

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6885649号  
(P6885649)

(45) 発行日 令和3年6月16日(2021.6.16)

(24) 登録日 令和3年5月17日(2021.5.17)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
A 6 1 P 25/18 (2006.01)A 6 1 K 31/454 ZMD  
A 6 1 P 25/18

請求項の数 12 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2017-543816 (P2017-543816)  
 (86) (22) 出願日 平成28年2月17日 (2016.2.17)  
 (65) 公表番号 特表2018-505901 (P2018-505901A)  
 (43) 公表日 平成30年3月1日 (2018.3.1)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/018316  
 (87) 國際公開番号 WO2016/134049  
 (87) 國際公開日 平成28年8月25日 (2016.8.25)  
 審査請求日 平成31年2月15日 (2019.2.15)  
 (31) 優先権主張番号 62/117,173  
 (32) 優先日 平成27年2月17日 (2015.2.17)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 62/172,436  
 (32) 優先日 平成27年6月8日 (2015.6.8)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73) 特許権者 313006588  
 バンダ・ファーマシューティカルズ・イン  
コーポレイテッド  
VANDA PHARMACEUTICALS INC.  
 アメリカ合衆国20037ワシントン・デ  
ィストリクト・オブ・コロンビア、スウィ  
ート300イー、ノースウェスト・ペンシ  
ルバニア・アベニュー2200番  
 (74) 代理人 100079049  
 弁理士 中島 淳  
 (74) 代理人 100084995  
 弁理士 加藤 和詳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】統合失調症の治療のためのイロペリドン

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

統合失調症の急性期治療期に、タイトレーションされた第一の一日量である16mg/日~24mg/日のイロペリドンまたはその薬剤的に許容可能な塩の投与を受けており、統合失調症が安定した個体における統合失調症の治療を継続するために使用されるイロペリドンまたはその薬剤的に許容できる塩を含有する薬剤であって、

前記使用がさらに、前記急性期治療期の完了に引き続く維持治療期中に、前記第一の一日量よりも減量された第二の一日量である12mg/日~16mg/日のイロペリドンまたはその薬剤的に許容できる塩を、前記個体に投与すること、を含む、薬剤。

## 【請求項2】

前記タイトレーションされた第一の一日量が、1日2回経口投与される8mg~12mgのイロペリドンまたはその薬剤的に許容できる塩であり、前記第二の一日量が、1日2回経口投与される6mg~8mgのイロペリドンまたはその薬剤的に許容できる塩である、請求項1に記載の薬剤。

## 【請求項3】

前記第二の一日量が前記タイトレーションされた第一の一日量の約75%である、請求項1に記載の薬剤。

## 【請求項4】

前記タイトレーションされた第一の一日量が約16mg/日であり、前記第二の一日量が約12mg/日である、請求項3に記載の薬剤。

10

20

**【請求項 5】**

前記タイトレーションされた第一の一日量が約 20 mg / 日であり前記第二の一日量が約 15 mg / 日である、請求項 3 に記載の薬剤。

**【請求項 6】**

前記タイトレーションされた第一の一日量が約 24 mg / 日であり、前記第二の一日量が約 16 mg / 日である、請求項 1 に記載の薬剤。

**【請求項 7】**

前記第二の一日量が前記タイトレーションされた第一の一日量の約 50 % である、請求項 1 に記載の薬剤。

**【請求項 8】**

前記タイトレーションされた第一の一日量が約 24 mg / 日であり、前記第二の一日量が約 12 mg / 日である、請求項 7 に記載の薬剤。

10

**【請求項 9】**

前記第二の一日量が約 12 mg / 日 ~ 約 14 mg / 日である、請求項 1 に記載の薬剤。

**【請求項 10】**

前記統合失調症の治療の継続が、前記個体の統合失調症の再発を予防する、請求項 1 ~ 請求項 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

**【請求項 11】**

前記統合失調症の治療の継続が、前記急性期治療期における応答が得られた後に、統合失調症に対するイロペリドンの効果を維持する、請求項 1 ~ 請求項 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

20

**【請求項 12】**

前記個体の統合失調症の症状のうちの少なくとも 1 つが軽減した際に投与を行う、請求項 11 に記載の薬剤。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本出願は、2015年2月17日に出願された同時係属米国仮特許出願第 62/117,173 号、および 2015 年 6 月 8 日に出願された同時係属米国仮特許出願第 62/172,436 号の利益を主張するものであり、これら仮出願は各々完全に記載されていると同様に本明細書に援用される。

30

**【背景技術】****【0002】**

本発明は、全体として統合失調症の治療法に関し、より具体的には、イロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を用いた統合失調症の治療法に関する。

**【0003】**

統合失調症は一生続く障害であり、大部分の患者は一生涯再発を繰り返す。統合失調症の管理においては、長期間効力、忍容性、および服薬アドヒアランスが重要な臨床課題となる。

40

**【0004】**

イロペリドンは、混合型の D<sub>2</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、および  $\alpha_1$ -アドレナリン遮断薬であり、短期急性効力研究に基づいて、成人における統合失調症の治療用に、米国 FDA によって 2009 年に承認された非定型抗精神病薬である。イロペリドンの急性および長期間の効力および安全性は、4 つの短期試験（4 週および 6 週）および 3 つの長期試験（52 週）において示されている。その後、統合失調症の維持療法のためのプラセボと比較した、長期間のフレキシブルなイロペリドン投与（8 ~ 24 mg / 日）の安全性および有効性、ならびに統合失調症の再発または切迫再発（impending relapse）の予防を評価するための試験が行われた。

50

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

本発明の第一の態様は、急性期治療期間に第一の一日量のイロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を個体に投与し、その後、維持治療期間に第二の一日量のイロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を個体に投与することを含む、個体における統合失調症を治療する方法を提供する。本発明のこの態様では、急性期治療期はイロペリドンのタイトレーション(titration)の後に続き、第二の一日量は第一の一日量よりも少ない。

