストロアンフェタミンとを含む単位用量を混ぜ合わせることによって達成することができる。この単位用量は、1 日に数回投与することができる。この実施形態の医薬組成物のさらなる例は、約 120 mg のバルプロ酸ナトリウムまたはその誘導体と、40 mg の硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。より広くは、医薬組成物は、1 mg ~ 400 mg のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、1 mg ~ 200 mg の硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

30

【0110】

さらなる例示的な実施形態は、約 1 mg ~ 80 mg の範囲に及ぶ 1 日当たりの有効用量のトピラメートと、約 1 mg ~ 400 mg の範囲に及ぶ 1 日当たりの有効用量のメチルフェニデートとを提供する。この特定の実施形態では、用量を 1 キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、トピラメートを、約 0.1 mg / kg / 日 ~ 1.1 mg / kg / 日で投与し、メチルフェニデートを、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 5.5 mg / kg / 日で投与する。この実施形態の医薬組成物の例は、0.25 mg ~ 12.5 mg のトピラメートを含み、2.5 ~ 50 mg のメチルフェニデートを含有する。より広くは、医薬組成物は、0.5 mg ~ 80 mg のトピラメートと、1 ~ 400 mg のメチルフェニデートとを含む。

40

【0111】

さらなる例示的な実施形態は、約 1 mg ~ 80 mg の範囲に及ぶ 1 日当たりの有効用量のトピラメートと、約 1 mg ~ 200 mg の範囲に及ぶ 1 日当たりの有効用量の硫酸デキ

50

ストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、トピラメートを、約0.1mg/kg/日～1.1mg/kg/日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約0.01mg/kg/日～2.85mg/kg/日で投与する。この実施形態の医薬組成物の例は、0.25mg～12.5mgのトピラメートと、2.5～50mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。より広くは、医薬組成物は、0.5mg～80mgのトピラメートと、1mg～200mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

【0112】

その上さらなる例示的な実施形態は、約10mg～80mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のフェニトインと、約1mg～400mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のメチルフェニデートとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、フェニトインを、約0.01mg/kg/日～1.1mg/kg/日で投与し、メチルフェニデートを、約0.01mg/kg/日～5.5mg/kg/日で投与する。したがって、この例の1日当たりの有効用量は、1、2、5、10または12.5mg～60mgのフェニトインと2.5～50mgのメチルフェニデートとを含む医薬組成物を混ぜ合わせることによって達成することができる。この錠剤は、1日に4回投与することができる。より広くは、医薬組成物は、1mg～100mgのフェニトインと、1mg～400mgのメチルフェニデートとを含む。

10

【0113】

さらなる例示的な実施形態は、約10mg～80mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のフェニトインと、約1mg～200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、フェニトインを、約0.01mg/kg/日～1.1mg/kg/日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約0.01mg/kg/日～2.85mg/kg/日で投与する。したがって、例示的な医薬組成物は、12.5mg～60mgのフェニトインと、2.5mg～50mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。より広くは、医薬組成物は、0.25mg～100mgのフェニトインと、1mg～200mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

20

【0114】

追加の例示的な実施形態は、約1mg～200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のルフィナマイドと、約1mg～400mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のメチルフェニデートとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、ルフィナマイドを、約0.01mg/kg/日～2.85mg/kg/日で投与し、メチルフェニデートを、約0.1mg/kg/日～5.3mg/kg/日で投与する。したがって、この例の1日当たりの有効用量は、1mg～50mgのルフィナマイドを含み、2.5～50mgのメチルフェニデートを含む医薬組成物を必要に応じて投与することによって達成することができる。より広くは、医薬組成物は、0.5mg～200mgのルフィナマイドと、1～400mgのメチルフェニデートとを含む。

30

【0115】

その上さらなる例示的な実施形態は、約1mg～200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のルフィナマイドと、約1mg～200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、ルフィナマイドを、約0.01mg/kg/日～2.85mg/kg/日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約0.1mg/kg/日～2.85mg/kg/日で投与する。したがって、この例の1日当たりの有効用量は、1mg～12.5mgのルフィナマイドを含み、2.5～50mgの硫酸デキストロアンフェタミンを含む医薬組成物を必要に応じて投与することによって達成することができる。より広くは、医薬組成物は、0.5mg～200mgのルフィナマイドと、1mg～200mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

40

50

【0116】

追加の例示的な実施形態は、約1mg～400mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のバルプロ酸ナトリウムと、約1mg～80mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のフェニトインと、約1mg～200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、バルプロ酸を、約0.01mg/kg/日～5.5mg/kg/日で投与し、フェニトインを、約0.1mg/kg/日～1mg/kg/日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約0.1mg/kg/日～2.85mg/kg/日で投与する。したがって、この例の1日当たりの有効用量は、1mg～100mgのバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、1mg～80mgのフェニトインと、2.5～50mg硫酸デキストロアンフェタミンとを含む医薬組成物を必要に応じて投与することによって達成することができる。より広くは、医薬組成物は、1mg～400mgのバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、約1mg～100mgのフェニトインと、1mg～200mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

10

【0117】

その上さらなる例示的な実施形態は、約200mg～2000mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のバルプロ酸ナトリウムと、約1mg～80mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のフェニトインと、約1mg～200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、バルプロ酸ナトリウムを、約2.85mg/kg/日～28.5mg/kg/日で投与し、フェニトインを、約0.1mg/kg/日～1.1mg/kg/日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約0.1mg/kg/日～2.85mg/kg/日で投与する。例えば、この例の1日当たりの有効用量は、2.5mg～100mgのバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、0.25mg～80mgのフェニトインと、2.5～50mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む医薬組成物を必要に応じて投与することによって達成することができる。より広くは、医薬組成物は、1mg～2000mgのバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、約1～80mgのフェニトインと、1mg～200mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

20

【0118】

その上さらなる例示的な実施形態は、約1mg～2000mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のバルプロ酸ナトリウムと、約1mg～75mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のトピラメートと、約1mg～200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、バルプロ酸を、約0.01mg/kg/日～25mg/kg/日で投与し、トピラメートを、約0.1mg/kg/日～1.1mg/kg/日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約0.1mg/kg/日～2.85mg/kg/日で投与する。例えば、この例の1日当たりの有効用量は、1mg～100mgのバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、1mg～80mgのトピラメートと、2.5mg～100mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む医薬組成物を必要に応じて投与することによって達成することができる。より広くは、医薬組成物は、1mg～2000mgのバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、約1mg～80mgのトピラメートと、1～200mgの硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

30

40

【0119】

その上さらなる例示的な実施形態は、約1mg～2000mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のバルプロ酸ナトリウムと、約1mg～80mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量のフェニトインと、約1mg～200mgの範囲に及ぶ1日当たりの有効用量の硫酸デキストロアンフェタミンとを提供する。この特定の実施形態では、用量を1キログラム当たりに基づいて表現することができる。すなわち、バルプロ酸を、約0.01mg/kg/

50

kg / 日 ~ 25 mg / kg / 日で投与し、フェニトインを、約 0.1 mg / kg / 日 ~ 1.1 mg / kg / 日で投与し、硫酸デキストロアンフェタミンを、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 2.85 mg / kg / 日で投与する。したがって、この例の 1 日当たりの有効用量は、1 mg ~ 100 mg のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、1 mg ~ 80 mg のフェニトインと、2.5 mg ~ 100 mg の硫酸デキストロアンフェタミンとを含む医薬組成物を必要に応じて投与することによって達成することができる。より広くは、医薬組成物は、1 mg ~ 2000 mg のバルプロ酸ナトリウム（またはその誘導体）と、約 1 mg ~ 100 mg のフェニトインと、1 ~ 200 mg の硫酸デキストロアンフェタミンとを含む。

【0120】

抗耽溺性の組合せ

特定の実施形態では、精神刺激剤の乱用もしくは誤用または耽溺についての誘引性を内因的にかつ直接低下させる、抗てんかん剤と精神刺激薬との組合せを提供する。抗てんかん剤を、精神刺激薬と組み合わせて存在させると、この製剤の誤用についての究極的な誘引性が直接低下する。組合せの過剰な用量、すなわち、精神刺激薬単独の「高揚感 (high)」を送達する量を服用すると、組合せ中に存在する AED が、そのような用量においては、脳の抑制剤として作動して、それによって、精神刺激薬の刺激特性が解消されるようになる。このことによって、転用および誤用の恐れが低下する。したがって、これらの組合せには、第 1 に認知賦活薬として、かつ第 2 にこの化合物の乱用の恐れを直接低下させる二重の利点がある。

【0121】

追加の治療用の組合せ

特定の代替の実施形態では、気分安定化の場合の治療量を下回る用量の AED と、ADHD のための非刺激薬の治療との組合せ療法を患者に投与する。好ましい実施形態では、非刺激薬は、ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）またはドーパミンの再取り込み阻害剤、好ましくは、典型的には塩酸塩として投与するアトモキセチン（3R）-N-メチル-3-（2-メチルフェノキシ）-3-フェニル-プロパン-1-アミン）、ブプロピオン（Bupropion）[（±）-2-（tert-ブチルアミノ）-1-（3-クロロフェニル）プロパン-1-オン]、ベンラファキシン（1-[2-ジメチルアミノ-1-（4-メトキシフェニル）-エチル]シクロヘキサン-1-オール）、またはデスベンラファキシン（Desvenlafaxine）である。その他の例として、シブトラミン、ネファゾドン、ミルナシプラン、デシプラミン、デュロキセチンおよびビシファジン（bicifadine）が挙げられる。誤解を避けるために述べるが、非刺激薬は、抗てんかん性薬物（anti-epileptic drug）と精神刺激薬とを用いる組合せ療法を指す全ての実施形態に適用することができ、非刺激薬を、前記の精神刺激薬に代わってまたは追加して投与するかまたは存在させる。したがって、本発明の医薬組成物（composition）は、0.1 mg ~ 400 mg の気分安定化剤と、0.1 mg ~ 1000 mg の上記の非刺激薬とを含む。

【0122】

特定のさらなる実施形態および代替の実施形態では、気分安定化の場合の治療量を下回る用量の気分安定化剤と、治療有効量のカフェインまたはニコチンとを組み合わせた組合せ療法を患者に投与する。したがって、本発明の医薬組成物は、0.1 mg ~ 400 mg の気分安定化剤と、1 ~ 1000 mg のカフェインまたはニコチンとを含む。特定の組合せまたは治療的適応においては、単位用量または医薬組成物は、0.1 mg ~ 400 mg の気分安定化剤と、1 mg ~ 1000 mg のカフェインまたはニコチンとを含み、気分安定化剤は、ギャバ類似体、ガバペンチンまたはプレガバリン以外である。特定の好ましい組合せにおいては、カフェインまたはニコチンと組み合わせる気分安定化剤は、バルプロ酸、ルフィナマイド、トピラメートおよびフェニトインからなる群から選択される。

【0123】

医薬組成物

単独のまたは精神刺激薬と組み合わせた A E D を、医薬組成物の剤型として投与することができ、これは、薬学的に許容できる担体、希釈剤および / または賦形剤をさらに含む。

【 0 1 2 4 】

特定の態様では、本発明は、1 つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩と、1 つもしくは複数の精神刺激薬またはそれらの薬学的に許容できる塩とを組み合わせる含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 5 】

別の特定の態様では、本発明は、(i) 1 つもしくは複数の抗てんかん剤またはそれらの薬学的に許容できる塩を、薬学的に許容できる担体または希釈剤と一緒に含む第 1 の医薬組成物と、(i i) 1 つまたは複数の精神刺激薬を、薬学的に許容できる担体、希釈剤または賦形剤と一緒に含む第 2 の医薬組成物とを含む医薬キットを提供する。

10

【 0 1 2 6 】

この医薬組成物に適切であり得る投与経路の例として、これらに限定されないが、経口、静脈内 (i v)、筋肉内 (i m)、皮下 (s c)、経皮および直腸が挙げられる。また、組成物は、これらに限定されないが、脳内、側脳室内、脳室内、くも膜下腔内、大槽内、脊髄内または脊髄周囲の投与経路を含めて、ポンプ装置を有するまたは有さない頭蓋内または椎骨内への針またはカテーテルを介するデリバリーによって、神経系に直接投与することもできる。精神刺激薬 (1 つまたは複数) と、抗けいれん剤または抗てんかん剤 (1 つまたは複数) とを、同時もしくは交互の投与レジメンに従って、療法のコースの間の同じもしくは異なる時期に、または複数に分けたもしくは単一の剤型で同時に投与することができる。

20

【 0 1 2 7 】

本明細書に記載する薬剤のうちの 1 つまたは複数を含む医薬組成物を、これらの 1 つまたは複数の化合物と、薬学的な担体、希釈剤および / または賦形剤とを、従来の製薬の混合技法 (p h a r m a c e u t i c a l c o m p o u n d i n g t e c h n i q u e) に従って密に混合することによって調製することができる。

【 0 1 2 8 】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容できる担体」は、組成物の活性成分と混合しても、その成分が生物学的活性を保持することができ、対象において破壊的な反応を引き起こさない任意の材料を含む。例は、これらに限定されないが、標準的な薬学的担体、例として、リン酸緩衝食塩水溶液、水、油性および水性のエマルジョン等のエマルジョン、ならびに種々の型の湿潤剤のうちのいずれかを含む。エアロゾルまたは非経口による投与のための好ましい希釈剤は、リン酸緩衝食塩水または生理 (0 . 9 %) 食塩水である。そのような担体を含む組成物を、周知の従来の方法によって製剤化する (例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 43, 14th Ed., Mack Publishing Co., Easton Pa. 18042, USA を参照されたい) 。

30

【 0 1 2 9 】

担体は、所望の投与経路 (例えば、経口、非経口) に応じて多種多様な剤型をとることができる。したがって、懸濁剤、エリキシル剤および液剤等の液体の経口用調製物の場合には、適切な担体および添加剤は、水、グリコール、油、アルコール、矯味剤、保存剤、安定化剤、着色剤等を含み、散剤、カプセル剤および錠剤等の固体の経口用調製物の場合には、適切な担体および添加剤は、デンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を含む。また、固体の経口用調製物は、糖等の物質を用いてコーティングしてもよく、または吸収の主要な部位を調節するように腸溶コーティングしてもよい。非経口投与の場合には、担体は通常、滅菌水からなり、その他の成分を追加して、溶解性または保存性を増加させることができる。また、注射用の懸濁剤または液剤も、水性の担体を適切な添加剤と一緒に活用して調製することができる。

40

【 0 1 3 0 】

医学において使用する場合には、本発明の薬剤の塩は、無毒性の「薬学的に許容できる

50

塩」を指す。しかし、その他の塩が、本発明による化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩の調製において有用である場合がある。それらの化合物の適切な薬学的に許容できる塩は、酸付加塩を含み、これらは、例えば、化合物の溶液と、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸等の薬学的に許容できる酸の溶液とを混合することによって形成することができる。さらに、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合には、それらの適切な薬学的に許容できる塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩；および適切な有機配位子、例えば、四級アンモニウム塩と形成した塩を含むことができる。したがって、代表的な薬学的に許容できる塩は以下を含む：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩 (cansylate)、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩 (dihydrochloride)、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート (estolate)、エシレート (esylate)、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート (glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシン酸塩 (hexylresorcinate)、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオネート (isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸塩 (mandelate)、メシレート、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチルサルフェート (methylsulfate)、ムチン酸塩 (mucate)、ナプシレート (napsylate)、硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモ酸塩 [エンボネート (embonate)]、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、次酢酸塩 (subacetate)、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル化物、トリエチオダイド (triethiodide) および吉草酸塩。

10

20

30

40

50

【0131】

薬学的に許容できる塩の調製において使用することができる代表的な酸および塩基は以下を含む：酸として、酢酸、2, 2 - ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4 - アセトアミド安息香酸、(+) - カンファー酸 [(+) - camphoric acid]、カンファースルホン酸、(+) - (1S) - カンファー - 10 - スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸 (cyclamic acid)、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸 (2 - hydroxy - ethanesulfonic acid)、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸 (galactaric acid)、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸 (D - glucoronic acid)、L - グルタミン酸、アルファ - オキソ - グルタル酸 (alpha - oxo - glutaric acid)、グリコール酸、馬尿酸 (hipuric acid)、臭化水素酸、塩酸、(+) - L - 乳酸、(±) - DL - 乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸 (palmitric acid)、パモ酸、リン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸 (sebaic acid)、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸；ならびに塩基として、アンモニア、L - アルギニン、ベネタミン (benethamine)、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - (ジエチルアミノ) - エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - グルカミン、ヒドラバミン、1H - イミ

ダゾール、L-リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛。

【0132】

所望により、固体の経口剤型は、この剤型が消化液と接触した場合に、AED、またはAEDおよび精神刺激薬の両方の持続放出(sustained release)をもたらす持続放出性担体を含む。この持続放出性剤型は、薬剤を含む複数の基材(substrate)および担体を含むことができる。これらの基材は、マトリックスの球状体を含んでもよく、または薬剤を用いてコーティングされている、不活性な薬学的に許容できるビーズを含んでもよい。次いで、これらのコーティングされているビーズは、好ましくは、持続放出性担体を含む持続放出性コーティングを用いて、さらにコーティングされる。このマトリックスの球状体は、マトリックス自体の中に持続放出性担体を含んでもよく、またはマトリックスが、薬物含有する単に崩壊性のまたは迅速放出性(prompt release)のマトリックスを含んでもよい。このマトリックスには、その上に、持続放出性担体を含むコーティングが適用される。さらなるその他の実施形態では、固体の経口剤型は、通常または迅速放出性のマトリックス内部に薬剤を含有する錠剤のコアを含み、この錠剤のコアは、持続放出性担体を含む持続放出性コーティングを用いてコーティングされている。その上さらなる実施形態では、錠剤は、持続放出性担体を含む持続放出性マトリックス内部に薬剤を含有する。その上さらなる実施形態では、錠剤は、持続放出性マトリックス内部にAEDを含有し、錠剤にコーティングされている精神刺激薬を即時放出層(immediate release layer)として含有する。

10

20

【0133】

本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に記載する精神刺激剤とAED薬剤とを含有する医薬組成物を経口投与する。そのような経口剤型は、これらの薬剤の1つまたは全てを、即時放出性または持続放出性の剤型中に含有することができる。これらの経口剤型は、錠剤、トローチ剤、ドロップ剤、水性、固体もしくは半固体の液剤もしくは混合物、または油性の懸濁剤もしくは液剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、乳剤、多粒子性(multiparticulate)製剤、シロップ剤、エリキシル剤等の剤型をとることができる。

30

【0134】

その他の実施形態では、AED(1つまたは複数)と精神刺激薬(1つまたは複数)とを含有する医薬組成物を、外用調製物、固体状態および/またはデポー型の経皮デリバリー装置(1つまたは複数)、坐剤、バツカル錠剤、舌下用調製物として、あるいは鼻腔(sinus)内に吸入または滴下することを意図する、制御放出性粒子製剤またはスプレー、ミストもしくはその他の外用ビヒクル等の吸入用製剤としての剤型をとって投与することができる。

【0135】

あるいは、本明細書に記載する薬剤を含有する医薬組成物は、微小粒子、例として、マイクロカプセル、マイクロスフェア等の剤型をとってもよく、これらは、ヒト患者内に注入するもしくは埋め込むことができ、または医薬製剤の当業者に既知のその他の埋込み型の剤型をとってもよい。

40

【0136】

経口投与のために、これらの化合物を、持続放出性調製物として個々にまたは組み合わせて製剤化することができる。個々に製剤化する場合には、異なる放出時期または生物学的利用率を、各活性剤に提供することができるが、究極的には、これらを、1つの単位用量に混ぜ合わせるかまたは混合することができる。持続放出性調製物を製剤化するための技法の多数の例が以下の参考文献に記載されている：米国特許第4,891,223号；第6,004,582号；第5,397,574号；第5,419,917号；第5,458,005号；第5,458,887号；第5,458,888号；第5,472,708号；第6,106,862号；第6,103,263号；第6,099,862号；

