

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6192830号
(P6192830)

(45) 発行日 平成29年9月6日(2017.9.6)

(24) 登録日 平成29年8月18日(2017.8.18)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/625 (2006.01)	A 6 1 K 31/625
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16

請求項の数 13 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-528540 (P2016-528540)	(73) 特許権者	511152500
(86) (22) 出願日	平成26年7月24日 (2014.7.24)		コミッサリア ア レネルジ アトミック
(65) 公表番号	特表2016-525140 (P2016-525140A)		エ オー エネルジス アルテルナティ
(43) 公表日	平成28年8月22日 (2016.8.22)		ヴス
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/065975		COMMISSARIAT A L 'EN
(87) 国際公開番号	W02015/011246		ERGIE ATOMIQUE ET A
(87) 国際公開日	平成27年1月29日 (2015.1.29)		UX ENERGIES ALTERNA
審査請求日	平成28年6月16日 (2016.6.16)		TIVES
(31) 優先権主張番号	13306074.9		フランス国, 75015 パリ, リュー
(32) 優先日	平成25年7月24日 (2013.7.24)		ルブラン バティマン ル ポナン デ,
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		25
早期審査対象出願			25, rue Leblanc Bat
前置審査			iment Le Ponant D,
			F-75015 Paris, Franc
			e
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗コネクション剤としてのフレカイニドの使用、及び向精神薬の効果を増強する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フレカイニドとモダフィニルとを有する治療用組成物。

【請求項 2】

日中の過度の眠気 (E D S)、睡眠障害、不十分な睡眠時間、中枢性睡眠時無呼吸、(脱力発作の有無にかかわらず) ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸 (S A H O S)、特発性過眠症、クライネ・レビン症候群、概日リズム障害、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ、睡眠制限もしくは睡眠不足後の障害 (注意障害、覚醒障害、眠気)、下肢静止不能症候群 (R L S) と周期性四肢運動障害 (P L M D)、不眠、錯眠、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、心的外傷後ストレス障害 (P T S D)、

パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、神経筋障害もしくは構造的脳障害、呼吸器障害、慢性腎不全、肝不全、リウマチ性疾患を患う患者における傾眠もしくは眠気、

薬によって誘発される傾眠、認知症、依存症もしくは嗜癖、及び疲労、を治療するのに使用するための、請求項 1 に記載の治療用組成物。

【請求項 3】

健常者の記憶を増強するのに及び/又は長期にわたる期間前記健常者の覚醒を維持するのに使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の治療用組成物。

【請求項 4】

ナルコレプシー患者において脱力発作を治療するのに使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の治療用組成物。

【請求項 5】

ナルコレプシー患者を治療するのに使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の治療用組成物。

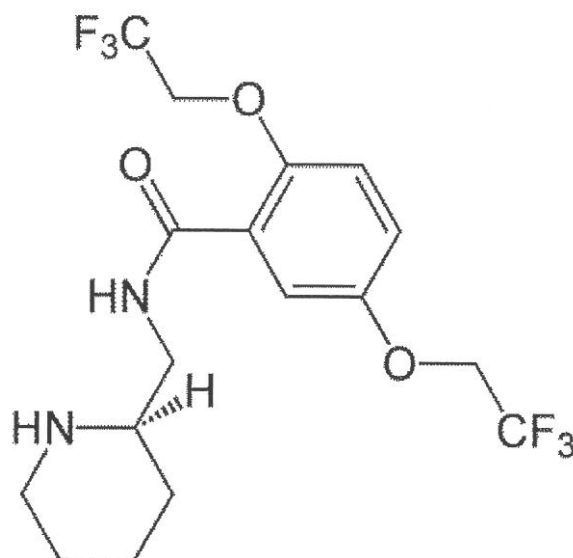
【請求項 6】

パーキンソン病を患う傾眠患者を治療するのに使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の治療用組成物。

【請求項 7】

前記フレカイニドは、式：

[化 1]



の R エナンチオマーである、請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

【請求項 8】

日中の過度の眠気（EDS）、睡眠障害、不十分な睡眠時間、中枢性睡眠時無呼吸、（脱力発作の有無にかかわらず）ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸／低呼吸（SAHOS）、特発性過眠症、クライネ・レビン症候群、概日リズム障害、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ、睡眠制限もしくは睡眠不足後の障害（注意障害、覚醒障害、眠気）、下肢静止不能症候群（RLS）と周期性四肢運動障害（PLMD）、不眠、錯眠、注意欠陥多動性障害（ADHD）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、

パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、神経筋障害もしくは構造的脳障害、呼吸器障害、慢性腎不全、肝不全、リウマチ性疾患を患う患者における傾眠もしくは眠気、

薬によって誘発される傾眠、認知症、依存症もしくは嗜癖、及び疲労、を予防及び／又は治療のため、同時に、分離して又はずらして使用するため、フレカイニドとモダフィニルとを有するコンビネーションプロダクト。

【請求項 9】

健常者の記憶を増強するのに及び／又は長期にわたる期間前記健常者の覚醒を維持するのに使用するための、請求項 8 に記載のコンビネーションプロダクト。

【請求項 10】

ナルコレプシー患者において脱力発作を治療するのに使用するための、請求項 8 に記載のコンビネーションプロダクト。

【請求項 11】

ナルコレプシー患者を治療するのに使用するための、請求項 8 に記載のコンビネーションプロダクト。

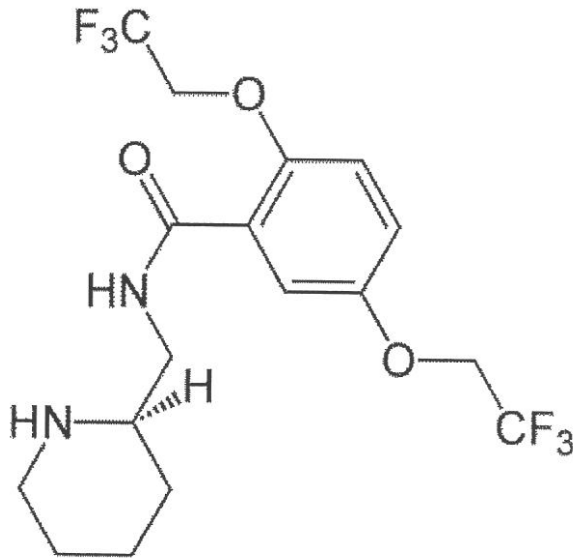
【請求項 12】

パーキンソン病を患う傾眠患者を治療するのに使用するための、請求項 8 に記載のコンビネーションプロダクト。

【請求項 13】

前記フレカイニドは、式：

[化 1]



10

20

の R エナンチオマーである、請求項 8 乃至 12 のいずれか一項に記載のコンビネーションプロダクト。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の概要

本発明は、抗コネクシン剤としてのフレカイニドの使用に関する。この抗コネクシン剤は、様々な向精神薬の治療効果を増強するために有利には使用される。より具体的には、本発明は、フレカイニドとモダフィニルとを有するコンビネーションプロダクトを提供する。

30

【背景技術】

【0002】

ギャップ結合は、組織及び臓器の恒常性を維持するために重要である細胞間コミュニケーションに關与する。ギャップ結合は、イオン (Ca^{+} 及び K^{+})、セカンドメッセンジャー (AMPc 、 GMPc 、 IP3)、いくつかの小さな代謝物 (グルコース) の交換を可能にし、且つ細胞間の電氣的及び代謝的結合を確保する細胞質を接続する。ギャップ結合は、選択的透過性を有する接合であり、原形質膜中に含まれるタンパク質チャネルによって形成され、且つコネクシンヘキサマーによって形成される。コネクシンヘキサマーは、同様に、ヘミチャネルを形成する可能性があり、細胞内空間を細胞外空間へリンクした

40

【0003】

コネクシンは、動物界の系統発生における多細胞生物の位置に関係なく、実質的にすべての細胞型によって合成された原形質膜の細胞膜内タンパク質である。脊椎動物では、コネクシンを産生しない偶発的 (occasional) 細胞は、成体横紋筋細胞、精子及び循環血液細胞である。多数の膜タンパク質とは異なり、コネクシンは、短い半減期を有し (3 乃至 6 時間)、グリコシル化されておらず、且つ酵素活性を有しない。現在のところ、少なくとも 13 個の異なるコネクシンが、哺乳動物において同定されており、ヒトにおいて 21 個

50

のアイソフォームに対応する。実際には、種々のタイプのコネクシンが、複数の組織内に存在することができ、且つ大部分の細胞は、複数のコネクシンを合成する。細胞膜に到達する前に、コネクシンは、ゴルジ小胞を介して原形質膜に結合する、コネクソンと呼ばれる中空の管状構造を形成するように、6分子のグループで組み立てる。

細胞接触が確立されると、細胞のコネクソンは、隣接細胞のコネクソン(those)と共に、端と端とを縦につないで(end-to-end)整列する。この結合チャネルは、細胞間の空間上で接触している2つの細胞の細胞質間において直接的な接触を確立する。

【0004】

コネクシンは、生理学的プロセスの膨大な数に関係しており、そしてコネクソンプロッキング剤のいくつかの用途が記載されている（以下、「コネクシン遮断剤」又は「抗コネクシン剤」とも呼ばれる）。

10

【0005】

例えば、抗コネクシン剤は、以下の状態を治療及び/又は予防のために提案されている。

。

－癌（WO2006/134494及びWO2006/049157）、

－いくつかの心血管疾患（WO2006/134494）、

－傷（WO2006/134494及びWO2009/097077）、

－痛み（WO2009/148613）、

－偏頭痛（DurhamとGarrett, 2009）、

－てんかん（JuszcakとSwiergiel, 2009）、

20

－神経学的状態（WO2006/134494）及び神経変性疾患（Takeuchi et al., 2011）、

－虚血（Davidson et al., 2013）、

－薬剤誘発性肝障害（Patel et al., 2012）

－感染症（WO2011/067607）、

－化学療法剤によって誘導される細胞毒性（Tong X. et al, 2013）及び

－炎症性障害（WO2006/134494）。

【0006】

さらに、本発明者らは以前に、抗コネクシン剤は、向精神薬の治療効果を増強することができることを説明した（WO2010/029131）。特に、本発明者らは、メクロフェナム酸（MFA）などの抗コネクシン剤の投与は、様々な向精神薬分子の治療効果を増加させること、アクティブ用量及び従ってこれら向精神薬分子の望ましくない影響を低減することを可能にすることを説明した。これらの相乗効果は、向精神薬分子（クロザピン、パロキセチン、モダフィニル、ジアゼパム、ベンラファキシン、エスシタロプラム、ブプロピオン及びセルトラリン）の広い範囲で観察されている。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

40

新しい抗コネクシン剤を同定することは、従って、様々な疾患及び障害を治療することを目指して、特に向精神薬との併用において、新たな治療ツールを強調するために最も重要である。

【0008】

この文脈において、本発明者らは、周知の抗不整脈剤フレカイニドは、広い抗コネクシン活性を有することを今度は実証した。これは非常に驚くべき結果である。なぜならば、フレカイニドが、特に心筋細胞上、特に、ナトリウムチャネルと干渉するこれまで説明されてきたのと、これらのチャネルは、脳のギャップ結合と関連していないからだ。また、フレカイニドは、心筋細胞の細胞対の接合抵抗に影響を与えないことが示されてきた（Daleau et al, 1998）。

50

【0009】

発明の詳細な説明：

本発明の文脈において、「フレカイニド」は、式N-（ピペリジン-2-イルメチル）-2，5-ビス（2，2，2-トリフルオロエトキシ）ベンズアミドの化合物を指す。本明細書で使用されるこの用語は、この化合物のいずれの形態、例えばその塩を指す。好ましくは、前記塩は、酢酸フレカイニドである。この用語はまた、人体内で代謝され得るフレカイニド前駆体及び／又はその誘導体（例えば、一つもしくは複数のハロゲン置換から、及び／又は保護基の付加から生じる化学的誘導体）を包含することができる。

【0010】

10

図5A及び5Bに開示されているように、フレカイニドは、キラル中心を保有し、それによりR及びSエナンチオマー（S-（+）-フレカイニド及びR-（-）-フレカイニド）の存在を暗示している。図5は、R-フレカイニド（図5A、（R）-N-（ピペリジン-2-イルメチル）-2，5-ビス（2，2，2-トリフルオロエトキシ）ベンズアミド）及びS-フレカイニド（図5B、（S）-N-（ピペリジン-2-イルメチル）-2，5-ビス（2，2，2-トリフルオロエトキシ））の式を示す。

【0011】

本明細書で使用する場合、用語「フレカイニド」はN-（ピペリジン-2-イルメチル）-2，5-ビス（2，2，2-トリフルオロエトキシ）ベンズアミドのラセミ形態、並びにそのR及びSエナンチオマー（それぞれ（R）-N-（ピペリジン-2-イルメチル）-2，5-ビス（2，2，2-トリフルオロエトキシ）ベンズアミド及び（S）-N-（ピペリジン-2-イルメチル）-2，5-ビス（2，2，2-トリフルオロエトキシ）ベンズアミド）を指す。本発明の好ましい実施形態において、フレカイニドのRエナンチオマー（（R）-N-（ピペリジン-2-イルメチル）-2，5-ビス（2，2，2-トリフルオロエトキシ）ベンズアミド）が使用されることになる。

20

【0012】

フレカイニドは現在、ラセミ体として投与される（Kroemer et al, 1989; Lie et al, 1989）。下記のようにフレカイニドの二つの鏡像異性体の薬物動態パラメータは、ヒト及び齧歯類に投与した後に、主として説明されてきた。