## 【0006】

10

本発明の第二の態様は、個体の統合失調症が安定化された期間の後に、イロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を約12mg～約16mgの一日量で個体に投与することを含む、統合失調症と診断された個体における統合失調症の再発を予防する方法を提供する。

## 【0007】

本発明の第三の態様は、イロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を約12mg～約16mgの一日量で個体に投与することを含む、急性期における応答が得られた後に統合失調症に対するイロペリドンの効果を維持する方法を提供する。

## 【0008】

20

本発明の第四の態様は、最初の安定化期間の後に12～24mg/日、または12～16mg/日の一日量でイロペリドン投与を継続することを含む、例えば最長6週間の12～24mg/日のイロペリドンの内部投与によって患者が安定化した後に、統合失調症を患う患者における症状の制御を維持する方法を提供する。

## 【0009】

本発明の第五の態様は、例えば12～24mg/日の量で治療を開始して、漸減量のイロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩の投与によって統合失調症または統合失調症の少なくとも1つの症状を治療し、個体における効力を評価する方法を提供する。効力の決定後、維持療法としてイロペリドンを12～16mg/日の量で投与してもよい。効力が認められない場合、別の抗精神病薬を投与してもよい。

30

## 【0010】

本発明のこれらおよび他の態様、利点、および特徴は、以下の発明を実施するための形態から明らかとなる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0011】

【図1】図1は、本明細書に記載の試験の、スクリーニング段階、非盲検漸増(titration)段階、非盲検安定化段階、二重盲検無作為化治療中止段階を図示している。

【図2】図2は、前記試験の中間解析集団についての、再発または切迫再発に対する時間のカプラン・マイヤープロットである。

【図3】図3は、前記試験において再発を起こした、イロペリドンを与えられた患者およびプラセボを与えられた患者の割合を示す棒グラフである。

40

【図4】図4は、前記試験の安定化段階中および再発予防段階中のイロペリドンの平均一日量を示す棒グラフである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0012】

統合失調症の症状が安定した患者において、イロペリドンを用いた維持療法は、症状の再発を予防または遅延することができる。

## 【0013】

本明細書における記載で言及するのは「イロペリドン」の投与であるが、本発明の実施形態によれば、治療を必要としている患者はイロペリドン、イロペリドン代謝産物、また

50

はその薬剤的に許容できる塩を投与され得ると理解される。イロペリドン代謝産物としては、代謝産物 P 8 8 ( その鏡像異性体形態である S - P 8 8 および R - P 8 8 を含む ) が挙げられる。イロペリドンの S - P 8 8 代謝産物および / または R - P 8 8 代謝産物は、国際特許出願公開第 WO 2 0 0 3 / 0 2 0 7 0 7 号および同第 WO 2 0 1 3 / 1 3 8 6 0 2 号、ならびに米国特許第 7,977,356 号および同第 8,314,129 号に記載されており、これらはそれぞれ、完全に記載されていると同様に参照によって本明細書に援用される。

#### 【 0 0 1 4 】

イロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩が多くの方法で投与され得ることは、当業者には理解されよう。経口投与が典型であり得るが、他の経路として、例えば、非経口、経鼻、頬側、経皮、舌下、筋肉内、静脈内、直腸、腔内投与等が挙げられる。

#### 【 0 0 1 5 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、イロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩は、デポー形態で投与してよい。このようなデポー形態は、例えば、米国特許第 7,767,230 号；同第 8,815,293 号；同第 8,293,765 号；同第 8,227,488 号；および同第 8,614,232 号に記載されており、これらはそれぞれ、完全に記載されていると同様に参照によって本明細書に援用される。デポー形態で投与される場合、本明細書で使用される「一日量」という成句は、1 日の間に個体が有効に暴露される、予想または意図される用量を指す、と当業者には理解されよう。

#### 【 0 0 1 6 】

本明細書に記載される場合、急性期治療状況 ( acute treatment setting ) の間に投与されるイロペリドン、イロペリドン代謝産物、または薬剤的に許容できる塩の一日量 ( 「第一の一日量」と称される ) は、長期維持状況 ( long-term treatment setting ) の間に投与される一日量 ( 「第二の一日量」と称される ) と異なっていてもよい。すなわち、第一の一日量は、イロペリドンのタイトレーション後の急性期治療状況の間に投与される用量を指すことが意図され、一方、第二の一日量は、長期維持状況の間に投与される用量を指すことが意図される。安定化した統合失調症患者において、第二の用量、すなわち維持療法は、6 ~ 8 mg / 日、1 日 2 回 ( 12 ~ 16 mg / 日 ) の推奨用量であり得る。

#### 【 0 0 1 7 】

以上から、本発明の実施形態を実行するための指示は、以下の記載またはその変形の全てまたは一部を含み得る：

患者は有効量のイロペリドンまで用量漸増されなければならない。これにより、同様の漸増を必要としない他のいくつかの抗精神病薬と比較して、治療の最初の 1 ~ 2 週の間、症状の制御が遅れる場合がある。処方者は、統合失調症の治療のための抗精神病薬を選択する際に、この遅延に留意すべきである；