50

第 6, 0 9 9, 8 5 9 号; 第 6, 0 9 6, 3 4 0 号; 第 6, 0 7 7, 5 4 1 号; 第 5, 9 1 6, 5 9 5 号; 第 5, 8 3 7, 3 7 9 号; 第 5, 8 3 4, 0 2 3 号; 第 5, 8 8 5, 6 1 6 号; 第 5, 4 5 6, 9 2 1 号; 第 5, 6 0 3, 9 5 6 号; 第 5, 5 1 2, 2 9 7 号; 第 5, 3 9 9, 3 6 2 号; 第 5, 3 9 9, 3 5 9 号; 第 5, 3 9 9, 3 5 8 号; 第 5, 7 2 5, 8 8 3 号; 第 5, 7 7 3, 0 2 5 号; 第 6, 1 1 0, 4 9 8 号; 第 5, 9 5 2, 0 0 4 号; 第 5, 9 1 2, 0 1 3 号; 第 5, 8 9 7, 8 7 6 号; 第 5, 8 2 4, 6 3 8 号; 第 5, 4 6 4, 6 3 3 号; 第 5, 4 2 2, 1 2 3 号; および第 4, 8 3 9, 1 7 7 号; W O 9 8 / 4 7 4 9 1; ならびに米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 6 6 0 7 8 号; 第 2 0 0 8 / 0 0 5 7 1 2 3 号; 第 2 0 0 8 / 0 0 2 6 0 7 0 号; 第 2 0 0 8 / 0 0 7 5 7 7 6 9 号; および第 2 0 0 8 / 0 0 3 1 9 4 6 号。これらの全てが参照により本明細書に組み込まれている。

10

【 0 1 3 7 】

いかにして本発明の医薬組成物の特定の実施形態を調製するかの例として、精神刺激剤のうちの 1 つまたは複数と抗けいれん剤または抗てんかん剤のうちの 1 つまたは複数とを、薬学的担体と共に従来の製薬の混合技法に従って密に混合する。この担体は、例えば、経口投与または筋肉内等の非経口投与に望まれる調製物の剤型に依存して (d e p e n d i n g o f)、多種多様な剤型をとることができる。経口剤型をとる組成物を調製する場合には、通常の薬学的媒体のうちのいずれかを利用することができる。したがって、例えば、懸濁剤、エリキシル剤および液剤等の液体の経口用調製物の場合には、適切な担体および添加剤は、水、グリコール、油、アルコール、矯味剤、保存剤、着色剤等を含み、例えば、散剤、カプセル剤、カプレット剤、ジェルキャップ剤および錠剤等の固体の経口用調製物の場合には、適切な担体および添加剤は、デンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を含む。投与が容易なことから、錠剤およびカプセル剤が、最も好都合な経口投与量単位剤型の代表であり、この場合には、固体の薬学的担体が明らかに利用される。所望により、錠剤を標準的な技法により糖でコーティングしてもまたは腸溶コーティングしてもよい。非経口の場合には、担体は通常滅菌水を含むが (t h r o u g h)、その他の成分を、例えば、溶解性補助等の目的でまたは保存性のために含むことができる。また、注射用懸濁剤も調製することができる。この場合、適切な液体の担体、懸濁化剤等を利用することができる。本明細書の医薬組成物は、投与量単位、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、茶さじ 1 杯等当たり、本明細書に記載する有効用量を送達するのに必要な活性成分の量を含む。

20

30

【 0 1 3 8 】

好ましくは、これらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下もしくは直腸への投与の場合または吸入もしくは送気による投与の場合には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、無菌の非経口の液剤もしくは懸濁剤、計量式のエアロゾルもしくは液体のスプレー、滴下剤、アンプル、自動注入装置、または坐剤等からの単位投与剤型をとる。あるいは、この組成物は、週 1 回または月 1 回の投与に適した剤型として提示することもできる。例えば、活性化合物のデカン酸塩等の不溶性の塩を、筋肉内注射のためのデポー調製物を提供するようになすことができる。錠剤等の固体の組成物を調製するためには、主たる活性成分を、薬学的担体、例えば、従来の錠剤化成分、例として、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはガム、およびその他の薬学的希釈剤、例えば、水と混合して、本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩の均一な混合物を含む固体の製剤化前組成物 (p r e f o r m u l a t i o n c o m p o s i t i o n) を形成する。これらの製剤化前組成物を均一と呼ぶ場合、活性成分がこの組成物全体を通してむらなく分散し、その結果、錠剤、丸剤およびカプセル剤等の等しく有効である剤型に容易に再分割することができることを意味する。次いで、この固体の製剤化前組成物を、上記の型の単位投与剤型に再分割する。

40

【 0 1 3 9 】

組合せ単位用量の状況では、活性剤を含む医薬組成物を製剤化して、明確に異なる半分

50

またはさらなる細区画をもたせることができ、それぞれの半分またはさらなる細区画は、主として1つの薬剤を含む。半分またはさらなる細区画に切り目をつけるまたは前もって分割し、それによって、各活性剤の用量を簡単に調節することが可能になる。

【0140】

新規組成物の錠剤もしくは丸剤をコーティングしてもよく、または別の場合には作用の延長 (prolonged action) の利点をもたらす剤型を提供するように混ぜ合わせてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分および外部投与成分を含むことができ、後者は、前者を上から包み込む剤型をとる。胃内での崩壊に抵抗し、内部成分が未変化で通過して十二指腸内に至ることまたは放出を遅延させることを可能とするように働く腸溶性の層によって、これらの2つの成分を分離することができる。そのような腸溶性の層またはコーティングのために、多様な材料を使用することができ、そのような材料として、セラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロース等の材料を用いたいくつかのポリマー酸が挙げられる。

10

【0141】

経口または注射による投与のためにその中に本発明の新規組成物を組み込むことができる液体の剤型には、液剤、適切に香料を添加した (suitably flavored) シロップ剤、水性または油性の懸濁剤、および香料を添加し、綿実油、ゴマ油、ヤシ油または落花生油等の食用油を用いた乳剤、ならびにエリキシル剤および類似の薬学的ビヒクルがある。水性懸濁剤に適した分散化剤または懸濁化剤には、合成および天然のガム、例として、トラガント、アカシア、アルギン酸、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドンまたはゼラチンがある。追加の実施形態では、精神刺激剤のうちの1つまたは複数を、別個に製剤化するかまたは混ぜ合わせ、次いで、抗けいれん剤または抗てんかん剤のうちの1つもしくは複数を、またはそれらの製剤の中にコーティングまたは包埋することができる。あるいは、抗けいれん剤もしくは抗てんかん剤またはそれらの製剤を、精神刺激剤もしくはそれらの製剤の中に包埋してもよく、または別の場合にはそれらに結合させてもよい。したがって、これらの2つ以上の活性剤は、別個に混ぜ合わせるが、究極的には、組合せとして1つの単位用量中に一緒に提供することができる。したがって、それぞれの別個に混ぜ合わせた薬剤は、時間放出性 (timed release) 製剤、徐放性製剤、またはその薬剤にとって特異的に好都合なその他の適切な製剤として提供することができるが、究極的には、単一の単位用量として提供することができる。

20

30

【0142】

精神障害の治療方法

一般に、療法の方法は、精神障害を予防的に処置するために抑制的に実行してもよく、または現存する、再発性のまたは進行中の精神障害を治療するために使用してもよいことが理解されるであろう。予防のための処置は、例えば、対象が精神障害の遺伝的素因および/または家族歴を有する場合に適切であり得る。

【0143】

これに関しては、方法は、抗てんかん剤を単独でまたは精神刺激薬と組み合わせて投与する前に、前記対象が、前記精神障害について予防または治療のための処置を必要としているまたはそれを必要とする可能性があるかどうかを決定する工程をさらに含むことができる。この工程は、単独のまたは組み合わせた臨床評価、遺伝子検査または遺伝カウンセリングによって実施することができる。

40

【0144】

好ましくは、この方法により治療する患者、対象または個体は、成人、若年、思春期、小児期または乳児期のヒトであり得る。

【0145】

1つの実施形態では、精神障害は、より高次の実行機能の障害または不全と関連がある。実行系 (executive system) は、心理学においては、その他の認知処理を制御および管理すると学説が立てられている認知系である。また、これは、実行機能

50

、監督注意系 (supervisory attentional system)、または認知制御とも呼ばれている。

【0146】

この概念は、計画を立てること、認知の柔軟性、抽象的な思考、規則の獲得、適切な行為を開始し、不適切な行為を阻止すること、ならびに適切な知覚情報を選択することに関与する、おおまかに定義されている脳のプロセスのコレクションを説明するために、心理学者および神経科学者によって使用されている。

【0147】

より高次の実行機能は、学習したスキームまたは型にはまった行動の再生によって説明することができるであろう我々の「自動的な」心理学的プロセスのうちのいくつかのドメイン外の新規の状況を取り扱う場合に大きく関与すると考えられている。心理学者によって、行動の機械的な活性化では最適な成果を得るには十分ではないであろう5つの型の状況の概要が述べられている：(i) 計画を立てることもしくは意思決定が関与するもの；(ii) 誤り訂正もしくは問題解決が関与するもの；(iii) 応答が、十分に学習されていないもしくは行為の新規の順序付けを含有する状況；(iv) 危険なもしくは技術的に困難な状況；および/または(v) 強力な習慣性の応答もしくは抵抗の誘惑の克服を必要とする状況。

【0148】

別の実施形態では、精神障害は、発達障害でも、乳児期、小児期または思春期に通常診断される障害でもない。

【0149】

さらに別の実施形態では、精神障害は変性障害である。変性障害の例として、軽度認知障害(MCI)、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト-ヤコブ病、レビー小体型認知症(dementia with Lewy Bodies)、前頭側頭型認知症、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、血管性認知症、パーキンソン病等の運動障害、多発性硬化症および運動ニューロン疾患と関連がある認知症が挙げられる。

【0150】

その上さらに別の実施形態では、精神障害は精神病性障害である。非限定的な例は、統合失調症、ならびに脳腫瘍、アンフェタミン、コカイン、カンナビス、アルコール等による薬物乱用、脳の傷害、双極性障害(躁うつ病)、重度の臨床的うつ病、重度の心理社会的ストレス、睡眠遮断、何らかの局所性てんかん障害(focal epileptic disorder)、とりわけ、側頭葉が影響を受けている場合、何らかの外傷性事象への曝露(例えば、暴力死、道路事故)、特定のリクレーショナルドラッグもしくは処方薬からの突然のもしくは急激過ぎる退薬を含めた原因から生じた精神病性の障害および/または行動、脳腫瘍、レビー小体型認知症、多発性硬化症、サルコイドーシス、アルツハイマー病およびパーキンソン病を含めた神経学的障害である。

【0151】

その上さらなる別の実施形態では、精神障害は、精神刺激薬以外のまたはそれに追加した治療剤の投与を含む投薬レジメンに対するアドヒアランスの低下または服薬不履行と関連がある。この実施形態は特に、長期の、複数のまたは複雑な投薬レジメン、例として、高血圧、コレステロール/脂質の上昇、および糖尿病(例えば、インスリン)の治療において使用するものに関する。例えば、高血圧等の慢性無症候性の状態のための長期の治療に対する服薬遵守は、約50%である。(Loghman-Adham 2003)。

【0152】

さらなる実施形態では、精神障害は摂食障害である。非限定的な例として、神経性食欲不振症および神経性過食症が挙げられる。

【0153】

AED療法

本発明の1つの特定の態様は、てんかん、双極性障害もしくは注意欠陥多動性障害(A

10

20

30

40

50

D H D)、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、または不安障害以外の精神障害を、治療を必要とする対象において治療する方法を提供し、この方法は、抗てんかん剤またはその薬学的に許容できる塩を対象に投与して、それによって、精神障害を治療する工程を含み、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る。

【 0 1 5 4 】

本発明の別の特定の態様は、てんかん、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、コミュニケーション障害、広汎性発達障害および / または不安障害以外の精神障害を治療する場合に使用するための、抗てんかん剤またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【 0 1 5 5 】

これらの態様によれば、2つ以上の A E D を投与することができることが理解されるであろう。

【 0 1 5 6 】

特定の実施形態では、統合失調症等の精神病性障害 (特に、早期の介入)、および投薬レジメンに対するアドヒアランスの低下または服薬不履行の治療は、精神刺激薬を用いない単一 A E D 療法に特に適している。

【 0 1 5 7 】

その他の特定の実施形態では、認知症および睡眠障害の治療は、精神刺激薬を用いない A E D 療法に特に適しており、2つ以上の異なる A E D を投与する。

【 0 1 5 8 】

A E D と精神刺激薬とを用いる併用療法

さらに別の特定の態様では、本発明は、てんかん、双極性障害または注意欠陥多動性障害 (A D H D) 以外の精神障害を、治療を必要とする対象において治療する方法を提供し、この方法は、抗てんかん剤またはその薬学的に許容できる塩と、精神刺激薬またはその薬学的に許容できる塩とを対象に投与して、それによって、精神障害を治療する工程を含み、抗てんかん剤の量は、てんかんまたはてんかん性症状の気分安定化治療の場合の治療量を下回る。

【 0 1 5 9 】

その上さらに別の特定の態様では、本発明は、てんかん、双極性障害または注意欠陥多動性障害 (A D H D) 以外の精神障害を治療する場合に使用するために、抗てんかん剤またはその薬学的に許容できる塩と、精神刺激薬またはその薬学的に許容できる塩とを組み合わせ提供する。

【 0 1 6 0 】

好ましい実施形態では、組合せ療法は、パーキンソン病等の変性障害および / または運動障害、認知症および軽度認知障害；耽溺；アドヒアランスの低下；神経性食欲不振症および神経性過食症等の摂食障害；ならびに人格障害からなる群から選択される精神障害を治療するのに特に適している。

【 0 1 6 1 】

組合せ療法のその他の特定の実施形態では、精神障害は、コミュニケーション障害；広汎性発達障害；および不安障害からなる群から選択される。

【 0 1 6 2 】

これらの実施形態の特定の非限定的な例として、D S M - I V - T R の分類に属する精神障害、すなわち、コミュニケーション障害 [例えば、表出性原語障害、受容 - 表出混合性原語障害、音韻障害、吃音、コミュニケーション障害 N O S (= 特定不能)] ；広汎性発達障害 (自閉症性障害およびアスペルガー障害等の自閉症スペクトラム障害；レット障害、小児期崩壊性障害、ならびに広汎性発達障害 N O S) ；さらに、不安障害 (例えば、全般性不安障害) が挙げられる。

【 0 1 6 3 】

特定の実施形態では、A E D のうちの1つもしくは複数を単独で、または精神刺激薬と組み合わせた A E D を、これらに限定されないが、これまでに記載した特定の医薬組成物

10

20

30

40

50

を含めて、医薬組成物の剤型として投与することができる。

【0164】

当業者であれば、本発明の教示を考慮して、投与すべき最適な投与量およびスケジュールを容易に決定することができ、それらは、使用する特定の化合物、投与様式、調製物の強度、投与様式および疾患状態の進展によって変化させる。さらに、患者の年齢、体重、食餌および投与の時期を含めた、治療している特定の患者と関連がある因子によって、投与量を加減する必要性も生じる。患者対象が薬剤または組合せ療法に対して特に感受性であることが証明される場合には、用量を適切に加減してもよく、または本発明の教示の範囲内でそれに代わる薬剤（1つまたは複数）を選択してもよい。

【0165】

当業者であれば、本発明の組合せの治療有効投与量は、長期に及ぶ治療レジメンの間に、臨床的に顕著な結果をもたらす反復用量を含むことができることを認識するであろう。好都合には、本発明の組合せは、単一の1日当たりの用量として投与してもよく、または1日当たりの総投与量を、1日当たり2、3または4回に分けた用量として投与してもよい。さらに、本発明の化合物を、適切な鼻腔内ビヒクルの外用への使用による鼻腔内剤型としてまたは当業者に周知の経皮の皮膚パッチを介して投与することもできる。経皮デリバリーシステムの剤型として投与するためには、投与量はもちろん、投与レジメン全体を通して間欠的ではなく連続的に投与される。これらの組合せを所望により、単一の経皮パッチを通して、または再分割した経皮パッチを介してもしくは別個の経皮パッチを介してさえも投与することができる。

【0166】

有効投与量の決定は典型的には、ヒト臨床試験によって追跡される動物モデル研究に基づき、対象において標的とする観察される症状または状態（*exposure symptoms or conditions*）の発症または重症度を顕著に低下させる有効な投与量および投与プロトコルの決定によって導かれる。これに関する適切なモデルとして、例えば、マウス、ラット、ブタ、ネコ、非ヒト霊長類、および当技術分野で知られているその他の一般に認められている動物モデル対象が挙げられる。あるいは、有効投与量を、インビトロ（*in vitro*）モデルを使用して決定することもできる。そのようなモデルを使用すれば、生物学的に活性な薬剤（1つまたは複数）の治療有効量（例えば、所望の応答を惹起するための鼻腔内有効量、経皮有効量、静脈内有効量または筋肉内有効量）を投与するための適切な濃度および用量を決定するには、通常の計算および加減のみが典型的には必要である。

【0167】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために含まれる。当業者には、以下の実施例に開示する技法は、本発明の実行に当たって良好に機能することを本発明者が発見した技法の代表であり、したがって、発明を実行するための好ましい様式をなすこととみなすことができることを理解されたい。しかし、当業者は、本開示に照らして、多くの変化形態を特定の実施形態において作製することができ、これらは開示されており、依然として、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、同様または類似の結果を得ることを理解すべきである。

【0168】

本発明を容易に理解し、その実際の効果を得ることができるよう、以下の非限定的な実施例を参照する。

【実施例】

【0169】

序論

本発明を、少なくとも部分的には、認知処理の異常または不全と関連がある、三つ組みの提示される併存症、すなわち、異常な社会的処理、非言語性学習障害（*non-verbal learning disorder*）および眼球運動機能不全に関する本発明者の臨床観察から創出するに至った。一般的な臨床観察としては、抗てんかん剤を、低用

10

20

30

40

50

量で、単独でまたは精神刺激薬と組み合わせて、多様な心理学的障害と診断された個体に投与した場合、本発明者が、[眼球運動発達検査 (Developmental Eye Movement Test) により試験した場合に] 迅速自動的命名 (rapid automatic naming) のタスクに関する結果の改善を達成することを可能にするに至ったことである。このことは、統合的かつ自動的な処理、および眼球運動の両方と関連し、それらの両方は、より高い実行制御系を必要とする。アルツハイマー病迅速検査 (Alzheimer's Quick Test) : AQT を使用しても、類似の利益を認めている。頭頂葉機能の評価 (Assessment of Parietal Lobe Function) が、不特定起源の軽度認知障害、アルツハイマー型認知症およびレビー小体型認知症等の認知機能不全をスクリーニングおよび評価するために使用されている。知見からは、AQT を使用して、早期の認知機能障害を同定し、疾患プロセスの進行を追い、医薬品の効果をモニターすることができることが示唆される。また、Paced Auditory Serial Addition Test (Gronwall, 1977) が、改善を評価するために使用されている。これは一般に、覚醒状態、または注意の維持の神経心理学的な尺度として使用されている (Lezak, 1995)。しかし、最近の研究から、PASAT の成果はまた、注意の分割 (divided attention)、記憶、情報処理のスピードおよび数学的能力にも関係することが示されている (Sherman, Strauss, and Spellacy, 1997; Brittain, LaMarche, Reeder, Roth, and Boll, 1991; Lezak, 1995; Roman, Edwall, Buchanan, and Patton, 1991)。

