

(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2018-514531

(P2018-514531A)

(43) 公表日 平成30年6月7日 (2018. 6. 7)

(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 7 6
A 6 1 P 25/14 (2006. 01)	A 6 1 P 25/14	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/18 (2006. 01)	A 6 1 P 25/18	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/20 (2006. 01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/08 (2006. 01)	A 6 1 P 25/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-555577 (P2017-555577)	(71) 出願人	517219328
(86) (22) 出願日	平成28年4月22日 (2016. 4. 22)		アイシーエム (インスティテュート ドゥ
(85) 翻訳文提出日	平成29年12月18日 (2017. 12. 18)		セルヴォ エ デ ラ ムワル エピイ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/059032		エレ)
(87) 国際公開番号	W02016/170124		フランス国, 7 5 0 1 3 パリ, 4 7 / 8
(87) 国際公開日	平成28年10月27日 (2016. 10. 27)		3 ブールパール デ ロピタル, オピタ
(31) 優先権主張番号	15164724. 5		ル ピティエ サルベトリエール
(32) 優先日	平成27年4月22日 (2015. 4. 22)	(71) 出願人	516039480
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		エーピーエイチピー (アシスタンス パブ
			リッカーオピトックス ド パリ)
			フランス国, エフ-7 5 0 0 1 パリ, ヴ
			ィクトリア, 3 アベニュー
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心の障害の処置のためのNMDAアンタゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、攻撃的行動および／または衝動的行動を伴う心または精神の障害における運動機能障害の処置のための麻酔域下用量のN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) アンタゴニストの使用に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

それを必要とする対象の攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害の処置に使用する組成物であって、麻酔域下用量の NMDA 受容体拮抗化合物を含む、組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、NMDA 受容体の非競合的アンタゴニストまたは不競合的アンタゴニストである、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、ケタミン、メマンチン、アマンタジン、チレタミン、フェンシクリジン (PCP)、ジゾシルピン MK-801、アルギオトキシン 636、デキストロルファン、HU-211、リンコフィリン、アプチガネル、イフェンプロジル、ラニセミン、レマセミドならびに／またはその類似体および／もしくは機能性誘導体である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 4】

前記化合物が、ケタミンならびに／またはその類似体および／もしくは機能性誘導体である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記化合物が、メマンチンならびに／またはその類似体および／もしくは機能性誘導体である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

20

【請求項 6】

少なくとも 1 つの薬学的賦形剤をさらに含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、それを必要とする対象に局所投与、経皮投与、筋肉内投与、皮下投与、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与によって投与される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

徐放剤形で提供される、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

貼付剤として製剤化される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

30

【請求項 10】

前記障害が、パーソナリティ障害、衝動制御および嗜癖障害、神経変性障害および運動障害を含む、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

前記障害が、注意欠陥多動障害 (ADHD)、強迫性障害 (OCD)、トゥレット症候群、衝動制御障害 (ICD)、眼瞼痙攣、チック障害、反社会性パーソナリティ障害、間欠性爆発性障害 (IED)、放火癖、窃盗癖、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、心的外傷後ストレス障害、境界性パーソナリティ障害、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症を含む、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

40

【請求項 12】

攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害の処置に使用する貼付剤であって、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の組成物と、許容される担体とを含む、貼付剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害にお

50

ける運動機能障害の処置のための麻酔域下用量のN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）アンタゴニストの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

医師は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴い運動機能障害の症状がみられる心または精神の障害に、異なる群の精神病薬を用いて治療する傾向がある。抗精神病薬は、境界性パーソナリティにも用いられる。興奮剤は、注意欠陥多動障害（ADHD）に特に用いられる。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などの薬物は、抑うつおよび衝動性の両方に役立ちうる。抗痙攣薬は衝動的な激しい怒りを軽減するために役立ちうる。リスペリドン（Risperidone）などの他の薬物は、境界性パーソナリティを有する人の抑うつおよび離人感の両方に役立っている。抗うつ剤または抗不安薬（鎮静薬を含む）は、不安障害の処置に用いられる。気分安定薬は、主として双極性障害に用いられる。

10

【0003】

しかし、これらの薬物群は、患者に投薬の有害な副作用、耐性および中毒といった大きな問題を引き起こし得る。さらに、このような薬物の大部分は、心または精神の障害における認知機能障害には作用するが、これらの障害における運動機能障害には作用しない傾向がある。このため、副作用、耐性作用および中毒作用の減少を目的とした代替療法が必要とされている。

【0004】

20

N-メチル-D-アスパラギン酸受容体系は、中枢神経系の多数の生理学的過程および病理学的過程に関与している。実際、NMDA受容体の過剰活性化は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心の障害にしばしば関連している。このため、NMDA受容体の阻害は、これらの障害を治療するうえでの優れた標的としてしばしば考えられている。しかし、NMDA受容体の遮断が衝動性を増強することが証明されている（Malhortaら、Neuropsychopharmacology. 1997 Sep; 17(3):141-50）。さらに、健常なヒトおよび動物モデルにケタミンを投与すると統合失調症が引き起こされる（Breierら、Am J Psychiatry. 1997 Jun; 154(6):805-11.）。特に、これまでの研究のほとんどが、ケタミン注射によって動物およびヒトにおいて衝動性が増大したことを示している（Cottoneら、Psychopharmacology (Berl). 2013 Mar; 226(1):127-38）。

30

【0005】

最新技術とは対照的に、本願の発明者らは、低用量かつ麻酔域下用量のNMDA受容体アンタゴニストの投与によって、霊長類において注意力が回復し、衝動性および／または攻撃性が抑制および／または減少し得ることを発見した。霊長類はげっ歯類とは対照的に、前頭前皮質がヒトと同じように十分に発達し組織化されているため、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心の障害を研究するのに優れたモデルとなる。さらに、本願は、低用量かつ麻酔域下用量のNMDA受容体アンタゴニストが、心または精神の障害の衝動性および／または攻撃性にみられる運動機能障害を阻害または緩和することを証明する。

40

【発明の概要】

【0006】

本発明の1つの目的は、それを必要とする対象の攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害の処置に使用するための組成物であって、麻酔域下用量のNMDA受容体拮抗化合物を含む組成物である。

【0007】

一実施形態では、前記化合物は、NMDA受容体の非競合的アンタゴニストまたは不競合的アンタゴニストである。

【0008】

50

別の実施形態では、前記化合物は、ケタミン、メマンチン、アマンタジン、チレタミン、フェンシクリジン（PCP）、ジゾシルピンMK-801、アルギオトキシシン636、デキストロルファン、HU-211、リンコフィリン、アプチガネル、イフェンプロジル、ラニセミン、レマセミドならびに／またはその類似体および／もしくは機能性誘導体である。

【0009】

別の実施形態では、前記化合物は、ケタミンならびに／またはその類似体および／もしくは機能性誘導体である。

【0010】

別の実施形態では、前記化合物は、メマンチンならびに／またはその類似体および／もしくは機能性誘導体である。

10

【0011】

別の実施形態では、前記組成物は、少なくとも1つの薬学的賦形剤をさらに含む。

【0012】

別の実施形態では、前記組成物は、それを必要とする対象に局所投与、経皮投与、筋肉内投与、皮下投与、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与によって投与される。

【0013】

別の実施形態では、前記組成物は徐放剤形で提供される。

【0014】

別の実施形態では、前記組成物は貼付剤として製剤化される。

20

【0015】

別の実施形態では、前記障害は、パーソナリティ障害、衝動制御および嗜癖障害、神経変性障害および運動障害を含む。

【0016】

好ましい実施形態では、前記障害は、注意欠陥多動障害（ADHD）、強迫性障害（OCD）、トゥレット症候群、衝動制御障害（ICD）、眼瞼痙攣、チック障害、反社会性パーソナリティ障害、間欠性爆発性障害（IED）、双極性障害、放火癖、窃盗癖、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、心的外傷後ストレス障害、境界性パーソナリティ障害、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症を含む。

30

【0017】

本発明のまた別の目的は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心のまたは精神の障害における運動機能障害の治療に使用するための、本発明の組成物と許容される担体とを含む、貼付剤である。

【0018】

定義

本発明では、次にあげる用語は以下の意味を有する：

【0019】

「予測的サッカード」または「早発的サッカード（premature saccade）」は、予想される視覚刺激が提示される前に開始される眼球運動を指す。新たに提示される視標に対して衝動性眼球運動によって注意を向けるのは極めて自然な反応である。また、視標が提示される時間および場所が予測できる場合、予測的サッカードはしばしば、視標そのものが提示される前に、またはその後に視線誘導が起こるには短すぎる時間で起こる。これらは、報酬がないなど、予期の結果が対象にとってネガティブなものである場合、早発的（premature）または予測的であるとみなすことができる。

40

【0020】

「NMDA受容体アンタゴニスト」または「NMDA受容体に拮抗すること」は、NMDA受容体を通する陽イオン（ Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} ）の流れを減少させる化合物を指す。NMDA受容体アンタゴニストは、4つの化合物のカテゴリー、すなわち、神経伝達物質であるグルタミン酸塩の結合部位に結合して遮断する競合的アンタゴニスト、グリ

50

シン部位に結合して遮断するグリシンアンタゴニスト、アロステリック部位に結合することによってNMDA受容体を阻害する非競合的アンタゴニスト、およびイオンチャネル内の部位に結合することによってイオンチャネルを遮断する不競合的アンタゴニストまたはチャネルブロッカーを含む。

【0021】

「NMDA受容体アゴニスト」は、NMDA受容体を通ずる陽イオンの流れを増加させる化合物を指す。NMDA受容体を開口させるにはグリシンおよびグルタミン酸塩が結合する必要がある、それによって「活性化された」とみなされる（図1A）。

【0022】

「非競合的アンタゴニスト」は、グリシンおよびグルタミン酸塩の結合を必要とし、そののち、チャネルのアロステリック部位と結合し、陽イオンの流れを遮断することができる化合物を指す（図1B～1D）。