および / または

イロペリドンは、その アドレナリン遮断特性から、起立性低血圧を回避するために低い開始用量からゆっくりと漸増されなければならない。イロペリドン錠剤の推奨開始用量は 1 mg、1 日 2 回である。6 ~ 12 mg、1 日 2 回 ( 12 ~ 24 mg / 日 ) の標的範囲に達するための用量増加は、一日投与量の調整が 2 mg、1 日 2 回 ( 4 mg / 日 ) を超過しないように、行われ得る。最大推奨用量は 12 mg、1 日 2 回 ( 24 mg / 日 ) である。24 mg / 日を超えるイロペリドン用量は臨床試験において体系的に評価されていない。6 ~ 12 mg、1 日 2 回の用量範囲におけるイロペリドンで、効力が示された。患者は有効量のイロペリドンまで漸増される必要があることを、処方者は留意すべきである。これにより、同様の漸増を必要としない他のいくつかの抗精神病薬と比較して、治療の最初の 1 ~ 2 週の間、症状の制御が遅れる場合がある。また、イロペリドン使用に伴ういくつかの有害作用が用量関連であることも、処方者は知っておくべきである。

10

20

30

40

50

および／または

統合失調症の症状が安定した患者において、イロペリドンを用いた維持療法は、再発を予防または遅延することができる。推奨の用量範囲は 6 ~ 8 mg、1 日 2 回 ( 12 ~ 16 mg / 日 ) である。

【実施例】

【0018】

実施例 1

1. 方法

概要

試験対象は統合失調症を有する成人とし、最初に 6 mg、1 日 2 回として投与される 12 mg / 日の非盲検イロペリドンで処置し、次に、8 ~ 24 mg / 日の一日量 ( 1 日 2 回投与 ) の範囲の、治験責任医師の判断による可変用量イロペリドン投与計画により、さらに 14 ~ 24 週間安定化させた。臨床的安定を少なくとも 12 週間維持した対象を再発予防段階に進ませ、同一のイロペリドン可変用量投与計画の継続またはイロペリドンから対応プラセボ ( m a t c h e d p l a c e b o ) への休薬のいずれかに二重盲検法で 1 : 1 に無作為化した。対象には最長 26 週間継続させ、再発または切迫再発の徴候を示したら中止した。68 件の再発または切迫再発事象が観察された後、O'Brien-Fleming 中止境界値を用いた群逐次検定手順を利用して、所定の非盲検中間解析 ( I A ) を行った。第一被験者登録の前に治験実施計画書に規定した事象判定基準による、再発または切迫再発までの時間を、主要評価項目とした。

10

20

【0019】

試験デザイン

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 ( C l i n i c a l T r i a l s . g o v i d e n t i f i e r N C T 0 1 2 9 1 5 1 1 ) を、米国内 27ヶ所、インド内 15ヶ所およびウクライナ内 24ヶ所のセンターで行った。患者集団の重要な選択および除外規準を下記の表 1 に記載する。

【0020】

【表 1】

表 1 : 重要な選択／除外規準

選択規準	除外規準
男性または女性 18 ~ 65 歳 ( 端点も含む )	統合失調症様障害または統合失調感情障害の DSM-IV 診断
少なくとも 1 年間の統合失調症の DSM-IV 診断	あらゆる他の第 1 軸または第 2 軸障害
BMI が > 17, < 40 kg / m <sup>2</sup>	治療未経験者、初回エピソード統合失調症
スクリーニング時に、PANSS 総スコアが ≤ 100, CGI-S が ≤ 5	スクリーニングの 2 年以内に、2 回の抗精神病治療への十分な暴露の後も、精神病の症状が改善しなかった患者
スクリーニングの 2 年以内に、2 回以上の事前の再発または切迫再発エピソードの、病歴を有した	スクリーニングの 6 ヶ月以内に自殺念慮により、またはスクリーニングの 2 年以内に自殺行動により、入院した患者
患者は、スクリーニング前の少なくとも 1 週間、入院患者でなかつた	重大な心血管病 ( 例えは、心筋梗塞、心不整脈 ) または 450 msec 以上のベースライン QTcF

30

40

【0021】

試験は 5 つの段階から成り、そのうち最初の 4 つが図 1 に示される：スクリーニング段階、非盲検漸増段階、非盲検安定化段階、二重盲検無作為化治療中止段階、および非盲検延長段階 ( 図示せず ) 。

【0022】

50

非盲検漸増段階では、1日目から7日目にかけて、それぞれ1、2、4、6、6、6、6 mg、1日2回のイロペリドンを患者に投与した。以前からの抗精神病処置は全て、イロペリドン処置の初日の前に、またはその後4日以内に中止した。治験責任医師が以前の抗精神病剤投与を漸減する必要があると感じた場合は、用量減少はイロペリドン処置開始の最初の4日間以内に行われる予定であった（すなわち、以前の薬剤適用は4日目までに完全に中止）。

【0023】

非盲検安定化段階では、4～12 mg、1日2回（8～24 mg / 日）の可変用量のイロペリドンを患者に投与した。患者は無作為化前に最低12週間、臨床的に安定であることを必要とした。

10

【0024】

二重盲検無作為化治療中止段階では、患者をイロペリドン投与またはプラセボ投与に無作為化した。イロペリドンに無作為化された患者は、安定化段階の最後の4週間の間に投与された用量レベルを最初に服用させ、その後、4～12 mg、1日2回（8～24 mg / 日）の可変用量のイロペリドンで処置した。

【0025】

非盲検延長段階についてはここでは報告しない。

【0026】

患者は、無作為化に適格となるために、安定化段階の最後の12週間に亘って、臨床的に安定であることを必要とした。「臨床的に安定な」成人外来患者は以下のように定義された：統合失調症のDSM - IV診断基準に合致、且つ、可変用量イロペリドンによる12週間の非盲検処置後、無作為化前の4週間の効力に基づき、横ばいの確定用量のイロペリドン処置を受け、安定を維持；PANSS総スコアが70以下、且つCGI-Sスコアが4以下；以下の個々のPANSS項目に関して4以下のスコア：P1（妄想）、P2（概念の統合障害）、P3（幻覚による行動）、P6（猜疑心 / 迫害感）、P7（敵意）、またはG8（非協調性）；ならびに、悪化を処置するための入院またはケアレベルの増加無し。