30

【0013】

1989年Kroemer et al.は、長期経口フレカイニド療法を受けている13名の患者における研究を発表した。S-フレカイニド及びR-フレカイニドの血漿レベルを測定し、そしてR-フレカイニドの血漿濃度は、S-フレカイニドエナンチオマーの血漿濃度よりも有意に高かった（R/S比=1.10）。これは、フレカイニド薬が適度なエナンチオ選択的性質(disposition)を受けることを示唆している [Kroemer et al, 1989]。

【0014】

1989年、Gross et al. は、2つのヒト集団：50mgのラセミ体のフレカイニド酢酸塩投与後の、スパルテイン／デブリソキンの高代謝（EM）者5名及びの低代謝（PM）者5名、における2つのエナンチオマーの処分を比較した [Gross et al, 1989]。Gross et al. は、R-フレカイニドの半減期（12.9h）は、S-フレカイニドの半減期（9.8h）よりも長かったことを示すデータ（ $P < 0.03$ ）を発表した。2つのエナンチオマーの腎クリアランスは、しかしながら、EMの被験者において観察されたものと匹敵し、且つ同様であった。R-フレカイニドの尿中回収（ $15.6 \pm 3.7\text{mg}$ ）は、S-エナンチオマーの尿中回収（ $12.0 \pm 3.7\text{mg}$ ）よりも大きかった（ $P < 0.03$ ）。PMにおいて観察されたエナンチオ選択的性質は、従ってS-フレカイニドよりもR-フレカイニドの代謝における大きい損傷に起因する。

40

50

【0015】

1991年Alessi-Severini et al. は、 $0.67 \sim 1.39$ (平均 1.03 ± 0.16)、 $0.75 \sim 1.44$ (平均 1.04)、及び $0.89 \sim 1.32$ (平均 1.10 ± 0.13) の R/S 比の範囲を見出した、立体選択的治療モニタリングに関する3つのレポートを引用しながら、薬物動態上の主要な調査結果をまとめ、且つヒトにおけるフレカイニドのエナンチオ選択的性質の証拠がなかった [Alessi-Severini et al., 1991] と、及び Gross et al., 1989の研究は、全集団において関係なかったと、結論付けた。

【0016】

1998年Hanada et al. は、ラットにおけるフレカイニドのラセミ体の静脈内投与後、いくつかの組織におけるフレカイニドの2つのエナンチオマーのエナンチオ選択的分布の不在を実証した [Hanada et al., 1998]。

【0017】

[Mehvar et al., 2002] で検討されたように、フレカイニドのエナンチオマーの腎クリアランスは、健康なボランティアと患者の両方において立体選択的ではないように思われる。

【0018】

文献は、このように薬物動態及び代謝に対するフレカイニドの立体効果の不在について世界的に首尾一貫している。

【0019】

フレカイニドの2つのエナンチオマーの物理化学的特性も記載されていた。特に、Turgeon et al. は、ヒト血漿中の抗不整脈剤のフレカイニドの測定のため立体選択的な分析法を記載した。エナンチオマーの分割は、光学活性な試薬 (一) -メチルククロホルメートでの誘導体化の後、順相シリカカラム上で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により達成される [Turgeon et al.]。

【0020】

また、Alessi-Severini et al. は、ヒト血漿及び尿中の (R, S) -酢酸フレカイニドの同定のための立体特異的な高速液体クロマトグラフィー法を記載した。フレカイニドジアステレオマーは、

- i) 蒸留ジエチルエーテルで、アルカリ化サンプルの単一ステップ抽出を行った後、
 - ii) の有機層を蒸発させ、且つ薬剤を 80°C で2時間、1-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]-L-プロピルクロリドで誘導体化し、
 - iii) アセトニトリル：水：トリエチルアミン (45：55：0.2) からなる移動相を有する C18 逆相カラム上で、1 mL/分の流量 で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、
- 分離された [Alessi-Severini et al., 1990]。

【0021】

ラセミ体のフレカイニド酢酸塩は、不整脈の様々な種類を治療するために示される、広く使用される Ic 群の抗不整脈剤である。より具体的には、心臓の速度及びリズムを調節するために使用される。心臓のポンプ作用は、心筋を通過する電気信号によって制御される。この電気信号は、通常的心臓の鼓動を生成するために規則的に収縮する心室 (左及び右動脈及び心室) の2つのペアの原因となる。心臓内の電氣的活動が何らかの理由で乱された場合、様々なタイプのイレギュラーな心臓の鼓動 (不整脈) が生じる可能性がある。フレカイニドは、電気インパルスに対する心筋細胞の感受性を低下させることにより、不整脈を治療するために役立つ。このフレカイニドは、心筋における電気伝導を調節し、心臓のリズムの乱れを低減する。クラス I の抗不整脈剤として、フレカイニドは、ナトリウムチャンネルを妨害する。

10

20

30

40

50

【0022】

重要なことには、いくつかの研究は、これらの心血管作用は、単一の鏡像異性体によって媒介されないこと、両方の鏡像異性体(both of them)は、心臓血管機能に貢献することを実証した。

【0023】

フレカイニド及びその鏡像異性体の抗不整脈効果は、二つの異なる動物モデル（マウスにおけるクロロホルム誘発性心室細動及びイヌにおけるウアバイン誘発性心室頻拍）で評価した。二つの鏡像異性体は、これらの実験不整脈の両方を抑制するのに非常に効果的であり、本質的に等しい効力であるように見えた。有意な差は二つの鏡像異性体間、又は鏡像異性体とラセミフレカイニドとの間のいずれにおいても見つからなかった[Baniet al, 1986]。 10

【0024】

イヌの心臓のプルキンエ線維における活動電位特性の鏡像異性体の効果を評価し、それらが同様の電気生理学的効果を発揮することが示された[Kroemer et al, 1989]。

【0025】

電圧駆動のナトリウム、カリウムチャネルに対する、及びモルモット迷走神経の非ミエリン化線維のナトリウムポンプ活性に対する酢酸フレカイニドラセミ体とその2つの鏡像異性体との効果は、スクロースギャップ法で検討した。エナンチオマーによって別々に引き起こされる効果に、有意差はなかった[Lie et al, 1989]。 20

【0026】

鏡像異性体の効果は、標準的な微小電極技術を用いて単離されたイヌのプルキンエ線維において評価した。結果は、イヌのプルキンエ線維の基本的な電気生理学的パラメータに対して、フレカイニドの鏡像異性体の効果の間に有意差はないことを示唆している[Smallwood et al, 1989]。

【0027】

結論として、すべてのこれらの研究からは、単一の鏡像異性体の投与は、ラセミ体薬物よりも、いずれかの利点を提供するであろうということを示す証拠は得られなかった。 30

【課題を解決するための手段】

【0028】

第一の態様によれば、本発明は、従って、抗コネクシン剤として、in vitro及びin vivoで、のフレカイニドの使用に関する。特に、本発明は、抗コネクシン剤として使用するための、もしくは換言すれば、ギャップ結合を遮断するためのフレカイニドに関する。

【0029】

人における異なるコネクシンアイソフォームをコードする21個の遺伝子があり、且つギャップ結合の組成に関与したコネクシン単量体の異なる組み合わせが記載される。特に、コネクシン26(Cx26)、30(Cx30)、30.2(Cx30.2)、32(Cx32)、36(Cx36)、37(Cx37)、40(Cx40)、43(Cx43)、45(Cx45)、46(Cx46)、及び47(Cx47)は、ヒトにおいて、中枢神経系又は末梢神経系の細胞に対して発現される(Nakase & Naus, 2004)。 40

【0030】

本発明者らは、フレカイニドは、本発明者らが試験した全てのコネクシンからなるギャップ結合を阻害するのに有効であることを観察した。特に、以下の実験の部に開示されているように、フレカイニドは、コネクシンCx40、Cx26、Cx30、Cx32、及び／又はCx43からなるギャップ結合を阻害するのに有効である。重要なことは、この抗コネクシン効果は、メフロキン及びメクロフェナム酸(MFA)のような周知の抗コネ 50

クシン剤について観察されたものと同様である (J u s z c z a k & S w i e r g i e l, 2009; C r u i k s h a n k e t a l, 2004; H a r k s e t a l, 2001)。グリア細胞の(glial)コネクシンCx26、Cx30とCx43の場合、より高い阻害レベルにも達した(図1を参照)。

【0031】

従って、本発明は、抗コネクシン剤としてのフレカイニドのin vitroでの使用にも関する。好ましくは、この薬剤を、Cx23 (SEQ ID NO:1)、Cx25 (SEQ ID NO:2)、Cx26 (SEQ ID NO:3)、Cx30 (SEQ ID NO:4)、Cx30.2 (SEQ ID NO:5)、Cx30.3 (SEQ ID NO:6)、Cx31 (SEQ ID NO:7)、Cx31.1 (SEQ ID NO:8)、Cx31.9 (SEQ ID NO:9)、Cx32 (SEQ ID NO:10)、Cx36 (SEQ ID NO:11)、Cx37 (SEQ ID NO:12)、Cx40 (SEQ ID NO:13)、Cx40.1 (SEQ ID NO:14)、Cx43 (SEQ ID NO:15)、Cx45 (SEQ ID NO:16)、Cx46 (SEQ ID NO:17)、Cx47 (SEQ ID NO:18)、Cx50 (SEQ ID NO:19)、Cx59 (SEQ ID NO:20)、及びCx62 (SEQ ID NO:21) からなる群から選択されるコネクシンからなるギャップ結合を阻害するために使用することができる。

【0032】

本発明の好ましい実施形態において、フレカイニドは、中枢神経系又は末梢神経系のヒト細胞において発現する、Cx26 (SEQ ID NO:3)、Cx30 (SEQ ID NO:4)、Cx30.2 (SEQ ID NO:5)、Cx32 (SEQ ID NO:10)、Cx36 (SEQ ID NO:11)、Cx37 (SEQ ID NO:12)、Cx40 (SEQ ID NO:13)、Cx43 (SEQ ID NO:15)、Cx45 (SEQ ID NO:16)、Cx46 (SEQ ID NO:17) 及びCx47 (SEQ ID NO:18) からなる群より選択されるコネクシンの一つ以上を遮断するために使用される。

【0033】

本発明の好ましい実施形態において、フレカイニドは、Cx40 (SEQ ID NO:13)、Cx26 (SEQ ID NO:3)、Cx30 (SEQ ID NO:4)、Cx32 (SEQ ID NO:10)、及びCx43 (SEQ ID NO:15) からなる群より選択されるコネクシンの一つ以上を遮断するために使用される。

【0034】

さらにより好ましい態様において、フレカイニドは、Cx26 (SEQ ID NO:3)、Cx30 (SEQ ID NO:4) 及びCx43 (SEQ ID NO:15) からなる群より選択されるコネクシンの一つ以上を遮断するために使用される。

【0035】

フレカイニドの抗コネクシン活性に起因して、フレカイニドは、抗コネクシン分子による治療から利益を得ることが知られている多数の疾患及び状態の治療に使用することができる。

【0036】

これらの障害及び状態としては、癌、心血管疾患、創傷、疼痛、偏頭痛、てんかん、神経学的状態及び神経変性疾患、感染症、薬剤誘発性肝障害、化学療法剤によって誘導される細胞毒性、虚血及び炎症性障害を挙げる(これらに限定されない)。

【0037】

より好ましくは、フレカイニドは、癌、創傷、偏頭痛、てんかん、感染症、薬剤誘発性肝障害、化学療法剤、虚血及び炎症性疾患により誘発される細胞毒性の予防及び/又は治療に使用することができる。

【0038】

さらに好ましくは、フレカイニドは、創傷、偏頭痛、感染症、薬剤誘発性肝障害、化学療法剤によって誘導される細胞毒性、及び虚血の予防及び/又は治療に使用することができる。

【0039】

さらに好ましくは、フレカイニドは、薬物誘導性肝傷害、化学療法剤によって誘導される細胞毒性、及び虚血の予防及び/又は治療に使用することができる。

【0040】

本発明の特定の態様によれば、フレカイニドは、向精神薬の効果を増強するための薬剤として使用される。この増強効果は、モダフィニルで行われた実験により、以下に説明される（図2乃至図4を参照）。抗コネクシン剤として、フレカイニドは、（参照により組み込まれるWO2010/029131及びUS2011/172188に示されるように、）いずれかの向精神薬の効果を増強することができる。

10

【0041】

この場合の「増強」（potentiate）なる用語は、フレカイニドが同じ患者に投与された向精神薬の治療効果を大幅に増加させることを意味する。従って、向精神薬とフレカイニドとの組み合わせは、前記向精神薬の用量を低減することができ、及び従って、前記向精神薬の悪影響を制限することができ、及び/又は前記向精神薬の用量を増加させることなく、強力な治療効果を得ることができる。

【0042】

本テキストにおいて、「向精神薬」もしくは「向精神剤」とは、特定の脳の生化学的及び生理学的プロセスを変更することにより、主に中枢神経系の状態に作用するいずれの物質を指す。本発明の文脈において使用することができる向精神薬の例としては、麻酔薬、鎮痛薬、例えばオピオイド、解熱剤及び抗偏頭痛剤、抗てんかん薬、抗パーキンソン薬、例えば抗コリン作動性及びドーパミン作動性抗パーキンソン剤、精神安定薬、例えば抗精神病薬、抗不安薬、催眠剤及び鎮静剤、精神賦活薬、例えば抗うつ薬、精神刺激薬及び抗認知症薬、並びに副交感神経、抗中毒薬、抗眩暈薬、等が挙げられる。本発明による向精神薬として有利に使用され得る特定の分子の非限定的な例は、下記の表1に列挙される。