10

【0023】

「不競合的アンタゴニスト」は、その遮断部位に到達するのにNMDA受容体のアゴニスト（例えば、グリシン、グルタミン酸塩）の結合と、チャネルの開口とを必要とする化合物を指す（図1E）。次いで、不競合的チャネルブロッカーはNMDA受容体内で捕捉される。

【0024】

「類似体」は、広義には、親化合物の1つまたは複数の化学的部分の修飾または置換を指し、機能的誘導体、位置異性体、互変異性体、両性イオン、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、イソスターまたはその立体化学的混合物がこれに含まれ得る。

20

【0025】

「機能的誘導体」は、NMDA受容体に対してケタミンおよびメマンチンと類似のIC₅₀値および速度論特性を有する化合物を指す。本発明の機能的誘導体は、注意力を回復させ、衝動性および／または攻撃性を抑制および／または減少させる能力を有する。

【0026】

「結合」は、決して限定されるわけではないが、2つの分子（例えば、化合物、アミノ酸、ヌクレオチド、ポリペプチドまたは核酸）の間の直接的または間接的な物理的相互作用または化学的相互作用を意味し得る。結合としては、共有結合、水素結合、イオン結合、非イオン結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用などが挙げられる。

30

【0027】

「麻酔域下用量」は、意識消失を一切引き起こさずに対象に投与されるNMDAアンタゴニストまたはその類似体もしくは機能的誘導体の用量を指し、付随するいかなるリスクも極めて小さいものであるべきである。この用量は鎮痛作用を強化する。

【0028】

「薬学的に許容される賦形剤」は、動物、好ましくはヒトに投与しても有害反応、アレルギー反応、または他の望ましくない反応を引き起こすことのない賦形剤を指す。ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などがこれに含まれる。ヒトに投与するには、製剤は、FDA Office of Biologic standardsが求める無菌性、発熱原性ならびに全般的な安全性および純度の基準を満たさなければならない。

40

【0029】

「処置」は、治療的処置、予防手段または防止手段、および疾患発症の遅延を指し、その目的は、標的とする病的状態もしくは障害または障害の少なくとも1つの症状の遅延、防止または遅らせること（弱めること）である。処置を必要とする対象としては、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心もしくは精神の障害、もしくはその障害の少なくとも1つの症状を既に有する対象、ならびに攻撃的行動もしくは障害の少なくとも1つの症状および／もしくは衝動的行動の発生を伴う心もしくは精神の障害に罹患しやすい対象、または攻撃的行動および／もしくは衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害もしくはその障害の少なくとも1つの症状を防止もしくは遅延すべき対象が挙げられる。

50

対象または哺乳動物は、麻酔域下用量の本発明による組成物を投与した後、患者が観察可能および／もしくは測定可能な注意力の改善、衝動的行動および／もしくは攻撃的行動の減少、ならびに／または生活の質の問題の改善を示す場合、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心の障害の「処置」に成功したことになる。疾患の処置および改善の成功を評価する上記のパラメータは、医師がよく知る慣例的な方法によって容易に測定可能である。

【0030】

「対象」は哺乳動物、好ましくはヒトを指す。一実施形態では、対象は雌性である。別の実施形態では、対象は雄性である。

【0031】

「約」が数字の前に記載されている場合、その数値±10%を意味する。

【発明を実施するための形態】

【0032】

(詳細な説明)

本発明は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害を処置する組成物または処置に使用する組成物であって、麻酔域下用量のNMDA受容体拮抗化合物を含む組成物に関する。

【0033】

本明細書全体を通じて使用される「化合物」という用語は、特に限定されないが、本発明のNMDAアンタゴニストの活性代謝物、鏡像異性体、異性体、機能的誘導体、類似体または塩を包含する。

【0034】

NMDA受容体は、脳および脊柱のニューロン間での電気シグナルの伝達を可能にするイオンチャネル型受容体である。電気シグナルが通過するには、NMDA受容体が開口しなければならない。開口状態を維持するには、グルタミン酸塩およびグリシンがNMDA受容体に結合しなければならない。グリシンおよびグルタミン酸塩が結合し開口イオンチャネルを有するNMDA受容体は、「活性化された」と言う。NMDA受容体を不活性化化する化学物質をアンタゴニストと言う。

【0035】

各受容体サブユニットはモジュール設計を有し、各構造モジュールはまた機能単位も表し、細胞外ドメインは、2つの球状構造、すなわち調節ドメインおよびリガンド結合ドメインを含む。NR1サブユニットはコアゴニストのグリシンと結合し、NR2サブユニットは神経伝達物質のグルタミン酸塩と結合する。アゴニスト結合モジュールは膜ドメインと繋がっており、このドメインは、3つの膜貫通セグメントと、カリウムチャネルの選択的フィルターを思わせる興奮回帰性ループとからなる。この膜ドメインはチャネルポアに残基を提供し、受容体の高い単位コンダクタンス、高カルシウム透過性および電圧依存性のマグネシウム遮断を担っている。各サブユニットは広範囲の細胞質ドメインを有し、それらは、一連のプロテインキナーゼおよびタンパク質ホスファターゼによって直接修飾され得る残基、ならびに多数の構造タンパク質、アダプタータンパク質および足場タンパク質と相互作用する残基を含む。

【0036】

NMDA受容体が活性化すると、陽イオンに対して非選択的なイオンチャネルが開口する。NMDA受容体に固有の特性は、細胞外 Mg^{2+} イオンによるイオンチャネル遮断の結果生じるその電圧依存性の活性化である。これにより、 Na^{+} および少量の Ca^{2+} イオンが電圧依存性に細胞内に流入し、 K^{+} が細胞外に流出する。NMDA受容体の活性化にはグルタミン酸塩またはアスパラギン酸塩（アスパラギン酸塩は受容体を強力に刺激することはない）の結合が必要である。さらに、NMDA受容体は、この受容体の一部であるイオンチャネルが効率的に開口するのにコアゴニストのグリシンの結合も必要とする。

【0037】

一実施形態では、本発明の化合物は、NMDA受容体サブタイプに対してケタミンまた

10

20

30

40

50

はメマンチンと類似の選択性、 IC_{50} 値または速度論特性を有する。

【0038】

別の実施形態では、本発明の化合物は、NMDA受容体のサブユニットGluN2Cに関する IC_{50} 値が $2\mu M$ より低く、NMDA受容体のサブユニットGluN2Dに関する IC_{50} 値が $3\mu M$ より低い。 IC_{50} 値または速度論特性の決定については当業者に周知である。例えば、薬物の IC_{50} は、用量反応曲線を作成し、様々な濃度のアンタゴニストがアゴニスト活性を打ち消す効果を調べることによって決定することができる。

【0039】

別の実施形態では、本発明の化合物は、その結合部位、アロステリック部位および／または遮断部位に到達するのにNMDAアゴニストの結合およびチャネルの開口を必要とする。

10

【0040】

本発明の一実施形態では、化合物は、ポアの内部部分の両方に結合することによって受容体を阻害し、チャネルが閉じた後もその内側に捕捉された状態で維持され得る。

【0041】

本発明の一実施形態では、化合物はNMDA受容体の非競合的アンタゴニストである。非競合的アンタゴニストの例としては、特に限定されないが、ケタミン；アマンタジン；チレタミン；フェンシクリジン（PCP）；PCP塩酸塩機能的誘導体；ジゾシルピンMK-801；アルギオトキシシン636、デキストロルファン、HU-211、リンコフィリンならびに／またはその類似体および／もしくは機能的誘導体が挙げられる。

20

【0042】

別の実施形態では、化合物はNMDA受容体の不競合的チャネルブロッカーである。NMDA受容体の不競合的アンタゴニストの例としては、特に限定されないが、メマンチン；アプチガネルまたはCeresataまたはCNS-1102、イフェンプロジル、ラニセミン、レマセミドならびに／またはその類似体および／もしくは機能性誘導体が挙げられる。

【0043】

攻撃的行動および／もしくは衝動的行動の発生を伴う心の障害、または攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う精神の障害であると認められる多数の異なる状態が存在する。心または精神の障害の攻撃的行動および衝動的行動には2つの構成要素、すなわち運動機能障害と認知機能障害が含まれる。

30

【0044】

本明細書で使用される「心または精神の障害の攻撃的行動および／または衝動的行動」という用語は、攻撃的および／または衝動的な運動機能障害の行動または症状に関連するものである。特に、このような行動または症状には、特に限定されないが、そわそわすること、じっとしてられないこと、（例えば、食事中、学校で、または読み聞かせの時間に）静かに座っているのが困難なこと、常に動いていること、反復常同行動、振戦、筋肉硬直、関節硬直、攣縮、低い筋肉制御、運動困難、腕の固縮、脚の固縮、自発運動量の低下、運動協調の低下またはその組合せを含めた不随意運動を伴う。

【0045】

このような行動を評価する検査は当業者に周知であり、特に限定されないが、運動衝動性を検出することが可能なBarratt衝動性スケール：「思いつきで行動すること」、衝動的／計画的攻撃性尺度、3クラブテスト（3 cl a p t e s t）が挙げられる。

40

【0046】

攻撃的行動および／または衝動的行動を伴い運動機能障害がみられる心または精神の障害としては、特に限定されないが、パーソナリティ障害、衝動制御障害、嗜癖障害、神経変性障害および運動障害が挙げられる。

・ パーソナリティ障害としては、特に限定されないが、極端で柔軟性を欠く性格特徴がみられ、それが本人を悩ませ、かつ／または職場、学校または社会的関係に問題を引き起

50

こすパーソナリティ障害を有する人が挙げられる。さらに、その人の思考および行動のパターンが社会から期待されるものと著しく異なり、しかも極めて強固なものであるため、その人が正常に機能するのを妨害する。パーソナリティ障害の例としては、特に限定されないが、強迫性パーソナリティ障害、注意欠陥多動障害（ADHD）および注意欠陥障害（ADD）、トゥレット症候群、チック障害、眼瞼痙攣、心的外傷後ストレス障害、抜毛癖、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害、覚醒障害および注意障害（睡眠不足、夜間呼吸障害、神経性過眠症）ならびに妄想性パーソナリティ障害が挙げられる。