20

【0027】

この試験は、ヘルシンキ宣言の倫理的原則、臨床試験実施基準、および適用可能な規制ガイドラインに準拠して実施された。

30

【0028】

主要有効性評価項目は再発または切迫再発までの時間とした。二重盲検再発予防段階の間の再発または切迫再発は、以下のいずれかとして定義した：統合失調症の悪化による入院（自発的または非自発的）；無作為化から30%以上のPANSS総スコアの増加（悪化）、1～7日後の2度目の来院時に確認；患者が臨床的に有意な自殺、殺人、または攻撃的行為をなしていた；無作為化の後に6（より悪い）または7（かなりより悪い）以上のCGI-Iスコア；またはイロペリドン用量の増加もしくは追加の抗精神病処置の必要。忍容性のための用量減少は再発または切迫再発と見なさなかった。

【0029】

主要有効性評価項目は、68件の事象（再発または切迫再発）が発生した後、独立データモニタリング委員会（iDMC）が実施した事前指定中間解析に基づかせた。有意な有効性が認められた場合、試験は中止されていた。中間解析後に発生した事象は、最大の解析対象集団（FAS）に包含させ、確認用のエビデンスとして解析した。第二の有効性変数として、PANSS（総合、陽性、陰性および総合精神病理）スコア、18項目のBPRS、改善および重症度の臨床全般印象（CGI-IおよびCGI-S）ならびにシーハン障害尺度（SDS）の、無作為化から評価項目までの変化が含まれた。

40

【0030】

安全性評価には、有害事象（AE）、臨床検査室評価、12誘導心電図（ECG）、体重、生命徵候、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）、および運動障害評価尺度（Barnesアカシジア評価尺度 [BAS] 、異常不随意運動評価尺度 [AIMS] ）

50

、およびSimpson-Angus評価尺度[SAS]の収集が含まれた。

【0031】

切迫再発の再発(relapse of impending relapse)までの時間の主要有効性解析は、ログランク検定とした。68件の再発または切迫再発事象が観察された後、O'Brien-Fleming中止境界値を用いた群逐次検定手順を利用して、所定の非盲検中間解析を行った。イロペリドンとプラセボとの間で再発(または切迫再発)までの時間を比較するためのログランク検定は、中間解析においては0.001の水準で、および、最終解析においては0.048の水準時間(alpha level time)で、調べた。中間解析から得られた結果を主要な結果と見なした。FAS集団から得られた結果は補助的なものと解する。

10

【0032】

カプラン・マイヤー(KM)積・極限推定値のプロットが生存分布の集約に用いられ、コックス回帰モデルによって推定ハザード比および95%信頼区間(CI)が与えられ、副次評価項目における変化が、継続的な評価項目(continuous endpoint)(PANSS、BPRS、SDS、CGI-I、CGI-S)と、処置および部位を主効果とし、無作為化におけるスコアを共変量とする共分散分析(ANCOVA)を用いて比較された。

【0033】

有効性解析はFAS集団に基づかせ、ここでFAS集団は、少なくとも1回の試験薬投与を受け、且つ試験薬服用中に少なくとも1つの有効性測定値が得られた、全ての無作為化患者を含んだ。

20

【0034】

各試験段階(漸増および安定化または二重盲検再発予防)において、安全性解析対象集団を定義した。各段階において、安全性解析対象集団には、対応する段階の間に少なくとも1回の試験薬投与を受けた全ての患者が含まれた。安全性評価の各々について、試験段階毎に記述統計を算出した。

【0035】

2. 結果

概要

中間解析(IA)における安定化段階に進んだ587人の対象のうち、195人(33%)が二重盲検再発予防段階のための基準を満たしていた。無作為に99人の対象をイロペリドン継続に、96人をプラセボへの切り替えに割り付けた。最終解析対象集団(final analysis set)(FAS)における安定化段階に進んだ635人の対象のうち、303人(48%)がDBRPのための基準を満たしていた。無作為に153人の対象をイロペリドン継続に、150人をプラセボへの切り替えに割り付けた。試験の全段階におけるイロペリドンの最頻一日量は12mg/日であった。68件の事象が観察され、再発予防においてイロペリドンがプラセボよりも有効であるという仮説が確認(ログランク検定:  $p < 0.0001$ )された後、試験を早期に中止した。二重盲検再発予防段階の終わりでの推定再発率は、イロペリドン継続群では20.4%(KM推定値)であり、対してプラセボ群では63.4%(KM推定値)であった。KM推定値に基づく再発までの時間の平均値は、プラセボ投与患者においては71日間であり、イロペリドン投与患者においては139日間であり、コックス回帰によるハザード比推定値は4.7(95%CI: 2.7 ~ 8.3)であり、イロペリドンに有利であった( $p < 0.0001$ )。最終解析対象集団(FAS)のハザード比も、同様にイロペリドンに有利であった(5.2、95%CI: 3.2、8.4)。先の短期試験で観察された安全性プロファイルも、この維持療法状況において再確認した。

30

【0036】

イロペリドンの関連が疑われる、安定化段階で最もよく見られた有害事象(AE)は、眩暈感、傾眠および口内乾燥であった。二重盲検再発予防段階では、2%を超え、且つプラセボよりも高い頻度を有する、イロペリドン処置に関連した有害事象は無かった。重篤

40

50

有害事象または血液学的もしくは化学的パラメーターにおける臨床的に顕著な異常の発生率に顕著な差異は無かったが、ただし、4.5%および2.6%の患者がそれぞれ血中尿素窒素およびLDLの上昇をイロペリドン処置後に示し、対してプラセボ処置後には示されなかった。