10

20

【0170】

さらに、本発明者は、臨床集団において、迅速自動的命名の改善を実証および再現するに至った。これらの改善は、単語発見の原語能力の増強と一緒に伴って、黙読および音読の両方における読解力の自動性の向上 (努力を要する度合いの低下) と関連する。我々が臨床的に観察するに至り、低用量の抗てんかん剤を用いて治療されている個体が主観的に述べている改善は、迅速自動的命名の効率の改善および眼球運動機能 (ocular motor function) の両方と関連があるようである。個体の認知処理は、考えやアイデアについて、選択的に注意を向け、選り分け、統合し、熟考し、優先順位を決めるための同時のより高度な実行機能と共に、単独のまたは精神刺激薬と組み合わせた低用量の抗てんかん剤の投与によって増強され、眼球運動機能の尺度の改善に反映される同じ系によって強調される。本発明者は、眼球運動機能の増強と直接的および間接的に関連がある治療成果を測定することによって、認知処理およびより高度な実行機能における増強を観察した。

30

【0171】

研究および臨床観察によって、多くの抗てんかん剤の通常の用量から行動変化が生じることが実証されている。これは、抗てんかん剤の、脳抑制剤としての標的作用を通して生じ、これは、一般的な認知機能障害に至ることが臨床的に理解されている。このことは、我々が抗てんかん剤の低用量投与において認めるに至った、より高度な実行機能の増強とは対照的である。理論に縛られる意図はないが、低用量においては、これらの医薬品の作用は、求心性の情報体系化、統合および優先順位の決定を増強するものであり、一方、さらにより高い (かつ通常の) 用量における作用はそれに加えて、遠心性の系を抑制するようにも作用するようであると想定している。

40

【0172】

機械的な手続きではなく、聴覚的、視覚的、触覚的、嗅覚的等の外部的な情報であっても、または過去の事象、考えおよびアイデアの記憶等の内部的な情報であっても、情報について、体系化し、統合し、優先順位を決める、努力を要せずかつほとんど無意識に行われる能力によって、個体は、社会的相互作用または会話の内容に注意の焦点を合わせることが可能になる。本発明の根底にある原理は、そのような情報の体系化、統合および優先順位の決定に關与する認知処理が、低用量の抗てんかん性薬物の使用によって主として強化または増強されるというものである。この有益な、以前には記載されたことのない治療成果には、異常な精神病理の治療およびおそらく予防において、ならびに正常な心理学的

50

機能についての両方における複数の適用例がある。

【0173】

本明細書に提供する実施例は本発明の利益を実証し、これらの実施例を、低用量レベルの抗てんかん性薬物の使用が単独でまたは精神刺激薬と組み合わせて示すことができる、薬物療法に対する影響の可能な広さの指標として提示する。このことは、脳抑制剤としての一般に認められている作用に依存する、これらの医薬品のより高い用量における作用の以前の理解とは明確に異なる。種々の抗てんかん剤のそれぞれの作用は、同一ではないが類似し、また、それらを低用量で組み合わせる場合または精神刺激薬と組み合わせる場合にも、相乗的な作用の増強を示すようであることもさらに認められる。さらに、低用量のAEDによる治療に適した状態の範囲は、精神刺激薬と低用量のAEDとの治療用の組合せによって実質的に広まる。

10

【0174】

抗てんかん性薬物の高用量レベルにおいては、認知機能の一般的な緩慢化によって、衝動性が低下する。このことは、多くの状態において、有用なかつ所望の治療効果となっている。しかし、認知の抑制および緩慢化のこの感覚は、医薬品を服用する者には不評である。明瞭に考え、考えおよび行為を体系化する能力が低下するという個体からの報告がある。対照的に、同じ医薬品の顕著により低い用量においては、体系化および考えの明瞭性が実際に増強され、精神刺激薬の治療効果が強化される。このことは、入ってくる情報の再整理および優先順位の決定の改善につながり、それに続いて、これは、より有効で、効率のよいかつ適切な意思決定をもたらす。思考が緩慢化した結果として、制御を失うと個体が感じる代わりに、個体が選択肢を正しく評価し、より適切な行為を選ぶことが可能になることが想定される。しばしば、より論理的に入手可能であり、言語的プロセスとして理解され得るであろう選択を評価する能力についての個体からの報告がある。一方、個体は以前には、衝動的、直感的かつ根本的に非論理的なプロセスに基づいて同じ選択を行っていた。その結果、個体には、自身を理解することも、選択を他者に説明することも不可能であった。個体はそれが正しい選択であると感じていたが、それにもかかわらず、個体にはそのことを後で説明するのが困難であったであろう。それは、その時にはよいアイデアであると単に思えたに過ぎない。この迅速かつ可能な反射的プロセスは、我々が生活において下す必要がある多くの単純な決定、特に、安全性に影響を及ぼす決定、および類似のより原始的な進化的機能にとっては肝要である。しかし、このプロセスは、より複雑な関係および社会的機能において適用するには十分には適応していない。論理的な意思決定プロセスのこの増強の結果、これまでの臨床における、これらの医薬品の脳抑制剤としての理解からは予期されないであろう別個の機構を通して衝動性が低下する。

20

30

【0175】

また、これらの正の治療成果の結果として、医薬品を服用するように個体の意欲が高まり、したがって、服薬遵守率の結果が改善することにも留意しなければならない。通常のより高い用量においては、一般的な脳抑制剤としての抗てんかん剤の作用による何らかの有効性にもかかわらず、自律性を維持する個体の能力を医薬品が直接低下させていると感じ取られているので、それらを服用している者による受容が低下している。根底にある状態の結果としてすでに障害がある意思決定のプロセスが、抗てんかん剤の治療作用によってさらに抑制される。我々は、そのような特色は、入ってくる情報および出ていく情報の複数の流れを有効、効率的かつ同時に評価する能力が失われたことに起因し、その結果、意思決定がまずくなり、それによって、個体は、意思または行為の選択を無作為かつ衝動的に決定すると考えている。我々は、AEDの低用量レベルにおける使用は、全く異なる治療効果を示し、優柔不断および「明瞭に考えることが不可能であること」等の特色に対処すると考えている。

40

【0176】

本発明により、複数の選択を柔軟に考慮することが可能になることによって、意思決定が増強されることが提案される。低用量の抗てんかん剤の作用を通して、より良好に体系化および統合されている情報について、効率よくかつ有効に、再検討、比較、評価、ラン

50

ク付けを行い、最後に優先順位を決めることができる。これらの患者群においては、会話がしばしば認められる。タスクに焦点を合わせるのに必要なより大きな努力の結果しばしば、注意の範囲が狭まり、視野が狭まり、または異常に焦点を合わせることで、そのため、柔軟性をなくしてしまう。決定および各選択肢に関する情報がより良好に体系化されているので、また、そのため、決定の背後にある論拠が、理解され、最も重要なことには、類似の要求が生じる将来の参照のために利用可能であることから、学習が行われることも可能になる。論理的なアプローチによって、決定が非論理的な場合にはより多くの独特の保管を必要とする情報を、より少ない努力により、より効率のよい方法で後に取り出すことが可能になる。将来の機能および効率における、より良好な選択が行われる場合に生じるこの潜在的な改善は、認知系が抑制されている場合には生じない。結果として、抗てんかん剤のこれまでの高い治療用量レベルにおける使用では、多くの有益な学習された結末が体系化され、統合されないことから、長期の学習は改善しない。結果として、反復して提示される類似の状況を、この状況に最初に遭遇したときと同様、無作為に取り扱うことになる。過去の経験から学ぶ必要性は、成熟した社会的および親密な関係を獲得し、維持する能力と同様に肝要である。より低い用量レベルの抗てんかん剤を治療のために使用した我々の臨床経験は、この治療成果とは文字通り対照的である。A E Dのより低い用量を用いた治療下では、学習し、より適応した行動が、情報のより良好な体系化および統合を通して一層自動化され、それらの情報を引き出すための意識的な注意の必要性が低下し、したがって同時に、有効性が増強されない場合でも、これらの利益が長期間維持されるようになった。この後者の治療成果は、我々の診療所において多くの個体によって報告されている。これらの者は、全体的な機能の改善を維持または継続しながら、それらの医薬品のレベルを経時的にさらに低下させることが可能となった。

10

20

30

40

50

【0177】

我々は、単独でのまたは精神刺激薬と組み合わせた低用量の抗てんかん剤のこの介入には、耽溺、強迫性障害、チック症状およびその他の関連の状態等の不十分な衝動の制御によって伝統的に特徴付けられている領域における以下に記載するものに加えて、応用例があると考えている。

【0178】

我々は臨床的に、バルプロ酸ナトリウムのさらにより低い用量が、診断可能な精神医学的疾患 (p s y c h i a t r i c i l l n e s s) の急性エピソードを伴わないより若年の群においてより有効である傾向を認めるに至った。これらの個体においては、バルプロ酸ナトリウムの治療の利益に対する感受性がより大きいようである。これらの個体における用量範囲は通常、12.5 ~ 150 mg / 日の間である。[この用量を上回ると、この抗てんかん性薬物の作用 (a f f e c t) にはしばしば、上記したように、思考プロセスの過剰な緩慢化が伴う]。これらの個体はしばしば、制御できない、苦痛を伴う考えを訴える。彼らは、これらの煩わしい考えが、加齢と共に、より厄介になり、制御するのがより大変になると報告している。また、疾病のエピソードの最中およびエピソード間の両方において不適切な、苦痛を伴う考えが湧いてくるので、関連の障害が日常生活に支障を来す度合いも高まる。気分障害の安定化にもかかわらず、これらの個体のうちの多くが、煩わしい考えを制御するのが困難である状態が続くと報告している。これらの考え、およびそれらに関連する散漫性が強まると、社会的相互作用の維持の困難さが増加する。結果として、これらの個体は一層、人付き合いが下手になり、経験不足となる。社会的なつながりを維持する彼らの能力が常に損なわれているわけではないが、彼らは、彼らの仲間集団とペースが合わない。結果として、彼らは未成熟であると見られる場合があり、したがって、重要な社会的支持を失う。この社会的支持は、それがあると、個体の心理的な健康を安定化させ、維持するのに役立つ。診療所において我々が観察し、治療してきた個体のほとんどには、双極性障害またはてんかんの個体病歴および家族歴がないことに留意することは重要である。

【0179】

抗てんかん剤の適切な用量により、これらの考えの緩慢化および制御が生じ、社会的相

相互作用を維持する努力を要しない能力のロバストな改善が可能になる。この能力がおそらく、将来の正の治療成果の最良の予後指標となるであろうことが提案される。高い用量レベルのバルプロ酸ナトリウムを必要とする個体においては、我々は臨床的に、交互に行う低用量の抗てんかん性薬物の追加が治療の向上を、特に、自己視線 (egocentric eye gaze) の維持がより簡単に可能になる点において、さらに増強することを認めるに至った。それに続いて、そのような個体においては、それに続く治療の有効性を失うことなく、バルプロ酸ナトリウムの用量を低下させることができる。我々は、首尾よく治療した個体においては、6 ~ 12 カ月超の安定期間にわたり、有効性を失うことなく、バルプロ酸ナトリウムの用量を首尾よくその上さらに低下させることができることもさらに認めるに至った。個体が観察し、報告した変化は、眼球運動発達検査を用いて測定した場合の眼球運動機能の改善に反映されるように見える。

10

【0180】

小児および青年においては、刺激薬は ADHD の行動症状のロバストな改善をもたらすことができる。しかし、このことにもかかわらず、個体はしばしば、機能障害を受け続ける。成人においては、このことは、より高度な実行機能としばしば呼ばれている領域において特に明らかである。より高度な実行機能は、情報および知覚刺激の順序付け、体系化および統合に関与するプロセスを含む。この機能は、ヒトの社会的コミュニケーションの基礎を形成する複雑な対人相互作用の間に使用されるようである。コミュニケーションの相手は、この領域の障害または故障を素早く検出するが、これを容易に同定および説明することはできない。刺激性医薬品 (stimulant medication) の使用によって、あるタスクを首尾よく完了するのに必要な努力が低下する。しかし、刺激薬は、練習の反復および慣れ (repeated practice and exposure) に伴って予測されるであろう、このタスクが個体にとってより簡単でかつ自動的になることを可能にする様式で作用するようには見えない。結果として、疲労が、避けられず、このタスクの改善および効率が継続することによって埋め合わせられず、このタスクは最終的には中止される。

20

【0181】

同じモデルを、ADHD を有する個体および有しない個体の両方についての社会的相互作用にも適用することができる。精神刺激薬の利益は、タスクを実施するのに必要な努力を低下させるそれらの能力と関係するようである。この効果は、ADHD の DSM-IV 診断を有する個体に限定されない。これは、スペクトラム障害であり、完全な ADHD 症候群を有さない個体であっても、精神刺激薬を用いた治療から利益を得ることができる。我々の経験では、ADHD を臨床的に提示する個体はしばしば、低用量の抗てんかん剤を用いる治療に应答する社会的機能の障害を提示する。診療所において、我々は、ADHD の診断と一致する症状を示さないかまたは閾値以下の ADHD を提示するが、適切な用量の精神刺激剤と低用量の抗てんかん剤との組合せに良好に应答する個体を観察するに至った。個体は、これらのレベルを上回る用量は、許容できない副作用を生じる傾向があることを報告している。しかし、精神刺激薬と低用量の抗てんかん性薬物との組合せにより、個体はしばしば、両方の医薬品を組み合わせた治療成果から得られる相乗的な増強を経験する。さらに、努力を要する注意、ならびに認知機能、すなわち、情報および知覚刺激の体系化、順序付け、統合および優先順位の決定の両方において障害を有する併存症の状態を示す多くの個体は、タスクに注意を向けるのに必要な努力および考えを順序付け、体系化するのに必要な努力の低下に由来する利益を得ている。この利益は、医薬品の組合せ、すなわち、低用量の抗てんかん剤と精神刺激薬とによってもたらされる。

30

40

【0182】

我々は、刺激薬単独により治療した場合には、会話の間に特定の話題に異常に焦点を合わせる傾向が一貫してかつ十分には低下しないことを認めるに至った。正常な社会的相互作用において通常発生する考えおよび知覚刺激の複数の流れを個体が同時に処理することができないことが想定される。それに代わって、個体は、「安全または負担がより少ない」とみなされ、注意および努力の要求が少ない、馴染みのある話題を選ぶ。また、個体は

50

、会話の自然な流れに従うことに抵抗し、彼らの好ましい話題に頑固に固執することもある。結果として、コミュニケーションの相手は、社会的相互作用の間に、その個体を付き合いにくいまたは緊張していると感じ取る場合がある。したがって、会話が生じるために、十分な意欲および注意が刺激薬によってもたらされ得るが、このタスクは依然として相当の努力を必要とする。

【0183】

個体が通常利用する別の戦略は、会話を独占することである。通常であれば、コミュニケーションの相手は、話し手の役割と聞き手の役割とを共有し、それぞれが、社会的な話、または会話に積極的に寄与するであろう。しかし、これらの個体は、全ての話し手の役回りを単にとることがより簡単であることを見出す場合がある。これは、相手に話し手の役回りをとらせることは、個体が、適切に応答するためには、新しい情報について、再度体系化し、統合し、再度優先順位を決めなければならないであろうことを意味するからである。ここでも、コミュニケーションの相手は、彼らのアイデアや考えがおもしろくないのごとくあしらわれたように感じて取り残される。必然的に、個体は、関与する努力により、疲労し、単に会話から脱落する。

10

【0184】

疲労の結果、類似するが時に遅延して現れる心理的な疲労も経験し、注意を維持することが不可能と感じる。これは、刺激薬の開始前に存在していた状態である。我々は、情報および知覚刺激について、体系化し、統合し、優先順位を決める能力の改善がない限り、刺激薬によってもたらされた意欲の改善の減退は避けられないことを見出すに至った。このことは、臨床の状況において、ADHDと診断され、刺激性医薬品単独を用いて治療されている成人について見られる。最初および時折の奇跡的な改善はしばしば、無秩序が増加し、投薬に対するアドヒアランスが失われ、最終的には治療の中断に至る。このことは、改善が不十分であるADHDのための治療方法の改善の必要性を浮かび上がらせ、症状の完全な小康を療法の目標とすべきである。治療方法の改善は、ADHDを有する個体が報告するような情報および知覚刺激の体系化、統合および優先順位の決定の根底にある認知機能における障害を標的にすることを想定している。

20

【0185】

したがって、本明細書では、1つまたは複数のAEDと精神刺激薬とを含む、ADHDの組合せ療法のための改善された組成物を説明する実施例を提供する。

30

【0186】

ADHD以外の精神障害の療法を実証する、さらなる実施例も提供し、この療法は、1つまたは複数のAEDと1つまたは複数の精神刺激薬とを投与することを含む。

【実施例1】

【0187】

成人ADHD罹患者の、精神刺激薬と気分安定化剤との組合せを用いた治療：デクスアンフェタミンとバルプロ酸

臨床の状況において、幾人かのADHDを有する成人が、バルプロ酸ナトリウム(VPA)と組み合わせた刺激性医薬品(デクスアンフェタミン)の組合せ療法を経験した。使用した最初の投与量は、15~70mg/日のデクスアンフェタミンと、100~700mg/日のVPA(Epilim)(=およそ2~10mg/kg/日)とであった。成人における躁病(例えば、双極性障害)の治療の場合の、Sanofi-Aventisが供給するEpilimの製品情報からは、症状の制御が1,000~2,000mg/日(すなわち、20~30mg/kg/日)の範囲内で生じることが示唆されている。したがって、この試験において使用した投与量は、躁病を治療するのに必要な投与量よりも相当に低かった。

40

【0188】

このデクスアンフェタミンについての用量の決定は、臨床感度が高い、非盲検で実施した。用量を、臨床応答および副作用の回避に依存して、上方に増量した。用量範囲は、1日当たり15~70mgの間であった。また、投与頻度も、臨床応答に依存して変化させ

50

た。通常の用量間隔は、2～4時間の間であった。この投与量の加減は、バルプロ酸ナトリウムの開始前に行った。バルプロ酸ナトリウムの投薬を、1日1回50mgの錠剤またはエリキシル剤から開始し、応答に依存して増量したが、増加させるのは、3日に1回以下であった。この用量を、1日1または2回の投与レジメンとして投与した。増量期の間は、臨床的に可能であれば、薬物療法のその他の加減は行わなかった。

【0189】

最初の結果に続いて、バルプロ酸ナトリウムのより高い投与量（すなわち、500または700mg）に関しては、患者のために投与量を再度増量した。これは、そのような患者が頻繁に、一般的な認知の喪失およびその結果生じる有効性の喪失を経験したからである。

10

【0190】

加減後のバルプロ酸ナトリウムの投与量は、50mg/日、100mg/日、150mg/日または200mg/日（患者数：120）の間で変化し、大多数の患者は、50～150mg/日の間を服用し、通常、300mg/日が最大であった。データから、120mgのバルプロ酸ナトリウムの投与量が伴う場合、デクスアンフェタミンの有効用量が40mgであることを実証するに至った。75.7kgの平均体重を用いると、これらの結果は、約0.6mg/kgのデクスアンフェタミンおよび約1.75mg/kgのバルプロ酸の1日1キログラム当たりの平均用量と一致する。

【0191】

使用した投与量の最大、最小、平均および中央値を示す。

20

【0192】

【表2】

	デクスアンフェタミン		バルプロ酸	
	mg/日	mg/kg/日	mg/日	mg/kg/日
平均	41.1842	0.5624	160.53	2.12
中央値	40.0000	0.5814	100.00	1.32
最小	20	0.2222	50.00	0.66
最大	75	1.0638	300.00	3.96

30

【0193】

この実施例は、デクスアンフェタミン（0.58mg/kg/日）およびバルプロ酸ナトリウム（1.32mg/kg/日）の投与量の中央値を使用すると、1：3のそれらの比を示す。患者が、医薬品に対して非常に感受性であるようである場合には、この群については、約0.6mg/kg/日のバルプロ酸の投与が伴う場合、投与量を、0.22mg/kg/日のデクスアンフェタミンに加減した。