・衝動制御障害および嗜癖障害としては、特に限定されないが、衝動制御障害を有する人は、自己または他者に害を及ぼし得る行動をとりたいという欲求または衝動に抵抗することができないことが挙げられる。このような障害を有する人は多くの場合、自身の嗜癖の対象に深く傾倒しているため、責任および人間関係を無視し始める。衝動制御障害および嗜癖障害の例を挙げれば、特に限定されないが、間欠性爆発性障害（IED）、放火癖（放火すること）、窃盗癖（盗むこと）および強迫性賭博が衝動制御障害の例である。アルコール関連認知症など、アルコールおよび薬物が嗜癖の一般的な対象である。

・神経変性障害としては、特に限定されないが、パーキンソン病（PD）、特発性PD、パーキンソン症候群、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、パーキンソン振戦、赤核振戦、前頭側頭型認知症（FTD）、パーキンソニズムを伴うタウ陽性前頭側頭型認知症、外傷後振戦、小脳振戦、筋萎縮性側索硬化症、ピック病、大脳皮質基底核変性症、行動異常型FTDに関連するTAR DNA結合タンパク質（TDP）病態、レビー小体型認知症、ロゴペニック型進行性失語症、原発性進行性失語症、アルコール関連認知症、血管性認知症、統合失調症、タンパク質症、トゥレット症候群振戦、下肢静止不能症候群、ハンチントン病、シデナム舞踏病、ウィルソン病、脳卒中後運動機能障害が挙げられる。

・運動障害としては、特に限定されないが、振戦、アカシジア、アステリキシス、アテトーシス、舞踏病アテトーゼ、チック、ジスキネジア、舞踏病、シデナム舞踏病、ジストニア、痙攣、下肢静止不能症候群、運動亢進性運動障害、片側バリズム、ミオクロヌス、遅発性ジスキネジア、ハンチントン病およびその他のタイプのジスキネジアが挙げられる。

【0047】

本発明はまた、それを必要とする対象の攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害を処置するための、または処置に使用するための医薬組成物であって、麻酔域下用量のNMDAアンタゴニストと少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物に関する。

【0048】

本発明のまた別の目的は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害を処置するための、または処置に使用するための薬剤であって、麻酔域下用量のNMDAアンタゴニストを含む、薬剤である。

【0049】

一実施形態では、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で提供され得る。このような塩の例としては、特に限定されないが、有機酸（例えば、酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、ギ酸、酒石酸、ステアリン酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはパモ酸）、無機酸（例えば、塩酸、硝酸、ニリン酸、硫酸またはリン酸）およびポリマー酸（例えば、タンニン酸、カルボキシメチルセルロース、ポリ乳酸、ポリグリコール酸またはポリ乳酸-グリコール酸のコポリマー）によって形成される塩が挙げられる。

【0050】

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、いくつかの賦形剤、例えば界面活性剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）；適切な担体、例えば溶媒および分散媒、例えば、水、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、エタノール、ポリオール（例えば、

10

20

30

40

50

グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど）、適切なその混合物、ならびに例えばラッカセイ油およびゴマ油などの植物油を含有する溶媒および分散媒など；等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムなど；コーティング剤、例えばレシチンなど；吸収遅延剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど；保存剤、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロブタノール、チメロサルなど；緩衝剤、例えばホウ酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなど；等張剤、例えばデキストラン４０、デキストラン７０、デキストロース、グリセリン、塩化カリウム、プロピレングリコール、塩化ナトリウムなど；抗酸化剤および安定剤、例えば亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、チオウレアなど；非イオン性の湿潤剤または清澄剤、例えばポリソルベート８０、ポリソルベート２０、ポロキサマー２８２およびチロキサポールなど；粘度調整剤、例えばデキストラン４０、デキストラン７０、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ラノリン、メチルセルロース、ワセリン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースなどをさらに含む。

10

【００５１】

本発明の一実施形態では、組成物、医薬組成物または薬剤は、麻酔域下用量のＮＭＤＡアンタゴニストを含む。

【００５２】

20

一実施形態では、それを必要とする対象に本発明の組成物を投与することによって、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心の障害の症状が緩和または阻害される。

【００５３】

本発明では、注意力レベルの改善、衝動性および／または攻撃性の低下などの所望の行動が達成されるよう麻酔域下用量のＮＭＤＡアンタゴニストを算出する。治療の効果を評価する方法は、医師がよく知る慣例的方法によって容易に測定可能である。

【００５４】

本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、いくつかの投与経路によって投与され得る。投与に適した経路の例としては、特に限定されないが、筋肉内（*i. m.*）投与、皮下投与、静脈内投与、眼内投与、経皮投与、局所投与、非経口投与、鼻腔内投与および経口投与が挙げられる。非経口投与は、静脈内（*I V*）注射、皮下（*s. c.*）注射、筋肉内（*i. m*）注射、動脈内注射、髄腔内（*i. t.*）注射、腹膜内（*i. p.*）注射もしくは直接注射、または患者への他の投与によるものであり得る。

30

【００５５】

本発明の一実施形態では、ＮＭＤＡアンタゴニストの麻酔域下用量は、 15 mg/kg 体重／日、 14 、 13 、 12 、 11 、 10 、 9 、 8 、 7 、 6 、 5 、 4 、 3 、 2 、 1 mg/kg 体重／日未満であるか、またはそれに等しい。

【００５６】

本発明の一実施形態では、ＮＭＤＡアンタゴニストの麻酔域下用量は 0.5 mg/kg 体重／日未満、好ましくは 0.25 mg/kg 体重／日未満である。

40

【００５７】

本発明の一実施形態では、ＮＭＤＡアンタゴニストの麻酔域下用量は、 1 、 0.9 、 0.8 、 0.7 、 0.6 、 0.5 、 0.45 、 0.4 、 0.35 、 0.3 、 0.25 、 0.2 、 0.15 、 0.10 mg/kg 体重／日未満である。本発明の一実施形態では、ＮＭＤＡアンタゴニストの麻酔域下用量は、約 1 、 0.9 、 0.8 、 0.7 、 0.6 、 0.5 、 0.45 、 0.4 、 0.35 、 0.3 、 0.25 、 0.2 、 0.15 、 0.10 mg/kg 体重／日である。

【００５８】

本発明の一実施形態では、ケタミンの麻酔域下用量は、 1 、 0.9 、 0.8 、 0.7 、

50

0.6、0.5、0.45、0.4、0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、0.10 mg/kg 体重/日未満である。本発明の一実施形態では、ケタミンの麻酔域下用量は、約1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.45、0.4、0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、0.10 mg/kg 体重/日である。

【0059】

本発明の別の実施形態では、NMDAアンタゴニストの麻酔域下用量は、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4、0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、0.10 mg/kg 体重/日未満である。本発明の別の実施形態では、NMDAアンタゴニストの麻酔域下用量は、約2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4、0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、0.10 mg/kg 体重/日である。

【0060】

本発明の別の実施形態では、メマンチンの麻酔域下用量は、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4、0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、0.10 mg/kg 体重/日未満である。本発明の別の実施形態では、メマンチンの麻酔域下用量は、約2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4、0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、0.10 mg/kg 体重/日である。

【0061】

本発明の化合物および組成物の麻酔域下用量は、主治医が妥当な医学的判断の範囲内で決定するものであることが理解されよう。任意の特定の対象に対する具体的な麻酔域下用量は、処置される障害およびその障害の重症度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物、患者の年齢、体重、全般的健康状態、性別および食事；投与時間、投与経路および使用する具体的な化合物の排泄速度；処置の期間；使用する具体的なペプチドと併用または同時使用する薬物；ならびに医療技術分野で周知の同様の因子を含めた様々な因子に左右される。例えば、所望の治療効果を得るのに必要なレベルよりも低いレベルの用量の化合物から開始し、所望の効果が得られるまでその用量を徐々に増加させることは、当業者の技能範囲内で周知のことである。

【0062】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、好ましくは溶液、例えば等張溶液、生理食塩水、無菌水溶液、分散液、乳濁液、懸濁液などを含む群より選択される注射に適した剤形、使用前に液体を加えて溶液または懸濁液を調製するのに用いる固体剤形、例えば粉末、凍結乾燥組成物、リポソーム剤形などである。

【0063】

滅菌注射用液剤は、上記の他の様々な成分を必要に応じて加えた適切な溶媒に必要な量の本発明の組成物を組み込んだ後、必要に応じてろ過滅菌することによって調製する。一般的に、分散剤は、基礎分散媒と上記の必要な他の成分とを含有する無菌媒体に様々な滅菌組成物を組み込むことによって調製する。滅菌注射用液剤を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、予め滅菌ろ過したその溶液から有効成分と任意の追加の所望の成分の粉末を得る真空乾燥技術および凍結乾燥技術である。

【0064】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、経口投与に適した剤形である。第一の実施剤形では、経口投与に適した剤形は、錠剤、丸剤、カプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、糖衣丸剤、口腔内分散錠、発泡錠、または他の固体を含む群より選択される固体剤形である。第二の実施剤形では、経口投与に適した剤形は、液体剤形、例えば飲用溶液、バツカルスプレー、リポソーム剤形などである。経口薬物成分を無毒性で薬学

的に許容される任意の経口用の不活性な担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと組み合わせる。適切な液体投与剤形の例としては、水、薬学的に許容される脂肪および油、アルコールまたはエステルを含めた他の有機溶媒中の液剤または懸濁剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤、非発泡顆粒から再構成する懸濁剤、液剤および／または懸濁剤、ならびに発泡顆粒剤から調製する発泡剤が挙げられる。このような液体剤形は、例えば適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味剤、増粘剤および溶融剤を含有し得る。

【0065】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、経鼻経路および呼吸経路を介して局所送達するのに適した剤形である。経鼻投与に適した製剤の例としては、特に限定されないが、点鼻液、スプレー剤、エアゾール剤および吸入剤が挙げられる。

10

【0066】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、リボソームおよび／またはナノ粒子の剤形であるか、これを含むものである。