【0037】

統計的に有意な有効性 ( $p < 0.0001$ ) が観察されたことにより、iDMC によって本試験は中止された。本明細書に示される有効性データは中間解析対象集団から得られたものであり、安全性データは最大の解析対象集団 (Full Analysis Population) から得られたものである。下記の表2および表3は、それぞれ、有効性評価に使用された、中間解析対象集団についての、患者の内訳 (登録 / 無作為化患者) 、および、有効性評価に使用された、中間解析対象集団についての、人口統計的特性 (登録 / 無作為化患者) を詳述している。

【0038】

【表2】

表2:患者の内訳(登録／無作為化患者)－有効性評価に使用された中間解析対象集団

	漸増／安定化段階	再発予防段階		
	合計 n(%)	イロペリドン n(%)	プラセボ n(%)	合計 n(%)
スクリーニング数	991			
段階登録数または無作為化数 <sup>1</sup>	587(58)	99(17)	96(16)	195(33)
段階を完了した数 <sup>2</sup>	201(34)	62(63)	66(69)	128(66)
段階中に中止された数 <sup>2</sup>	247(42)	23(23)	12(13)	35(18)
中止の主な理由 <sup>3</sup>				
有害事象	80(32)	3(13)	0	3(9)
異常な検査値	19(8)	3(13)	2(17)	5(14)
異常な試験手順結果	5(2)	1(4)	0	1(3)
不十分な治療効果	20(8)	0	0	0
同意撤回	86(35)	8(35)	7(58)	15(43)
追跡不能	18(7)	6(26)	3(25)	9(26)
管理上の問題	8(3)	1(4)	0	1(3)
死亡	1(<1)	1(4)	0	1(3)
プロトコル逸脱	10(4)	0	0	0

1 前の段階からの患者:スクリーニングされた患者(漸増および安定化段階)または登録された患者(二重盲検再発予防段階)の総数に基づく割合。

2 登録された患者(漸増および安定化段階)または無作為化された患者(二重盲検再発予防段階)の総数に基づく割合。

3 段階中に中止を受けた患者の総数に基づく割合。試験はiDMCの勧告に従い中間解析後に中止。中止理由は「管理上の問題」に割り当て。

【0039】

## 【表3】

表3:人口統計的特性(登録/無作為化患者)-有効性評価に使用された中間解析対象集団

	漸増/安定化段階 合計 (N=587)	再発予防段階		
		イロペ リドン (N=9 9)	プラセ ボ (N=9 6)	合計 (N=195)
年齢(年) <sup>1</sup>	39. 4(11. 3)	38. 3 (11. 2)	39. 9 (11. 0)	39. 1(11. 1)
性別 N(%)				
男性	369(63)	62(6 3)	52(5 4)	114(59)
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	26. 6(5. 6)	27. 2 (5. 3)	26. 9 (5. 4)	27. 0(5. 3)
人種 N(%)				
白人	268(46)	66(6 7)	67(7 0)	133(68)
黒人	172(29)	22(2 2)	22(2 3)	44(23)
アジア人	117(20)	5(5)	6(6)	11(6)
太平洋諸島系	2(<1)	1(1)	0	1(<1)
その他	28(5)	5(5)	1(1)	6(3)
ベースライン <sup>2</sup> で のPANSS合計 <sup>1</sup>	76. 9(11. 5)	57. 8 (9. 5)	57. 1 (9. 2)	57. 5(9. 3)
N	582	97	96	193

1 平均値(標準偏差)

2 各段階開始時のベースライン

【0040】

## 有効性評価

I Aにおいて再発予防段階に無作為化された患者 (N = 195) では、漸増段階および安定化段階の間の PANSS 総スコアに対して、平均 - 19. 5 ± 10. 1 ポイントの改善が見られた。

【0041】

図2(図中、「Ilo」=イロペリドン、「Pbo」=プラセボ)に示されるように、イロペリドン処置群の患者は、プラセボ処置後の患者よりも、再発までの時間が統計的に有意により長かった。74%の患者が最大16mg/日の用量で処置され、残りは最大24mg/日の用量を与えられた。治療誘発の有害事象は、短期試験から得られた以前の収集データにおいて報告されていた有害事象と一致した。また、先の解析と一致して、この長期試験における QTcF 延長は用量依存的であり、より高用量の FANAPT 暴露はより長い QT 延長をもたらした。

【0042】

さらに、下記の表4に示されるように、イロペリドン処置患者においては、プラセボ処置患者と比較して、再発または切迫再発までの時間がより長いことが観察された。

【0043】

10

20

30

40

## 【表4】

表4:事象までの時間の解析

	中間解析対象集団		最終(FAS)*	
	イロペリドン (N=97)	プラセボ (N=96)	イロペリドン (N=151)	プラセボ (N=150)
再発率(95% CI)	20. 4(12. 9、31. 4)	63. 4(52. 7、74. 1)	17. 9(11. 7、26. 7)	64. 0(55. 0、72. 9)
P値(ログランク検定)	<. 0001		<. 0001	
再発までの平均時間	139日	71日	140日	95日
ハザード比(95%CI)	4. 7(2. 7、8. 3)		5. 2(3. 2、8. 4)	

\*FAS=最大の解析対象集団

## 【0044】

再発予防段階において、PANS S 総スコアの評価項目における無作為化ベースラインからの調整平均の変化は、イロペリドン処置患者では2.3ポイントであり、対してプラセボ処置患者では16.0ポイントであった( $p < 0.0001$ 、LOC F)。

## 【0045】

再発予防段階における調整平均CGI-Iスコアは、プラセボ処置患者(4.2)と比較して、イロペリドン処置患者(3.3)において有意により低かった( $p < 0.0001$ 、LOC F)。イロペリドン処置患者の過半数が改善(4以下のスコア)を示したが、一方、プラセボ処置患者の過半数は悪化を示した(4を超えるスコア)。