20

【0043】

表1：

30

【表 1】

治療カテゴリー	薬理サブクラス	化学サブクラス	活性剤
麻酔薬	1	2	3
		4	5
		6	7
		8	9
		10	11
		12	13
		15	16
		17	18
		19	20
		21	22
	14	24	25
		26	27
		28	29
		30	31
		32	33
		34	35
		37	38
		39	40
		41	42
		43	44
鎮痛薬	23	46	47
		48	49
		50	51
		52	53
		55	56
		57	58
		59	60
		61	62
		63	64
		65	66
抗てんかん薬	54	67	68
		69	70
抗パーキンソン病薬	71	72	73
		74	75
		76	77
		79	80
		81	82
		83	84
		85	86
		87	88
		90	91
		92	93
	78	94	95
		96	97
		98	99
		100	101
		102	103
		104	105
		106	107
		108	109
		110	111
		113	114
精神安定剤	89	115	116
		117	118
		119	120
		121	122
		123	124
		126	127
		128	129
		130	131
		132	133
		134	135
	112	136	137
		138	139
		140	141
精神賦活剤	142	143	144
		145	146
		147	148
		149	150
		151	152
		154	155
		156	157
		158	159
		161	162
		163	164
その他の神経系薬	160	166	167
		168	169
		170	171
		173	174
		175	176
		177	178
		179	180
	165	181	182
		183	184

表 1 中、

1. 全身(general)麻酔薬；2. エーテル；3. ジエチルエーテル、ビニルエーテル；
4. ハロゲン化炭化水素；5. ハロタン、クロロホルム、エンフルラン、トリクロロエチレン、イソフルラン、デスフルラン、セボフルラン；6. バルビツール酸塩(barbiturates)、プレーン；7. メトヘキシタール、ヘキソバルビタール；8. 他の薬剤と組み合わせたバルビツール酸塩；9. ナルコバルビタール；10. オピオイド麻酔薬；11. フェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、フェノペリジン、アニレリジン、レミフェンタニル；12. その他の全身麻酔薬；13. ドロペリドール、ケタミン、プロパニジド、アルファキサロン、エトミデート、プロポフォール、ナトリウムオキシベート、亜酸化窒素、エスケタミン、キセノン；

14. 局所麻酔薬；アミノ安息香酸のエステル；16. メタブテタミン、プロカイン、テトラカイン、クロロカイン、ベンゾカイン；17. アミド；18. プピバカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、ブタニリカイン、シンコカイン、エチドカイン、アルチカイン、ロピバカイン、レボプピバカイン、プピバカイン；19. 安息香酸のエステル；20. コカイン；21. その他の局所麻酔薬；22. 塩化エチル、ジクロニン、フェノール；カプサイシン；

23. オピオイド；24. 天然アヘンアルカロイド；25. アヘン、ヒドロモルフォン、ニコモルヒネ、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジアモルフィン、パパベレタム、モルヒネ、コデイン；26. フェニルピペリジン誘導体；27. ケトベミドン、ペチジン；28. ジフェニルプロピルアミン誘導体；29. デキストロモラミド、ピリトラミド、デキストロプロボキシフェン、ベジトラミド、メタドン；30. ベンゾモルファン誘導体；31. ペンタゾシン、フェナゾシン；32. モルフィナン誘導体；33. ブトルファノール、ナルブフィン；34. その他のオピオイド；35. チリジン、トラマドール、デゾシン、メプタジノール、タペンタドール；

36. その他の鎮痛薬と解熱薬；37. サリチル酸及び誘導体；38. アセチルサリチル酸、アロキシピリン、サリチル酸コリン、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サルサレート、エテンザミド、サリチル酸モルホリン、ジピロセチル、ベノリラート、ジフ

10

20

30

40

50

ルニサル、サリチル酸カリウム、グアセチサル、カルバサラートカルシウム；サリチル酸イミダゾール；39. ピラズロン；40. フェナゾン、メタミゾールナトリウム、アミノフェナゾン、プロピフェナゾン、ニフェナゾン；41. アニリド；42. パラセタモール、フェナセチン、ブセチン、プロパセタモール；43. その他の鎮痛薬と解熱薬；44. リマゾリウム、グラフェニン、フロクタフェニン、ビミノール、ネフォパム、ジコノチド、メトキシフルラン、ナビキシモルス；

45. 抗偏頭痛製剤(preparations)；46. 麦角アルカロイド；47. ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、メチセルギド、リスリド；48. 副腎皮質ホルモン誘導体；49. フルメドロキソン；50. 選択的セロトニン(5HT1)アゴニスト；51. スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、アルモトリプタン、エルトトリプタン、フロバトリプタン；52. その他の抗偏頭痛製剤；53. ピゾチフェン、クロニジン、イプラゾクロム、ジメトチアジン、オキセトロン；

54. 抗てんかん薬；55. バルビツール酸塩及び誘導体；56. メチルフェノバルビタール、フェノバルビタール、プリミドン、バルベキサクロン、メタルビタール；57. ヒダントイン誘導体；58. エトトイン、フェニトイン、アミノ(ジフェニルヒダントイン)吉草酸、メフェニトイン、ホスフェニトイン；59. オキサゾリジン誘導体；60. パラメタジオン、トリメタジオン、エタジオン；61. スクシンイミド誘導体；62. エトスクシミド、フェンスクシミド、メスクシミド；63. ベンゾジアゼピン誘導体；64. クロナゼパム；65. カルボキサミド誘導体；66. カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ルフィナマイド、エスリカルバゼピン；67. 脂肪酸誘導体；68. バルプロ酸、バルプロミド、アミノ酪酸、ビガバトリン、プロガビド、チアガビン；69. その他の抗てんかん薬；70. スルチアム、フェナセミド、ラモトリギン、フェルバメート、トピラメート、ガバペンチン、フェネツリッド、レベチラセタム、ゾニサミド、プレガバリン、スチリペントール、ラコサミド、カリスバメート、レチガビン、ベクラミド；

71. 抗コリン作動性剤；72. 第3アミン；73. トリヘキシフェニジル、ビペリデン、メチキセン、プロシクリジン、プロフェナミン、デキセチミド、フェングルタルイミド、マザチコール、ボルナプリン、トロパテピン；74. 抗ヒスタミン薬に化学的に近いエーテル；75. エタナウチン、オルフェナドリン；76. トロピンもしくはトロピン誘導体のエーテル；77. ベンズアトロピン、エチベンズアトロピン；

78. ドーパミン作動性剤；79. ドーパ及びドーパ誘導体；80. レボドパ、デカルボキシラーゼ阻害剤、COMT阻害剤、メレボドパ、エチレボドパ；81. アダマンタン誘導体；82. アマンタジン；83. ドーパミンアゴニスト；84. プロモクリプチン、ペルゴリド、ジヒドロエルゴクリプチン、エシレート、ロピニロール、プラミベキソール、カベルゴリン、アポモルヒネ、ピリベジル、ロチゴチン；85. モノアミンオキシダーゼB阻害剤；86. セレギリン、ラサギリン；87. その他のドーパミン作動性剤；88. トルカポン(olcapone)、エンタカポン、ブジピン；

89. 抗精神剤；90. 脂肪酸側鎖を有するフェノチアジン；91. クロルプロマジン、レボメプロマジン、プロマジン、アセプロマジン、トリフルプロマジン、シアメマジン、クロルプロエタジン；92. ピペラジン構造を有するフェノチアジン；93. ジキシラジン、フルフェナジン、ベルフェナジン、プロクロルペラジン、チオプロパゼート、トリフルオペラジン、アセトフェナジン、チオプロペラジン、ブタペラジン、ペラジン；94. ビペリジン構造を有するフェノチアジン；95. ペリシアジン、チオリダジン、メソリダジン、ピポチアジン；96. ブチロフェノン誘導体；97. ハロペリドール、トリフルペリドール、メルペロン、モペロン、ピパンペロン、ブロムペリドール、ベンペリドール、ドロペリドール、フルアニソン；98. インドール誘導体；99. オキシペルチン、モリンドン、セルチンドール、ジプラシドン；100. チオキサnten誘導体；101. フルペンチキソール、クロペンチキソール、クロルプロチキセン、チオチキセン、ズクロペンチキソール；102. ジフェニルブチルピペリジン誘導体；103. フルスピリレン、ピモジド、ペンフルリドール；104. ジアゼピン、オキサゼピン、チアゼピン及びオキセピン；105. ロキサピン、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、アセナピン、

10

20

30

40

50

クロチアピン；106. ベンズアミド；107. スルピリド、スルトプリド、チアプリド、レモキシプリド、アミスルプリド、ベラリプリド、；レボスルピリド；108. リチウム；109. リチウム；110. その他の抗精神病薬；111. プロチペンジル、リスペリドン、モサプラミン、ゾテピン、アリピプラゾール、パリペリドン；

112. 抗不安薬；113. ベンゾジアゼピン誘導体；114. クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ロラゼパム、アジナゾラム、ブロマゼパム、クロバザム、ケタゾラム、プラゼパム、アルプラゾラム、ハラゼパム、ピナゼパム、カマゼパム、ノルダゼパム、フルジアゼパム、ロフラゼブ酸エチル、エチゾラム、クロチアゼパム、クロキサゾラム、トフィソパム；115. ジフェニルメタン誘導体；116. ヒドロキシジン、カプトジアム；117. カルバメート；118. メプロバメート、エミルカメート、メブタメート；119. ジベンゾビスクローオクタジエン誘導体；120. ベンゾクタミン；121. アザスピロデカンジオン誘導体；122. ブスピロン；123. その他の抗不安薬；124. メフェノキサロン、ゲドカルニル、エチホキシシ；

125. 睡眠薬及び鎮静薬；126. バルビツール酸塩、プレーン；127. ペントバルビタール、アモバルビタール、ブトバルビタール、バルビタール、アプロバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、ビニルビタール、ビンバルビタール、シクロバルビタール、ヘプタバルビタール、レボサール、メトヘキシタール、チオペンタール、エタロバルビタール、アロバルビタール、プロキシバルバル；128. アルデヒド及び誘導体；129. 抱水クロラル、クロラロドール、アセチルグリシンアミド、ジクロラルフェナゾン、パラアルデヒド；130. ベンゾジアゼピン誘導体；131. フルラゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、エスタゾラム、トリアゾラム、ロルメタゼパム、テマゼパム、ミダゾラム、プロチゾラム、クアゼパム、ロプラゾラム、ドキセファゼパム、シノラゼパム；132. ピペリジンジオン誘導体；133. グルテチミド、メチプリロン、ピリチルジオン；134. ベンゾジアゼピン関連薬物；135. ゾピクロン、ゾルピデム、ザレプロン、エスゾピクロン；136. メラトニン受容体アゴニスト；137. メラトニン、ラメルテオン；138. その他の睡眠薬及び鎮静薬；139. メタカロン、クロメチアゾール、ブロムワレリル尿素（ブロミソバル、bromisoval）、カルプロマル、スコポラミン、プロピオマジン、トリクロホス、エトクロルビノール、セイヨウカノコソウ(valerian)、ヘキサプロピマート、臭化物、アプロナール、バルノクタマイド、メチルペンチノール、ニアプラジン、デクスedetミジン；140. バルビツール酸塩を除く、組み合わせにおける睡眠薬及び鎮静薬；141. エメプロニウム、ジビペロニルアミノエタノール；

142. 抗うつ薬；143. 非選択的モノアミン再取り込み阻害剤；144. デシプラミン、イミプラミン酸化物、クロミプラミン、オピプラモール、トリミプラミン、ロフェプラミン、ジベンゼピン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、ドキセピン、イプリンドール、メリトラセン、ブトリプチリン、ドスレピン、アモキサピン、ジメタクリン、アミネプチン、マプロチリン、キヌプラミン；145. 選択的セロトニン再取り込み阻害剤；146. ジメルジン、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、セルトラリン、アラプロクラート、フルボキサミン、エトペリドン、エスシタロプラム；147. モノアミンオキシダーゼ阻害剤、非選択的；148. イソカルボキサジド、ニアラミド、フェネルジン、トラニルシプロミン、イプロニアジド、イプロクロジド；149. モノアミンオキシダーゼA阻害剤；150. モクロベミド、トロキサトン；151. その他の抗うつ薬；152. オキシトリプタン、トリプトファン、ミアンセリン、ノミフェンシン、トラゾドン、ネファゾドン、ミナプリン、ピフェメラン、ピロキサジン、オキサフロザン、ミルタザピン、ブプロピオン、メジホキサミン、チアネプチン、ピバガビン、ベンラファキシン、ミルナシبران、レボキセチン、ゲピロン、デュロキセチン、アゴメラチン、デスベンラファキシン；

153. 精神刺激薬であって、ADHD及び向知性薬に使用される剤；154. 中枢作用交感神経興奮；155. アンフェタミン、デキサムフェタミン、メタムフェタミン、メチルフェニデート、ペモリン、フェンカムファミン、モダフィニル、アルモダフィニル、

10

20

30

40

50

フェノゾロン、アトモキセチン、フェネチリン、デクスメチルフェニデート(exmethylnidate)、リスデキサンフェタミン；156. キサンチン誘導体；157. カフェイン、プロペントフィリン；158. その他の精神刺激薬及び向知性薬；159. メクロフェノキサート、ピリチノール、ピラセタム、デアノール、フィペキシド、シチコリン、オキシラセタム、ピリスダノール、リノピルジン、ニゾフェノン、アニラセタム、アセチルカルニチン、イデベノン、プロリントアン、ピプラドロール、プラミラセタム、アドラフィニル、ビンボセチン、ピトリサント；