【0067】

一実施形態では、本発明の組成物は局所投与に適した形態である。

【0068】

一実施形態では、本発明の組成物を局所投与または経皮投与用の貼付剤として製剤化する。

【0069】

局所投与に適した製剤の例としては、特に限定されないが、貼付剤、スティック剤、リップスティック剤、ワックス剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、バーム剤、ゲル剤、グロス剤、マスク剤、塗布したままの洗浄剤またはクレンザーなどが挙げられる。

20

【0070】

一実施形態では、本発明の組成物を、例えば保存剤としての1重量%または2重量%ベンジルアルコール、乳化ロウ、グリセリン、パルミチン酸イソプロピル、乳酸、精製水およびソルビトールと混合して、白色の滑らかで均一の不透明なクリーム剤またはローション剤を形成することができる。さらに、組成物はポリエチレングリコール400を含有してもよい。組成物を、例えば保存剤としての2重量%ベンジルアルコール、白色ワセリン、乳化ロウおよびテノックスII（ブチル化ヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、クエン酸、プロピレングリコール）と混合して、軟膏剤を形成することができる。織布の包帯材料、例えばガーゼのパッドまたはロールに、液剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤中の組成物を染み込ませてもよく、または他のこのような剤形局所適用に使用することができる。

30

【0071】

本発明の別の実施形態では、本発明の組成物は、経皮投与に適した剤形である。

【0072】

一実施形態では、経皮組成物は、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤；フィルム剤、バーム剤、貼付剤、例えば経皮貼付剤、ゲル剤、リボソーム剤形などである。

【0073】

本発明の一実施形態では、軟膏は、油脂性軟膏剤；乳化軟膏剤、例えば水中油型軟膏剤または油中水型軟膏剤など；または水溶性軟膏剤であり、好ましくは油脂性軟膏剤である。

40

【0074】

本発明の一実施形態では、油脂性軟膏剤は、例えば植物性油および動物性油；植物性脂肪および動物性脂肪；ロウ；ワセリン、例えば白ワセリンまたはワセリン油など；およびパラフィン、例えば流動パラフィンまたはパラフィン油などの基剤を用いる。

【0075】

本発明の一実施形態では、経皮組成物は1つまたは複数の賦形剤をさらに含む。適切な薬学的に許容される賦形剤は当業者に周知である。適切な賦形剤の例としては、特に限定

50

されないが、担体、乳化剤、硬化剤、レオロジー調節剤または増粘剤、界面活性剤、皮膚軟化剤、保存剤、保湿剤、緩衝剤、溶媒、湿潤剤および安定剤が挙げられる。

【0076】

当業者であれば、経皮組成物または局所組成物を投与する一般的な技術については周知である。経皮薬物送達によって患者への薬物の制御放出がもたらされ、経皮貼付剤は使用しやすく、便利で、痛みを伴わず、複数日の投与がもたらされ、患者コンプライアンスが向上するのが通常である。

【0077】

このような組成物は、顔面、頭皮、側頭部、腕、腹部、大腿部、背中、首などの皮膚に投与することができる。適切な顔面の皮膚としては、顎、上唇、下唇、額、鼻、頬の皮膚、眼の周辺、上眼瞼、下眼瞼の皮膚またはその組合せが挙げられる。適切な頭皮の皮膚としては、頭皮の前部、側頭部を覆う頭皮、頭皮の側方部またはその組合せが挙げられる。適切な側頭部の皮膚としては、こめかみおよび側頭部を覆う頭皮ならびにその組合せが挙げられる。組成物は、密封カバーのある生体接着性の貼付剤または生体接着性の帯に製剤化してもよい。あるいは、皮膚に投与する経皮組成物を、密封包帯の有無を問わず局所軟膏剤、局所ゲル剤、ローション剤、クリーム剤、液剤、スプレー剤、塗剤、ワニス剤、フィルム剤、オイル剤として塗布してもよい。

【0078】

別の実施形態では、経皮システム、例えば組成物を染み込ませ不浸透性の裏当てに積層した樹脂架橋剤を有するアクリル系ポリマー接着剤の1つなどを用いて、本発明の組成物を局所に適用してもよい。

【0079】

本発明はまた、本発明の組成物を含む貼付剤、より具体的には徐放貼付剤に関する。貼付剤は、任意の従来の剤形、例えば接着マトリックス、ポリマーマトリックス、リザーバー貼付剤、マトリックスまたはモノリシック型の積層構造物などを含み得るものであり、一般に、1つまたは複数の裏打ち層、接着剤、浸透促進剤、任意選択の速度制御膜、および適用前に取り外して接着剤を露出させる剥離ライナーからなる。ポリマーマトリックス貼付剤はまた、ポリマーマトリックス形成材料も含む。適切な経皮貼付剤については、例えば、米国特許第5,262,165号；同第5,948,433号；同第6,010,715号および同第6,071,531号に詳細に記載されており、上記の各特許の開示はその全体が本明細書に組み込まれる。

【0080】

一実施形態では、本発明の組成物を徐放剤形で投与することができる。

【0081】

徐放調製物を調製してもよい。持続放出製剤の適切な例としては、ケタミンまたはメマンチンを含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは成形品、例えば貼付剤、フィルム剤またはマイクロカプセルの剤形である。徐放マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とγエチルーL-グルタマートのコポリマー、非分解性エチレン酢酸ビニル、非分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、例えばLupron Depot（商標）（乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸リュープロリドとからなる注射用マイクロスフェア）などおよびポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。エチレン酢酸ビニルおよび乳酸-グリコール酸などのポリマーは分子を100日以上にわたって放出することが可能であり、ある種のヒドロゲルはこれよりも短い期間にわたってタンパク質を放出する。封入された抗体が長時間体内にとどまると、37℃で水分に曝露された結果、変性または凝集を起こし、生物活性が失われ、免疫原性が変化する可能性がある。関与する機序に応じて、安定化のための合理的な戦略を考案することができる。例えば、凝集機序がチオ-ジスルフィド交換を介した分子間S-S結合であることがわかれば、スルフヒドリル残基の修飾、酸性溶液からの凍結乾燥、含水量の制御、適切

10

20

30

40

50

な添加剤の使用および特殊なポリマーマトリックス組成物の開発によって安定化が達成され得る。

【0082】

本発明の製剤は、短時間作用型、速放型、長時間作用型または本明細書に記載される徐放型となるように設計してもよい。したがって、医薬製剤も制御放出または徐放用に製剤化してもよい。

【0083】

本発明の一実施形態では、組成物は、組成物の放出を制御する送達システムを含む。徐放または遅延放出に適した担体の例としては、特に限定されないが、ゼラチン；アラビアゴム；キサンタンポリマー；熱可塑性樹脂、例えばハロゲン化ポリビニル、ポリビニルエ

10

【0084】

本発明の一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤を、中枢神経系への薬剤の送達を容易にする送達システムとともに使用してもよい。例えば、様々な血液脳関門（BBB）透過促進剤を用いて、処置剤に対する血液脳関門の透過性を一時的かつ可逆的に増加させることができる。このようなBBB透過促進剤としては、特に限定されないが、ロイコトリエン、ブラジキニンアゴニスト、ヒスタミン、密着結合破壊物剤（例えば、ゾヌリン、ゾット）、高浸透液（例えば、マンニトール）、細胞骨格収縮剤および短鎖アルキルグリセロール（例えば、1-オ-ペンチルグリセロール）が挙げられる。経口経路、舌下経路、非経口経路、埋植経路、経鼻経路および吸入経路によって中枢神経系に活性薬剤を送達することができる。いくつかの実施形態では、末梢神経系への影響を最小限に抑えて本発明の化合物を中枢神経系に送達することができる。

20

【0085】

血液脳関門（BBB）は、中枢神経系（CNS）の血管とCNS自体のほとんどの領域との間の細胞輸送機序の物理的な障壁およびシステムである。BBBは、害をもたらす可能性のある化学物質が血液から侵入するのを制限し、不可欠な栄養素を流入させることによって恒常性を維持している。しかし、BBBは、障害の処置、または認知、学習および記憶などの正常で望ましい脳機能の維持もしくは増強のために、薬理作用物質をCNSに送達する際に厄介な障壁となり得る。

30

【0086】

本発明はまた、NMDAアンタゴニストのプロドラッグまたは前記アンタゴニストのカプセル化に関するものであり得る。

【0087】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、選択的NMDAアンタゴニストのプロドラッグである。

【0088】

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、ケタミンならびに／あるいはその類似体および／または機能的誘導体のプロドラッグである。

40

【0089】

本明細書に記載されるプロドラッグは、血液脳関門を通過することが可能であり、CNSエステラーゼによる加水分解を受けて活性化合物を生じ得る。

【0090】

本明細書に提供されるプロドラッグはまた、バイオアベイラビリティの改善、水溶解度の改善、腸からの受動的吸収の改善、輸送体を介する腸吸収の改善、代謝促進からの保護、組織選択的送達、副作用の軽減（または減少）、他の薬剤との有害な薬物相互作用の軽減もしくはないこと、および／または標的組織内での受動的濃縮を示し得る。

【0091】

50

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、生理的条件下で加溶媒分解または代謝によって薬学的／薬理学的に活性な特定の化合物に変換される化合物を指す。「プロドラッグ」は、親薬物化合物の生物活性を一部または全部保持するか全く保持せず、対象の体内で代謝されて親薬物化合物を生じるように化学的に誘導体化されている本発明の化合物であり得る。本発明のプロドラッグはまた、化合物が親薬物化合物の生物活性を一部または全部保持するか全く保持せず、対象の体内で代謝されて化合物の生物学的に活性な誘導体を生じるように、化合物が化学的に誘導体化されている「部分プロドラッグ」であり得る。

【0092】

プロドラッグは、生理的条件下で分解可能な架橋を用いて、生体適合性ポリマー、例えばポリエチレングリコール（PEG）を含む既に記載されているポリマーなどを本発明の化合物に結合させることによって形成することができる。Schachtら（1997）Poly（ethylene glycol）Chemistry and Biological Applications, American Chemical Society, San Francisco, CA 297-315も同様に参照されたい。PEGとタンパク質との結合を用いて、本明細書に提供される化合物の免疫原性を低下させ、および／または半減期を延長させることができる。ペグ化した薬剤が少なくとも一部の薬学的活性を保持する限り、任意の従来のPEG化法を用いることができる。