【0194】

臨床評価から、AED（バルプロ酸）と精神刺激薬（デクスアンフェタミン）との組合せ療法下では、患者はしばしば、彼らの考えが、より管理可能となり、雑然さが低下する速度まで緩慢化したと述べることを示された。このことは、アイデアのより時間的な順序付けを可能にし、その結果、心理社会的な機能の全体的な改善が生じるように思われた。これらの患者のうちの多数は、双極性障害の個体病歴および家族歴を示唆する証拠を有さなかった。これらの患者は、双極性障害の場合に推奨されている典型的な開始用量を下回り、躁病の症状の制御を達成する（すなわち、気分安定化を達成する）のに典型的に必要な用量を顕著に下回るAEDの用量から利益を得た。

40

【0195】

結果は、患者および観察者（通常、パートナーまたは親）が記入を完了したConners Adult ADHD Ratingスケールを使用して評価した。26人の患者のサンプルが、治療時；治療前に自身でCAARS評定スケールの記入を完了し、刺激薬で安定であり、かつ抗てんかん性薬物（AED）で安定であった。8つのCAARS下位

50

スケールのうち6つが、刺激薬療法へのAEDの追加後に、少なくとも $p < 0.5$ の有意な二次の改善を示した。CAARS ADHD症状の下位スケールを用いると、二次有意性は、 $p < 0.001$ に達した。同様に、ロバストな改善が、生活の質のスケール(Quality of Life Scale)上でも認められた。

【0196】

AED追加の主観的な利益を、刺激薬を開始した最初の経験と比較するために使用した視覚的な類似のスケールからは、これら2つの介入から類似の利益が得られることが示された。この利益は、十分な報告がある刺激薬の開始により達成されたロバストな治療効果の状況において顕著である。臨床総説は、上記の知見と一致した。

【0197】

また、ADHD症状の主観的な改善を報告した顕著な数の患者が、読解能力および言語理解能力の改善についても述べた。彼らは、文書および会話の両方の内容に注意を向けることがより可能になった。このことは、心理的な努力の大部分を読解または聴解のいずれかに払うのに必要としたが、比較的少ない理解しか得られなかった以前の苛立たしい経験とは文字通り対照的であった。

【0198】

さらに、自己報告された改善は、臨床相談の間の複雑な対人相互作用における目覚ましい変化とも密接に関連するようであった。治療にあたった精神科医と患者との間の言語的な相互作用が、より自発的かつ滑らかに見え、患者は、会話の間により高いレベルの微妙な非言語的なフィードバックを提供することが可能であるようであった。この適切な非言語的行動に基づくと、患者が会話の内容のより深い理解を経験していることが明らかであろう。また、患者は、読解がより少ない努力を必要としているように見え、その結果、以前は非常に認知的負担が多かったタスクをより多く楽しめることも報告した。この臨床観察は、ADHD症状が単語の解読よりも、読解力の障害と関連があるとするSamuelsson et al. (2004)による仮説と一致するようである。改善は、患者が述べたように、いずれかの追加の学習が起きる機会に先立って、療法の開始時にほとんど直ちに生じた。さらに、このことは、この改善についての可能な説明としての、さらなる解読能力の獲得を除外するようにも思える。

【0199】

最初の治験の間、一部の患者については、バルプロ酸ナトリウムの400mg超のより高い用量を日常的に使用した(VPAは比較的忍容性良好であった)。しかし、このレベルを上回る用量は頻繁に、一般的な認知の緩慢化およびその結果生じる有効性の喪失をもたらした。この結果として、患者はしばしば医薬品を中止し、このことは後になってようやく、より低い用量を用いて、さらにより緩慢に再度増量して再度取り組まれた。こうして、理想的で、より高い効能を示す用量が同定された。

【0200】

これらの観察から、気分安定化のために限って使用するならば、治療量を下回るとみなされるであろうAEDの用量において、AEDが精神刺激性医薬品(psychostimulant medication)と相乗的な効果を示すことを実証するに至った。AEDのこの新規用途は、ADHDおよび関連障害と診断され、それらについて刺激薬を用いて治療されている者の治療成果の理解および改善をさらに増強する可能性を有する。

【0201】

うつ病、アルコール依存、ADHDおよび社会的引きこもりの病歴を有する53歳の独身男性の臨床例。精神刺激薬の開始後、症状のうちの多くの低下を認めたが、アルコールの使用による考えの緩慢化が続いた。低用量のバルプロ酸ナトリウム開始後、考えを体系化し、順序付けることが可能になることが認められた。彼は、会話するのに努力を要する度合いが低下することを見出し、相談の間には、自己視線(egocentric gaze)の改善および認知の改善を示すことが認められた。このことは、顔面追跡の技術を使用して確認されている。彼は、読解の努力を要する度合いが低下し、かつて経験したよりもより良好に理解することを見出した。彼は、精神刺激薬に追加したバルプロ酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウムの開始により、勉強する能力が50%改善したと述べた。これは、精神刺激薬の開始により、彼が感じ取った(perception)改善に関する大きさに類似した。これらの改善は最初、50mgのバルプロ酸ナトリウムの用量により認められ、バルプロ酸の用量が150mgに達するまで維持された。150mgにおいて、利益が喪失し、元に戻った。その時点で、用量を再度低下させた。

【実施例2】

【0202】

成人ADHD罹患者の、精神刺激薬と気分安定化剤との組合せを用いた治療：デクスアンフェタミンとトピラメート

実施例1の臨床状況において、幾人かのADHDを有する成人を、トピラメートと組み合わせた刺激性医薬品(デクスアンフェタミン)の組合せ療法を用いて首尾よく治療した。

10

【0203】

使用した投与量の最大、最小、平均および中央値を示す。

【0204】

【表3】

	デクスアンフェタミン		トピラメート	
	mg/日	mg/kg/日	mg/日	mg/kg/日
平均	45.5556	0.5283	27.7778	0.3160
中央値	40.0000	0.5155	25.0000	0.2232
最小	30.0000	0.3348	12.5000	0.1389
最大	80.0000	0.8889	50.0000	0.5580

20

【0205】

この投与レジメンにおけるデクスアンフェタミンの1日当たりの用量の中央値は、40mg/日であり、トピラメートの用量は17mg/日である。この群の全体的な用量は、デクスアンフェタミンの相対的な投与量を0.56mg/kgに、AED(トピラメート)の用量を0.22mg/kgに維持する。

【0206】

大うつ病、全般性不安障害およびADHDの病歴を有する65歳の女性の臨床例。デクスアンフェタミン30mgにより数年間治療されていた。対人関係困難、無秩序および異常に焦点を合わせることが進行中であった。25mgのトピラメートを開始した。タスクを完了する能力、認知の改善、優先順位を決めることが可能になったことを認め、記憶が明瞭になったごとくに感じられた。

30

【実施例3】

【0207】

成人ADHD罹患者の、精神刺激薬と気分安定化剤との組合せを用いた治療：デクスアンフェタミンとフェニトイン

実施例1の臨床状況において、幾人かのADHDを有する成人を、フェニトインと組み合わせた刺激性医薬品(デクスアンフェタミン)の組合せ療法を用いて首尾よく治療した。

40

【0208】

使用した投与量の最大、最小、平均および中央値を示す。

【0209】

【表 4】

	デクスアンフェタミン		フェニトイン	
	m g / 日	m g / k g / 日	m g / 日	m g / k g / 日
平均	39.5000	0.4998	20.94	0.28
中央値	35.0000	0.4730	21.43	0.29
最小	20.0000	0.2410	1.00	0.001
最大	75.0000	0.7500	75.00	1.00

10

【0210】

過去の入院および電撃療法 (electro convulsive therapy) を有する大うつ病性障害、非言語性学習障害ならびに ADHD の病歴を有する 60 歳の女性の臨床症例研究。ADHD と診断され、デクスアンフェタミンを開始した。刺激薬療法にもかかわらず、彼女は引き続き、うつ病を経験し、自殺のリスクが顕著であった。フェニトインを開始すると、読解能力および楽しい会話を維持する能力が改善した。フェニトインの用量を 30 mg において開始し、90 mg まで増加した。この結果、考えの緩慢化および利益の喪失が生じた。このフェニトインを 30 mg まで低下させると、認知の改善を含めて、利益が戻った。

20

【0211】

この投与レジメンにおけるデクスアンフェタミンの 1 日当たりの用量の中央値は、35 mg / 日であり、フェニトインの用量は約 20 mg / 日である。我々は、多くの臨床状況において、50 mg のフェニトインの用量により最初は利益が得られるが、数週および数カ月が進行するにつれてこの療法の利益が喪失することを認めるに至った。次いで、この医薬品を中止すると、最初の改善が戻り、それに続いて、翌週の間には有効性が喪失した。フェニトインをより低い用量において再度導入すると、この改善が、再度発生し、通常はさらなる再度の増量がなくても持続するであろう。我々の臨床経験に基づくと、用量の好ましい安定な中央値は、15 mg と 20 mg との間のフェニトインとなる。

30

【実施例 4】

【0212】

成人 ADHD 罹患者の、精神刺激薬と気分安定化剤との組合せを用いた治療：デクスアンフェタミンと、バルプロ酸およびトピラメート。

実施例 1 の臨床状況において、幾人かの ADHD を有する成人を、バルプロ酸およびトピラメートと組み合わせた刺激性医薬品 (デクスアンフェタミン) の組合せ療法を用いて首尾よく治療した。

40

【0213】

この投与レジメン、すなわち、3 つの活性剤の組合せの 1 日当たりの用量の中央値は、40 mg / 日のデクスアンフェタミン、120 mg / 日のバルプロ酸ナトリウムおよび 25 mg / 日のトピラメートである。

【0214】

パニック障害、大うつ病および ADHD の病歴を有する 49 歳の男性の臨床症例研究。1 日当たり 20 mg のデクスアンフェタミンの開始により、パニック障害が最初に治療され、さらなる改善も得た。最初に 1 日当たり 500 mg まで増加させ、300 mg まで首尾よく低下させたバルプロ酸ナトリウムの追加からさらなる利益を得、これを、トピラメート 25 mg を用いることによって増大させた。3 年間の病欠後にフルタイム就業に戻るのに十分な職業的対人機能のさらなる改善を得た。

50

【実施例 5】

【0215】

成人 ADHD 罹患者の、精神刺激薬と気分安定化剤との組合せを用いた治療：デクスアンフェタミンと、バルプロ酸およびフェニトイン。

実施例 1 の臨床状況において、幾人かの ADHD を有する成人を、バルプロ酸およびフェニトインと組み合わせた刺激性医薬品（デクスアンフェタミン）の組合せ療法を用いて首尾よく治療した。

【0216】

この治療群における大多数について使用した投与量の最大、最小、平均および中央値を示す。

【0217】

【表 5】

	デクスアンフェタミン		バルプロ酸		フェニトイン	
	m g / 日	m g / k g / 日	m g / 日	m g / k g / 日	m g / 日	m g / k g / 日
平均	37	0.49	200	2.66	27.50	0.37
中央値	45	0.6	200	2.67	25.00	0.33
最小	20	0.27	100	1.33	12.5	0.17
最大	45	0.6	400	5.33	50.00	0.67

【0218】

学習障害および ADHD の病歴を有する男性、45 歳の臨床症例。25 mg の最大用量までのデクスアンフェタミン療法を用いて治療した。集中力の改善を認めたが、依然として、対人困難を経験し、自己の体系化が障害を起こした状態に留まった。400 mg のバルプロ酸ナトリウムの最大を開始し、良好な効果を得た。考えの緩慢化、ならびに黙読および音読の両方における改善を得た。療法を、1 日当たり 20 mg のフェニトインによりさらに増大させ、安定化させると、考えの順序付けおよび体系化がさらに改善した。また、団体競技に参加中に、運動協調性が増強されることも認めた。バルプロ酸ナトリウムを 160 mg まで低下させたが、利益の増強は維持された。

【0219】

ADHD の病歴を有する男性、23 歳の臨床症例。1 日当たり 40 mg の最大用量のデクスアンフェタミン療法を開始した。考えの暴走 (racing thought) に伴う困難および不安定な精神状態が続いた。バルプロ酸ナトリウムを開始し、1 日当たり 100 mg により安定化された、より体系化された考えを伴う改善を得た。意欲にもかかわらず、より高い用量を許容することが不可能であり、現在緩慢化していると述べた。対人的欠陥および不安が持続した。療法を、12.5 mg のフェニトインを用いて増大させた。自己視線を維持する能力が顕著に改善し、認知が可能になり、社会的相互作用に楽しんで関与し、それに要する努力の度合いが低下した。

【0220】

大うつ病性障害、神経性食欲不振症、過食症サブタイプ、ADHD、および境界性人格障害の病歴を有する 25 歳の女性の臨床例。多数回の入院は、電撃療法および強制治療 (involuntary treatment) のコースを含んだ。彼女は、デクスアンフェタミンとバルプロ酸ナトリウム 200 mg の組合せに应答したが、依然として、不安定な対人関係に应答して、進行中の情緒不安 (affective instability) を経験した。後に 25 mg まで低下させた、50 mg のフェニトインの追加により、彼女は、情緒の安定 (stability of affect) が直ちに改善され、

思考が明瞭になり、人間関係の問題 (r e l a t i o n s h i p i s s u e) に関してより制御がとれることを述べた。相談の間には自己視線が顕著に改善し、認知が改善した。フェニトインの開始について、50mgの用量にもかかわらず、治療有効性が次第に喪失し、同じ用量を維持すると、副作用、特に、認知の緩慢化が増加することが認められた。このフェニトインを中止し、およそ7日かけて洗い流した。この期間の間、最初は、認知機能が改善し、それに続いて、投薬前の状況 (p r e - m e d i c a t i o n s t a t e) に戻った。より低い用量において再度導入すると、フェニトインの最初の利益が戻り、今回は、有効性をさらに喪失することはなかった。この臨床観察を、多数のその他の個体について繰り返し得ており、このことから、この抗てんかん剤が次第に脳に蓄積するか、またはこの医薬品が代謝されて変化して、より慢性的な投与が生じ、非線形の薬物動態をもたらす可能性があるという仮説の可能性を発展させるに至った。

10

【実施例6】

【0221】

成人ADHD罹患者の、精神刺激薬と気分安定化剤との組合せを用いた治療：メチルフェニデートとバルプロ酸ナトリウム。

実施例1の臨床状況において、幾人かのADHDを有する成人を、バルプロ酸と組み合わせた刺激性医薬品（メチルフェニデート）の組合せ療法を用いて首尾よく治療した。

【0222】

この治療群について使用した投与量の最大、最小、平均および中央値を示す。

20

【0223】

【表6】

	メチルフェニデート		バルプロ酸	
	mg / 日	mg / kg / 日	mg / 日	mg / kg / 日
平均	73.3333	1.2270	100.0000	1.7082
中央値	72.5000	1.2022	100.0000	1.4957
最小	30.0000	0.6383	50.0000	0.8475
最大	125.0000	1.6913	200.0000	3.2258

30

【0224】

我々のデータから、実用的な製剤は、100mgのバルプロ酸ナトリウムの投与量が伴う場合、80mgのメチルフェニデートの用量を含むことが示唆される。この製剤は、75.7kgの平均対象体重を予想している。以前のデータと同様、バルプロ酸の用量範囲を好都合に120mgまで増加させることができる。

【0225】

アルコール依存、全般性不安障害、PTSDおよびADHDの病歴を有する63歳の男性の臨床症例。メチルフェニデート55mgを用いて治療すると、注意および集中力の障害の症状が改善された。引き続きコミュニケーションにおける困難を経験し、会話には努力を要した。100mgのバルプロ酸ナトリウムを開始すると、会話を維持する能力が増強され、認知が改善し、自己主張および自己体系化が改善した。

40

【実施例7】

【0226】

成人ADHD罹患者の、精神刺激薬と気分安定化剤との組合せを用いた治療：メチルフェニデートとトピラメート

実施例1の臨床状況において、幾人かのADHDを有する成人を、トピラメートと組み合わせた刺激性医薬品（メチルフェニデート）の組合せ療法を用いて首尾よく治療した。

【0227】

この治療群について使用した投与量の最大、最小、平均および中央値を示す。

【0228】

50

【表 7】

	メチルフェニデート		トピラメート	
	m g / 日	m g / k g / 日	m g / 日	m g / k g / 日
平均	46.6667	0.8448	24.8333	0.4265
中央値	45.0000	0.8511	25.0000	0.4808
最小	40.0000	0.7051	12.0000	0.2553
最大	55.0000	0.9783	37.5000	0.5435

10

【 0 2 2 9 】

神経性食欲不振症、境界性人格障害、大うつ病および A D H D の病歴を有する女性、20 歳の臨床症例研究。メチルフェニデートに対する最初の応答は、一貫性がなく、不安定かつ無秩序な状態に留まり、摂食障害および大うつ病が頻繁に再発した。o r o s 長時間放出性メチルフェニデートを開始し、25 m g のトピラメートを用いて増大させると、その結果、体系化および認知が改善し、対人機能が增強され、自己視線を維持する能力が增強された。

【実施例 8】

【 0 2 3 0 】

成人 A D H D 罹患者の、精神刺激薬と気分安定化剤との組合せを用いた治療：メチルフェニデートとフェニトイン

20

実施例 1 の臨床状況において、幾人かの A D H D を有する成人を、フェニトインと組み合わせた刺激性医薬品（メチルフェニデート）の組合せ療法を用いて首尾よく治療した。

【 0 2 3 1 】

この治療群について使用した投与量の最大、最小、平均および中央値を示す。

【 0 2 3 2 】

【表 8】

	メチルフェニデート		フェニトイン	
	m g / 日	m g / k g / 日	m g / 日	m g / k g / 日
平均	60.0000	0.6530	31.2500	0.3476
中央値	60.0000	0.7854	25.0000	0.3457
最小	15.0000	0.1515	25.0000	0.2525
最大	105.0000	0.8898	50.0000	0.4464

30

【 0 2 3 3 】

我々の臨床経験から、実用的な製剤は、約 20 m g / 日のフェニトインの投与量が伴う場合、60 m g / 日のメチルフェニデートの用量を含むことができる。この製剤は、75 . 7 k g の平均対象体重を予想している。

40

【 0 2 3 4 】

21 歳の男性、120 k g の臨床症例研究。患者は、A D H D、学業困難および対人困難の病歴を有する。小児期に A D H D と診断され、18 歳～20 歳の間の思春期の服薬不履行の間は、一貫性のない刺激薬療法を受けた。1 日当たり 120 m g のメチルフェニデートが推奨された。無秩序な状態に留まり、服薬が一貫せず、その結果、対人困難が進行した。50 m g のフェニトインの開始により、認知の改善が認められ、対人関係における自信が増加し、適切な境界および行動の自覚が向上した。体系化がより可能になり、医薬品を服用するのを忘れなくなった。

50

【実施例 9】

【0235】

成人 ADHD 罹患者の、精神刺激薬と 2 つの気分安定化剤との組合せを用いた治療：メチルフェニデートと、バルプロ酸およびフェニトイン。

実施例 1 の臨床状況において、幾人かの ADHD を有する成人を、フェニトインおよびバルプロ酸と組み合わせた刺激性医薬品（メチルフェニデート）の組合せ療法を用いて首尾よく治療した。この治療群の場合、好都合な 1 日当たりの有効投与量は、メチルフェニデートが 40 mg / 日、バルプロ酸が 100 mg / 日、およびフェニトインが 50 mg / 日である。示唆されるように、これらの用量を、例えば、メチルフェニデートの 1 日当たりの用量 80 mg / 日を含めて、療法の目的の範囲内で最適用量を達成するように加減することができる。

10

【0236】

ADHD、うつ病、神経性食欲不振症、過食症サブタイプ、境界性人格障害の病歴を有する成人女性の臨床症例研究。いくつかの危険な自殺の試み、複数の自傷行為（self harm）エピソードおよび長期に及ぶ入院を有した。メチルフェニデートの開始により、合理的な改善を得た。彼女は依然として、考えの制御が不可能であり、言語的コミュニケーションの障害が続き、アイデアをはっきりと伝えるのが困難であった。150 mg のバルプロ酸ナトリウムの最大用量の開始により改善した。その後、フェニトイン 50 mg を用いて増大させ、バルプロ酸ナトリウムの用量を 100 mg まで低下させた。広汎かつロバスタな心理社会的な改善、読解および自己視線が改善した。認知が改善し、さらなる自傷行為エピソードはなかった。彼女は現在、摂食障害を制御し、体重が安定している。