## 【0046】

図4に示されるように、漸増および安定化段階ならびに再発予防段階の間のイロペリドンの平均一日総量は、 $13.6 \pm 4.5 \text{ mg}$  および  $15.0 \pm 4.9 \text{ mg}$  であった。漸増および安定化段階ならびに再発予防段階の間のイロペリドンの最頻一日総量は、各々の段階において  $12 \text{ mg}$  であった。

## 【0047】

以下に示される表5は、最大の解析対象集団における、イロペリドン用量(8、12、16、20、および24mg/日)毎の再発または切迫再発までの時間(日)を示している。

## 【0048】

## 【表5】

表5:イロペリドン用量毎の再発または切迫再発までの時間—最大の解析対象集団

イロペリドンの用量(一日)(mg/日)	患者数(n)	再発または切迫再発までの平均時間(日)
8mg/日	18	<30日
12mg/日	58	>120日
16mg/日	36	>90~<120日
20mg/日	14	>120日
24mg/日	25	>90~<120日

## 【0049】

漸増および安定化段階の間に最も頻繁に使用された併用薬(4%以上)は、ロラゼパム

10

20

30

40

50

(10.8%)、酒石酸ゾルピデム(5.9%)、およびトリヘキシフェニジル(5.7%)、イブプロフェン(4.5%)であった。再発予防段階の間に最も頻繁に使用された併用薬(4%以上)は、ロラゼパム(6.0%)および酒石酸ゾルピデム(4.0%)であった。抗コリン薬の使用は前記試験においては少なかった。試験に参加したただ1人の患者(0.2%)が、漸増および安定化段階において、ならびに再発予防段階の間に、臭化イプラトロピウムで処置された。

#### 【0050】

漸増および安定化段階において、イロペリドン処置患者の69%が治療誘発有害事象(TEAE)を起こし、イロペリドン処置患者の4%がSAEを起こした。最もよく見られたSAEは統合失調症(1.4%)であった。1人より多くの患者で発生したSAEは他には無かった。イロペリドン処置患者の15%はTEAEにより中止された。1%以上の患者で発生したSAEは、統合失調症(1.9%)、眩暈感(1.4%)、およびQT延長(1.1%)であった。1人の患者が、イロペリドン処置中に、アルコール中毒により死亡した(0.2%)。

10

#### 【0051】

再発予防段階では、プラセボ処置患者の36%に対しイロペリドン処置患者の40%がTEAEを引き起こし、プラセボ処置患者の3%に対しイロペリドン処置患者の4%がSAEを引き起こした。最もよく見られたSAEは統合失調症であった：イロペリドン処置患者で1.3%、プラセボ処置患者の1.3%。1人より多くの患者で発生したSAEは他には無かった。

20

#### 【0052】

プラセボ処置患者0に対してイロペリドン処置患者の6%がTEAEにより中止を受けた。1人以上の患者で発生した、中止に繋がるTEAEは無かった。1人の47歳の女性患者が、イロペリドン処置中に、原因不明の心不整脈により死亡した。前記女性患者の死亡の前日、定期ECGでは、正常な洞調律および正常なQTcF間隔(410 msec)と共に、臨床的に有意でない左室肥大(電位のみ)が示されていた。

#### 【0053】

##### 【表6】

表6:治療誘発有害事象の発生率(任意の群における5%発生率、最大の解析対象集団)

有害事象	漸増／安定化段階	二重盲検再発予防段階		
	合計 N=629 N(%)	イロペリドン N=151 n(%)	プラセボ N=150 n(%)	合計 N=301 n(%)
少なくとも1つのTEAEを有する患者	433(68.8)	60(39.7)	54(36.0)	114(37.9)
統合失調症	15(2.4)	3(2.0)	15(10.0)	18(6.0)
不眠症	35(5.6)	3(2.0)	7(4.7)	10(3.3)
眩暈感	73(11.6)	4(2.6)	4(2.7)	8(2.7)
頭痛	40(6.4)	3(2.0)	5(3.3)	8(2.7)
体重増加	34(5.4)	2(1.3)	4(2.7)	6(2.0)
悪心	32(5.1)	2(1.3)	0	2(0.7)
傾眠	52(8.3)	2(1.3)	0	2(0.7)
口内乾燥	43(6.8)	0	0	0

30

#### 【0054】

漸増および安定化段階において、TEAEとして、4%の患者がアカシジアを報告し、3%の患者が錐体外路障害を報告した。Barnesアカシジア評価尺度(BAS)を用いたアカシジアの総合臨床評価において、アカシジアは、ベースラインにおいては患者の87%で観察されず、この段階の終わりにはイロペリドン処置患者の97%で観察されなかった。異常不随意運動評価尺度(AIMS)スコアには、臨床的に意味のある変化は観

40

50

察されなかった。

【0055】

再発予防段階において、プラセボ処置の0に対してイロペリドン処置患者の1%が、再発予防段階の間にT E A Eとしてアカシジアを報告した。プラセボ処置の0に対してイロペリドン処置患者の1%が、再発予防段階の間にT E A Eとして錐体外路障害を報告した。B A Sに基づいて、プラセボ処置完了患者の92%に対し、イロペリドン処置完了患者の95%において、アカシジアは観察されなかった。A I M Sスコアに臨床的に意味のある変化は観察されなかった。

【0056】

血液学的または化学的パラメーターにおける臨床的に重要な差異は無かったが、ただし、4.5%および2.6%のイロペリドン処置患者がそれぞれB U NおよびL D Lの上昇を示し、対してプラセボ処置患者は示さなかった。

10

【0057】

漸増および安定化段階において、漸増および安定化段階終了時の体重におけるベースラインからの平均値の変化は、イロペリドン処置患者において0.5kgであった。イロペリドン処置患者の17%が、漸増および安定化段階終了時に、ベースラインから7%以上の体重増加を起こしていた。