【0093】

一実施形態では、本発明の選択的アンタゴニストをペグ化する。

【0094】

一実施形態では、本発明はさらに、本明細書に記載される化合物を含むプロドラッグを提供する。このプロドラッグは、本明細書に記載される化合物に加水分解可能なカップリングを用いて形成することができる。Ettmayerら（2004）J. Med. Chem. 47（10）：2394-2404；TestaおよびMayer（2003）Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism：Chemistry, Biochemistry and Enzymology Wiley-Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich（Chapters 1-1）：1-780。

【0095】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は無菌である。これらは、微生物の増殖を防ぐため保存剤を含むのが有利である。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたらされ得る。

【0096】

一実施形態では、麻酔域下用量の本発明の化合物を月1回、月2回、週1回、週2回、少なくとも1日1回、1日2回または1日3回投与する。

【0097】

別の実施形態では、麻酔域下用量の本発明の化合物を、少なくとも1週間、少なくとも1か月、少なくとも1年または患者の残りの生涯にわたり必要に応じて、1日1回連日投与する。

【0098】

別の実施形態では、麻酔域下用量の本発明の化合物を、患者の残りの生涯にわたり必要に応じて少なくとも2週間、1か月、少なくとも1年またはそれ以上、週1回毎週投与する。

【0099】

別の実施形態では、麻酔域下用量の本発明の化合物を、患者の残りの生涯にわたり必要に応じて少なくとも2か月、1年またはそれ以上、月1回毎月投与する。

【0100】

本発明の一実施形態では、医薬組成物の投与量は、当業者が決定し、各対象に個別に合

10

20

30

40

50

わせたものである。

【0101】

本発明の一実施形態では、麻酔域下用量の本発明の化合物を長期間の処置のために投与する。

【0102】

本発明の別の実施形態では、麻酔域下用量の本発明の化合物を短期間の処置のために投与する。

【0103】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心の障害の処置のために単独で投与され、すなわち、別の治療剤と併用投与されない。

10

【0104】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物または薬剤は、他の活性薬剤と投与することが可能である。一実施形態では、組成物、医薬組成物または薬剤および他の活性薬剤は、個別に投与してもよく、または本発明の化合物と共に投与してもよい。

【0105】

本発明の一実施形態では、対象は幼児である。本明細書で使用される「幼児」という用語は、0～3歳の子供を指す。

【0106】

本発明の別の実施形態では、対象は子供である。一実施形態では、「子供」という用語は、0～12歳、好ましくは3～12歳の対象を指し得る。より一般的には、子供という用語は、思春期に達していない対象を指す。

20

【0107】

本発明の別の実施形態では、対象は思春期の子供である。一実施形態では、「思春期の子供」という用語は、約12～17歳の対象を指し得るが、当業者であれば、思春期の長さは個人により変動し得ることが理解されよう。

【0108】

別の実施形態では、対象は成人である。一実施形態では、「成人」という用語は18歳以上の対象を指し得る。より一般的には、成人という用語は、思春期を過ぎた対象を指す。

30

【0109】

本発明の一実施形態では、治療する対象は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害があると診断された対象である。

【0110】

別の実施形態では、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害があると診断された対象は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害の症状を緩和するため、本明細書に記載される他の活性薬剤による処置を既に受けている。

【0111】

本発明の別の実施形態では、処置される対象は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害を発症するリスクのある対象である。

40

【0112】

攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害の発症を増加させる危険因子の増加としては、特に限定されないが、親による扱い、例えば親による拒絶、親の優しさの欠如、強い敵意、厳しい躾、母親の強い否定的感情、育児不安、機能不全行動および薬物乱用行動の模倣ならびに児童虐待（感情的、身体的および性的なもの）など、移住および差別、子供時代のトラウマ、家族の死別または別居、薬物乱用、家族の既往（例えば、不安症）、気質ならびに態度が挙げられる。

【0113】

本発明の一実施形態では、対象は、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う

50

心または精神の障害に対する遺伝的素因または家族性素因を有する。

【0114】

遺伝的素因の例としては、特に限定されないが、染色体2p23.2上の染色体バンド16p13との連鎖、ドーパミン受容体D3 (DRD) 3、DRD4、ドーパミン能動輸送体 (SLC6A3) (DAT1)、ドーパミンβヒドロキシラーゼ (DBH)、SLITおよびNTRK様ファミリーのメンバー1 (SLITRK1)、αシヌクレイン (SNCA)、パーキン (PRKN)、ロイシンリッチリピートキナーゼ2 (LRRK2またはダーダリン)、PTEN誘導性推定キナーゼ1 (PINK1)、DJ-1、APOEε4、TREM2、TDP-43、タウ、CASS4、CELF1、FERMT2、HLA-DRB5、INPP5D、MEF2C、NME8、PTK2B、SORL1、ZCWPW1、SLC24A4、CLU、PICALM、CR1、BIN1、MS4A、ABCA7、EPHA1、ATP13A2、MAPT、CD2AP、VAPB、SETX、ALS2、SOD1、ハンチンチンの遺伝子に関する変異が挙げられる。

10

【0115】

本発明はまた、それを必要とする対象の攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に麻酔域下用量のNMDAアンタゴニストを投与することを含む、方法に関する。

【0116】

本発明の一実施形態では、良好な注意力レベル、衝動性および／または攻撃性の低下などの所望の行動が達成されるよう前記麻酔域下用量を算出する。

20

【0117】

本発明の一実施形態では、それを必要とする対象における攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害を処置する方法は、長期間の処置を含む。

【0118】

本発明の別の実施形態では、それを必要とする対象の攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害における運動機能障害を処置する方法は、短期間の処置を含む。本発明のまた別の目的は、それを必要とする対象の視覚誘導性サッカードを阻害する方法であって、麻酔域下用量の本発明の化合物の投与を含む、方法である。

【0119】

本発明のまた別の目的は、それを必要とする対象の予測的サッカードの潜時を増加させる方法であって、麻酔域下用量の本発明の化合物の投与を含む、方法である。

30

【0120】

本発明のまた別の目的は、それを必要とする対象のサッカードの発生を減少させる方法であって、麻酔域下用量の本発明の化合物の投与を含む、方法である。

【0121】

本発明のまた別の目的は、それを必要とする対象の予測的サッカードまたは早発的サッカードの発生を減少させる方法であって、麻酔域下用量の本発明の化合物の投与を含む、方法である。

【図面の簡単な説明】

40

【0122】

【図1】NMDA受容体チャネル活性化(A)ならびに様々なタイプのアンタゴニスト(B~D)および／またはブロッカー(E)の簡略化モデルを示す模式図である。

【図2】一連の事象を示す模式図である。試行は、固視十字線をランダムな時間の間提示することによって開始し、次いで1つがスクリーンの中央および1つが中央から9度ずれた位置に存在する白抜き「ボックス」を提示した。この2つのボックスを提示した後、中央のボックスの中に視標を50ミリ秒間フラッシュした。中央の視標の消失は、400ms、900ms、1400msまたは1900msのいずれか持続する遅延時間が始まることの指標であった。遅延時間の終了時、中央からずれたボックスの中に視標を50ms間提示し、対象は猶予時間の400ms以内にずれたボックスの方にサッカードを行わ

50

なければならなかった。

【図 3 A】ケタミン（実曲線）および対照（点曲線）の筋肉内注射がサッカード潜時に及ぼす影響を示す図である。グループデータ。A：全サッカード。B：視覚誘導性サッカードのみ（潜時 100ms 超）。C：早発的サッカード（潜時 100ms 未満）。X 軸、遅延持続時間；Y 軸、平均サッカード潜時。

【図 3 B】ケタミン（実曲線）および対照（点曲線）の筋肉内注射がサッカード潜時に及ぼす影響を示す図である。グループデータ。A：全サッカード。B：視覚誘導性サッカードのみ（潜時 100ms 超）。C：早発的サッカード（潜時 100ms 未満）。X 軸、遅延持続時間；Y 軸、平均サッカード潜時。

【図 3 C】ケタミン（実曲線）および対照（点曲線）の筋肉内注射がサッカード潜時に及ぼす影響を示す図である。グループデータ。A：全サッカード。B：視覚誘導性サッカードのみ（潜時 100ms 超）。C：早発的サッカード（潜時 100ms 未満）。X 軸、遅延持続時間；Y 軸、平均サッカード潜時。

【図 4 A】試験した 4 つの遅延持続時間の累積潜時分布を示す図である（A～D）。グループデータ。垂直破線は 100ms の潜時を表す。潜時が 100ms 未満のサッカードを早発的と見なした。

【図 4 B】試験した 4 つの遅延持続時間の累積潜時分布を示す図である（A～D）。グループデータ。垂直破線は 100ms の潜時を表す。潜時が 100ms 未満のサッカードを早発的と見なした。

【図 4 C】試験した 4 つの遅延持続時間の累積潜時分布を示す図である（A～D）。グループデータ。垂直破線は 100ms の潜時を表す。潜時が 100ms 未満のサッカードを早発的と見なした。

【図 4 D】試験した 4 つの遅延持続時間の累積潜時分布を示す図である（A～D）。グループデータ。垂直破線は 100ms の潜時を表す。潜時が 100ms 未満のサッカードを早発的と見なした。

【図 5】有意な量の早発的運動がみられた 2 匹のサルの前延持続時間および処置の関数としての早発的サッカード（破曲線）および視覚誘導性（実曲線）サッカードの数を示す図である。

【図 6】前延持続時間および処置（灰色の曲線）の関数としての潜時分布の分散を示す図である。

【図 7 A】ケタミンの影響の経時変化を示す図である。A：ケタミン注射前（黒）および後（灰）の試行数の関数としてのサッカード潜時。サル Y。単回注射。ケタミン注射後に早発的サッカードが急激に減少していることに注目されたい（灰色の垂直矢印）。B：対照ブロックの最後の 200 回の試行およびケタミン注射後の最初の 200 回の試行回数の関数としてのサッカード潜時。サル Y および L。13 か所の注射部位のデータを示している。C：対照およびケタミン両方の潜時の累積総和。