160. 抗認知症薬；161. 抗コリンエステラーゼ；162. タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガラントミン；163 その他の抗認知症薬；164. メマンチン、イチョウ(ginkgo biloba)；

10

165. 副交感神経薬；166. 抗コリンエステラーゼ；167. ネオスチグミン、ピリドスチグミン、ジスチグミン、アンベノニウム；168. コリンエステル；169. カルバコール、ベタネコール；170. その他の副交感神経薬；171. ピロカルピン、コリンアルホスセラート、セビメリン；

172. 嗜癮性障害において使用される薬物；173. ニコチン依存症において使用される薬物；174. ニコチン、バレニクリン；175. アルコール依存症において使用される薬物；176. ジスルフィラム、カルシウムカルビミド、アカンプロセート、ナルトレキソン、バクロフェン；177. オピオイド依存症において使用される薬物；178. ブプレノルフィン、レバセチルメタドール、ロフェキシジン；

179. 抗眩暈製剤；180. 抗眩暈製剤；181. ベタヒスチン、シンナリジン、フルナリジン、アセチルロイシン；

20

182. その他の神経系薬；183. その他の神経系薬；184. チリラザド、リルゾール、キサリプロデン、アミファンプリジン、テトラベナジン、ファンプリジン、マジンドール。

【0044】

好ましくは、前記向精神薬は、ドーパミン作動性、GABA作動性、アドレナリン作動性、アセチルコリン作動性、セロトニン作動性、オピオイド作動性、アデノシン作動性、イオノトロピック型、ヒスタミン作動性、IMAO、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、DOPAデカルボキシラーゼ、ノルアドレナリン作動性及びグルタミン酸作動向精神エフェクター、並びにヒボクレチン／オレキシン系に対して効果を有する分子（ヒボクレチン-1及びヒボクレチン-2を包含する）からなる群で選択される。

30

【0045】

本明細書において用語「エフェクター」は、一つ以上の神経受容体を直接又は間接的にアクチベートする、又は阻害するいずれの物質、並びに前記神経伝達物質の濃度を変更するいずれの物質を意味する。従って、本発明によるエフェクターは、前記受容体のアゴニストもしくはアンタゴニストであり得る。

【0046】

以下の例において、前記向精神薬は、有利にはモダフィニルであることが示される。

40

【0047】

実際のところ、本発明者らは、フレカイニドが、モダフィニルの好記憶性 (promnesiant) 効果及び/又は覚醒効果を増強すること（図2及び3を参照）、及びモダフィニル／フレカイニドの組み合わせが、マウスにおける脱力発作のような (cataplectic-like) イベントを減少させることによって、有望な効果を示すことを示した。モダフィニルの作用の正確なメカニズムはまだ完全には解明されていない。実際には、いくつかの分子の受容体に、特にドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニン、グルタミン酸、GABA、オレキシン及びヒスタミン受容体に対して、モダフィニルが働くことは公知である (Ishizuka et al, 2012; Minzenberg et al, 2008)。

50

従って、モダフィニルは、GABA作動性、ドーパミン作動性、ノルエピネフリン作動性、セロトニン作動性、ヒスタミン作動性、及びグルタミン酸作動性エフェクターとして作用し、且つそれが（ヒポクレチン-1及びヒポクレチン-2を包含する）ヒポクレチン／オレキシン系に影響を与える。

【0048】

モダフィニルと同じ分子の受容体を調節するいずれの化合物は、有利には、フレカイニドに関連付けることができる。

【0049】

従って、好ましい実施形態において、フレカイニドに関連付けられている向精神薬は、モダフィニルが行うように全く同じ受容体に作用する。従って、フレカイニドに関連付けられている向精神薬は、好ましくは、GABA作動性、ドーパミン作動性、ノルエピネフリン作動性、セロトニン作動性、ヒスタミン作動性、及びグルタミン酸作動性エフェクターからなる群において選択される。また、（ヒポクレチン-1及びヒポクレチン-2を包含する）ヒポクレチン／オレキシン系に影響を与えることができる。

【0050】

具体的な実施形態によれば、前記向精神薬は、ADX-N05（以前は、式：（R）-（β-アミノベンゼンプロピル）カルバミン酸モノ塩酸塩を有する「YKPI0A」）、アンフェタミン、ロキサピン、アセプロマジン、メチルフェニデート、ペルゴリド、リスリド、ブロモクリプチン、ドーパミン、ロピニロール、アポモルヒネ、アリピプラゾール、スルピリド、アミスルプリド、スルトプリド、チアプリド、ピモジド、リスベリドン、ハロペリドール、ペンフルリドール、ズクロペンチキソール又はブプロピオンからなる群から選択されるドーパミン作動性エフェクターである。

【0051】

別の特定の実施形態によると、前記向精神薬は、チアガビン、トピラメート、クロラゼペート、ジアゼパム、クロナゼパム、オキサゼパム、ロラゼパム、プロマゼパム、ロルメタゼパム、ニトラゼパム、クロチアゼパム、アルプラゾラム、エスタゾラム、トリアゾラム、ロプラゾラム、エチホキシシン、メプロバメート、ゾピクロン、ゾルピデム、プレガバリン、ガバペンチン、フェノバルビタール、フェルバメート及びビガバトリンからなる群において選択されるGABA作動性エフェクターである。

【0052】

別の特定の実施形態によると、前記向精神薬は、クロルプロマジン、トリミプラミン、クロザピン、オランザピン、シアメマジン、フルペンチキソール、ネフォパム、フルボキサミン、クロミプラミン、セルトラリン、フルオキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、パロキセチン、アミトリプチリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ブスピロン、カルピプラミン、ゾルミトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、インドラミン、エルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、ピゾチフェン、ピバンペロン、メチセルジド、ピゾチリン、ミルナシبران、ピロキサジン、チアネプチン、オトギリソウ及びリチウムからなる群において選択されたセロトニン作動性エフェクターである。

【0053】

別の特定の実施形態によると、前記向精神薬は、アクリバスチン、アリメマジン、アンタゾリン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、ブロムフェニラミン、ブクリジン、カルビノキサミン、カレバスチン、セチリジン、クロルシクリジン、クロルフェニラミン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、クロシニジン、クロニジン、シクリジン、シプロヘプタジン、デスカルボエトキローラタジン(descarboethoxyloratidine)、デクスクロルフェニラミン、ジメンヒドリナート、ジメチンデン、ジメトチアジン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ドキシラミン、エバスチン、エフレチリジン、エピナスチン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、レボカバスチン、ロラチジン、メクリジン、メキタジン、メトジラジン、ミアンセリン、ミゾラスチン、ニアブラジン、ノベラスチン、ノルアステミゾール、オキサトミド、オキソメマジン、フェンペ

ンザミン、フェニラミン、ピクマスト、プロメタジン、ピリラミン、テメラスチン、テルフェナジン、トリメブラジン、トリペレナミン、トリプロリジン、ラニチジン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、チオチジン、ゾランチジン、シプロキシファン、ピトリサント及びリタンセリンからなる群において選択されるヒスタミン作動性エフェクターである。

【0054】

別の特定の実施形態によると、前記向精神薬は、EMPA、SB-334867、SB-674042、SB-408124、GSK1059865、アルモレキサント、スポレキサント、MK-6096、DORA-1、DORA-22、DORA-12、SB-649868、JNJ-1037049からなる群において選択されるヒポクレチン／オレキシンモジュレータである（Gottter et al, 2012に記載される）。

10

【0055】

別の特定の実施形態によれば、前記向精神薬は、(R)-3-ニトロピフェニリン、2-フルオロノルエピネフリン、4-NEMD、5-フルオロノルエピネフリン、6-フルオロノルエピネフリン、アベジテロール、アルブテロール、アミベグロン、アミデフリン、アミトラズ、アニソダミン、アニソジン、アブラクロニジン、アルブタミン、アルホルモテロール、アロチノロール、バンブテロール、ペフノロール、ビトルテロール、ブリモニジン、プロモアセチルアルブレノロールメンタン、プロキサテロール、ブフェニン、カンナビバリン、カルブテロール、シマテロール、シラゾリン、クレンブテロール、デノパミン、デテレノール、デトミジン、デクスメドミジン、ジヒドロエルゴタミン、ジビベフリン、ドブタミン、ドベキサミン、エフェドリン、エピネフリン、エスプロキン、エタフェドリン、エチルノルエピネフリン、エチレフリン、フェノテロール、ホルモテロール、グアナベンズ、グアンファシン、グアノキサベンズ、ヘキソブレナリン、ヒゲナミン、インダカテロール、インダニジン、イソエタリン、イソプレナリン、イソプロテレノール、イソクスブリン、ラベタロール、レボノルデフリン、レボサルブタモール、ロフェキシジン、マブテロール、メドミジン、メタラミノール、メトキサミン、メトキシフェナミン、メチルドパ、ミドドリン、ミバゼロール、N-イソプロピルオクトパミン、ナファゾリン、ノルエピネフリン、オクトパミン、オルシプレナリン、オキシフェドリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピペロキサン、ピルブテロール、プレナルテロール、プロカテロール、プソイドエフェドリン、ラクトパミン、レプロテロール、リルメニジン、リミテロール、リトドリン、ロミフィジン、サルブタモール、サルメテロール、ソラベグロン、シネフリン、タリペキソール、テルブタリン、テトラヒドロゾリン、チザニジン、トロニジン、トレトキノール、ツロブテロール、ウラピジル、キサモテロール、キシラジン、キシロメタゾリン、ジルパテロール、及びジントロールからなる群において選択されるノルエピネフリン作動性エフェクターである。

20

30

【0056】

別の特定の実施形態によると、前記向精神薬は、メマンチン、アマンタジン、MK-801、ケタミン、ノルケタミン、デキストロメトルファン、レボメトルファン、デキストロルファン、レボルファノール、フェンシクリジン、PCA、CNS-1102、レマセミド、ペンタミジン、及び9-アミノアクリジンからなる群において選択されるグルタミン酸作動性エフェクターである（Traynelis et al, 2010に記載される）。

40

【0057】

好ましくは、前記向精神薬はフルピルチンではない

【0058】

フレカイニドの増強効果は、患者に向精神薬の投与の前、投与と同時、又はいずれか後のいずれかにおいて、同一患者にフレカイニドを投与することによって達成することがで

50

きる。

【0059】

従って、本発明は、精神医学的及び/又は神経変性障害を有する患者を治療するための方法を記載する。当該方法は、上記のように、前記患者への、a) フレカイニド及びb) 少なくとも1つの向精神薬の投与を包含する。前記化合物a) 及びb) は、同時に、別々に投与され、又は時間の経過と共に分散される(spread out)。

【0060】

この治療を必要とする患者は、
日中の過度の眠気(EDS)、睡眠障害、不十分な睡眠時間、中枢性睡眠時無呼吸、(脱力発作の有無にかかわらず)ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸(SAHOS)、特発性過眠症、クライン・レビン症候群、概日リズム障害、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ、睡眠制限もしくは睡眠不足後の障害(注意障害、覚醒障害、眠気)、下肢静止不能症候群(RLS)と周期性四肢運動障害(PLMD)、不眠、錯眠、注意欠陥多動性障害(ADHD)、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、一般的に傾眠もしくは眠気を伴う疾患(例えば、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、神経筋障害もしくは構造的脳障害、呼吸器障害、慢性腎不全、肝不全、リウマチ性疾患)、(ベンゾジアゼピン、バルビツレート、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、等に起因する)薬によって誘発される傾眠、気分障害、不安障害、統合失調症、耳鳴り、うつ、倦怠感、認知症、双極性障害、肥満、過食症、躁病エピソード、強迫性障害、老衰、(ゲーム、麻薬、アルコール、タバコ等への)依存症もしくは嗜癖、糞便もしくは尿失禁、早漏、呼吸困難、及び特に癌、神経変性疾患、更年期障害、外傷性脳損傷、ウイルス感染もしくは後脊髄炎、又は線維筋痛症に起因する、疲労、

からなる群に含まれる精神科、神経学的及び/又は神経変性疾患を有してよい。

【0061】

日中の過度の眠気(EDS)は、毎日起こり、典型的には2時間ごとに繰り返す。ただしこれは、広く異なり得る。患者が身体的に不活性であるときに眠気が悪化する。睡眠エピソードは、以下のいくつかの特徴を有する(Dauvilliers I. et al, 2007 and Boulous et al, 2010)。

・個人は眠りへの衝動と戦う必死の努力をするにもかかわらず、それらは多くの場合抑えられない(irresistible)。

・それらの長さは、環境要因によって変化し得るが(例えば、受動的な活動、例えばテレビを見ることにより、持続時間を増やすことができる)、それらは通常短い。

・それらは、頻繁に夢に関連している。

・それらは、典型的には、数時間までの通常の覚醒状態を復元する。

【0062】

EDSは、以下のいくつかの状態又は疾患を特徴付ける。：

不十分な睡眠時間、中枢性睡眠時無呼吸、(脱力発作の有無にかかわらず)ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸(SAHOS)、特発性過眠症、クライン・レビン症候群、概日リズム障害(時差ぼけ)、睡眠制限もしくは睡眠不足後の障害(注意障害、覚醒障害、眠気)、下肢静止不能症候群(RLS)と周期性四肢運動障害(PLMD)、一般的に眠気に関連した神経学的状態(例えば、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、神経筋障害もしくは構造的脳障害)、一般的に眠気に関連した医学的状态呼吸器障害、慢性腎不全、肝不全、リウマチ性疾患)、気分障害、不安障害、統合失調症、又は薬物療法誘発性傾眠(ベンゾジアゼピン、バルビツール酸塩、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、等に起因する)。