20

【実施例 10】

【0237】

成人 ADHD 罹患者の、精神刺激薬と 2 つの気分安定化剤との組合せを用いた治療：デクスアンフェタミンと、バルプロ酸ナトリウムおよびオキシカルバマゼピン。ADHD の病歴を有する 50 歳の男性に、1 日当たり 40 mg のデクスアンフェタミンおよび 1 日当たり 400 mg で作動するナトリウムを開始した。これを、37.5 mg のオキシカルバマゼピンを追加して増大させ、認知機能の顕著な改善を得、用量を 75 mg まで増加させると、さらなる改善を得た。コストのため、より古い医薬品であるカルバマゼピンに変更したが、有効性の低下が見出され、現在、低用量のオキシカルバマゼピンが再開されている。

30

【実施例 11】

【0238】

気分変調症の治療の増強

気分変調症は、うつ病スペクトラムに沿って分類される気分障害である。これは、慢性の長期にわたる形態であるとみなされているが、大うつ病よりも重症度および強度は低い。気分変調症は、より一定で、より長期間持続する傾向を示す。両方の状態において、人は、気分が落ち込み、苛立ち、大部分の人々が楽しいと感じることに興味をもたず、エネルギーを喪失している。食欲および体重は、増加することまたは減少することもある。個体は、睡眠過多になる場合または睡眠困難になる場合もある。彼らは、集中することが困難になることがあり、優柔不断および悲観的になり、芳しくない自己像をもつ。気分変調症を有する個体は、大うつ病の本格的なエピソードを発症する可能性が平均を上回る。

40

【0239】

この障害は時に、「重複うつ病（double depression）」と呼ばれている。これは、激しいエピソードが、気分の落ち込みの通常を感じと共に存在することによる。気分変調症は小児期に開始する場合があり、結果として、気分変調症を有する個体は、うつ病が性格の一部であると考える傾向を示す。個体は、うつ病について、医師、家族または友人と語ることすら考えつかない場合がある。気分変調症は、大うつ病と同様、

50

遺伝する傾向を示し、男性よりも女性に3倍多い。

【0240】

本発明者は、臨床の場合において、気分変調症の診断と一致する症状に苦しむ個体が、低用量の抗てんかん性薬物の開始により、否定的で時に煩わしい考えのパターンの顕著な低減を経験することを認めるに至った。また、本発明者は、診療所において、この組合せの開始により認められる有益な効果を、精神刺激薬の使用により相乗的にさらに増強することができることも認めるに至った。これらの個体は、ADHDと一致するDSM-IV診断の完全な判断基準を満たす場合もありまたは満たさない場合もある。しかし、本発明者は、閾値以下のADHDと診断された個体でも、低用量の精神刺激薬と低用量の抗てんかん性薬物との使用から利益を得ることができることを見出すに至った。

10

【0241】

気分変調症の症状を有する幾人かの個体が、うつ病が思春期以来存在しており、急性の大うつ病エピソードの後によく診療所を訪れていることを報告している。適切な薬理学的および心理学的な治療を用いれば、彼らはうつ病の症状の部分的な回復を達成することが可能である。残念なことに、否定的な考えのパターンは、より持続的であり、このことから、抗うつ薬療法に適切に応答していないと誤解する恐れがある。実際は、これらの症状は、急性エピソードより前から存在し、したがって、治療後に低減しないことは驚くに値しない。本発明者は、低用量の抗てんかん性薬物を追加すると、その結果、これらの否定的な考えの努力を要しない制御および社会的認知の改善が生じることを認めるに至った。これらの結果的に生じた治療成果からは、一般的な対人機能の改善が生じ、それ自体が心理社会的な安定性に寄与する。臨床観察から、これらの変化は、ロバストでかつ長期にわたるようである。低用量の抗てんかん性薬物に対する治療抵抗性は発生しないようである。それに反して、観察される改善は、相互に相乗的に作用し、改善の継続および維持をもたらすようである。

20

【0242】

また、根底にある気分変調症の治療も、低用量の抗てんかん性薬物により、急性のうつ病性エピソードの最中およびエピソード間の両方において改善を示す。類似の利益がまた、社会的認知および視線の領域における欠陥、否定的で煩わしい認知、ならびに眼球運動機能不全に続発するその他の状態を同時に経験している、大うつ病性エピソードと診断された個体の治療中にも発生することが想定される。

30

【0243】

66歳の男性の臨床症例研究。学業困難、気分変調症(Dysthymia)、アルコール乱用、大うつ病性障害、PTSDおよびADHDの病歴を有する。早期小児期以来の低グレードのうつ病を訴える。追加の診断が蓄積し、長期の対人困難を経験した。長期に精神科へ数回入院したことがある。うつ病の急性エピソードが部分的に治療されたが、完全には小康しなかった。ADHDと診断され、3年間治療され、中等度の改善を示した。1日当たり100mgのバルプロ酸ナトリウムを開始すると、注意散漫にならずに読解することができることが認められた。以前は許容することが決して可能ではなかった彼自身の考えに安心できた。また、会話を楽しんでいる自分も見出した。彼は以前は、こんな状態を認めたことがなかった。

40

【実施例12】

【0244】

発達性統合運動障害の治療

発達性統合運動障害は、行為の開始、体系化および実施に影響を及ぼす異成分からなる(heterogeneous)範囲の発達障害である。これは、特定の、目的のある動作および身振りを協調し、実施する能力の部分的な喪失を引き起こすが、運動または知覚の障害は存在しない。発達性統合運動障害の概念は、1世紀超にわたり存在しているが、この用語の解釈の違いが存在し続ける。発達性統合運動障害は、女性よりも男性に一般的である生涯にわたる状態である。この障害を有する人々の正確な比率は不明である。これは、この障害を検出するのが困難であることによる。現在、5%~20%の範囲に及び、

50

少なくとも2%が重度の影響を受けていると推定されている。発達性統合運動障害は、「欲することを行うことを身体に欲するときに、それを身体に行わせることの困難」と記載されており、この障害によって、その年齢の小児に期待される通常範囲の活動が妨げられる場合に顕著であるとみなされる。この障害は、一般的な医学的状态に起因しないが、未熟な神経細胞の発達に起因する恐れがある。

【0245】

発達性統合運動障害は、2つの主要な要素を有すると記載されている：

- 1 観念性統合運動障害：一連の協調動作を観念化し、計画を立てることに関する困難。
- 2 観念運動性統合運動障害：分かっているながら、計画を実行することに関する困難。

【0246】

統合運動障害はしばし、知覚(perception)、言語(language)、考えおよび認知の問題と関連がある。発達性言語統合運動障害は、観念性統合運動障害の例であり、これは、言語学的なまたは音韻の障害を引き起こす。主要な特色として、発音器官(speech organ)の制御および発聲音(speech sound)の発音の困難；音の順序付けの困難および緩慢な言語発達が挙げられる。発達性協調障害は、手書きに関する問題をもたらす微細運動協調の困難の代表である。これらの困難は、観念性または観念運動性のいずれかの困難に起因し得る。この領域に関連がある問題は、基本的動作パターンの学習遅延、手書き活動の間の手の疼痛および疲労をしばしばもたらす緩慢な手書きスピードおよび正しくない鉛筆の握り方を含むことができる。全身的な統合運動障害の特色は、歩行、走行、登ることおよび跳躍等の発達の標的に対して影響を及ぼす全体的な運動協調の困難である。この領域と関連がある問題は、タイミングおよびバランスをとることがまずいこと；動作を制御された順に組み合わせ、連続的に、次の動きを記憶することが困難であること；空間認識に関して問題があり、筋肉の緊張が弱く、一般的に不器用であることを含むことができる。

【0247】

統合運動障害の評価は典型的には、発達の歴史、匍匐および歩行等の顕著な発達上の画期的な出来事が起きた詳細な年齢が必要となる。運動技能についてのスクリーニングは、バランス、身体的な順序付け、接触感受性および様々な歩行活動を含めた、統合運動障害を示すように設計された活動を含む。ベースラインの運動評価は、発達の介入プログラムのための出発点を確立する。

【0248】

統合運動障害を有する個体は時に、身体が常時彼らに送っている知覚情報の量を適量にするのが困難であり、結果として、個体は、知覚誘発性のパニック発作を起こしやすい。多くの身体的タスクは、苛立ちおよび孤立を引き起こす恐れがある。これは、これらのタスクが、統合運動障害を有する個体にとっては非常に困難であり得るという事実起因する。身体的な動作の順序付けを正しく実行しようとする間に、非常に多くの余分なエネルギーが消費されるので、疲労が一般的である。個体の中には、筋緊張低下に苦しむ者もあり、これは、低い筋肉の強度および持久力に反映され、それに続いて、最も単純な身体的活動でさえ、筋緊張低下の重症度に応じて痛みおよび疲労を急速に引き起こす場合がある。また、筋緊張低下は、個体のすでに傷ついているバランス系を、彼らが頑丈な物体に寄りかかって支えられる必要がある点まで悪化させることもある。

【0249】

ADHD、および/またはアスペルガー症候群もしくは自閉症等の広汎性発達障害と診断される、この診療所で治療する個体のうちの多くが、また、発達性協調障害の診断と一致する症状も提示する。彼らはしばしば、彼らの仲間集団から「unco(unco-ordinated)(協調性がない)」と呼ばれ、不十分な協調性の結果として、虐待、低い自尊心および苛立ちを経験する。本発明者は、精神刺激薬があってもまたはなくても、低用量の抗てんかん性薬物を用いて治療した場合には、これらの個体において身体的協調性の顕著な改善を認めるに至った。個体は、以前は彼らには感じられなかった、サッカー等の団体競技の間に、動作を協調し、彼ら自身の活動を適切に理解し、統合するより長

い時間があると感じることを述べるようになった。個体は、活動または技能を反復して練習することが可能であるが、試合のプレーの間の必要なときにそれを実行に移すことが不可能であることに苛立っていた。個体は以前は、彼ら自身の協調性を処理し、計画することが不可能であったが、彼らが参加している一般的な活動を認識する状態は維持していたことが提案される。この増強された能力の結果、自信および自己認識の改善が得られている。

【0250】

個体は、ぎこちなさなく歩行することが可能であることから、ボールを蹴る等の複雑な協調活動を実施することが可能であることまでの多種多様な活動ならびにバランスおよび動作の意図する結末を認識した状態を維持することにおける一般的な身体的改善ならびに自信を認めるようになった。

10

【0251】

これらの個体は、様々な動作の多くの成分を十分に自動化することが可能になり、より単純な動作はある程度の信頼性で起きるであろうという確信をもって、彼らの注意の焦点を動作の最も複雑な局面に固定することが可能になっていることが想定される。

【0252】

16歳の男性。随伴性の運動性および言語性のチック症状を伴う自閉症、発達性統合運動障害、不登校およびADHDの病歴。1日当たり95mgのメチルフェニデートの最大まで増量した。改善は限定的であり、服薬遵守は不十分であった。刺激薬と組み合わせ、50mgの用量のバルプロ酸ナトリウムを開始した。用量を、最大100mgまで増量する必要があった。患者は、協調性の改善、就学の改善、認知および成績の改善、ならびに協調性についての顕著な利益を経験した。彼は、団体競技を楽しむことも現在可能であり、試合の間に行方を協調させることも現在可能である。彼は、フットボールのプレーの間に、ボールに対してより長い時間があることを経験しており、一方、以前は、ボールを蹴るときには常に慌てていたと述べている。彼は現在、時間をかけ、彼のボールの結末を予測することが可能である。また、彼は、チームのその他のプレーヤーの関与を理解することも可能になっており、その結果、より良好な統合が生じている。また、異常に焦点を合わせるレベルも低下するようになり、一方、彼が認めるところによれば、以前はひとりで練習するときだけ良好なボール技能を示すことができた。チームの状況に直面すると、彼は、圧倒されて、その他のプレーヤーにも彼の技能にも焦点を合わせることは不可能であった。このため、彼は、基本的な技能が不器用でぎこちなくなり、苛立ち、練習では良好に実施することが可能であったにもかかわらず、チームに寄与することができないと感じ取るようになっていた。

20

30

【0253】

ADHDと診断された44歳の男性。1日当たり25mgの用量のデクスアンフェタミンを開始し、これを、アトメキセチン(atomeoxetine)60mgおよびバルプロ酸ナトリウム150mgを用いて増大させた。心理社会的機能が顕著に改善し、フェニトイン25mgを追加するまで、この療法を2年間維持した。フェニトインの追加の結果、協調性の改善を得、これは、球技をプレーする際に最も目覚ましかった。彼は常に、協調性が、とりわけ、明らかに団体競技において十分ではないことを認識していた。フェニトインの開始により、改善を得た。いくつかの機会に、この医薬品を中止し、再開して、これが改善の原因であるかどうかを試し、同定することが試みられた。利益とこの医薬品との間に密接な時間的關係があった。これらの改善は継続しており、12カ月になり、さらに増強されている。

40

【実施例13】

【0254】

摂食障害の治療

摂食障害(神経性食欲不振症および神経性過食症等)は、高い死亡率を伴う状態であり、神経性食欲不振症の場合には、死亡率は顕著である。摂食障害の治療について記載する今日までの現代の研究は、再発および部分的な小康までの年数を、主要な測定可能な治療

50

成果として使用している。摂食障害は、それらの起源が異成分からなる可能性が高く、臨床および研究の両方の領域における関心にもかかわらず、治療は、しばしば複雑になり、時に臨床医にとっても個体にとっても苛立たしいものになる。

【0255】

摂食障害、および注意欠陥多動性障害（ADHD）の併存症の診断を有する個体の孤立症例研究が同定されている。メチルフェニデートを使用した二重盲検研究から、過食症状の抑制が示されているが、これらの効果は、短期のものに過ぎないと考えられた。これらの研究は、ランダムな偶発事象を反映する恐れもあるが、実際に摂食障害とADHDとの間の以前は認識されなかった関連性を示し得る。このことは、精神刺激薬を用いたADHDの治療の成功を報告する研究において実証されている。この治療により、個体の併存する摂食障害の症状の同時かつ顕著な改善が得られた。

10

【0256】

研究から、ADHDと診断された女性は、対応する男性よりも、認知機能障害、不安障害、うつ病および低い自尊心を提示する可能性が高い（*more likely*）が、重度の行動の攪乱および行為障害を示す可能性は低いことが示唆されている。また、女性はしばしば、内面型問題および学習問題が併存する有病率もより高い。無秩序は、ADHDを有する女性が経験するより優勢な症状のうちの1つであるが、女性の中には、非常に体系化され、強迫性であり、過度の体系化に何時間もかける者もあり、実際に、効率的に体系化できない負の効果（*ramification*）を恐れるようである。この顕在化した行動は、ADHDを有する女性がしばしば感じる混乱の内部感覚に対する反応または適応であると提案される。

20

【0257】

制御および統制の感覚が、ADHDにおいてはしばしば不足しており、また、その必要性が、摂食障害を有する個体においても見られる。神経性食欲不振症を有する個体は、無効であるという圧倒的な感じを経験し、食物および体重の儀式的な制御を、目的および達成を感じるための代用とみなす場合がある。

【0258】

摂食障害の発症は頻繁に、多くの身体的な、心理学的なおよび学業上の適応および挑戦の時期と一致し、一般に、高等学校早期（12～15歳）の間に生じることが臨床的に認められている。個体が、ADHD、特に、不注意サブタイプのADHDまたは閾値以下の障害の診断と一致する、より高度な実行機能の障害および認知の欠陥を経験する場合には、この移行期はより困難なものとなる。これらの個体はしばしば、社会的認知の領域における障害を有し、言語的コミュニケーションの間の自己視線の維持の困難が認められる。これらの個体は典型的には、女性であり、通常より若い年齢において診断されるADHDの多動型または混合型のサブタイプよりも見逃される可能性が高い。また、このクラスターの提示する困難によって、ASDの診断、またはASDの閾値以下であるが、社会的コミュニケーションの障害と一致する症状とする診断に、彼女らが該当する恐れもある。教師はしばしば、これらの子供達は、ADHDの混合型サブタイプよりも、教室における破壊性の程度は低いが、社会的障害、不幸福感、および社氣的不安またはうつ病の程度は高いことが多いことを述べる。

30

40

【0259】

本発明者は、DSM-IVに従って、摂食障害とADHDとの二重の状態であると診断された20人超の患者を治療した経験がある。この二重の提示が一般的であるのみならず、この二重の診断は、適切に治療すれば、摂食障害の通常のコースと比較して、全体的な予後における顕著な改善を得ることができることが想定される。精神刺激薬と低用量の抗てんかん薬および気分安定化剤（抗てんかん性薬物）とを使用する組合せが、自己視線を維持する能力および社会的認知において顕著な改善を実証するに至った。また、摂食障害と密接に関連がある自己有効性の広汎な喪失および長期の感情的な断絶の両方も同時に低下させることができる。いくつかの臨床例では、低用量の気分安定化剤の治療効果が、2つ以上を低用量レベルにおいて組み合わせると、さらに増強されている。

50

【0260】

本発明者は臨床的に、重度の疾病の複数の急性エピソードを伴う、複雑な併存症、すなわち、障害の長期の病歴を有する個体が、抗てんかん性薬物の組合せ低用量療法による治療においてさらなる利益を得ることを認めるに至った。これらの個体はしばしば、広汎な気分の攪乱 (mood disturbance) はいずれも存在しないことによって特徴付けられる絶え間のない、破壊的な考えのパターンを訴える。煩わしい、通常反復する考えはほとんど常に、制御するのが困難であり、抑制するのに顕著な、努力を要する集中力を必要とする。機能の全ての局面が、これらの煩わしい考えによって破壊される。それらの内容は、摂食障害および自己卑下のテーマに直接関係する場合がある。さらに、これらの否定的な認知が制御される場合でさえ、それらに代わって、否定の度合いは低い、等しく散漫な考えが生じる場合もある。結果として、社会的相互作用等の単純なタスクに関与する努力が、正常より大きい。これは、全体的な相互作用が、煩わしい考えを抑制する個体の試みによって傷つけられるからである。個体は、複数の絶え間のない認知破壊と向かい合っ

10

20

【0261】

社会的な会話の間の焦点が、内容ではなく、コミュニケーションのプロセスに集中するようになり、これによって、個体の理解および究極的には、任意の潜在的に肯定的な社会的結末が制限されることが想定される。臨床的アプローチとして、これらの考えのペースおよび煩わしさを制御するに至った。精神刺激薬と低用量の抗てんかん性薬物との組合せはしばしば、これらの症状の顕著な減退をもたらす。この組合せを用いても、煩わしい考えの制御が生じない幾人かの重度の影響を受けている個体においては、このアプローチを、さらなる増大を使用して適応させ得る。

【0262】

次いで、低用量レベルにおけるバルプロ酸ナトリウムの使用を、これらの考えを有効に制御するレベルまで増量することができる。これは、双極性障害の治療の場合に使用する治療用量であってもまたはそうでなくてもよい。本発明者は、これらの複雑かつ重度の臨床例においては、依然として、バルプロ酸ナトリウムのさらなる拡大によっては改善しない顕著な社会的欠陥が残存することを観察するに至った。より首尾よいアプローチとして、低用量の第2の気分安定化剤を使用することに至った。この戦略に従うと頻繁に、認知処理、自己視線および全体的な心理社会的機能のロバストな増強が得られる。多くの場合、付随する感情障害、人格障害および物質障害 (substance disorder)、35%超の体重減少、自殺行動、ならびに顕著な家族争議を含めて、芳しくない予後の予測因子と通常関連があるいくつかの因子が存在するにもかかわらず、改善が生じることは注目に値した。芳しくない予後の指標の存在にもかかわらず、認知の改善が、機能不全および典型的な摂食障害の考えのパターンの低下、ならびにしばしば過食症/摂食障害の行動の改善または中断と同時に生じた。さらにまた、閾値以下のADHDを提示する個体においても、低用量の精神刺激薬、例として、デクスアンフェタミンと組み合わせた、低用量の抗てんかん性薬物 (0.1 ~ 0.2 mg/kg未満) の追加が非常に有効であることを見出すに至った。