【図 7 B】ケタミンの影響の経時変化を示す図である。A：ケタミン注射前（黒）および後（灰）の試行数の関数としてのサッカード潜時。サル Y。単回注射。ケタミン注射後に早発的サッカードが急激に減少していることに注目されたい（灰色の垂直矢印）。B：対照ブロックの最後の 200 回の試行およびケタミン注射後の最初の 200 回の試行回数の関数としてのサッカード潜時。サル Y および L。13 か所の注射部位のデータを示している。C：対照およびケタミン両方の潜時の累積総和。

【図 7 C】ケタミンの影響の経時変化を示す図である。A：ケタミン注射前（黒）および後（灰）の試行数の関数としてのサッカード潜時。サル Y。単回注射。ケタミン注射後に早発的サッカードが急激に減少していることに注目されたい（灰色の垂直矢印）。B：対照ブロックの最後の 200 回の試行およびケタミン注射後の最初の 200 回の試行回数の関数としてのサッカード潜時。サル Y および L。13 か所の注射部位のデータを示している。C：対照およびケタミン両方の潜時の累積総和。

【図 8】本試験の 3 匹のサルの前延持続時間および薬物処置（灰色の曲線）の関数としての有効な試行の割合を示す図である。

10

20

30

40

50

【図 9】固視時（負の時間）、遅延時（2本の垂直破線の間）およびサッカード出現後（2本目の破線の後）の運動関連補足視野（SEF）のニューロン30個の平均ニューロン活性（スパイク密度）を示すグラフである。ケタミンは、遅延時間の間にニューロンの活性を減少させる。これは早発的サッカードの減少に関連し得る。ケタミンはまた、視標提示後の活性も減少させる。

【図 10】固視時、遅延時およびサッカード時の「固視」単位の平均ニューロン活性を示すグラフである。ケタミンによって固視時間、遅延時間および初期サッカード時間が増加した。これは、阻害能の増加および観察された衝動的行動の減少に関連し得る。

【実施例】

【0123】

以下の実施例によって本発明をさらに説明する。

【0124】

実施例 1：ケタミンがサッカード潜時に及ぼす影響

この実験パラダイムは、より端部のボックスの方にサッカードを行おうとする衝動と、中央からずれた視標が提示されるまで固視を維持する必要性との間に葛藤が生じるようデザインしたものである（図 2）。これには、中央からずれた視標が提示される前の早発的サッカードの強い阻害が必要であった。

【0125】

本試験の3匹のサル（L、S、Y）について計14104例のサッカードを解析した。本発明者らは、用量0.25mg/kgのケタミンがサッカード潜時を変化させることを見出した。図3Aに、ケタミンまたは生理食塩水（プラセボ、ビヒクル）の注射が注射後の試行の2ブロックの間のサッカード潜時に及ぼす影響を示す（対象3匹のグループデータ）。縦軸の時間0は、中央からずれた位置に視標が提示された時間を示す。正の数値は、視標提示後にみられたサッカードを表す。潜時が100ms超のサッカードを視覚誘導性サッカードとした。潜時が100ms未満のものは早発的サッカード（予測性サッカード）を表す。対照条件（図3Aの破曲線）では、遅延持続時間が長くなるにつれてサッカード潜時が平均すると減少する傾向があり、長い遅延時間の間により多くの早発的サッカードが起こったことがわかる。しかし、ケタミンの注射後では、遅延持続時間が増加してもサッカード潜時はわずかに減少するにとどまった（実曲線）。グループデータでは、固定因子としての遅延持続時間および注射した製品に関するANOVAでは、対照条件（サッカード数 $n=6529$ ）とケタミン条件（サッカード数 $n=7575$ ）との間にサッカード潜時の有意な差はみられなかった（ $F_{1; 2.001}=11.275$ ； $P=0.078$ ）。しかし、注射した製品（プラセボまたはケタミン）と遅延持続時間との間には有意な交互作用がみられた（ $F_{3; 6.012}=8.195$ ； $P=0.015$ ）。ケタミンは、遅延持続時間が増加すると異なるようにサッカード潜時を延長させた。遅延時間の短い試行（遅延時間400msまたは900ms）では、遅延時間の長い場合（1400msまたは1900ms）よりもサッカードが受ける影響が少なかった。ケタミンが運動潜時に及ぼすこの影響は、サルの間で再現性がみられた。実際、サッカード潜時（ $F_{2; 6.001}=3.647$ ； $p=0.092$ ）に関して、注射した製品とランダム因子（サルの識別番号）との間に有意な交互作用はみられなかった。観察された効果を表1にまとめる。

【0126】

10

20

30

40

【表 1】

観察された効果のまとめ。
従属変数：サッカーカード潜時 (m s)

ソース		タイプIII平方和	Df	平均平方	F	P
切片	仮説	148515263,918	1	148515263,918	3,796	,191
	誤差	78254200,322	2,000	39126186,084 _a		
持続時間	仮説	106769980,334	3	35589993,445	3,331	,098
	誤差	64106718,332	6,001	10683503,890 _b		
製品	仮説	20350449,302	1	20350449,302	11,275	,078
	誤差	3611533,788	2,001	1804852,486 ^c		
サル	仮説	78821874,412	2	39410937,206	3,264	,100
	誤差	83930755,420	6,952	12073515,510 _d		
持続時間*製品	仮説	12183518,654	3	4061172,885	8,195	,015
	誤差	2978970,135	6,012	495544,556 ^e		
持続時間*サル	仮説	64583469,278	6	10763911,546	21,579	,001
	誤差	2992909,356	6	498818,226 ^f		
製品*サル	仮説	3635097,299	2	1817548,650	3,647	,092
	誤差	2991259,218	6,001	498430,887 ^g		
持続時間*製品*サル	仮説	2992909,356	6	498818,226	7,898	,000
	誤差	889206326,916	14080	63153,858 ^h		

【0127】

上に示される通り、対照（図3Aの青色の曲線）の平均サッカーカード潜時が負であることから、ケタミンの効果が視覚誘導性サッカーカードよりも早発的サッカーカードで顕著である可能性が示唆される。そこで、本発明者らは、ケタミン注射が早発的サッカーカード（潜時が100ms未満のもの）および視覚誘導性サッカーカード（潜時が100ms超のもの）に及ぼす影響を個別に解析した。図3Bに、ケタミン注射が視覚誘導性サッカーカードに及ぼす影響のみを示す。条件間の視覚誘導性サッカーカードの潜時の差の平均値はかなり小さかった（約10ms）。固定因子としての注射した製品および遅延持続時間に関するANOVAでは、ケタミンの有意な主作用（ $F_{1; 2, 002} = 5.3$; $p = 0.148$ ）も遅延持続時間との有意な交互作用（ $F_{3, 6, 069} = 0.154$; $p = 0.923$ ）もみられなかった。一方、注射した製品とランダム因子であるサルの識別番号との間には有意な交互作用がみられた（ $F_{2; 6, 042} = 11.081$; $p = 0.01$ ）。いずれのサルにも視覚サッカーカード潜時に対するケタミンの影響がみられたが、この効果は対象間での変動が大きいため、グループレベルで有意に達することはなかった。図3Cに、遅延持続時間およびケタミンが早発的サッカーカード（潜時100ms未満）に及ぼす影響を示す。遅延持続時間は運動潜時に対して強く有意な効果を示した（ $F_{3; 21, 703} = 47.319$; $p = 0.000$ ）。しかし、ここでも同じく、ケタミンがサッカーカード潜時を有意に変化させることはなかった（ $F_{1; 5, 464} = 1.219$; $p = 0.316$ ）。固定因子間には有意な交互作用はみられず（ $F_{3; 25, 033} = 0.636$; $p = 0.599$ ）、ランダム因子（サルの識別番号）が有意な役割を果たすことはなかった（ $F_{2; 2, 807} = 6.947$; $p = 0.082$ ）。結論として、平均早発的サッカーカード潜時はケタミンによる影響を受けなかった。

【0128】

実施例2：早発的サッカーカード発生の減少

平均潜時の解析結果には矛盾があるように思われる。実際、予測性サッカーカードと視覚誘導性サッカーカードを個別に解析したところ、ケタミンおよび遅延継続時間がサッカーカード潜時

に及ぼす有意な交互作用効果がみられなくなった。この結果をさらに調べるため、異なる遅延持続時間の全サッカードの累積潜時分布を算出した。図 4（A～D）に、試験した 4 つの遅延持続時間の累積分布を示す（グループデータ；対照、ケタミン）。累積潜時分布は、早発的サッカードを表す前期部分（X 軸の 100 ms より前）と、視覚誘導性サッカードを表す勾配のより急な後期部分とからなることがわかる。ケタミン注射後に早発的サッカードの数が大きく有意に減少したことがわかる（実曲線と破曲線を比較されたい；ピアソンのカイ二乗検定 = 437.496； $p = 0.000$ ；グループデータについては表 2、対象毎の割合については表 3 を参照されたい）。

【0129】

【表 2】

製品*早発的サッカードのクロス集計

		早発的 (premature)		計
		0	1	
製品	1	6996	579	7575
	0	5250	1279	6529
計		12246	1858	14104

【表 3】

サル	生理食塩水 視覚誘導性	ケタミン				
		早 発 的 (premature)	計	視覚誘導性	早 発 的 (premature)	計
L	1367 (65%)	719 (35%)	2086	1520 (79%)	408 (21%)	1928
S	1697 (97%)	52 (3%)	1749	2939 (93%)	21 (7%)	2960
Y	2186 (81%)	508 (19%)	2694	2537 (94%)	150 (6%)	2687
計	5250	1279	6529	6996	579	7575