【0063】

脱力発作は、感情的な要因、最も頻繁には、笑い、当意即妙の会話、うれしい驚きのような肯定的な感情(例えば、通りに友人を見かけること、ゴールを得点すること)により、又は怒りによりトリガされる筋緊張の急激な低下によって特徴付けられる。但し、殆ど

ストレス、恐怖、もしくは肉体的な努力によってではない。多くの神経生理学的及び製薬研究は、脱力発作は、レム睡眠無緊張と共通する神経生理学的メカニズムを有することを示す(Dauvilliers I. et al, 2007)。

【0064】

同時使用の場合には、治療について2つの成分が同時に患者に投与される。本発明のこの実施形態によれば、2つの成分は、混合物の形態で、一緒に包装することができ、又は別々に、その後、患者と一緒に投与される前に任意に(spontaneously)混合した。あるいは、2つの成分は、同時に、しかし別々に投与される。具体的には、2つの成分の投与の経路が異なっているもよい。投与はまた、別のサイトで行うことができる。別の実施形態では、2つの成分は、逐次的に、又は経時的に離して、例えば同日に、もしくは数分から数日の範囲の間隔で投与される。

10

【0065】

フレカイニドは、向精神薬の効果を増強するので、当該フレカイニドは、有利には前記向精神薬の用量を減少させるために使用することができる。それにより、前記向精神薬の悪影響を制限し、及び／又は故障(failure)と休薬(withdrawal)の危険性を減少させることができる。

【0066】

向精神薬の効果的な等価投与量の、即ちフレカイニドとの組み合わせで投与した場合、活性な薬理学的用量で投与される向精神薬のものと類似又は同一の生理学的効果又は薬理学的サイン(signature)を誘発する向精神薬の投与量は、WO 2010/029131及びUS 2011/172188に開示される方法により決定できる。

20

【0067】

別の態様によれば、本発明は、フレカイニドと少なくとも一つの向精神薬とを有する組成物、特に医薬組成物である。上記に開示したように、この組成物は、好ましくは、精神医学的及び／又は神経変性障害を有する患者のために処方される。フレカイニド及び前記向精神薬に加え、当該組成物は、任意の薬学的ビヒクル、安定化剤、アジュバント及び当該技術分野で頻繁に使用されるその他の物を含むことができる。

【0068】

薬学的に許容可能なビヒクルの例としては、水、水性ビヒクル（但しこれらに限定されない）、例えば塩化ナトリウム溶液、リンゲル液、デキストロース溶液、デキストロース及び塩化ナトリウム溶液、及び乳酸リンゲル液（但しこれらに限定されない）；水混和性ビヒクル、例えばエチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール（但しこれらに限定されない）；及び非水性ビヒクル、例えばトウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジル（但しこれらに限定されない）が挙げられる。

30

【0069】

好ましい実施形態によれば、この組成物は、（口腔内もしくは舌下投与を含む）経口投与のために製剤化される。他の興味深い製剤は、腹腔内（腹腔内,i.p.）投与、静脈内（静脈内,i.v.）投与、皮下(s.c)投与、筋肉内（筋肉内,i.m.）投与、経皮(transcutaneous)投与、経皮(transdermal)投与、髄腔内投与及び頭蓋内投与のための製剤を包含する。さらに別の製剤は、硬膜外、粘膜下、鼻腔内、眼の結膜(cul-de-sac)、及び直腸ルート

40

【0070】

フレカイニド及び向精神薬を含有及び分配可能な、カプセル剤、錠剤、シロップ剤、クリーム及び軟膏、坐剤、パッチ、又はいずれかの容器を包含する（但しこれらに限定されない）種々の投与手段が、上記組成物を配合するために使用することができる。

【0071】

本発明の組成物において、向精神薬は、上述した通りである。

50

【0072】

好ましい実施形態では、前記向精神薬は、ナルコレプシーを治療するために使用され、及び従ってカフェイン、マジンドール、ナトリウムオキシベート、ピトリサント、アンフェタミン、メチルフェニデート、(R) - (β-アミノベンゼンプロピル) カルバミン酸一塩酸塩、モダフィニル及びアルモダフィニルからなる群で選択される。

【0073】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、1乃至1000mg、好ましくは5乃至800mgの向精神薬をその性質に依存して含有する。好適な薬量は、1乃至1000mg/日、より好ましくは5乃至800mg/日の向精神薬を患者に投与することであろう。

【0074】

別の好ましい実施形態によれば、本発明の組成物は、1乃至200mg、好ましくは1乃至100mgのフレカイニドを含有する。好適な薬量は、1乃至200mg/日のフレカイニド、好ましくは100mg/日のフレカイニドを患者に投与することであろう。

【0075】

より好ましくは、前記フレカイニドは、図5Aに開示されたRエナンチオマーである。

【0076】

より好ましい実施形態では、フレカイニドは、向精神薬のモダフィニルに関連付けられている。

【0077】

「モダフィニル」とは、本明細書において、2-[(ジフェニルメチル)スルフィニル]アセトアミド(プロビジル(Provigil)、図5C参照)、並びに、ヒト体内において代謝され得るその前駆体又はプロドラッグ、例えばアドラフィニル(Dubey et al, 2009)、及びその活性誘導体を意味する。より正確には、用語「モダフィニル」とは、本明細書において、いずれの形態のモダフィニル(ラセミ体、R-モダフィニル、S-モダフィニル、等)、並びにヒト体内において代謝され得るその前駆体及びその誘導体を意味する。図5は、R-モダフィニル(図5C)とS-モダフィニル(図5D)の式を示す。

【0078】

モダフィニルは、ナルコレプシー、交代勤務睡眠障害、及び閉塞性睡眠時無呼吸に関連した日中の過度の眠気の治療のための本質的に処方される覚醒薬である。これらの覚醒促進特性のほかに、モダフィニルはまた、ワーキングメモリとエピソード記憶、及び前頭前皮質と認知制御に依存する他のプロセスを改善する(Minzberg MJ et al, 2008)。

【0079】

本発明者らは、驚くべきことに、フレカイニドは、in vivoでのモダフィニルの覚醒効果を強く増強するのに対し、それ自身の覚醒期間に影響を及ぼさないことを示した(実施例2)。また、フレカイニドは、in vivoでのモダフィニルの認知活動を強く増強する一方で、それ自身に対して好記憶性(promnesiant)効果がない(実施例3)。この相乗活性は、フレカイニドがモダフィニル処理の持続時間を強く延長するという事実によって説明することができる(実施例4)。一方、本発明者らは、本明細書において、フレカイニド/モダフィニルの組み合わせがナルコレプシーマウスにおける脱力発作様表現型に対して相乗効果を有し(実施例5)、且つより一層驚くべきことにフレカイニド又はモダフィニルのいずれか一方は、この表現型に影響を与えないこと(図6B)ことを説明する。好ましい実施形態において、本発明は、従って必要とする患者において、モダフィニルにより治療することが提案されてきた、特に、

日中の過度の眠気(EDS)、睡眠障害、不十分な睡眠時間、中枢性睡眠時無呼吸、(脱力発作の有無にかかわらず)ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸(SAHOS)、特発性過眠症、クライン・レビン症候群、概日リズム障害、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ、睡眠制限又は睡眠不足後の障害(注意障害、覚醒障害、眠気)、下肢静止不能症候群(RLS)及び周期性四肢運動障害(PLMD)、不眠、錯眠、注意欠陥多動性障害

10

20

30

40

50

(ADHD)、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、一般的傾眠又は眠気に関連する障害(例えば、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、神経筋障害又は構造的脳障害、呼吸器障害、慢性腎不全、肝臓障害、リウマチ性疾患)、薬によって誘発される傾眠(ベンゾジアゼピン、バルビツレート、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、等に起因する)、気分障害、不安障害、統合失調症、耳鳴り、うつ、倦怠感、認知症、双極性障害、肥満、過食症、躁病エピソード、強迫性障害、老衰、(ゲーム、麻薬、アルコール、タバコなどに対する)依存性や中毒、糞便や尿失禁、早漏、呼吸困難、及び特に癌、神経変性疾患、更年期障害、外傷性脳損傷、ウイルス感染もしくは後脊髄炎、又は線維筋痛症に起因する、疲労、に罹患した患者において、

モダフィニルの好記憶性効果及び/もしくは覚醒効果を増強するため、及び/又はその安全性を改善するため、及び/又はモダフィニルの作用の持続時間を増加させるため、使用するためのフレカイニドに関する。

10

【0080】

より好ましい態様において、本発明は、具体的に、モダフィニルが提案され、もしくは承認されてきた、

日中の過度の眠気(EDS)、睡眠障害、不十分な睡眠時間、中枢性睡眠時無呼吸、(脱力発作の有無にかかわらず)ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸(SAHOS)、特発性過眠症、クライン・レビン症候群、概日リズム障害、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ、睡眠制限又は睡眠不足後の障害(注意障害、覚醒障害、眠気)、下肢静止不能症候群(RLS)及び周期性四肢運動障害(PLMD)、不眠、錯眠、注意欠陥多動性障害(ADHD)、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、一般的傾眠又は眠気に関連する障害(例えば、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、神経筋障害又は構造的脳障害、呼吸器障害、慢性腎不全、肝臓障害、リウマチ性疾患)、薬によって誘発される傾眠(ベンゾジアゼピン、バルビツレート、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、等に起因する)、気分障害、不安障害、統合失調症、耳鳴り、うつ、倦怠感、認知症、双極性障害、肥満、過食症、躁病エピソード、強迫性障害、老衰、(ゲーム、麻薬、アルコール、タバコなどに対する)依存性や中毒、糞便や尿失禁、早漏、呼吸困難、及び特に癌、神経変性疾患、更年期障害、外傷性脳損傷、ウイルス感染もしくは後脊髄炎、又は線維筋痛症に起因する、疲労、

20

30

に罹患した患者において、モダフィニルの覚醒効果を増強するため、及び/又はその安全性を改善するため、及び/又はモダフィニルの作用の持続時間を増加させるため、使用するための、フレカイニドに関する。

【0081】

好ましい実施形態において、本発明は、具体的には、日中の過度の眠気(EDS)に罹患した患者において、モダフィニルの覚醒効果を増強するため、及び/又はその安全性を改善するため、及び/又はモダフィニルの作用の持続時間を増加させるため、使用するための、フレカイニドに関する。

40

【0082】

別の好ましい実施形態において、本発明は、EDSを伴う状態又は疾患に罹患している患者において、モダフィニルの覚醒効果を増強するため、及び/又はその安全性を改善するため、及び/又はモダフィニルの作用の持続時間を増加させるため、使用のためのフレカイニドに関する。EDSを伴う状態又は疾患とは、例えば

不十分な睡眠時間、中枢性睡眠時無呼吸、(脱力発作の有無にかかわらず)ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸(SAHOS)、特発性過眠症、反復性過眠症(クライン・レビン症候群)、概日リズム障害(時差ぼけ)、睡眠制限又は睡眠不足後の障害(注意障害、覚醒障害及び眠気)、下肢静止不能症候群(RLS)と周期性四肢運動障害(PLMD)、一般に眠気と関連する神経学的状態(例えばパーキンソン病、多発性硬化症

50

、脳卒中、神経筋障害又は構造的脳障害）、一般的に眠気に関連する医学的状态（呼吸器障害、慢性腎不全、肝不全、リウマチ性疾患）、気分障害、不安障害、統合失調症、又は薬物療法に誘導された眠気（ベンゾジアゼピンに、バルビツール酸塩、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、等）である。

【0083】

別の好ましい実施形態において、本発明は、ナルコレプシー患者において脱力発作を治療するために使用するための、モダフィニル／フレカイニドコンビネーションプロダクトに関する。

【0084】

また、フレカイニドによるモダフィニルの効果の増強は、モダフィニルの用量の減少、ひいてはその副作用を低減することができることに留意されたい。その結果、この薬物がその副作用及びそれに関連した可能性のあるリスクのせいで承認されていなかった、モダフィニルのいくつかの用途が、例えば性能向上及び／又は脳活性化（brain-boosting））
剤としてのその使用が、現在では想定することができる。特定の実施形態によれば、本発明は、このようにフレカイニド及びモダフィニルを含む性能向上プロダクトに関する。

【0085】

別の好ましい実施形態において、本発明は、具体的に健常者の記憶を増強するための、及び／又は長期持続時間、彼らの覚醒を維持するために、及び／又はナルコレプシー患者における脱力発作を治療するために、フレカイニドとモダフィニルの使用に関する。これらの被験者は、例えば多くの情報を記憶し、及び／又は長期的な期間、目を覚ましたまま
でいる必要がある個人であり得る。好ましい実施形態では、前記被験者は、ヒトである（例えば、警備員、学生、等）。

【0086】

特定の実施形態において、本発明は、また、フレカイニドと、モダフィニルとを有する組成物に関わる。当該組成物は、有利には、日中の過度の眠気（EDS）、（脱力発作を伴う又は伴わない）ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸／低呼吸（SAHOS）、交代勤務睡眠障害、睡眠制限もしくは睡眠不足後の障害（注意障害、覚醒障害、眠気）、むずむず脚症候群、過眠症、特発性過眠症、及び疲労、特に癌、時差ぼけ、神経変性障害、更年期障害、外傷性脳損傷、ウイルス感染又は後脊髄炎、又は線維筋痛症に起因する疲労を包含する（但しこれらに限定されない）疾患及び状態を治療するために使用することができる。特に、この組成物は、ナルコレプシー患者において脱力発作を治療するために使用
することができる。

【0087】

この組成物は、健康な被験者の記憶を増強するために及び／又は長時間持続期間の彼らの覚醒を維持するために、使用することができる。時間の典型的な期間は、例えば6時間、好ましくは12時間である。