30

40

【0263】

神経性食欲不振症、境界性人格障害、大うつ病およびADHDの病歴を有する女性、20歳の臨床例。メチルフェニデートに対する最初の応答は、一貫性のない状態に留まり、45 mgの長時間放出性メチルフェニデートの使用にもかかわらず、引き続き、不安定性、無秩序を提示し、摂食障害および大うつ病が頻繁に再発した。25 mgのトピラメートを用いて後に増大すると、体系化が改善し、対人機能が増強され、認知が改善し、自己視

50

線の維持が可能になった。

【実施例 14】

【0264】

医薬品に対する服薬遵守の増強

薬物療法に対するアドヒアランスは、様々な臨床障害を有する多くの個体について長年の困難な問題となっている。精神障害と診断された個体等の臨床集団においては、医薬品を正確な時期にかつ適切な投与量で服用するのを記憶する課題 (challenge) はしばしば、彼らの一般的な治療を制限する因子となり、このことによって、薬物療法の利益が低下する。複雑な医学的状態の治療においては、30%をわずかに上回る服薬遵守率が稀ではないことが推定されている (Blonde 2000)。この状況はしばしば、注意および集中力に対して負の副作用を時に示す医薬品を含めた、複雑な医薬レジメン (pharmaceutical regime) をとる必要性によってさらに複雑になり、これにより、治療レジメンに対するアドヒアランスを示す能力がさらに障害を起こし得る。これらの服薬遵守の問題は、医学の全ての領域において経験されている。医薬品を適切な時期にかつ適切な用量で服用することを記憶する利益は、薬物療法のコスト有効性および臨床治療成果を改善させる能力において多大な影響を及ぼすであろう。影響の多大さから、医薬品の服薬不履行は、「米国のもう1つの薬物問題 (America's other drug problem)」と呼ばれているほどである (Stephenson 1999)。

10

【0265】

医薬品の服薬遵守が、所望の治療成果をもたらすにあたって、最も制限的な因子となることが多い唯一の因子である。我々は、低用量のAEDと、その他の医薬 (pharmaceutical) との組合せにより、医薬品を服用する必要性に努力を要しないで注意を向け、焦点を当てる能力を改善することによって、医薬品に対するアドヒアランスを増強することができるであろうと提案している。理想的には、これは、低用量のAEDまたは2つの低用量のAEDとその他の医薬品とを含む単一組成物の剤型をとる。

20

【0266】

臨床集団からの例には、ADHDと診断された個体がある。処方箋解析により評価した場合、刺激薬療法の12カ月超の継続率 (continuation rate) は頻繁に、自然の状況では33%未満と報告されている。本発明者は、成人ADHDの評価について差し向けられ、精神刺激薬単独を用いて治療した個体の臨床集団において類似の知見を認めるに至った。これらの医薬品は、注意を有効に増強することが知られているそれらの作用により処方され、その結果、関心のあるタスクまたは手元のタスクに異常に焦点を合わせることが増加する。この結果しばしば、その他の関心が低い領域の活動には注意を向けなくなるようになるか、または実際に存在しないタスクを無視するようになる。結果として、医薬品を一貫して服用するのを記憶することには、現在のおよび注意を引きつけるタスクよりも高い優先順位は与えられない。

30

【0267】

本発明者は、個体 (ADHDがある個体およびない個体) の、低用量の抗てんかん性薬物を用いた治療において、精神刺激薬があってもまたはなくても、医薬品を一貫して服用するのに必要な体系化および計画を立てることを管理する能力が改善することを認めるに至った。自己体系化のこの比較的単純な、意味深い改善は一貫して、心理社会的機能の改善をそれに続いてもたらした。臨床観察から、低用量の抗てんかん性薬物を用いた改善の中心領域は、考えの順序付けおよび体系化の努力を要しない能力にあるようであることが示唆される。結果として、医薬品の服用が、注意および意欲の高いレベルを必要としない自動的な活動になる。

40

【0268】

努力を要しない注意の改善により、医薬品の服用等の複雑なタスクを自動的かつ有効に体系化するのに必要な認知技能が増強されることが提案される。個体は、手元のタスクに効率的かつ有効に注意を向ける能力の改善を経験し、また、どの医薬品をどの時期に服用するかを記憶するために、余分な認知の努力を消費する必要もない。ADHDについて治

50

療した成人を含む臨床集団において認められた改善は、特に適切であった。多くの個体は、長時間作用型医薬品が関与しない治療レジメンを受けており、したがって、刺激薬を最高1日に6～7回まで服用することを記憶するタスクはしばしば、維持するには負担が多過ぎる。しかし、臨床の状況において、かつ潜在的な交絡変数にもかかわらず、精神刺激薬と低用量の抗てんかん性薬物との組合せを用いて、80%超の12カ月間の服薬遵守率を達成した。診療所においては、この劇的な改善を、比較的大型サンプルの個体について認めるに至った。

【0269】

マリファナ依存、アルコール乱用、境界性人格形質およびADHDの病歴を有する41歳の女性の臨床例。デクスアンフェタミン1日当たり40mgを開始し、集中力の短期の改善を得たが、注意散漫および無秩序に関する進行性の困難を経験した。バルプロ酸ナトリウムを用いる増大を、1日当たり400mgの用量において開始した。これは、余りに鎮静性であり、それに続いて、この用量を100mgまで低下させると、患者は、有効性、認知、体系化および医薬品に対する服薬遵守の改善を経験した。後者の結果、全ての処方医薬品に対する信頼性のあるアドヒアランスに由来する顕著な全体的改善が得られた。

10

【0270】

ADHD、ASDまたは認知症の併発症の診断はないが、心理学的状態および身体的状態の両方を治療するための複雑な医薬レジメンを有する82歳の男性のさらなる臨床例。バルプロ酸ナトリウムを、100mgの用量において追加した。この結果、より少ない努力で考えを追う能力が増強され、治療レジメンに対する一貫したアドヒアランスを示す能力を含めて、生活の全ての局面においてより良好な体系化が得られた。

20

【0271】

不安およびうつ病の病歴を有する62歳の女性。認知機能障害およびADHDの証拠はなかった。医薬品に対するアドヒアランスを含めて、自己体系化の困難の増加を訴えた。25mgのフェニトインを開始すると、自己体系化および努力せずに前もって計画を立てる能力の改善が認められた。この医薬品を中止し、再開したところ、機能の変化が、変更した療法(alterations therapy)と一致した。

【実施例15】

【0272】

耽溺の治療

30

本発明者の臨床経験においては、本発明の組合せが、アルコールの渴望および消費を低下させることを見出すに至った。この組合せによって、アルコールに対する根底にある欲求および必要性が低下していると仮定される。このことは、アルコールの作用が一部、小脳機能の障害を通して媒介されるという知識と足並みがそろふ。

【0273】

アンフェタミンに対する耽溺には、いくつかの独特の課題がある。精神刺激薬単独(デクスアンフェタミン等)の使用は、アンフェタミンおよびコカインの耽溺の治療に役立っていない。本発明者の臨床経験は、本発明の組合せを用いた治療は、これらの物質に関する欲求およびそれに対する依存を低下させることを示している。

【0274】

40

ある臨床例では、メタンフェタミンの使用の病歴を有する45歳の男性を、50mg/日のデクスアンフェタミンと100mg/日のバルプロ酸とを用いて治療した。それに続いて、この患者は、注意力および集中力のロバストな改善について述べた。彼は、メタンフェタミンの誤用の間においてのみ経験したことがあるものに類似する安定性および機能の利益について主観的に述べた。この安定性は、デクスアンフェタミン単独を6カ月にわたり服用していたときには認められなかった。

【0275】

2人の追加の患者は、ADHDおよびメタンフェタミン耽溺の併存症の診断を提示している。彼らはいずれも、バルプロ酸を50～100mg/日で組み合わせた50mg/日のデクスアンフェタミンに対して良好な応答を示している。

50

【0276】

10代後半および20代前半における物質依存の病歴を有する女性、45歳の臨床例。過去5年のうちに、アルコールおよびマリファナの依存による薬物誤用が進んだ。ADHDと診断され、デクスアンフェタミンの最大用量の1日当たり45mgを開始すると、ADHDの症状が低下した。薬物誤用が続くので、バルプロ酸ナトリウムを、50mgの初回用量を用いて開始し、200mgまで増加させた。患者は、マリファナに対する依存の低下を経験し、アルコールの消費を中止した。自己治療の必要性を低下させる、考えを制御する能力の改善が述べられた。

【実施例16】

【0277】

視線

ほとんどの個体は、社会的相互作用の間、話し手の役割をとるときも聞き手の役割をとるときも、視線を自動的に維持する。個体は、最初の社会的なつながりにおいては、短い間視線を直接交わし（これは、初期視線反射（*initial eye gaze reflex*）と呼ばれている）、次いで、社会的相互作用の全体を通して視線の維持を継続する。個体は、視線の固定と回避との間でバランスを見出す。これは、いずれかでは、不適切な社会的メッセージを送る恐れがあるからである。すなわち、視線の固定は、敵意および支配を伝え、威嚇的であるとさえみなされる恐れがあり、一方、視線の回避は、退屈、興味の喪失および離脱を伝える恐れがある。初期視線反射は、ヒトおよびその他の哺乳動物に共通する進化的プロセスであるようである。他者となつがり、安全または潜在的な危険のいずれかを決定することが可能であることの重要性は、容易に理解することができる。この瞬間においては、優先順位は、迅速な視覚的評価を下すことであると思われる。この初期の接触応答の後には、十分に発達した、洗練された社会的相互作用が続くことができる。心理学的機能が障害を起こしている場合には、視線を交わすことおよび自己視線が、コミュニケーションのその他の局面よりも優先し、それによって、社会的相互作用のより成熟したまたは洗練されたパターンが阻止されることが提案される。結果的に、個体は、機能不全の状況に対して適応した応答を起こす。

【0278】

コミュニケーションの相手間の初期視線反射の後には、反射応答の迅速な慣れが生じ、視覚的な重要性の重みが下がり、言語的なコミュニケーションおよび社会的相互作用を進行させるのに十分な認知性の注意が可能になる。心理的なエネルギーが転用されて、順序付け、統合、選り分け、考えの体系化および優先順位の決定等の認知プロセス、ならびに明確な表現、単語発見、文の構築、文法、結束および話術等の社会的談話の言語要求に向けられる。いずれの社会的相互作用の間であっても、社会的なつながりを維持し、社会的関係の構築および増強に向けて働く、コミュニケーションの相手間における視線の相互依存が生じる。

【0279】

この初期の視線を交わす反射に慣れることができない個体は、視線を交わすことの維持に必要な情報および知覚の処理の要求により、過負荷になる恐れがあることが想定される。視線について困難を経験する個体は、2つの不都合な結末を起こしやすい。個体が視線を外すのが不可能であると感じると、彼らの焦点および注意が散漫になり、相手を一心に、しばしば視線を固定させて注視する。あるいは、個体は、言語的会話を開始するために、無理矢理に視線を外し、視線を回避することがある。彼らは、社会的相互作用を通して、任意に視線を交わすことによる相手との社会的なつながりを維持することができない状態を続ける。これらの応答を経験したことがある個体は、所望の単語を見出す能力を失うこと、流暢さの低下（*dysfluency*）、とめどのないスピーチ、ならびに不十分にまとめられた文およびアイデアを訴えるか、または「頭が空っぽになる」と説明する。また、彼らは、二次的な内部の対話も経験することがある。これは、彼らの頭の中で、あたかも彼らが、会話に関して、答え、参加し、論評しているかの状態である。これは、リアルタイムの内容をリアルタイムに言語的にはっきりと伝えることが可能でないならば、

10

20

30

40

50

通常の言語とみなすべきではない。アイデアおよび応答はしばしば複数個生じ、それらは、最も妥当または適切な応答を選択するのに相当な努力を必要とする場合がある。残念ながら、会話中に、これらの考えおよび応答がほとんど自発的に選択されるにもかかわらず、それらが言語に転換されるときには、その応答は最早リアルタイムではなく、その結果、苛立ち、および他者からのある程度の断絶が生じる。

【0280】

社会的相互作用および社会的談話は、社会的に許容できるレベル（社会的に許容できるレベルは、異なる文化間で変化する）の視線を交わすことを維持する、努力を要しない、ほとんど無意識の能力を必要とする。要求にかなう話者は、相手の感情応答または理解レベルを、努力を要せず視線をモニターすることによって計ることが可能である。例えば、退屈、憎悪および理解の欠落のシグナルは全て一般に、眼および微妙な表情に反映され、これらは、常時無意識かつ自動的にモニターされている。次いで、人の会話は、これらの非言語的シグナルに従って調節され得る。視線を交わすことが、過度に散漫であり、人の社会的認知に対して負担をかけ過ぎる場合には、その状態を打ち消すことが努力を要するタスクになり、会話は急速に停止する。

10

【0281】

個体が、そのような状況において、視線を交わすことを維持するのを試みる場合、結果として生じる会話および社会的相互作用は、特定の特徴を示すようである。我々は一貫して、この型の話し手のスタイルにおいて、以下のセットの特色を観察するに至った：

- 1．心理的な柔軟性の喪失
- 2．プロソディーの低下
- 3．躊躇および吃音を伴う流暢さの低下
- 4．所望の単語を見出す能力を失うこと
- 5．頭が「空っぽになる」経験、すなわち、アイデアの突然の喪失
- 6．言語的内容の欠落を代償する、過剰な表情の使用
- 7．心理的疲労および注意を維持する困難の迅速な発生。

20

【0282】

また、我々は、会話の間に、視線を回避する第2の戦略を試みる個体も観察している。会話の間の自己視線の欠落の結果、話し手が、うなずきまたは混乱の顔付き等の合図に気が付かない恐れがある。そのような話し手の特色として、

30

- 1．とめどのないスピーチ、ならびに不十分にまとめられた文およびアイデア
 - 2．話す努力の増加
 - 3．アイデア、単語および文の頻繁な反復
 - 4．言語性または運動性のチック症状の、特に、不安を誘発する状況における発症または悪化
 - 5．心理的疲労および注意を維持する困難の迅速な発生
- が挙げられる。

【0283】

障害のより重度の形態においては、聞き手の役回りの間に視線を交わすことを維持するのに努力を要するようになる場合、特に、聞き手が、理解力があると見えるように努める場合には、異なる特徴的な徴候を提示する場合がある。会話の自然な相互依存および流れが失われる。努力を要する聞き手は、

40

- 1．過剰かつ不適切な、しばしば早過ぎるうなずき
 - 2．話し手の文を完了してしまう
 - 3．過剰な表情
 - 4．心理的疲労および注意を維持する困難の迅速な発生
- の徴候を示す場合がある。

【0284】

社会的相互作用の成功には、種々の潜在的に散漫な知覚刺激を無視するかまたは選り分ける能力が要求される。例として、いくつかの一般的な知覚的注意をそらせるものに過ぎ

50

ないが、迷惑な機械音、バックグラウンドの会話、衣服または不快な椅子からの不快な触感、明るい光または点滅する光が挙げられる。

【0285】

初期視線反射の抑制または慣れは重要であり、これが生じない場合、個体は、生活の多くの局面において不利な立場に立つ恐れがある。この困難は、自閉症スペクトラム障害においては、重度のレベルまで観察する場合がある。しかし、視線については軽度から中等度の困難であるとみなし得るものでさえもが、社会的相互作用の適性を低下させるのに十分なまでに日常生活に支障を来たす場合がある。それに続いて、これは、関連の併存症と一緒にあって、複雑でかつ日常生活に支障を来たす精神医学的疾患を有する個体に生じる顕著な脆弱性をもたらす。困難および努力を要する社会的相互作用から、社会的状況の回避を通して社会的孤立が増加することになり、それに続いて、不十分な仲間集団との関係、社会的資源およびネットワークの欠落、ならびに他者とのつながりの喪失の潜在的に圧倒される感じが生じる。

10

【0286】

人とのいずれの接触においても、初期の視線は一貫して、眼に向けられる。知覚刺激の強度および持続が抑制されて、その他のより関連性のある情報に対して、努力を要しない注意および処理が可能になる。抑制および慣れが生じない場合には、この系は、過負荷になり、視線を交わすことの社会的に許容できるレベルが維持されない。視線からの知覚情報を有効に管理する能力が、社会的機能不全の症状を提示する障害の根底にある中心的な欠陥である場合がある。

20

【0287】

提案する治療には、視線の障害および眼球運動機能不全に起因するこの低下および社会的孤立を逆転させる可能性が明らかにある。重要なことには、我々の早期のデータから、この状態を同定する（例えば、迅速自動的命名等の単純なタスクによる）や否や治療することによって、しばしば悲しいことにこの機能不全と関連があり、したがって、一般に元々の診断と関連がある負の結末を悪化させる否定的な生活の事象の蓄積を予防することができることを、我々は予測している。

【0288】

この仮説により関係があるとみなされる診断として、これらに限らないが、感情障害（双極性障害、再発性大うつ病等）；統合失調症；摂食障害（神経性食欲不振症および神経性過食症等）；認知障害（軽度認知障害等）；発達障害（発達性統合運動障害およびトゥレット症候群等）；ならびに人格障害が挙げられる。

30

【0289】

視線について、自閉症を有する個体の視線パターンの探索から、どのように視線が個体の考え方と関係するかの描出の試みまで、非常に多様な分野の研究において報告されている。研究の多くは、実験室ベースであって、その他の変数の作用を制限することが可能である。治療専門家（心理学者、精神科医、医療言語聴覚士）が、適切で、社会的に許容できる視線を訓練することを試みているが、こうした場合、彼らの課題は常時、視線を見かけよりはるかにさらに複雑にする微妙な変数の数および多様性である。要求にかなう話者として、視線は自然かつ比較的容易に生じる。我々がこの複雑さを理解するのは、異常な視線を有する誰かに出会ったときだけである。要求にかなう話者として、我々は、誰か他者と会話を維持するのをそれほど困難にしているのは、その人のせいであることを銘記しなくてさえよい。

40

【0290】

視線が相互依存のプロセスである面は非常に大きい。コミュニケーションの相手の双方が、主として視線を通して、社会的相互作用に従事している信号を送る。しかし、その他の非言語的な合図によって視線の質が支持される。顔の表現、体位、頭位、手つきおよび身体近部等の非言語的な合図は全て、視線と一緒に作用して、我々が社会的相互作用に従事していることを示す。全体の複雑さに加え、各様相の微妙さのために、視線は、興味をそそる研究分野であるが、等しく、非常に困難かつしばしば極めて主観的な分野でもある

50

。

【0291】

我々は臨床経験を通して、低用量の抗てんかん剤の視線に対する影響は、劇的であり、我々の研究の根底にある一般的な仮説において中心的な役割を果たすことを見出すに至った。我々は、顔面追跡 (facial tracking) の技術、直接のおよび間接的な眼球運動評価ツールの使用等、いくつかの実験的な試験を通して、薬物治療介入の前および後の変化の定量化を可能にするに至った。本発明において概要を述べる治療効果の利益がなければ、その場合には、視線の背後にあるプロセスを説明し、定義する場合に客観性を維持するのは困難である。

【0292】

また、我々が、赤外眼球運動記録装置の使用を通して、社会的相互作用およびその他の実験状況の間の衝動性眼球運動の変化を同定することも可能になった。このことにより、我々が、会話の間に自己視線を維持することができる個体およびそうすることができない個体において、種々の眼球運動パターンを客観的に (objectivity) 記録することが可能になった。これらの欠陥の原因は、発達性または変性性のいずれかであり得る。我々が、精神刺激薬がある場合およびない場合の低用量の AED を用いた治療を追跡して、眼球運動のこれらのパターンの改善を実証することもさらに可能になった。また、この実験状況においては、話す能力と自己視線との間にも関係がある。我々は、その対話中に患者のプロソディーの変化もさらに認めるに至り、また、このことも、この実験状況の間の自己視線を維持する能力と何らかの関係があるようである。