【0130】

この減少は長い遅延持続時間（1400 ms および 1900 ms）で特に顕著なものであった。実際、遅延持続時間が長いと、中央からずれたボックスに対する反射的サッカードを阻害するより長い時間が必要であり、「フォールスアラーム」（早発的サッカード）が増加した。これを図 5 にさらに例証し、図 5 は、早発的サッカードが多数記録された本試験の 2 匹のサル（左欄のサル L；右欄のサル Y）に関する遅延持続時間の関数として、視覚誘導性（実曲線）サッカードおよび早発的サッカード（破曲線）の数の展開を示している。プラセボ条件では両方のサルにおいて（上の 2 つの図）、遅延持続時間の増加に伴って、報酬が与えられる視覚誘導性サッカードの数が明らかに減少した。サッカードが早発的または視覚誘導性のいずれかであることを考慮すると、サルが固視標的から視線をそらして試行を中断しない限り、予測的サッカードの数は遅延持続時間とともに増加した。サル L では、1900 ms の遅延で早発的サッカードの数が視覚誘導性サッカードを上回ることさえあった。早発的サッカードには報酬を与えなかったことを考慮すると、これらは長い遅延時間の間に動きたいという衝動によって誘発された不適切な衝動的反応であると考えられた。ケタミンの注射後では、遅延持続時間の増加に伴う視覚誘導性サッカードの数の減少が緩徐になり、その結果、早発的サッカードの数の増加が緩徐になった。

【0131】

累積潜時分布から、ケタミン注射によって予測的サッカードの潜時が平均で単に増加したのみならず、その発生も減少したことが示される。その結果、潜時の分散が減少した。図 6 に、ケタミン注射（灰色の曲線）が潜時の分散に及ぼす効果を示す。反応の全分散が

減少したことから、本試験に使用した低用量のケタミンによって本課題の成績が上昇したことが示唆される。

【0132】

実施例3：観察された効果の経時変化

予測的サッカーの抑制は極めて短時間で現れた。サルYに単回ケタミン注射（矢印）を実施する前および実施した後の一連の試行を図7Aに示す。ケタミン注射後の約100回の試行で早期予測的サッカーの数が大幅に減少した。注射後の第二ブロックでは、予測的サッカーの発生が徐々に再び増加した。注射後の第三ブロックでのみ早発的サッカーの頻度が対照レベルに戻った。サルLにも同様の効果がみられた。サルYおよびLに実施した全13回のケタミン注射について、試行回の関数としてのサッカー潜時を図7Bに示す（サルSは記録された早発的サッカーの数が少な過ぎた）。200回の対照試行（黒い点）の第一ブロックの後に200回の試行（垂直線の後の灰色の点）の第一の注射後ブロックを示す。注射後、早発的サッカーの発生が完全には抑制されずに初期の潜時を表す点の密度が減少したことがわかる。同じ現象が両方のサルにおいて全ての注射の間みられた。

10

【0133】

ケタミンによってサッカー潜時が変化し始めるのに要する時間をより正確に明らかにするため、図7Cに潜時の累積総和を示す。縦軸は潜時の累積総和を表し、いかなる物理的意味も有するものではない。正の値のサッカー潜時が多く観察されれば、累積総和が急激に増加する。常に視覚誘導性サッカーの数の方が多かったことを考慮すると、対照条件（黒色の曲線）、ケタミン条件（灰色の曲線）の両方に関して累積総和が増加した。しかし、約75回の試行後から2つの累積総和に開きがみられた。1回の試行が平均で3300ms続いたことから、ケタミンの注射がサッカー潜時に影響を及ぼすためには、第二ブロックの試行開始から約4分を要した。

20

【0134】

実施例4：その他の効果

ケタミン注射実験時のサッカーは異常であることが示唆された。しかし、ケタミン注射によってグループデータ（サルLおよびY）のサッカーの振幅は減少しなかった。固定因子としての注射した製品（ケタミンまたは溶媒）（サッカー数 $n=5137$ ）およびランダム因子としてのサルに関するANOVAでは、ケタミン $[F(1, 1)=0.003; p=0.963]$ もサルの識別番号 $[F(1, 1)=1.204; p=0.471]$ も有意な主作用を示さなかった。平均すると、グループデータの振幅は影響を受けなかった。しかし、製品とサルの識別番号との間には有意な交互作用がみられた $[F(1, 5169)=41.421; p=0.000]$ 。この作用は、サッカーの振幅にケタミンが異なる影響を及ぼすことに起因した。実際、ケタミンによって、サルLではサッカーの振幅が減少し（対照： 5.7 ± 0.05 度； 5.2 ± 0.05 度； $n=4014$ ）、サルYではサッカーの振幅が増加した（対照： 5.7 ± 0.03 度； 6.2 ± 0.04 度； $n=1159$ ）。全振幅の変化は合計で約10%に過ぎないことに注目されたい。

30

【0135】

本試験に使用したケタミンの用量（ 0.25 mg/kg ）は、より高用量（例えば、 0.6 mg/kg ；Condyら, Biol Psychiatry 2005；57：366–372を参照されたい）で観察された眼球の自発的眼振も求心性のドリフトも引き起こすことはなかった。したがって、鎮静が観察結果を説明する仮説となる可能性はきわめて低い。しかし、この結果に軽度の鎮静が影響している可能性をさらに検討するため、ケタミンを投与した場合と投与しない場合の有効な試行の割合を比較した。有効な試行では、サルは中央からずれた視標の方にサッカーを行った（早発的または視覚誘導性）。しかし、動物が最初の固視標的を中心窩で捉える速度が十分でなかった場合、中央からずれた視標が提示されたときにそこから離れた場合、または単に固視点の提示に反応できなかった場合、試行を中断することができた（試行の削除）。軽度の鎮静によって試行中断の割合が増加することが示唆された。しかし、図8から、ケタミン注射後の有効な試行の

40

50

割合は、サル L では約 5 % の減少にとどまり、サル S では約 10 % 増加し、サル Y では変化しなかったことがわかる。グループレベルでは、ケタミンによって有効な試行の割合が統計学的に変化することはなかった [$F(1, 22) = 0.00$; $P = 0.99$; $df = 23$]。

【0136】

結論として、早発的サッカード (= 予測性サッカード) の減少に及ぼすケタミン注射の効果は、予測的サッカードが高頻度で生じた対象 2 例で一貫していた。ケタミンによってサッカード振幅がわずかに減少した。このわずかな振幅の減少では、観察された予測的サッカードの減少を説明することはできない。さらに、予測的サッカードの減少が軽度の鎮静に起因するとも考えられない。

10

【0137】

したがって、予測的サッカードの発生はケタミンによって減少させることができる。

【0138】

本発明者らは、実生活の場面でよくみられるように二者択一の目標の間で難しい競合関係が存在するあらゆる課題において、低用量のケタミンが衝動性に有益な効果をもたらすものと考える。精神医学では、衝動性の処置は重要な介入戦略である。質問票に基づく衝動性スコアを、低用量のケタミンまたはプラセボを筋肉内注射したヒト対象における早発的サッカードの発生と比較するべきである。本発明者らは、早発的サッカードの発生頻度が霊長類での衝動性の評価および試験ならびに臨床環境において特に有用なツールとなり得ることを示唆する。

20

【0139】

実施例 5：運動機能に関連する衝動性に及ぼすケタミンの効果

2 匹の動物のニューロン活性を、サッカード時に相性放電を行うニューロン (サッカード中継ニューロン、図 9) および眼球が固定されているときに緊張性活性を示すニューロン (固視ニューロン、図 10) に関して記録した。対照条件 (ケタミン無し) および 0.25 mg/kg ケタミンの筋肉内注射後のニューロン 30 個の平均活性を示す。

【0140】

これらのデータは、ケタミンによって前運動サッカードニューロンの活性は減少するが、固視ニューロンの活性は増加することを明白に示している。したがって、これらのデータは、運動準備の減少および阻害の増加であると解釈することができる。したがって、このニューロン活性は、運動を引き起こすニューロンの活性がより低く、運動を抑制するニューロンの活性がより高いことから、衝動性の行動面での減少の基礎を形成すると考えられる。したがって、ケタミンの投与は、運動の興奮と抑制のバランスの抑制寄りの修正を誘導する。したがって、以上の結果は、麻酔域下用量のケタミンによって心または精神の病態にみられる運動機能障害の症状を減少させることができるとする仮説を裏付けるものである。

30

【0141】

実施例 6：運動機能に関連する衝動性に及ぼすメマンチンの効果

メマンチンが衝動性に及ぼす影響を検討するため、上記の単純な眼球運動パラダイムを用いて実験を実施した。

40

【0142】

アカゲザルに用量 2 mg/kg、1.5 mg/kg、1 mg/kg、0.5 mg/kg、0.25 mg/kg および 0.1 mg/kg のメマンチンまたは生理食塩水 (プラセボ、ビヒクル) を経口投与後に、予測性サッカード (= 早発的サッカード) または視覚誘導性サッカードの発生率を決定する。

【0143】

材料および方法

本試験にはサル 3 匹 (L、S、Y と称する) を用いた。

【0144】

装置

50

対象を暗所でCRTスクリーンに向かって座らせ、スクリーンに周波数60Hzの刺激を提示した。EyeLink 1000赤外線視線追跡システム（SR Research社、ミシサーガ、オンタリオ州）を用いて右眼球の運動を1KHzで記録した。実験はいずれも、リアルタイムLinuxカーネル（Xenomai）に基づく自作の刺激発生ソフトウェアを用いて実施した。刺激の表示と眼球運動データの収集をコマ撮り方式で同期させた。MATLAB（MathWorks社、ネイティック、マサチューセッツ州）を用いて速度閾値30度/秒で、サッカードをオフラインで検出した。