【0088】

本発明はさらに、具体的には、日中の過度の眠気（EDS）、（脱力発作を伴う又は伴わない）ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸／低呼吸（SAHOS）、交代勤務睡眠障害、むずむず脚症候群、過眠症、特発性過眠症、及び疲労、特に癌、神経変性疾患、更年期障害、外傷性脳損傷、ウイルス感染もしくは後脊髄炎、又は線維筋痛症に起因する疲労などの疾患及び状態を治療するために使用されることが意図される医薬の製造におけるフレカイニドとモダフィニルの使用に関する。

【0089】

好ましい実施形態において、本発明は、ナルコレプシー患者において脱力発作を治療するために使用されることが意図される医薬の製造におけるフレカイニドとモダフィニルの

使用に関する。

【0090】

モダフィニル及びフレカイニドに加えて、本発明の組成物／薬剤は、その他の剤、例えばビタミンC、ビタミンB6、マグネシウム、L-アルギニン、L-グルタミン、L-シトルリン、タウリン、カフェイン、等を有することができる。特定の実施形態によると、このプロダクトは、店頭販売することができる。これは、例えば、OTC薬として、又は補助食品として配合することができる。

【0091】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、1乃至1000mg、好ましくは5乃至800mg、及びより好ましくは、5乃至600mgのモダフィニルを含有する。別の好ましい実施形態によれば、本発明の組成物は、5乃至800mg／日、好ましくは5乃至600mg／日のモダフィニルがそれを必要とする患者に、1回、2回もしくはそれ以上の摂取において投与されるように、配合される。

【0092】

別の好ましい実施形態によれば、本発明の組成物は、1乃至200mg、好ましくは1乃至100mgのフレカイニドを含有する。別の好ましい実施形態によれば、本発明の組成物は、1乃至200mg／日、好ましくは1乃至100mg／日のフレカイニドがそれを必要とする患者に、1回、2回もしくはそれ以上の摂取において投与されるように、配合される。より好ましい実施形態において、前記フレカイニドは、図5Aに開示されたRエナンチオマーである。

【0093】

最後の態様において、本発明は、同時の、別々の、又は互い違いの使用のため、日中の過度の眠気(EDS)、(脱力発作の有無にかかわらず)ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸(SAHOS)、交代勤務睡眠障害、むずむず脚症候群、過眠症、特発性過眠症、及び疲労、特に癌、時差ぼけ、神経変性疾患、更年期障害、外傷性脳損傷、ウイルス感染もしくは後脊髄炎、又は線維筋痛症に起因する疲労を予防及び/又は治療するため、フレカイニド及びモダフィニルを有するコンビネーションプロダクトに関する。このコンビネーションプロダクトは、好ましくは、ナルコレプシー患者において脱力発作を予防及び/又は治療するために使用される。

【0094】

本発明の他の特徴は、本発明の枠組みの中で行われ、且つその範囲を限定することなく、必要な実験的なサポートを提供する生物学的アッセイについての以下の説明の過程で明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0095】

【図1】フレカイニドによるヒトコネクシン機能の阻害を表すグラフである。Rin-Cx26細胞、Rin-Cx30細胞、Rin-Cx32細胞、Rin-Cx40細胞及びRin-Cx43細胞を、フレカイニド(280μM)、メフロキン(10μM)及びMFA(100μM)の存在下4時間培養する。(コネクシンから構成される)ギャップ結合による蛍光色素の移動は、フローサイトメトリーにより評価される(図1A及び図1B)。フレカイニドで処理した細胞の生存率は、図1Bに示される。

【図2】モダフィニルの覚醒効果を増強するためのフレカイニドの有効性を表すグラフである。マウス(バッチ当たりn=8)を、モダフィニル(32mg/kg)又はモダフィニル(32mg/kg)及びフレカイニド(1mg/kg)(図2A)又はフレカイニド単独(1mg/kg)(図2B)のいずれかで経口的に処理し、それらのホームケージ内に戻した(replaced)。覚醒期間はポリグラフ分析を用いて測定した。

【図3】モダフィニルの好記憶性(promnesiant)効果を増強するためのフレカイニドの有効性を表すグラフである。マウス(バッチ当たりn=6乃至23)を、T迷路で試験する。マウス腹腔内を、モダフィニル(64mg/kg又は128mg/kg)又はモダフィニル(64mg/kg)及びフレカイニド(1mg/kg)又はフレカイニド単独(1

mg/kg)のいずれかによって処理した。グラフは、6試験後の交代の百分率、ランダム交互に対応する50%を表す。

【図4】モダフィニルの運動(locomotor)効果を増強するためのフレカイニドの有効性を表すグラフである。マウスを(パッチ当たりn=8)を、経口的にモダフィニル(64mg/kg)又はモダフィニル(64mg/kg)及びフレカイニド(1mg/kg)又はフレカイニド単独(1mg/kg)のいずれかによって処理し、彼らのホームケージ内に戻した。自発運動活性(locomotor activity)は、ビデオ追跡装置を用いて測定した。

【図5】R-フレカイニド(図5A)、S-フレカイニド(図5B)、R-モダフィニル(図5C)、S-モダフィニル(図5D)の分子構造を表す。

【図6】モダフィニル/フレカイニド(図6A)又はフレカイニド単独(図6B)により処理したナルコレプシーマウス(Ox-/-)におけるOREM/DREM相のエピソードの数を表すグラフである。(図6A)モダフィニル64mg/kgとフレカイニド1mg/kgとによるOx-/-雄マウスの経口処理を、モダフィニル64mg/kg及びビヒクルと比較した。*:p<0.01;***:p<0.005、二元配置分散分析(Two-Way ANOVA)。(図6B)-/-フレカイニド1mg/kgによりOx-/-雄マウスの経口処理を、ビヒクルと比較した。

【図7】モダフィニルと、フレカイニドの2つのエナンチオマー(R-フレカイニド及びS-フレカイニド)の一方との組み合わせにより処理したナルコレプシーマウスにおけるOREM/DREM相のエピソードの数を表すグラフである。モダフィニル64mg/kgと、R-フレカイニド1mg/kg又はS-フレカイニド1mg/kgによる経口処理を、ビヒクルと比較した。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0096】

実施例1: ギャップ結合に対するフレカイニドの影響

1.1. 材料及び方法

細胞培養:

GJIC欠損、ラットインスリノーマRIN細胞株(del Corssio et al, 2006)を、10%ウシ胎児血清を補充したOptiMem培地中で増殖させた。GJB6(Cx30)、GJB1(CX32)、GJB2(Cx26)、GJA5(CX40)及びGJA1(Cx43)オープンリーディングフレームを、ヒトcDNAから増幅した。オープンリーディングフレームは、pcDNA3.1/V5-His-TOPO(Invitrogen)においてクローニングした。細胞を、リポフェクタミンを用いてトランスフェクションし、さらにジェネティシンを用いて選択した。

【0097】

色素転写実験:

細胞を播種し、2種の蛍光色素、カルセインアセトキシメチルエステル、ギャップ結合浸透性色素、及びVybrant Dil、メンブレン親油性色素を負荷した。翌日、細胞を分離し、先に播種した非負荷細胞の存在下、及びフレカイニドラセミ体70、140又は280µM、メフロキン10µM又はメクロフェナム酸(MFA)100µMの存在下で、4時間インキュベートした。フローサイトメトリーは、FACSscanで行った。

【0098】

阻害は受信(receiver)細胞の総数に対して蛍光を獲得した受信細胞の相対数として定量化された(非GJ媒介色素転写は、次に、背景色素転写率において定義された、コネクション非発現RIN細胞に基づいて、これらの比率を差し引いた(subtracted to))。ビヒクル1つにおける各処理後、細胞結合のこの比率を次いで正規化した。

【0099】

毒性分析:

RIN20,000個を、96ウェルプレート中の100µLの培地に播種した。48

10

20

30

40

50

時間培養後、細胞をいくつかの濃度で以前に同定された化学化合物で4時間処理した。細胞をPBS中でリンスし、新鮮な培地で24時間増殖させた。細胞生存率をWST-1 (Roche)を用いて測定した。

【0100】

1. 2. 実験結果

細胞モデルは、文献に記載された2つの古典的な阻害剤、メクロフェナム酸 (MFA) (Dhein, 2004) (100 μ M) 及びメフロキン (Cruikshank et al, 2004) (10 μ M) を使用することによって検証された。結果は、図1Aに示される。フレカイニドは、他の抗コネクシン剤としてコネクシンをブロックするのに効率的である。

10

【0101】

治療の1日後、細胞生存率試験 (WST-1を使用する、図1Bにおける点線の曲線) は、フレカイニドは、大脳コネクシンを阻害する用量で全く細胞毒性を有しないことを示す。

【0102】

また、フレカイニドは、色素転写細胞パラシュートアッセイを使用する大脳コネクシンの試験した全てのアイソフォームを阻害する (Cx30、CX32、Cx26、CX40、Cx43)。(ギャップ結合細胞におけるより有意な10%の減少は、生理学的に関連するとみなされると推定される。) また、より高い阻害レベルは、グリア細胞の (glial) コネクシンCx26、Cx30とCx43の場合に到達している。

20

【0103】

実施例2：フレカイニドはモダフィニルの覚醒効果を増強する。

前臨床及び臨床データは、モダフィニルは、睡眠サイクルのリズムを変更し、覚醒相を促進することを示す (Lin et al, 2008)。ここでは、我々は、モダフィニルの経口負荷試験 (oral challenge) 後、フレカイニドこのような活動がフレカイニドによって増強されたかどうか、移植したマウスに睡眠ポリグラフ分析を用いて、げっ歯類でテストした。モダフィニルのサブ効率的な (sub-efficient) 投与量を使用すると (32 mg/kg)、本発明者らは、モダフィニル及びフレカイニドの組み合わせの新機能を実証した。当該組み合わせは、大幅に覚醒エピソードの全持続時間を増加させるためである。

30

【0104】

2. 1. 材料及び方法

野生型C57Bl/6雄マウス (n=9/グループ) に、睡眠ポリグラフ分析のためのEEG/EMG/EOG電極を移植した。2週間の回復期間の後、マウスをビヒクル、モダフィニル32 mg/kg及びモダフィニル32 mg/kg+フレカイニドラセミ体1 mg/kgで経口処理した。覚醒期間は、Spike2スクリプトを使用して定量化した。ここで、本発明者らは、(1-時間後に投与した後の) 最初の3時間の間、覚醒の持続時間を表した。*:一元配置分散分析 (One-Way ANOVA analysis) における $p < 0.01$ 。

40

【0105】

2. 2. 結果

モダフィニルは、ヒト及びマウスにおいて覚醒を促進する分子であって、マウスにおいて、マウスらの (their) 活動を用量依存的に増大させる (Simon et al, 1994)。モダフィニル32 mg/kgで処置したマウスの活動を、モダフィニル32 mg/kg+フレカイニド1 mg/kgの併用又はビヒクルで処置したマウスの活動と比較した。

【0106】

図2Aは、フレカイニドが大幅にモダフィニルの覚醒効果を増加させることを示している

50

。図 2 B は、この効果は、フレカイニド単独によって媒介されないことを示している。

【0107】

従って、フレカイニドは、野生型マウスにおけるモダフィニル覚醒活動を有意に増強するのに対し、覚醒期間に対して自らの効果を欠いている。

【0108】

実施例 3：フレカイニドがモダフィニル認知活動を大幅に強化する。

モダフィニルは、認知増強効果を誘発する (Beracochea et al, 2003)。このような特性は、交互シーケンシャルテスト、マウスにおける空間作業記憶を評価するのに広く使用されている装置を使用して、評価可能である (Beracochea & Jaffard, 1987)。連続試行にわたって、T 迷路デバイスの到着のコンパートメントに進入するため、彼らの選択を交互にするため、自発的交替行動 (spontaneous alternation) は、げっ歯類の生得的な傾向である。所与の試行 N の間交替するため (alternate)、動物は、試験 N-1 で選択的に行った選択を覚えておく必要があり、且つ交替 (alternating) における応答は、パフォーマンスの尺度である。迷路に入る前のモダフィニルの急性投与は、この試験におけるマウスのパフォーマンスを向上させることができる (Beracochea et al, 2001)。本発明者らの結果は、フレカイニドが著しく、モダフィニルの十分な用量の好記憶性効果を増強するのに対し、フレカイニド単独は、自らの好記憶性効果を欠いていることを示した。

【0109】

3. 1. 材料及び方法

交互シーケンシャルテストは、マウスにおける空間作業記憶を評価するのに広く使用されている (Beracochea & Jaffard, 1987)。連続試行にわたって、T 迷路デバイスの到着のコンパートメントに進入するため、彼らの選択を交互にするため、自発的交替行動 (spontaneous alternation) は、げっ歯類の生得的な傾向である。所与の試行 N の間交替するため (alternate)、動物は、試験 N-1 で選択的に行った選択を覚えておく必要があり、それにより交替の低下は、忘却の現象を反映することになる。交替 (alternating) における応答は、パフォーマンスの尺度である。シーケンシャルな交替は、より具体的には、干渉に対する感度、忘却の主要な要因を評価する。