【実施例 17】

【0293】

睡眠障害

睡眠障害 (somnipathy) は、個体の睡眠パターンの医学的障害である。いくつかの睡眠障害は、正常な身体的、心理的および感情的な機能を妨げるのに十分なほど重大である。睡眠異常 (Dysomnia) は、異常な傾眠または不眠症のいずれかによって特徴付けられる広いカテゴリーの睡眠障害である。3つの主要なサブカテゴリーは、内因性 (すなわち、体内から生じる)、外因性 (環境条件または種々の病的条件に続発する)、および概日リズムの攪乱を含む。第1のカテゴリーに属する個体はしばしば、煩わしい考えの制御および抑制の困難に起因する睡眠開始の困難を有することが見出される。これは、ADHD、一般的な不安障害または何らかのその他の精神医学的状態の診断を有する個体において発症する場合もあれば、または発症しない場合もある。また、これは、睡眠障害を経験する以外は、精神医学的状態の判断基準を満たさないであろう個体においても発症する場合がある。これらの個体はしばしば、初期不眠症の症状によって特徴付けられる。彼らには、寝入るために、心のスイッチを切ることが不可能である。

【0294】

睡眠障害および/またはその他の障害に罹患している多くの個体は、小児期以来、睡眠困難を経験している。彼らはしばしば、身体的および心理的に消耗しており、一晩中目を覚ますことを繰り返し (on waking) しており、進行する、煩わしい考えのために睡眠に戻るのが困難である。個体は、これらの考えが日中、暴走するまたは煩わしいと報告する場合もあれば、またはそうでない場合もある。しかし、彼らには夜間、これらを制御し、退けるのが困難である。低用量の抗てんかん性薬物の組合せが、睡眠の開始および夜間に目覚めた後の睡眠の再開を援助するのに有効性を示している。この介入は、抑制剤としてではなく、脳賦活薬として作用する追加の利益を有する。抑制は、睡眠障害の治療において通常使用される催眠鎮静薬の作用である。

【0295】

この状況においては、下肢静止不能症候群を、その他の睡眠障害と同じカテゴリーに分けることができる。これら肢からの運動感覚を、努力を要しないで抑制することが不可能な状態 (Inability) を、煩わしい考えの抑制が不可能な状態に類似する受容経験として見るることができる。下肢静止不能症候群において生じているであろう、努力を

10

20

30

40

50

要しないで優先順位を決め、次いで、そのような感覚の重みを適切に下げる能力がない状態では、それらの感覚は煩わしい経験となり、したがって、睡眠の開始が阻止される。低用量の A E D と精神刺激薬との組合せが、顕著かつ有益な治療効果をもたらすことができる。

【 0 2 9 6 】

A D H D の病歴を有する、45歳の男性。デクスアンフェタミン1日当たり25mgの開始により、改善を得た。初期不眠症および目覚めた後の頻繁な中期不眠症を伴う慢性の睡眠困難を有した。バルプロ酸ナトリウムの開始により、睡眠を開始するのに必要な努力の度合いが低下し、努力せず、したがって、意識的に自覚することなく、考えを制御し、下肢の静止不能の感覚に注意を向けないことが可能になることが認められた。また、日中、初めてくつろぎおよび休息を得ることが可能になり、日中、興味または刺激が低下した場合、目覚めた状態を維持するのに相当な努力を消費する必要がないことも認められた。このことは、いつおよびどこで睡眠を開始したいかを制御することが可能な状態として説明された。彼は以前は、休息の前には、自身を身体的および心理的に消耗させなければならず、逆に、適度の睡眠後でも日中、疲れ、消耗していると感じたものだった。

10

【 実施例 1 8 】

【 0 2 9 7 】

運動障害：パーキンソン病

パーキンソン病は、罹患者の運動技能、言語 (s p e e c h) および認知、ならびにその他の機能の障害をしばしば起こす中枢神経系の変性障害である。これには、慢性および進行性の両方がある。パーキンソン病は、運動障害と呼ばれている状態の群に属し、筋肉の強直、振戦、身体的動作の緩慢化、および極端な場合には、身体的動作の喪失によって特徴付けられる。二次的な症状として、高いレベルの認知機能不全および微妙な言語問題を挙げることができる。典型的な非運動性の症状には、実行機能不全があり、これは、注意の示差的配分、衝動制御、姿勢のシフト、優先順位の決定、周囲データの突出の評価、社会的合図の解釈、および主観的時間認識における困難によって特徴付けられる。ほとんどのパーキンソン病患者において、この複合がある程度まで存在する。これは、認知症にまで進行する恐れがある。全患者のうちのおよそ20～40%が後には認知症を発症し、典型的には、考えの緩慢化から始まり、抽象的な考え、記憶および行動調節に関する困難に進行する。幻覚、妄想およびパラノイアが発症する場合がある。短期の記憶喪失；手続き記憶が、陳述記憶よりも障害を起こす。促すことにより、想起の改善が惹起される。表出型および受容型の両方の言語における発音/言語の攪乱の非運動性の原因：これらには、言語の流暢さの減少、ならびに認知、とりわけ、発語の感情的な内容および顔の表現の理解に係る認知の攪乱がある。

20

30

【 0 2 9 8 】

ドーパミン媒介型神経伝達の制御において極めて重要な役割を果たし、神経毒性、およびパーキンソン病を含めた、いくつかの C N S 障害の顕在化に関与する共通の細胞膜ドーパミン輸送体 (D A T) があることが知られている。

【 0 2 9 9 】

パーキンソン病の10年間の病歴を有する69歳の男性の臨床例。筋肉の強直、休息時の振戦、動作緩慢および発語の緩慢化を伴う中等度～重度の運動性の症状があった。認知症またはうつ病の証拠はなかった。12.5mgのフェニトインを開始すると、2～3日以内に、言語の流暢さが改善され、社会的つながりおよび視線を交わすことが増強され、それらに要する努力が低下したことが認められた。動作の開始が増強された。また、考えおよび行為の効率が改善したと感じられるとも述べられた。医薬品の有効性の喪失の証拠はなかった。赤外による眼球追跡の技術を使用すると、視線の固定および衝動性眼球運動が、治療後に増強されることが認められた。黙っている間および話している間の両方で、研究者と視線を交わす場合とそうでない場合とにおいて、測定を実施した。パーキンソン病、ならびにまた、軽度認知障害および認知症におけるこれらの研究に基づいて、我々は、多系統萎縮症 (M S A) 、進行性核上性麻痺 (P S P) 、大脳皮質基底核変性症および

40

50

レビー小体型認知症（DLB）を含めた、パーキンソン病をはじめとする疾患と記載される状態もまた、低用量のAEDの追加から、精神刺激薬の有無にかかわらず、利益を得ることができると思なしている。

【実施例 19】

【0300】

人格障害

人格障害についての一般的な診断の判断基準は、個体の文化から期待されるものから著しく逸脱する、内部経験、考えおよび行動の持続的かつたくなパターンを含む。内部経験および行動のこのパターンは、以下の領域において顕在化する：認知、情動性、対人機能、および衝動制御。

10

【0301】

この持続的なパターンは、柔軟性がなく、広い範囲の個体的および社会的な状況にわたり拡散し、社会的、職業的およびその他の重要な機能の領域における臨床的に顕著な苦痛または障害をもたらす。このパターンは、安定であり、長期間にわたり、発症はしばしば、少なくとも思春期または早期の成人期に遡ることができる。障害および機能の領域は、低用量の抗てんかん性薬物を用いた治療により改善するようである領域そのものである。個体の、世界の感じ方は、情報および知覚刺激の体系化、統合および優先順位の決定によって決定され、したがって、それに続いて、認知機能に対して影響を及ぼす。低用量の抗てんかん性薬物を用いた治療によって、世界に対する個体のアプローチがより柔軟になり、適応できるように過去の経験から学ぶ能力が増強されるであろう。個体は、否定的な経験であっても肯定的な経験であっても、彼らの過去の経験に適応し、それらから利益を得ることが可能になるであろう。以前から長く続いており、機能不全であった人格障害の所見は、低減し始め、生活の全ての局面に対する有益な治療成果が生じるであろう。

20

【実施例 20】

【0302】

軽度認知障害（MCI）および認知症

軽度認知障害（MCI）は、初発認知症または孤立性記憶機能障害としても知られており、年齢および教育について期待されるものを上回るが、日々の活動を顕著には妨げない認知機能障害を有する個体に与えられる診断である。これは、正常な加齢と認知症との間の境界または移行段階であるとみなされている。MCIは、多様な症状を提示する場合があるが、記憶喪失が優勢な症状である場合には、「健忘性MCI」と呼ばれており、頻繁にアルツハイマー病のリスク因子として見られている。研究から、これらの個体は、ほぼ確実なアルツハイマー病に、およそ10%～15%/年の速度で進行する傾向を示すことが示唆されている。

30

【0303】

軽度認知障害の証明された治療または療法はない。MCIは、臨床的なアルツハイマー病への前駆状態に相当する場合があることから、抗酸化剤およびコリンエステラーゼ阻害剤等のアルツハイマー病について提案されている治療が有用な場合がある。実際に、いくつかの潜在的な治療が現在研究されている。アルツハイマー病を治療するために使用される2つの薬物が、特に、MCIを有効に治療する能力または完全なアルツハイマー病への進行を予防する/遅延させる能力について探索された。リバスチグミンは、MCIを有する個体については、アルツハイマー病への進行を止めることももしくは遅延させることもできず、認知機能を改善することもできなかった。ドネペジルは、わずかな、短期の利益を示したに過ぎず、顕著な副作用と関連があった。最近になって、コロストリニン（colostriinin）に関する有利な報告があり、この薬物がMCIについて生存を可能にする治療を提供することが確認されている。

40

【0304】

また、我々は、頭部障害の病歴を有する個体を検討し、精神刺激薬の有無にかかわらず、低用量AEDの開始による認知機能の改善が示されたことを認めている。56歳の女性、小児期のADHDの病歴はない。29歳時、重大な自動車事故に遭い、前頭葉が関与す

50

る頭蓋骨陥没骨折を負った。それに続く病歴は、A D H D の後天性症候群と一致する。それに続き発症した併存症の診断は、アルコール依存、病的賭博および大うつ病を含む。抗うつ薬療法に対する応答は不十分であった。デクスアンフェタミン 5 0 m g の試用から利益を得、後にバルプロ酸ナトリウム 1 5 0 m g を用いて増大したが、これを上回る用量では利益を喪失した。社会的相互作用および自己視線が改善した。病的賭博およびアルコール依存の小康を維持した。

【 0 3 0 5 】

8 6 歳の既婚男性。過去 4 ~ 5 年前までは良好な認知機能の記録を有するが、それ以来、社会的な引きこもりが増加していることを妻および彼自身が認めた。これは主として、社会的相互作用の間に注意散漫にならずに聞き取ることが困難なためであった。先行する注意障害および衝動障害の小児期または成人期の病歴は知られていない。本発明者は臨床的に、低用量の抗てんかん薬を用いて治療した個体の、関連のない音と関連のある音とを識別する能力が増強されたことを観察している。この個体に、低用量のフェニトイン 1 日当たり 1 2 . 5 m g を開始すると、予想外なことに、彼が、以前の 1 0 年間に見せていた形より (v a n) 意味のある形で社会的に相互作用することが可能であることに妻が気が付いた。それに続いて、この用量を 2 5 m g まで増加した。6 ~ 8 週の期間にわたり、以前は認められた利益の喪失が生じた。この医薬品を中止すると、始めに、再び最初の改善が 3 ~ 7 日にわたり見られ、それに続いて、治療効果が喪失し、彼の投薬前の機能に戻った。1 2 . 5 m g のフェニトインを再開 (r e s s u m p t i o n) すると、機能の改善が戻った。この第 2 の機会には、彼は、利益、およびまた、有害な臨床作用が徐々に戻ることもより認識していた。臨床評価の間には、彼が、会話中により柔軟になり、非言語的な合図をより自然に使用し、また、自己視線も増強されていることが認められた。フェニトインによる有益な作用が認められたので、また、低用量のバルプロ酸ナトリウム 4 0 m g の試用も推進された。類似の利益が認められ、会話の一連の流れを追い、会話中に不適切に注意散漫になるのを阻止する能力が増強された。また、彼の妻もこれらの利益を認めた。バルプロ酸ナトリウムの用量を 8 0 m g まで増加させると、これらの利益が喪失した。次いで、この第 2 の試用を、フェニトイン 1 0 m g を用いて増大した結果、いずれかの医薬品単独によるよりも口バスタな改善を得た。再度、これらの医薬品を中止すると、関連の利益が喪失した。医薬品を試用する毎に、患者および彼の妻には、この療法の利益がより明らかになった。彼は、医薬品を服用していない間に、治療を受けていた間には可能であったようにコミュニケーションし、会話を追うことを試みた。彼は、そうすることを試みると、心理的に消耗し、相互作用に必要な努力を維持することが不可能であることを見出した。また、臨床的に認められた改善を、眼球運動発達検査、および頭頂部機能、アルツハイマー病迅速検査の尺度を使用して記録した。

【 0 3 0 6 】

前頭側頭型認知症と診断された 6 5 歳の既婚女性。彼女を、神経心理学者、ならびに老年科医および精神科医が評価して、この診断を確認していた。彼女は、アルツハイマー型認知症の判断基準は満たさなかった。彼女は、感情調節不全、単語発見の困難を示し、発語は、空虚で、流暢ではなく、努力を要した。そのため、彼女は、彼女に代わって他者に意思決定を任せていた。彼女は次第に社会的に離脱するようになり、そのような相互作用を苦痛を伴い、負担が多いと感じた。2 5 m g のフェニトインを開始すると、彼女および彼女の夫は、認知機能の目覚ましい改善を述べた。単語発見の困難が進行するにもかかわらず、彼女は、何年もの間続いた状態よりも自発的に社会的に相互作用することが可能になった。さらに、彼女は、以前であれば回避していた会話の領域においても自信をもった。また、迅速自動的命名および頭頂部機能、アルツハイマー病迅速検査 (A Q T) の尺度を使用しても、彼女を評価し、両方が、フェニトインの開始による機能の顕著な改善を実証した。2 回の機会に、医薬品を退薬し、次いで、再度導入した。これは、治療の実験的な性質および顕著なプラセボ効果がある場合があるという懸念に起因した。いずれの機会も、利益の喪失およびその復帰は、フェニトインを用いた治療に密接に関係した。フェニトインの用量を 5 0 m g まで増加させた 2 週間の期間があった。これには、治療の利益

の喪失および一般的な障害が伴った。それに続き、用量を低下させた後には、以前に認められた改善が戻った。

【0307】

認知機能に対する障害のパターンは、低用量の抗てんかん薬から利益を得ている個体と一致する。この組合せの開始により認められる有益な効果を、精神刺激薬の使用によって相乗的にさらに増強することができる。これらの個体は、ADHDと一致するDSM-IV診断の判断基準を完全に満たす場合もありまたはそうでない場合もある。しかし、我々は、ADHDの閾値以下の診断を有する個体でも、低用量の精神刺激薬と低用量の抗てんかん性薬物との使用から利益を得ることができることを見出すに至った。

【0308】

低用量の抗てんかん性薬物の使用により、認知処理およびより高度な実行機能の改善を可能にするに至ったことが想定される。社会的関係を維持する、通常十分に発達した、洗練された能力は、思春期において成熟に達する最後の系のうちの1つである。したがって、この系が、いずれの認知の低下にとっても最も感受性であると予想することは合理的であろう。この低下を逆転させるまたは安定化することができるであろう治療が利用可能であれば、個体の心理的健康および自立にとっても、より集中的なかつ費用のかさむ居住看護が必要になるのを遅延させる点でも、絶大な影響および利益をもたらすであろう。本発明の組成物および方法とは対照的に (in contrast to)、この臨床状況において見られる利益は、通常であれば、一般的な脳抑制剤または気分安定化剤として作用する抗てんかん性薬物の通常の、予測される (excepted) 使用からも、通常であれば、いずれかの認知機能障害の悪化をもたらすことが予測される用量からも予想されないであろう。また、その他の型の認知症、例えば、多発性硬化症における認知症においても、認知症が明らかになる前でさえ (evening) 処理の緩慢化が生じることが認められている。このことは、疾病の比較的早期に測定することができ、測定することができなければ、個体が無症候性である恐れがある。本発明者が、MCIおよび認知症を有する個体の処理において改善を認めるに至ったように、低用量のAEDが、精神刺激薬の有無にかかわらず、多発性硬化症と関連がある認知機能障害を改善することができ、また、全体的な処理を増強して、心理社会的機能の改善をもたらすこともできると仮定される。また、我々は、多発性硬化症における処理スピードを解析するためにいくつかの調査研究において使用された臨床ツールであるPaced Auditory Serial Addition Test (PASAT) が、聴覚的情報処理スピードおよび柔軟性を具体的に評価する認知機能の尺度になることも認めるに至った。我々は、ADHDおよび認知機能障害を有する個体において、このツールを実験的に使用し、低用量のAEDを用いた治療後の改善を実証するに至った。

【実施例21】

【0309】

精神病性障害の予防および治療

1つの実施形態では、本発明は、精神病性障害を有する個体の予防的または事前措置的な治療 (preventative or proactive treatment) に関し、この治療は、抗てんかん性薬物を、所望により、精神刺激薬と組み合わせて用いて、そのような個体において、生活の質の転帰を改善する。本発明は、DSM-IV-TRにより分類された、統合失調症クラスター中の障害、すなわち、統合失調症、統合失調感情障害および薬物誘発性精神病を有する個体に関する。

【0310】

統合失調症は典型的には、現実の知覚および表現の異常によって特徴付けられる遅発性の障害である。これは、聴覚的な幻覚、偏執性のまたは奇怪な妄想、および思考障害 (thought disorder) の症状によって識別される。また、統合失調症障害を有する人々は、鈍化した情緒および感情、発語の乏しさ、喜びを経験できない状態、ならびに意欲の喪失を提示する場合もある。さらなる症状は、雑然とした発語、考えおよび行動を含む。症状は最も一般的には、思春期の後期および成人期でも若いうちに発症する。

統合失調症障害は主として、認知に影響を及ぼすと考えられているが、また通常、行動および感情に関する慢性的な問題にも寄与する。それに続いて、このことは、社会的および職業的な状況において機能する人の能力に影響を及ぼし、不十分な生活の質の結末に寄与する。統合失調症障害と診断された人々は、うつ病、不安障害および物質乱用を含めて、併存症の状態を提示する可能性が高い。この集団についての平均余命は、平均的な率よりも10～12年短い。これは、芳しくない一般的な健康および高い自殺率に起因する。統合失調症障害と診断された人についての生涯にわたる社会的問題は、失業、社会的孤立および引きこもり、貧困およびホームレスを含む。

【0311】

直接的な原因を確立することが困難な状況が続いているが、いくつかの因子が、統合失調症障害の発症に寄与するとして位置付けられている。研究によって、そのような因子と、統合失調症障害の発症、発展および維持との間のつながりが浮かび上がっている。これらの因子は、統合失調症の遺伝可能性、感染に対する出生前の曝露、社会的な不都合（例えば、貧困、家族機能不全、失業に起因する）、物質使用、異常な神経機能、およびいくつかの心理学的機構の範囲に及ぶ。さらに、認知の偏りが関与するいくつかの心理学的機構が、統合失調症の発症前相（pre-onset phase）の潜在的な形質として同定されている。これらの認知の偏りは、潜在的な脅威に対する過剰な注意、結論に飛びつくこと、外部のせいにする（making external attributions）、社会的状況および心理的状态についての推論の障害、ならびに早期の視覚的処理および集中力維持に関する困難を含む。