【0058】

再発予防段階において、試験終了時の体重におけるベースラインからの平均値の変化は、イロペリドン処置患者では0.02kgであり、対してプラセボ処置患者では0.40kgであった。プラセボ処置患者の31%に対し、イロペリドン処置患者の38%が、試験終了時に、ベースラインから7%以上の体重増加を起こしていた。試験終了時の胴回りには顕著な差異は無かった。

20

【0059】

漸増および安定化段階において、イロペリドン処置患者のQ T c Fにおけるベースラインからの平均値の変化は6.4msecであった。再発予防段階において、Q T c Fにおけるベースラインからの平均値の変化は、イロペリドン処置患者では4.9msecであり、対してプラセボ処置患者では1.0msecであった。

【0060】

3. 結論

30

これらの結果により、可変用量のイロペリドンが、イロペリドン処置後に安定化された統合失調症患者における再発または切迫再発の予防において、プラセボよりも有意に効果的であること、および、イロペリドンでの長期間処置が概して安全であり、耐容性の良好であること、が示された。イロペリドンの推奨長期維持用量は6~8mg、1日2回(12~16mg/日)である。

【0061】

これらの結果はさらに、係る維持期間中に16mg/日以下のイロペリドンを投与された患者における、有害事象の減少を示している。安全性の解析では、イロペリドンの長期使用に関する新たな安全信号は示されなかった。

【0062】

40

本明細書で使用される場合、「第一」、「第二」等の用語は、順番、量、または重要性を示すのではなく、ある要素を別の要素と区別するために使用される。本明細書における「a」および「a n」という用語は、量の限定を示すものではなく、指示された事項が少なくとも1つ存在することを示す。量と接続して使用される修飾語「約」は、記載値を含し、文脈によって決定される意味を有する(例えば、特定量の測定に付随するある程度の誤差を含む)。接尾語「(s)」は、本明細書で使用される場合、修飾している用語の単数形および複数形の両方を含む、それにより、その用語のうちの一つまたは複数を含むことが意図される(例えば、金属(m e t a l (s))は一つまたは複数の金属を含む)。本明細書で開示される範囲は包括的、且つ、独立して組合せ可能である(例えば、「最大約24mg/日、または、より具体的には、約12mg~約24mg」

50

の範囲は、末端の値および「約 12 mg ~ 約 24 mg」の範囲の全ての中間値を包含する等)。

【0063】

様々な実施形態が本明細書に記載されているが、要素の様々な組合せ、変形または改善が当業者によりなされてもよいこと、および、それが本発明の範囲内であることは、本明細書から理解されよう。さらに、その本質的範囲から逸脱することなく、特定の状況または物質を本発明の教示に適合させるための多くの変更がなされてもよい。従って、本発明は、本発明を実施するために企図された最良の形態として開示された特定の実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれる全ての実施形態を包含することが意図される。

10

(付記)

本開示は以下の実施形態を含む。

<1> イロペリドンのタイトレーション後に続く急性期治療期中に、第一の一日量のイロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を、統合失調症の少なくとも 1 つの症状を示す個体に投与すること、

統いて、前記個体が統合失調症の前記少なくとも 1 つの症状を示さなくなったら、維持治療期中に、第二の一日量のイロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を、前記個体に投与すること、を含み、

前期第二の一日量が前記第一の一日量よりも少ない、  
個体における統合失調症または統合失調症の特定の症状を治療する方法。

20

<2> 前記第一の一日量が 16 mg / 日 ~ 24 mg / 日のイロペリドンであり、前記第二の一日量が 12 mg / 日 ~ 16 mg / 日のイロペリドンである、<1> に記載の方法。

<3> 前記第一の一日量が 1 日 2 回経口投与される 8 mg ~ 12 mg のイロペリドンであり、前記第二の一日量が 1 日 2 回経口投与される 6 mg ~ 8 mg のイロペリドンである、<2> に記載の方法。

<4> 前記第二の一日量が前記第一の一日量の約 75 % である、<1> に記載の方法。

<5> 前記第一の一日量が約 16 mg であり、前記第二の一日量が約 12 mg である、<2> に記載の方法。

<6> 前記第一の一日量が約 12 mg であり、前記第二の一日量が約 8 mg である、<1> に記載の方法。

30

<7> 前記第二の一日量が前記第一の一日量の約 50 % である、<1> に記載の方法。

<8> 前記第一の一日量が約 24 mg であり、前記第二の一日量が約 12 mg である、<7> に記載の方法。

<9> 前記第一の一日量が約 16 mg であり、前記第二の一日量が約 8 mg である、<7> に記載の方法。

<10> 前記第一の一日量が約 12 mg であり、前記第二の一日量が約 6 mg である、<7> に記載の方法。

<11> 前記第二の一日量が約 12 mg ~ 約 16 mg である、<1> に記載の方法。

<12> 前記第二の一日量が約 12 mg ~ 約 14 mg である、<1> に記載の方法。

40

<13> 統合失調症と診断された個体の統合失調症が安定化された期間の後に、約 12 mg ~ 約 16 mg の一日量で、イロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を前記個体に投与することを含む、統合失調症と診断された個体における統合失調症の再発を予防する方法。