【0110】

実験は、T 迷路で行われる (50 cm × 10 cm × 25 cm)。すべての被験体は、120 秒 (s) の試行間隔で区切られた 7 回の連続した試行を与えられた。試行を開始するため、ステムへの扉が開かれる前、マウスを開始ボックスに 120 秒間 (s) 置いた。被験体がゴールアームの一方に進入したら、そのアームへの扉を閉じた。選択されたアーム、及び扉を開けてから選択されたアームの末端に到着するまでの経過時間を登録した。選択されたアーム内での 30 秒 (s) の閉じ込め期間 (固定及び不変) に続き、動物を除去し、新しい試行のための開始ボックスに入れた。各試験の間に、嗅覚の検出を回避するために、ユニットを水とアルコールに浸した布で洗浄した。インデックスメモリは、交互パーセンテージ (交互の選択の数 / テストの合計数 × 100) の平均値で表される。(各群について n = 6 乃至 23)。マウス腹腔内は、モダフィニル (64 mg / kg もしくは 128 mg / kg) 又はモダフィニル (64 mg / kg) 及びフレカイニドのラセミ体 (1 mg / kg) 又はフレカイニドのラセミ体単独 (1 mg / kg) 又はビヒクルのいずれかにより処理された。

【0111】

$p < 1$ 、ランダムな 50 % 交替 (alternance) に対する (vs) 1 サンプル t 検定において；

* $p < 0.05$ 、一元配置分散分析 (One-Way ANOVA analysis) の後、モダフィニル群に対する (vs) テューキーの多重比較が続いた。

【0112】

3. 2. 結果

T迷路は、マウスにおける作業記憶を評価するための装置である。迷路に入る前のモダフィニルの急性投与は、この試験におけるマウスのパフォーマンスを向上させることができる (Beracocha et al, 2001)。

【0113】

試験の妥当性は、モダフィニル単独の有効用量 (128 mg/kg)、フレカイニド単独の用量 (1 mg/kg) 及びフレカイニド単独 (1 mg/kg) ありもしくはなしのモダフィニルのサブ有効用量 (64 mg/kg) で腹腔内処理したマウスの応答を比較することによって行った。結果を図3に示す。

10

【0114】

これらの結果は、フレカイニドがモダフィニルの好記憶性効果を著しく増強するのに対し、フレカイニド単独は、自らの認知効果を示さないことを示す。

【0115】

実施例4：フレカイニドが大幅にモダフィニル活性を延長する。

モダフィニルは、ヒト及びマウスにおいて覚醒を促進する分子であって、マウスにおいて、マウスらの(their)活動を用量依存的に増大させる (Simon et al, 1994)。本発明者らの結果は、フレカイニドは、モダフィニルのサブ効率的な投与量の運動(locomotor)効果を著しく増強するのに対し、フレカイニド単独は、げっ歯類においていずれの自らの運動効果を欠いていることを示した。

20

【0116】

4. 1. 材料及び方法

モダフィニル (64 mg/kg) 又はモダフィニル (64 mg/kg) 及びフレカイニドのラセミ体 (1 mg/kg) 又はフレカイニドラセミ体単独 (1 mg/kg) 又はビヒクルのいずれかで、マウス (バッチ当たり n=8) を経口処理し、そしてそれらのホームケージ内に戻した(replaced)。自発運動活性は、ビデオ追跡により評価される。ビデオは、Ethovision XTソフトウェア (Noldus (登録商標)) を用いて分析された。 *：二元配置分散分析(Two-Way ANOVA)において p<0.01。

30

【0117】

4. 2. 結果

モダフィニル 64 mg/kg で処理したマウスの活動を、モダフィニル 64 mg/kg + フレカイニド 1 mg/kg の組み合わせで処理したマウスの活動と比較した。図4は、フレカイニドが、マウスの活動に対するモダフィニルの効果の持続を大幅に増加させることを示す。

【0118】

結論として、上記の結果は、細胞毒性を誘発することなく、フレカイニドがギャップ結合の機能を大幅に阻害することを示す。また、この化合物は、モダフィニルの効果の有効性及び持続時間を、特にその好記憶性及び覚醒サイドにおいて増強する。

40

【0119】

実施例5：モダフィニル/フレカイニドの組み合わせは、ナルコレプシーのマウスでDRE Mの脱力発作様の表現型に対し驚くべき効率的なプロファイルを有する。

5. 1. 材料と方法

動物

プレプロオレキシンノックアウト (KO) マウスはChemelli et al. [1999] によって生成されたマウス系統の子孫であった。且つC57BL/6Jゲノムバックグラウンドを維持した。9世代にわたる雄オレキシンノーマウス及び雌野生型

50

(WT) マウスの戻し交配後、取得したオレキシシン+ノーマウスは、ヘテロ接合体とホモ接合体、WTとKOとの同腹子を生産するために交配させた。オレキシシン遺伝子に関するそれらの遺伝子型を決定するために、尾の生検を、PCRを使用するDNAの検出のために4週齢で行った。

手術

【0120】

EEG（脳波）及び睡眠覚醒研究のために使用される、12週齢で且つ 30 ± 2 gの体重を有するマウスに、イソフルランを（2%、200 mL/分）及びTEM麻酔システム（ボルドー、フランス）を使用する深いガス麻酔下で、皮質電極6個（金メッキ錫メッキ銅線、 $\phi = 0.4$ mm、Filotex、ドラヴェイユ、フランス）及び筋肉電極3個（フルオロカーボン被覆された金めっきステンレス鋼線、 $\phi = 0.03$ mm、Cooner Wire Chatworth, CA, USA）が慢性的に移植された。脳波（EEG）及び筋電図（EMG）を記録し、睡眠覚醒サイクルを監視するためである。全ての電極は、予めマルチチャネルの電気コネクタにはんだ付けし、それぞれを別々に熱収縮性ポリオレフィン/ポリエステルチューブの被覆で絶縁した。皮質電極を、それぞれ前頭葉（ブレグマから1 mm横と前）、頭頂部（ブレグマとラムダの中間点で正中線に対して1 mm横）及び後頭部（正中線に対し2 mm横及びラムダに対して1 mm前）皮質内に配置され、頭蓋骨に作られた穴の3つのペアを介して、硬膜内に挿入した。筋電極は首の筋肉に挿入した。最後に、電極アセンブリは、アンカー固定され、スーパーボンド（サンメディカル株式会社、滋賀県、日本）と歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。この移植は、安定且つ長期的なポリグラフ記録を可能にする [Parmentier et al, 2002]。

【0121】

マウスにおけるポリグラフ記録及びデータ収集及び解析

手術後、動物は、個別に収容され、 23 ± 1 °Cの周囲温度で、12時間の明/暗サイクルで維持された絶縁防音録音室（午前7時に点灯(lights-on)）に配置された。7日間の回復期間後、ポリグラフの記録が開始される前の7日間、マウスを記録ケーブルに慣れさせた。何人かの著者 [Chemelli et al, 1999; Mignot et al, 2005; Fujiki et al, 2006] により、ナルコレプシーエピソードもしくは睡眠開始REM期間とも呼ばれる、直接REM睡眠開始(DREMs)エピソードは、覚醒からの直接REM睡眠の発生として、即ち60秒の間5秒以上のいずれかの皮質の遅い活動によって先行されず、60秒以上続く覚醒エピソードに直接続くREMエピソードとして定義された。

【0122】

マウスにおける薬物投与及び実験手順

外科手術からの回復及び記録ケーブルへの慣らしの後、各マウスに、午前7時に開始する、連続2日間のレコーディング・セッションを行った。投与を、ちょうど消灯（午後7時）前の午後6時45分に行った。なぜならばオレキシシンノーマウスは、もっぱら消灯相中にナルコレプシー発作を示すためである [Chemelli et al, 1999]。投与の順序をランダム化した。ポリグラフ記録は、投与直後に行われ、且つ全消灯期間（12時間）の間維持された。2回の投与は、7日の期間によって分離した（休薬(was hout)）。マウス（バッチあたり $n = 8$ ）を、モダフィニル（64 mg/kg）又はモダフィニル（64 mg/kg）及びフレカイニドのラセミ体（1 mg/kg）又はフレカイニドラセミ体単独（1 mg/kg）又はビヒクルのいずれかで経口処理した。

【0123】

5. 2 結果

オレキシシン（ヒポクレチンとしても知られている）は、1998年に同定された2つの

視床下部の神経ペプチドである [Sakurai et al, 1998; De Lecea L. et al, 1998]。オレキシンを含むニューロンは、視床下部背外側及び脳弓周囲のエリアで確認されている。これらのニューロンは、行動覚醒に重要な役割を果たしている。エビデンスの大きなボディは、オレキシン欠損は、ヒト及び動物のナルコレプシー発病の原因であることを示している [Lin et al, 1999; Chemelli et al, 1999]。最近、オレキシンKOマウスのほとんどの主要な表現型は、

覚醒時の行動/運動障害、及び

覚醒状態から直接の奇異な(paradoxical)睡眠の突然の開始としてEEG、EMG及びビデオ録画において定義される、暗い相の間の睡眠開始REMのエピソードの発生(SO REMとして知られているDREM)であることが示されたは、[Anacleto et al, 2009]。従ってSO REM/DREMは、ナルコレプシーの患者に頻繁に見られるネズミナルコレプシーの主な表現型を構成している [Lin et al, 2011]。このモデルを使用すると、モダフィニルはDREMのエピソードを持続する(persist)こと [Linら、2008]、モダフィニルは、日中の過度の眠気を改善するが、脱力発作において明らかな効果を有しないという診療所におけるのと同様の状況が示された。

10

【0124】

さらに、図6Bに開示されるように、1mg/kg投与量のフレカイニドラセミ体(単独)は、ナルコレプシーOx-/-マウスにおけるDREM脱力発作様表現型に効果を有しない。

20

【0125】

しかし、重要なことに、図6Aに開示される結果は、モダフィニル/フレカイニドの組み合わせがDREMエピソードの発生を減少させることを明らかにする。

【0126】

従って、フレカイニド及びモダフィニルは、単独使用時のDREM脱力発作様表現型に対して有意な効果を有しないのに対し、重要なことに、フレカイニド及びモダフィニルの組み合わせがDREM脱力発作様表現型を減少させる。

30

【0127】

これらの結果は、フレカイニドとモダフィニルの間に存在する相乗効果を強調しており、前記相乗効果は、フレカイニドによるモダフィニル効率の増強に起因する。なぜならば、ナルコレプシーマウスにおいてモダフィニルもしくはフレカイニド単独のいずれかによっては効果が見られないためである。

【0128】

実施例6：驚くべきことに、モダフィニル/R-フレカイニドは、ナルコレプシーマウスにおけるDREM脱力発作様表現型に対してモダフィニル/S-フレカイニドよりも、より効率的である。

40

フレカイニドのラセミ体を、R-フレカイニドエナンチオマーで置き換えたことを除き、実施例5と同じ材料及び方法を使用した。

【0129】

図7に開示されるように、モダフィニルと組み合わせたR-フレカイニドエナンチオマーは、モダフィニルと組み合わせたS-フレカイニドエナンチオマーよりも、ナルコレプシーOx-/-マウスにおけるDREM脱力発作様表現型に対してより効率的である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

50

【0130】

【非特許文献1】S. Alessi-Severini, F. Jamali, F. M. Pasutto, R. T. Coutts, S. Gulamhusein, High-performance liquid chromatographic determination of the enantiomers of flecainide in human plasma and urine, *J Pharm Sci* 79 (1990) 257-260.

【非特許文献2】S. Alessi-Severini, D. F. LeGatt, F. M. Pasutto, F. Jamali, R. T. Coutts, HPLC analysis of flecainide enantiomers in plasma: comparison with fluorescence polarization immunoassay, *Clin Chem* 37 (1991) 111-112.

【非特許文献3】Anaclet C, Parmentier R, Ouk K, Guidon G, Buda C, Sastre JP, Akaoka H, Sergeeva OA, Yanagisawa M, Ohtsu H, Franco P, Haas HL, Lin JS (2009) Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29: 14423-14438

【非特許文献4】E. H. Banitt, J. R. Schmid, R. A. Newmark, Resolution of flecainide acetate, N-(2-piperidylmethyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide acetate, and antiarrhythmic properties of the enantiomers, *J Med Chem* 29 (1986) 299-302.

【非特許文献5】Beracochea D, Cagnard B, Celerier A, le Merrer J, Peres M, Pierard C (2001) First evidence of a delay-dependent working memory-enhancing effect of modafinil in mice. *Neuroreport* 12: 375-378

【非特許文献6】Beracochea D, Celerier A, Peres M, Pierard C (2003) Enhancement of learning processes following an acute modafinil injection in mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 76: 473-479

【非特許文献7】Beracochea DJ, Jaffard R (1987) Impairment of spontaneous alternation behavior in sequential test procedures following mammillary body lesions in mice: evidence for time-dependent interference-related memory deficits. *Behav Neurosci* 101: 187-197

【非特許文献8】M. I. Boulos M. I., B. J. Murray, Current evaluation and management of excessive daytime sleepiness, *Can J Neurol Sci* 37 (2010) 167-176

10

20

30

40

50

【非特許文献9】Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M (1999) Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98: 437-451

【非特許文献10】Cruikshank SJ, Hopperstad M, Younger M, Connors BW, Spray DC, Srinivas M (2004) Potent block of Cx36 and Cx50 gap junction channels by mefloquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 12364-12369

【非特許文献11】Daleau P (1998) Effects of antiarrhythmic agents on junctional resistance of guinea pig ventricular cell pairs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 284: 1174-1179

【非特許文献12】Dauvilliers Y, Arnulf E, Mignot, Narcolepsy with cataplexy, *Lancet* 369 (2007) 499-511.