10

20

【0312】

統合失調症障害の治療は圧倒的に、抗精神病性医薬品（anti-psychotic medication）を用いた薬物療法であり、これらは主として、ドーパミン活性を抑制することによって働く。また、精神療法、職業的および社会的なリハビリテーションも、統合失調症障害の管理における主要な要素である。また、入院の期間も時に、特に、自身および他者に対するリスクがある場合には必要なことがある。治療は一般に、人を治療することを試みるのではなく、症状の管理および機能の改善を標的にする。精神病性障害および感情障害の発症前相における早期の治療が最も有効であり得、機能の改善およびより重大な罹患の予防をもたらす可能性があることが示唆されている。この可能性を最大化し、統合失調症障害の作用および生涯にわたる影響を最小化するために、この疾病のこの発症前相を同定し、治療するための多くの研究がなされてきている。この相を検出してから、精神病性の症状が発症するまでに最長30カ月が経過したことがある。

30

【0313】

本発明は、統合失調症、統合失調感情障害およびその他の関連の精神病等の重大な精神障害の発症前相の前および間の両方に個体を治療する方法を提供し、この方法は、特定の臨床的特色を低下させるもしくはそれらの一部を排除する、または精神病性エピソードの重症度を最小化することができる。本発明は、統合失調症障害を有すると同定された個体について、社会的認知および社会的相互作用、ならびにより高度な実行機能を改善することによって、全体的な生活の質の結末を改善するのに有効である。他者とならび、肯定的な社会ネットワークを維持する個体の能力の改善が、心理学的レジリエンス（resilience）のレベルの維持において個体を援助することが提案されている。顕著な予後マーカーは、統合失調症等の精神病性障害を有すると同定された個体にとって利用可能である、様々な支援してくれる人々の存在であることが報告されている。したがって、個体が、そのような支援ネットワークに、社会的認知および実行機能の改善により、より密接かつ積極的に関わることをできるならば、個体にとって利用可能な資源が著しく増加するであろう。

40

【0314】

いくつかの潜在的な形質マーカーが、統合失調症の発症前相において同定されており、これらは、成人の精神障害の発症と関連がある場合があり、現在、研究において調査されている。それらは、社会的認知の障害、より高度な実行機能の障害、非言語性学習障害、

50

および異常な眼球運動を含む。また、これらのマーカーのうちのいくつかは、広汎性発達障害および注意欠陥障害（多動を有する）とも関連している。しかし、残念なことに、現段階では、これらのマーカーを、統合失調症の後の発症の予測において信頼できるマーカーであるとみなすことはできない。現在の研究の別の有利な方向は、遺伝リスクと、日常生活に支障を来さない、精神病様事象の報告された経験との組合せの、後の診断の予測因子としての可能性の調査である。

【0315】

これら2つの因子（統合失調症の家族歴と、一過性または自己限定性の精神病性の経験の存在）が存在する人々は、「超高リスク心理的状況」の判断基準に該当する。この「超高リスク心理的状況」の判断基準を満たす人々は、1年後に統合失調症と診断される20～40%の機会を有するとみなされている。心理学的治療および医薬品の使用が、「高リスク」カテゴリーの人々が本格的な統合失調症を発症する機会を低下させるのに有効であることが見出されている。しかし、統合失調症を発症することがない人々の治療の結果については議論の余地がある。伝統的な抗精神病性医薬品の潜在的な副作用は、醜い跡が残る可能性がある遅延性ジスキネジア、および稀ではあるが致命的となる恐れがある神経症悪性症候群を含む。

【0316】

本発明は、安全かつ測定可能な治療介入を、高リスクカテゴリーに属すると同定された個体に提供する。抗てんかん性薬物を、通常であれば治療量を下回るレベルとみなされるレベルで、後に統合失調症を発症する高リスクに属すると同定された個体に提供する本発明は、これらの個体の間において機能の改善をもたらし、提示される症状および形質からの測定可能な減弱をもたらすことが提案される。この利益は、統合失調症等の精神障害を後に発症することがあろう個体にとってもまたはそうではなからう個体にとっても等しく入手可能であろう。しかし、困難を提示する個体を治療することに加え、本発明は、将来の精神病性の疾病（psychotic illness）を予防する潜在的な利益を有することもさらに提案される。臨床的に十分理解されており、長期の安全性の記録、とりわけ、小児および若い青年に関する使用における記録がある抗てんかん性薬物の使用は、本発明を、治療介入として特に魅力あるものとすることに注目すべきである。

【0317】

本明細書においては、精神障害の存在にもかかわらず、他者とながら、肯定的な社会ネットワークを維持する個体の能力の改善が、心理学的レジリエンスのレベルの維持において個体を援助することを記載してきた。社会的認知および社会的談話の障害が、これらに限らないが、統合失調症、双極性障害および一般的な不安障害を含めた、いくつかの精神障害の特色である。社会的認知の障害はしばしば、個体の社会ネットワークおよび支援してくれる資源の利用可能性の破綻、ならびに人が自尊心を感じることの一般的な劣化につながる。

【0318】

社会的相互作用の間につながりの感覚を確立し、維持する場合、社会的認知の不可欠な局面は、視線を維持する能力である。社会的談話の間に言語的および非言語的なコミュニケーションを敏腕に計り、解釈する場合、多くの機微がある。社会的談話には常に、少なくとも2人のコミュニケーションの相手が関与する。社会的談話は、話すタスクと聞くタスクとの間の流動的な相互作用である。すなわち、相互のアイデアおよび考えを共有し、理解することである。コミュニケーションの相手間の言語的な相互作用の根底にあるのは、洗練された非言語的コミュニケーション系の微妙な相互作用と相互依存である。要求にかなう話者は、相手の非言語的シグナルに、それについて意識的に考えることなく同調する。これは、極めて本能的なプロセスであり得る。しかし、社会的談話においては、見逃した合図または誤解した非言語的合図が、会話の全体的な流れを破壊し、修復不可能な破綻を引き起こす恐れがある。話し手と聞き手との間のこの微妙な相互作用は、視線、表情（例えば、微笑み、関心がある様子）、うなずきによる同意および理解、有声化（例えば、「ああ（ah-hah）」、「ふーん（hmm）」）、単純な言語による奨励（例え

ば、「なるほど」、「まさしく」)から、より複雑な言語技能(例えば、適切な質問を尋ねる、釈明を求める)まで等、コミュニケーションの非言語的行動からなる。併せて、これらの非言語的および言語的な行動は、一般的なメッセージ、すなわち、「大丈夫よ、分かっている、理解している」という信号を送る傾向もある。話し手および聞き手の双方が、「同じ考えをもっている」感覚が生じる。しかし、コミュニケーションの相手間において示された理解が共有されるのみならず、また、関与または社会的つながりの一般的な感覚も共有される。社会的つながりのこれらの根底にあるメッセージは主として、非言語的な合図を通して表現され、視線を介して視覚的に受容される。異常な視線は、この交換の流れを、話し手の視点からも聞き手の視点からも破壊する。

【0319】

10

異常な視線および眼球運動が、統合失調症、ならびに自閉症、ADHD、学習困難およびパーキンソン病等のその他の障害と診断された個体において同定されている。視線、追跡および衝動性運動等の眼球運動に関与する機構は、認知処理およびより高度な実行機能の効率にさらに関係しており、そのため、これは、努力を要しない、有効な社会的相互作用に必要である。統合失調症を有すると同定された個体の異常な眼球運動は、眼球運動系に限定されない欠陥の結果生じると考えられる。行動の表現誘導(representational guidance)の欠陥は、運動系自体から独立していることが実証されている。こうした処理におけるこの障害は、精神病性の疾病自体の発症に寄与することがあるであろう認知処理の障害に間接的または直接的に関係し得る。

【0320】

20

眼球運動遅延応答タスクによって、作業記憶における欠陥の証拠が浮かび上がり、このことから、統合失調症を有する個体に前頭前野の病態が存在することが示唆されている。また、前頭前野皮質におけるこの機能不全は、多くの統合失調症患者および彼らの第一度近親に存在することが同定された円滑性追跡眼球運動(SPEM)の異常にも関係があるとみなされている。研究によって、円滑性追跡系が活性化されている間の、衝動性の系の阻止における前頭前野皮質の完全な役割が調査されており、円滑性追跡眼球運動の機能不全と、より低い運動系についての弱まった前頭の制御との関係が提案されている。研究により、統合失調症障害と診断された個体の間において、SPEMの異常と作業記憶の機能不全との間の顕著な相関性が見出されている。背外側前頭前野皮質が、SPEMおよび作業記憶の両方を媒介することもさらに認められている。

30

【0321】

精神病患者の間における眼球運動機能不全(EMD)の高い有病率は、特発性精神病に伴う精神生理学的因子に関する、数少ない一貫して再現する所見のうちの1つである。報告されたEMD有病率は変動するが、平均すると、統合失調症患者集団では約60%、双極性感情障害集団では約40%、および正常集団では約8%となるようである。また、EMDは、統合失調症患者の無影響の第一度近親のおよそ45%、および双極性患者の無影響の近親の約12%にも見出される。

【0322】

また、研究によって、通常の治療用量において投与された、抗てんかん薬を含めた、脳抑制剤は、円滑性追跡眼球運動の形態に影響を及ぼすことも認められている。以前の調査では、双極性障害およびてんかんの場合の通常の治療用量が適用されたことから、眼球運動のこの破壊は、用量に関係するようである。これらの調査は、本発明において提案する低いまたは非常に低い用量においては再現することはないようである。我々は、これらの医薬品の、EMDおよびより高度な実行機能の障害を有する個体における眼球運動に影響を及ぼす臨床的に観察された有効性から、低用量の治療の使用によって、正の治療の利益が得られるであろうことを提案する。また、我々は、我々の臨床集団において、眼球運動および自動的処理の改善がしばしば、社会的コミュニケーション、社会的機能および視線における類似の向上と同時に起こることも認めるに至った。

40

【0323】

我々は、我々の臨床観察において、通常の治療範囲を著しく下回る低用量の抗てんかん

50

性薬物を投与すると、垂直および水平に番号を呼び出す能力のスピードおよび効率における顕著な変化もさらに認めるに至った〔番号を呼び出す能力は、統合的かつ自動的な処理および眼球追跡運動 (eye tracking movement) の効率の単純な臨床的尺度である〕。また、我々は、水平な空間的配列からの番号呼び出しの変化も認めるに至った。これには、より洗練されたレベルの眼球運動の制御が必要である。これらの測定値の両方が、一緒にも独立にも改善するのを示すに至った。医薬品を中止すると利益が喪失し、医薬品を再開すると改善の復帰が見られることから、これらの効果は、可逆性であるようである。

【0324】

低用量の抗てんかん薬の、衝動性眼球運動および追跡眼球運動の両方に対する効果の我々の臨床観察および実験的理解から、我々は、より高度な実行機能の予測可能な改善を伴う、社会的状況における視線の増強が生じるであろうことを推定する。そのような提案は、臨床セッションの間に、個体の行動に関して臨床医により、および個体の自己報告により認められた変化を通して支持されている。また、我々は、診療所において、この組合せの開始により認められる有益な効果を、精神刺激薬の使用によって相乗的にさらに増強することができることも認めるに至った。これらの個体は、ADHDと一致するDSM-IV診断の判断基準を完全に満たす場合もありまたはそうでない場合もある。しかし、我々は、ADHDの閾値以下の診断を有する個体でも、低用量の精神刺激薬と低用量の抗てんかん性薬物との使用から利益を得ることができることを見出すに至った。

【0325】

視線および追跡等の眼球運動を改善することによって、個体が、視野内の重要な局面、すなわち、彼らが話しかけている人および相手の非言語的コミュニケーションに、より特異的に焦点を当てることが可能になるであろうことが提案される。それに続いて、このことから、統合失調症障害を有する個体およびコミュニケーションの相手による相互依存の両方にとって、社会的相互作用の間の関与の改善をもたらすことができる。発症前相の統合失調症障害の個体を治療する場合の予防的または事前措置的な戦略として、こうした改善により、社会的接触および支援してくれるネットワークが増強および構築され、それに続いて、いずれかのそれに続く精神病性エピソードの危害を最小化することができるであろう。したがって、眼球運動の測定は、統合失調症障害を有する個体またはそのような障害を発症するリスクがある個体を管理し、治療する際の肝要なツールを、臨床医に提供することができるであろう。眼球運動の尺度は、治療介入の前および後を通しての進展を評価およびモニターする明瞭かつ客観的な手段を提供することができるであろう。

【0326】

眼球運動は、個体の思考プロセスを反映し、したがって、個体の考えおよび認知処理を、眼球運動の記録からある程度まで追跡することができることが想定されている。この理論は、社会的認知および読解能力を調査する研究において顕著な影響を及ぼしている。

【0327】

研究において調査されている眼球運動の制御の別の態様は、瞬目速度 (blink rate) との関係である。統合失調症を含めて、いくつかの精神障害と診断された個体の瞬目速度において、異常が同定されている。我々の臨床観察から、自閉症スペクトラム障害と診断された個体において、低用量の抗てんかん性薬物を用いた治療の開始により、自己視線の制御の改善が認められるに至った。この臨床観察は、予想外であり、ロバストであった。自己視線の維持に必要なより高度な実行機能の発達は、より成熟した眼の瞬目反射 (blink reflex) の獲得と同時に起こることが示唆されている。このことは、正常集団および広汎性発達障害と診断された個体の両方について十分に記載されている。したがって、我々は、眼の瞬目反射が、低用量の抗てんかん性薬物の治療介入の開始による脳の機能の個体における変化を測定するための有用かつ単純な臨床マーカーであることが証明され得るであろうことを提案する。次いで、瞬目反射の改善と、社会的相互作用の間に視線を維持する個体の能力の改善の臨床観察との間の相関の可能性を探索することができるであろう。

【 0 3 2 8 】

いずれかの抗てんかん性薬物を、通常であれば治療量を下回るレベルとみなされるレベルにおいて、統合失調症等の精神障害と診断された個体に提供する本発明は、異常な眼球運動および瞬目速度の両方の低下をもたらし、自己視線の改善に寄与するであろうことが提案される。これらの改善は、眼球運動、瞬目または顔面の追跡の技術を使用して確実に記録することができる。これらの変化は、実験的に定量化し、社会的認知およびより高度な実行機能の領域におけるその他の観察可能な臨床的または社会的な変化と関係付けることができる。また、我々は、診療所において、この組合せの開始により認められる有益な効果を、精神刺激薬の使用によって相乗的にさらに増強することができることも認めるに至った。これらの個体は、A D H D と一致する D S M I V 診断の判断基準を完全に満たす場合もありまたはそうでない場合もある。しかし、我々は、A D H D の閾値以下の診断を有する個体でも、低用量の精神刺激薬と低用量の抗てんかん性薬物との使用から利益を得ることができることを見出すに至った。

10

【 0 3 2 9 】

A D H D と診断された息子をもつ 4 4 歳の女性。A D H D の診断の判断基準を完全には満たさないが、デクスアンフェタミン 1 日当たり 2 . 5 m g の開始、および最近になって追加したトピラメート 1 日当たり 1 2 . 5 m g の両方から顕著な改善を得た。いくつかの機会に、医薬品を中止し、再開した。このことは、改善の喪失、ならびにそれに続く機能の復帰および再開と関連があった。特に注目に価するのは、自己視線および彼女の会話のプロソディーの改善および主観的な正常化を含めた、社会的利益であった。また、彼女は、彼女の考えおよびアイデアを今だかつてなくより明瞭にはっきりと伝える能力が増強したと述べた。

20

【 0 3 3 0 】

我々は、視線の方向を、対話の記録と一緒に相関させることを可能にする、会話の録音を伴う S e e i n g M a c h i n e s (商 標) による顔面追跡を使用して、社会的相互作用における改善を定量化することを可能にするに至った。

【 0 3 3 1 】

本発明の種々の特色および実施形態を、上記の個々のセクションで示したが、これらは、必要に応じて、変更すべきところは変更して、その他のセクションに適用される。その結果、あるセクションで特定した特色を、必要に応じて、その他のセクションで特定した特色と組み合わせることができる。

30

【 0 3 3 2 】

上記の明細書において言及した全ての刊行物は、参照により本明細書に組み込まれている。本発明の記載した方法および生成物の種々の改変形態および変更形態を、当業者であれば本発明の範囲から逸脱することなく明らかにすることができるであろう。本発明を、特定の好ましい実施形態に関連させて記載してきたが、請求する本発明が、そのような特定の実施形態に過度に制限されることがあってはならないことを理解すべきである。実際に、本発明を実施するために記載した様式の種々の改変形態が、関連分野の当業者には明らかであり、それらは、以下の特許請求の範囲に属することを意図する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2009/001000
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01) A61P 25/26 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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) MEDLINE, WPIDS, CA, PUBMED (below or less()than or under or sub()therapeutic or low or reduced or decreased, ?epilep? or ?convuls? or ?seizur?, parkinson? or dementia or schizophren? or anorexia or bulimia or dysthymia or cognitive or sleep()disorder or personality()disorder, anti(W)epilep? OR anti(W)convuls? OR anti(W)seizur? OR psycho(W)stimulant)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1600167 A2 (UCB, S.A.) 30 November 2005 see claims; Table II and Table III	1-28
X	US 2004/0258758 A1 (EVAN GUSTOW et al.) 23 December 2004 see paragraphs 0034, 0222 and claim 66	1, 3-6 and 8-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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 "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) "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 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "&" document member of the same patent family "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 22 September 2009		Date of mailing of the international search report 06 OCT 2009
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer JAMES SUNG AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6283 2747

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2009/001000

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2009/014762 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO) 29 JANUARY 2009 see example 1; page 8, line 33 to page 9 line 10; page 12, lines 18-33; page 14, lines 10-13; claims 20, 21, 23 and 26-29	1, 3-6 and 8-12
PX	WO 2008/095221 A1 (GOSFORTH CENTRE HOLDINGS PTY LTD.) 14 August 2008 see paragraph 0014, 0044, 0088, claims 24, 27, 31, 68-71, 79	1, 3-6 and 8-12
A	WO 2006/120501 A1 (PORTELA & C.A., S.A.) 16 November 2006	
A	CHIU, Y.-H. et al. 'Use of low-dose topiramate in substance use disorder and bodyweight control', Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2007, Vol. 61, pages 630-633.	
A	BASKYS, A. et al. 'Neuroprotective Properties of Topiramate in Organotypic Hippocampal Cultures: Implications for Treatment of Vascular and Other Dementias', Drug Development Research, 2002, Vol.56, pages 393-400.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU2009/001000

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report			Patent Family Member			
EP 1600167	AR	026610	AU	15241/01	BG	106708
	BR	0015974	CA	2392879	CA	2475026
	CN	1402637	CO	5261590	CZ	20021904
	EE	200200274	EP	1244456	EP	1600168
	EP	1600169	HU	0204023	IS	6377
	JP	2008056697	MX	PA02005275	NO	20022585
	NZ	518901	PL	357472	RU	2002117279
	SK	7492002	US	6903130	US	2005187205
	WO	2001/039779	ZA	200203690		
US 2004258758	CA	2513064	EP	1587499	US	7390505
	WO	2004/078162				
WO 2009/014762	AU	2007207606	CA	2637359	CN	101400335
	EP	1981478	US	2009069267	US	2009209480
	WO	2007/084541				
WO 2008/095221	AU	2007346591	AU	2008213908	WO	2008/095253
WO 2006/120501	AR	055939	AU	2005331690	BR	PI0520258
	CA	2607427	MX	2007013882	US	2006252745
	US	2006252746				
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.						
END OF ANNEX						

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)		A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)		A 6 1 K 45/06	

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

(74)代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72)発明者 フィリップ・バード

オーストラリア 4 5 5 8 クイーンズランド州 マルーチードール、コーナー・デュポース・アベニュー・アンド・オーシャン・ストリート、オーシャン・センター・レベル 4

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA20 AA24 MA02 NA14 ZA02 ZA15 ZA18 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC38 CA01 MA01 MA02 MA03 MA04 NA14 ZA02
ZA15 ZA18 ZC75

4C206 AA01 AA02 DA02 FA09 MA01 MA02 MA03 MA04