<14> 前記一日量が約 12 mg ~ 約 14 mg である、<13> に記載の方法。

<15> 約 12 mg ~ 約 16 mg の一日量で、イロペリドン、イロペリドン代謝産物、またはその薬剤的に許容できる塩を個体に投与することを含む、

急性期における応答が得られた後に、統合失調症に対するイロペリドンの効果を維持する方法。

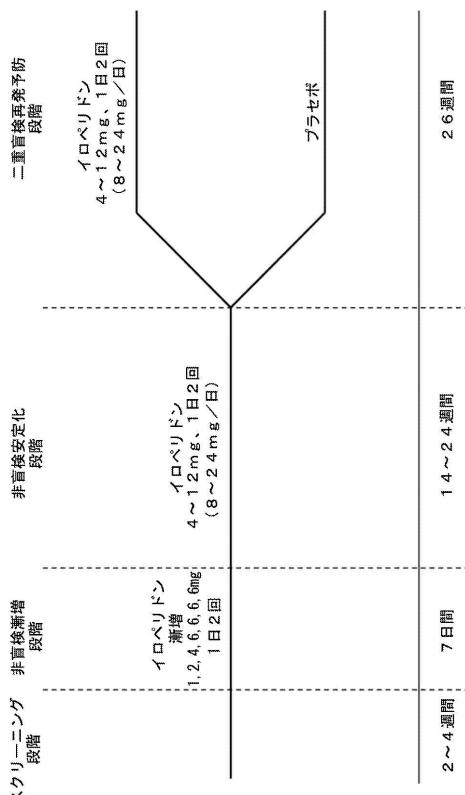
<16> 前記個体の統合失調症の症状のうちの少なくとも 1 つが軽減した際に投与を行う、<15> に記載の方法。

50

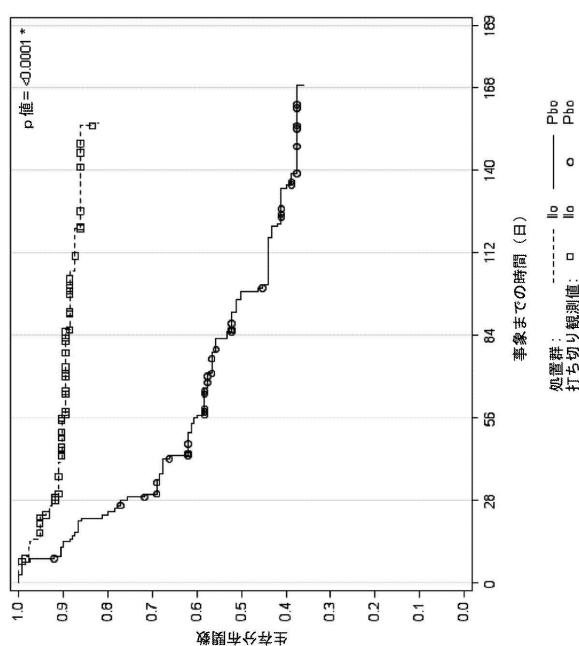
< 17 > 前記一日量より高い一日量で、前記急性期において前記個体にイロペリドンが投与された、< 15 > に記載の方法。

< 18 > 前記急性期における一日量が約 1.2 mg ~ 約 2.4 mg である、< 16 > に記載の方法。

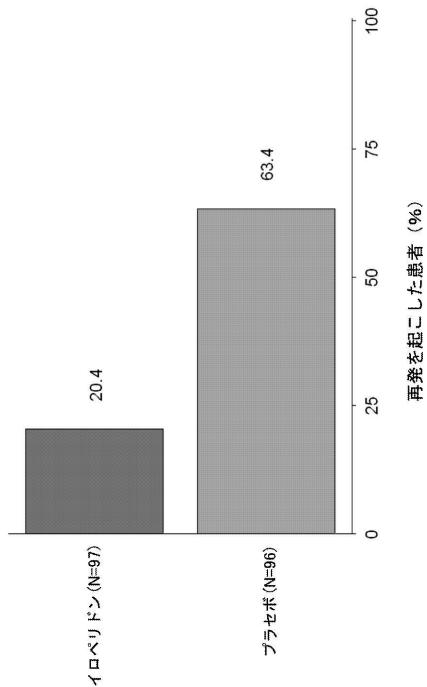
【図 1】



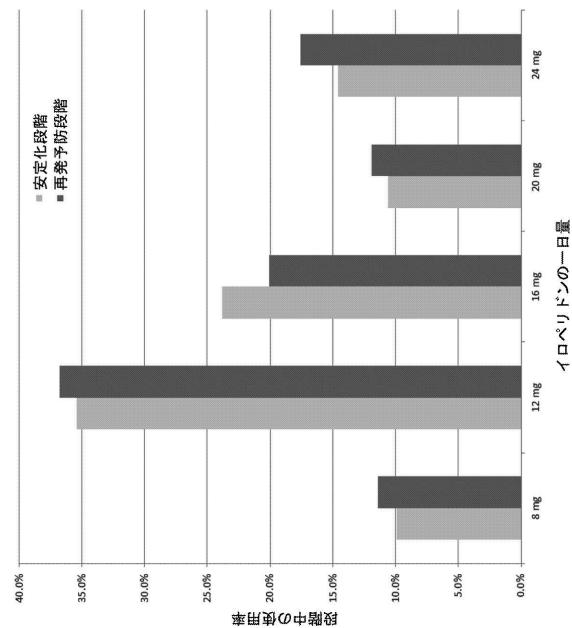
【図 2】



【図3】



【図4】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ポリマオプロス、ミハエル、エイチ。

アメリカ合衆国 20854 メリーランド州、ポトマック、リバーズ ベンド レーン 1  
0627

(72)発明者 ヴォルフガング、クルト、ディー。

アメリカ合衆国 20874 メリーランド州、ジャーマンタウン、ニアーウィンダー プレ  
イス 13331

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 特表2012-526562 (JP, A)

特表2015-502941 (JP, A)

国際公開第2014/031792 (WO, A1)

特表2011-506555 (JP, A)

特表2010-538615 (JP, A)

日薬理誌, 2011年, 137, p.245-254

Arzneim Forsch, 1979年, 29(8), p.1168-1171

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31/33 - 33/44

W P I

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

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