【非特許文献13】Davidson JO, Green CR, Nicholson LF, Bennet L, Gunn AJ (2013) Connexin hemichannel blockade is neuroprotective after, but not during, global cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *Experimental neurology*

【非特許文献14】de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS, 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG (1998) The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 322-327

【非特許文献15】del Corosso C, Srinivas M, Urban-Maldonado M, Moreno AP, Fort AG, Fishman GI, Spray DC (2006) Transfection of mammalian cells with connexins and measurement of voltage sensitivity of their gap junctions. *Nat Protoc* 1: 1799-1809

【非特許文献16】Dhein S (2004) Pharmacology of gap junctions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 62: 287-298

【非特許文献17】Dubey S, Ahi S, Reddy IM, Kaur T, Beotra A, Jain S (2009) A novel study of screening and confirmation of modafinil, adrafmil and their metabolite modafinilic acid under EI-GC-MS and ESI-LC-MS-MS ionization. *Indian journal of pharmacology* 41: 278-283

10

20

30

40

50

【非特許文献18】Durham PL, Garrett FG (2009) Neurological mechanisms of migraine: potential of the gap-junction modulator tonabersat in prevention of migraine. *Cephalalgia* 29 Suppl 2: 1-6

【非特許文献19】N. Fujiki, Y. Yoshida, S. Zhang, T. Sakurai, M. Yanagisawa, S. Nishino, Sex difference in body weight gain and leptin signaling in hypocretin/orexin deficient mouse models, *Peptides* 27 (2006) 2326-2331. 10

【非特許文献20】Gotter AL, Webber AL, Coleman PJ, Renger JJ, Winrow CJ (2012) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacological reviews* 64: 389-420

【非特許文献21】A. S. Gross, G. Mikus, C. Fischer, R. Hertrampf, U. Gundert-Remy, M. Eichelbaum, Stereoselective disposition of flecainide in relation to the sparteine/debrisoquine metaboliser phenotype, *Br J Clin Pharmacol* 28 (1989) 555-566. 20

【非特許文献22】K. Hanada, S. Akimoto, K. Mitsu, M. Hashiguchi, H. Ogata, Quantitative determination of disopyramide, verapamil and flecainide enantiomers in rat plasma and tissues by high-performance liquid chromatography, *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 710 (1998) 129-135. 30

【非特許文献23】Harks EG, de Roos AD, Peters PH, de Haan LH, Brouwer A, Ypey DL, van Zoelen EJ, Theuvenet AP (2001) Fenamates: a novel class of reversible gap junction blockers. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 298: 1033-1041

【非特許文献24】Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A (2012) Action of modafinil through histaminergic and orexinergic neurons. *Vitamins and hormones* 89: 259-278. 40

【非特許文献25】Juszcak GR, Swiergiel AH (2009) Properties of gap junction blockers and their behavioural, cognitive and electrophysiological effects: animal and human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 181-198

【非特許文献26】H. K. Kroemer, J. Turgeon, R. A. Parker, D. M. Roden, Flecainide enantiomers: disposition in human subjects and el 50

ectrophysiologic actions in vitro, Clin Pharmacol Ther 46 (1989) 584-590

【非特許文献27】Laird DW (2006) Life cycle of connexins in health and disease. Biochem J 394: 527-543

【非特許文献28】A. H. L. Lie, R. M. Stuurman, F. N. Ijdenberg, J. H. Kingma, D. K. Meijer, High-performance liquid chromatographic assay of flecainide and its enantiomers in serum, Ther Drug Monit 11 (1989) 708-711. 10

【非特許文献29】A. H. L. Lie, J. van den Akker, A. den Hertog, D. K. Meijer, The action of flecainide acetate and its enantiomers on mammalian non-myelinated nerve fibres, Pharm Weekbl Sci 11 (1989) 92-94.

【非特許文献30】J. S. Lin, C. Anaclet, O. A. Sergeeva, H. L. Haas, The waking brain: an update, Cell Mol Life Sci 68 (2011) 2499-2512. 20

【非特許文献31】Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclet C, Parmentier R, Kocher L, Yanagisawa M, Leheret P, Ligneau X, Perrin D, Robert P, Roux M, Lecomte JM, Schwartz JC (2008) An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients. Neurobiology of disease 30: 74-83

【非特許文献32】Lin JS, Sergeeva OA, Haas HL (2011) Histamine H3 receptors and sleep-wake regulation. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 336: 17-23 30

【非特許文献33】Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E (1999) The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. Cell 98: 365-376 40

【非特許文献34】R. Mehvar, D. R. Brocks, M. Vakil, Impact of stereoselectivity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic drugs, Clin Pharmacokinet 41 (2002) 533-558.

【非特許文献35】E. Mignot, S. Nishino, Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy, Sleep 28 (2005) 754-763.

【非特許文献36】Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical ac 50

tions and effects on cognition. Neuropsychopharmacology 33: 1477-1502

【非特許文献37】Nakase T, Naus CC (2004) Gap junctions and neurological disorders of the central nervous system. Biochim Biophys Acta 1662: 149-158

【非特許文献38】R. Parmentier, H. Ohtsu, Z. Djebbara-Hannas, J. L. Valatx, T. Watanabe, J. S. Lin, Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control, J Neurosci 22 (2002) 7695-7711.

【非特許文献39】Patel SJ, Milwid JM, King KR, Bohr S, Iracheta-Velle A, Li M, Vitalo A, Parekkadan B, Jindal R, Yarmush ML (2012) Gap junction inhibition prevents drug-induced liver toxicity and fulminant hepatic failure. Nature biotechnology 30: 179-183

【非特許文献40】Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M (1998) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 92: 1 page following 696

【非特許文献41】Simon P, Panissaud C, Costentin J (1994) The stimulant effect of modafinil on wakefulness is not associated with an increase in anxiety in mice. A comparison with dexamphetamine. Psychopharmacology (Berl) 114: 597-600

【非特許文献42】J. K. Smallwood, D. W. Robertson, M. I. Steinberg, Electrophysiological effects of flecainide enantiomers in canine Purkinje fibres, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 339 (1989) 625-629.

【非特許文献43】Takeuchi H, Mizoguchi H, Doi Y, Jin S, Noda M, Liang J, Li H, Zhou Y, Mori R, Yasuoka S, Li E, Parajuli B, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Sato J, Yamanaka K, Sobue G, Mizuno T, Suzumura A (2011) Blockade of gap junction hemichannel suppresses disease progression in mouse model

10

20

30

40

50

ls of amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. PLoS One 6: e21108

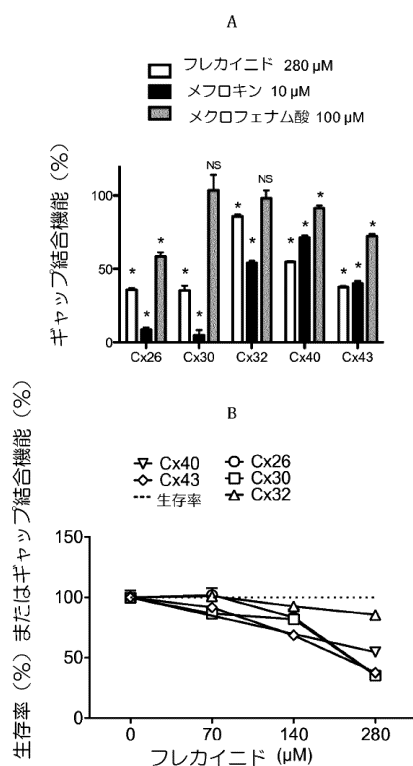
【非特許文献44】Tong X, Dong S, Yu M, Wang Q, Tao L (2013) Role of heteromeric gap junctions in the cytotoxicity of cisplatin. Toxicology 310C: 53-60

【非特許文献45】Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R (2010) Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. Pharmacological reviews 62: 405-496

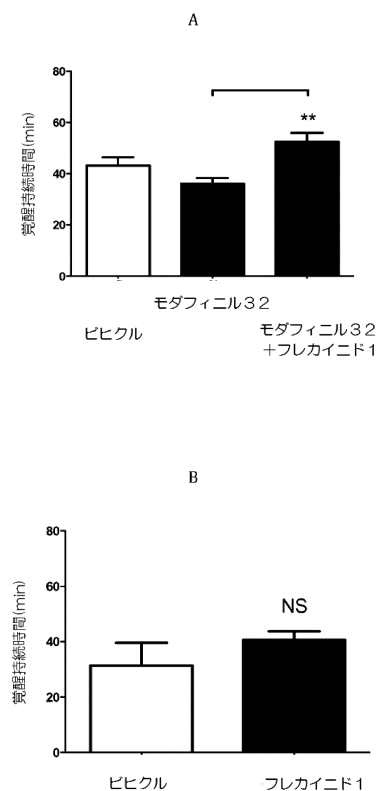
【非特許文献47】J. Turgeon, H. K. Kroemer, C. Prakash, L.A. Blair, D.M. Roden, Stereoselective determination of flecainide in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, J Pharm Sci 79 (1990) 91-95.

10

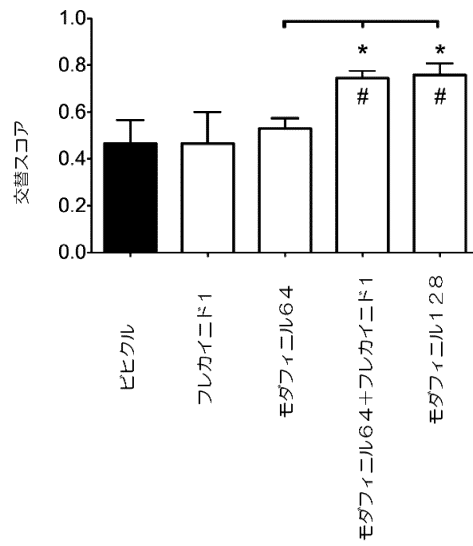
【図1】



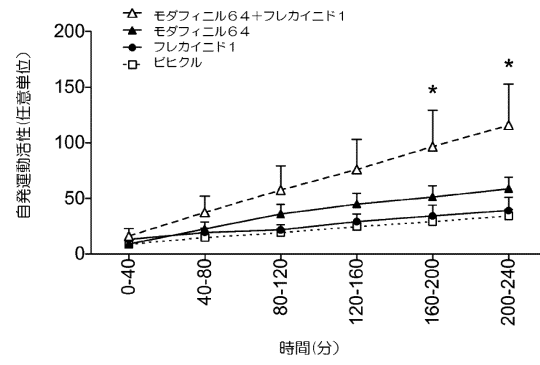
【図2】



【図 3】

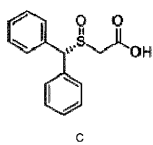
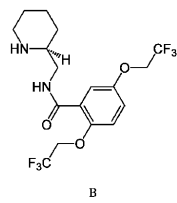
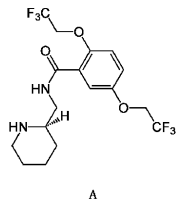


【図 4】



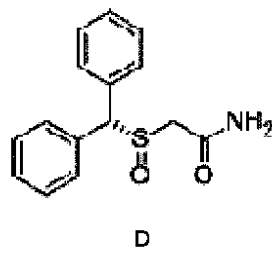
【図 5 - 1】

Figure 5

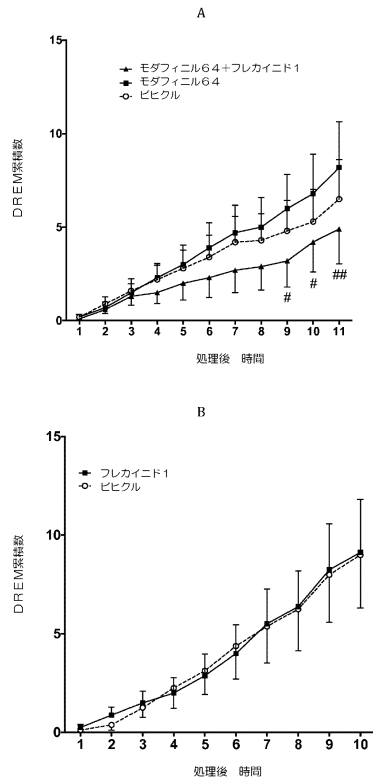


【図 5 - 2】

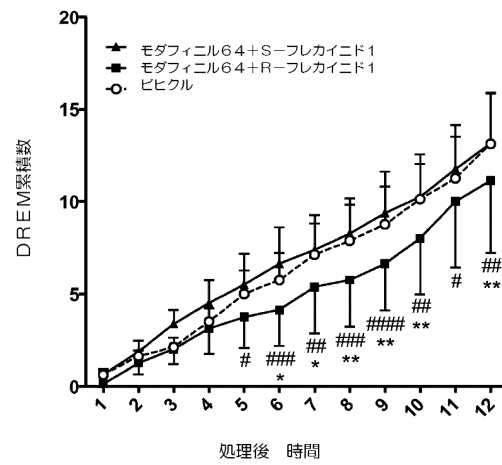
Figure 5 (continued)



【図 6】



【図 7】



二元配置分散分析、2つの因子による反復測定

* ビヒクルに対し $p < 0.05$

モダフィニル64に対し $p < 0.05$

【配列表】

0006192830000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
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 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 15/12	(2006.01)	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(74)代理人 100107766

弁理士 伊東 忠重

(74)代理人 100070150

弁理士 伊東 忠彦

(74)代理人 100091214

弁理士 大貫 進介

(72)発明者 ムートン, フランク

フランス国, 9 2 1 0 0 ブローニュ・ビヤンクール コルネイユ プラース 1 0

(72)発明者 シャルヴリア, マチュー

フランス国, 9 2 1 3 0 イシー・レ・ムリノー リュ・フシェ・ルペルティエ 4 1

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2012-502082 (JP, A)

Br. J. clin. Pharmac., 1989年, vol.28, p.555-566

Direct effect of an antiarrhythmic drug on cardiac gap junction current, Japanese Circulation Journal, 2001年, vol.65, suppl.I-A, p.97

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

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

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)