【0145】

CRTスクリーンに小さい十字（0.7度）をランダムな時間の間表示させる（ $850 \pm 100 \text{ ms}$ ；図1の「X」を参照されたい）初回固視時間（「初回固視」と称する）から各試行を開始した。このランダムな遅延が終了したとき、1つがスクリーンの中央に、1つが中央からランダムに右または左に9度ずれた位置に存在する2つの白抜きの四角い「ボックス」（ 1.4×1.4 度）をスクリーンに提示した。白抜きのボックスは、来る視標の位置を事前に教えるために提示した。その後、中央のボックスの中に四角い視標（ 1.4×1.4 度）を50msフラッシュした。最初の標的の消失により対象に遅延時間が始まることを知らせた。対象は、中央からずれたボックスの中に別の指標（ 1.4×1.4 度）が50msの短時間提示されるまで、中央のボックスを固視する必要があった。時間設定の変数において、遅延時間が400ms、900ms、1400msおよび1900msの4つの異なる値のうちの1つを同じ確率でとることができるようにした。対象が報酬を受け取るには、中央のボックスに固視を維持し、中央からずれた視標が提示されるのを待たなければならなかった。これには、中央からずれた視標が提示されるまで早発的サッカードを強く阻害する必要があった。早発的サッカードには報酬を与えなかった。このパラダイムは、遅延時間中の阻害を試験するために設計された。

【0146】

各実験セッションを注射前の200回の試行のブロックから開始して、ベースラインのサッカード潜時を毎日測定した。ランダムに選択した日に同じ体積（0.3ml）のケタミン（0.250mg/kg）またはプラセボ生理食塩水（0.9%NaCl）を筋肉内注射した。600ms未満のサッカード潜時のみをのちの解析の対象にした。

【0147】

対象

本試験には雄性および雌性のアカゲザルを1匹ずつ用いた。いずれの手順も施設内動物管理使用委員会（Institutional Animal Care and Use Committee）による承認を受け、米国公衆衛生局の実験動物の管理と使用に関する指針（Guide for the Care and Use of Laboratory Animals）に記載されているガイドラインを遵守した。

【0148】

手術

両方のサルにおいて、celux記録チャンバ（Crist Instruments社、ヘーガーズタウン、メリーランド州）をホースレー・クラーク脳定位座標の24mm前方に配置し、中心を脳の正中線に合わせた。手術終了時、サルを元のケージに戻した。回復期間中、獣医の指示の下、必要に応じて抗生物質および鎮痛剤を投与した。

【0149】

動物の訓練

試験セッション中、サルを霊長類用の椅子に座らせ頭部を拘束した。上記の行動課題を遂行して液体の報酬をもらうようサルを訓練し、飽きるまで取り組ませた。各動物の体重および健康状態を記録し、必要に応じて水分を補給した。サルの頭部を固定し、目の前のタンジェントスクリーンに投射された光のスポットを追跡するよう訓練した。

【0150】

単一ニューロンの記録

ニューロン活性を記録するため、Narishigeマイクロドライブを用いて、1k

10

20

30

40

50

H z のインピーダンスが約 $6\text{ M}\Omega$ の単一タングステン微小電極（FHC 社、ボウディナム、メイン州）を硬膜から大脳皮質に挿入した。グリッドシステム（Cristら、1988）を用いて電極の位置を決定した。テンプレートマッチングアルゴリズムを利用したオンラインスパイクソーティングシステム（Plexon 社）を用いて、単一単位の活動電位を単離した。活動電位が検出されたそれぞれの時間でパルスを作成し、分解能 1 ms で保存した。

【0151】

ニューロン活性の解析

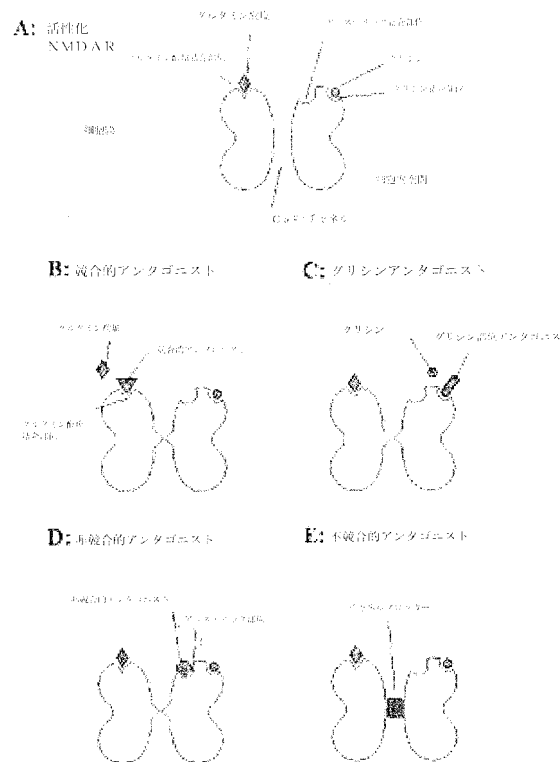
ニューロン活性の経時変化を解析するため、ガウス確率密度でスパイク列を 1 ms 刻みで畳み込み、スパイク密度関数を求めた（Richmondら、1987）。ガウス関数の SD は 20 ms に設定した。対象がその軌跡の終点まで視標を追跡した全試行から各実験条件の平均スパイク密度を計算した。

【0152】

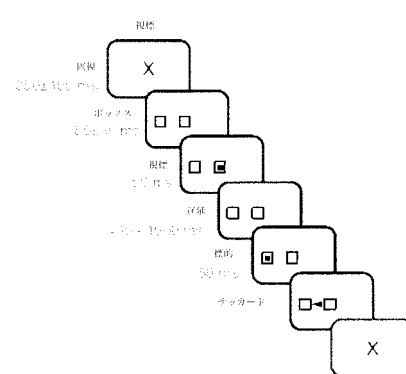
統計解析

いずれの解析も単変量 General Linear Model 分散分析（ANOVA）を用いて SPSS（SPSS、International Business Machines 社、アーモンク、米国）で実施した。いずれの解析も有意性閾値 α を 0.05 とした。対象間にみられる制御されない変動による影響を考慮に入れるため、サル識別番号をランダム因子に用いた。固定因子は各解析の文中に記載する。測定する従属変数はサッカードの潜時または振幅であった。

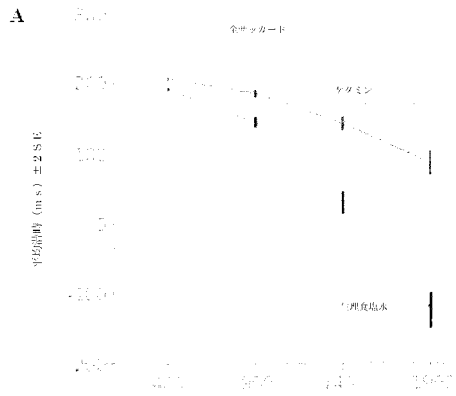
【図 1】



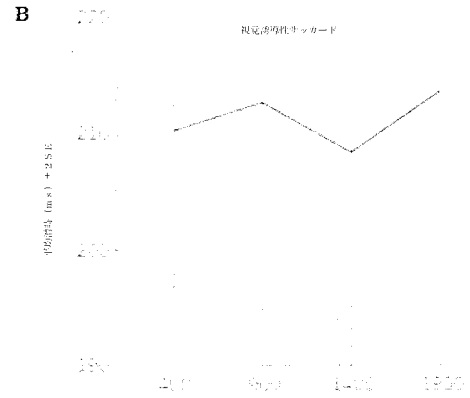
【図 2】



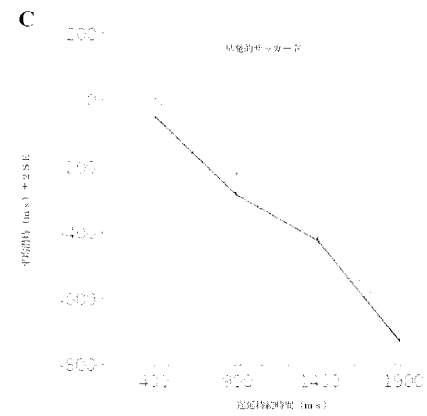
【図 3 A】



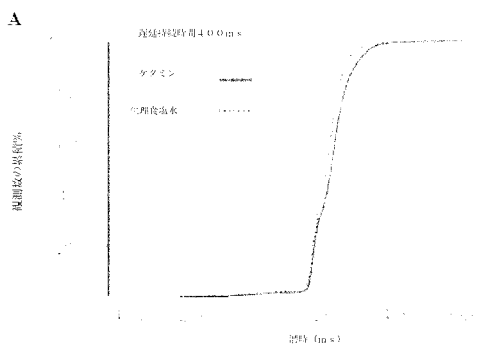
【図 3 B】



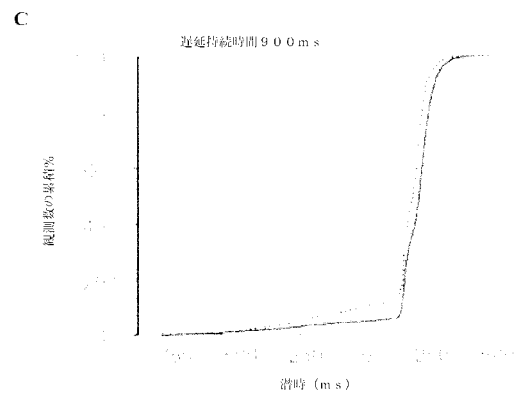
【図 3 C】



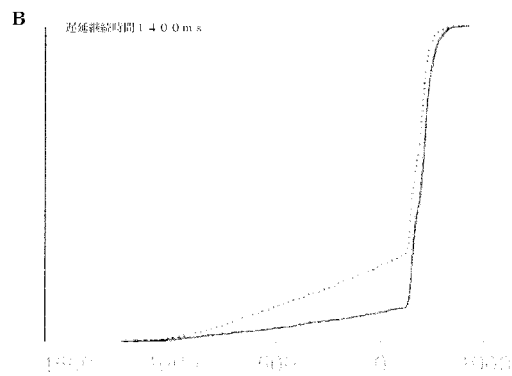
【図 4 A】



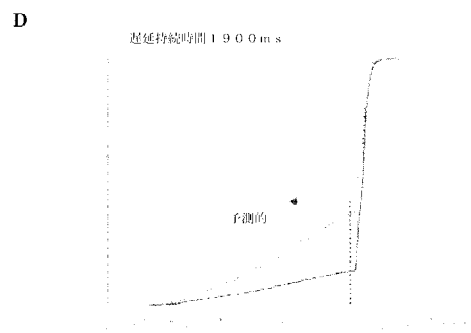
【図 4 C】



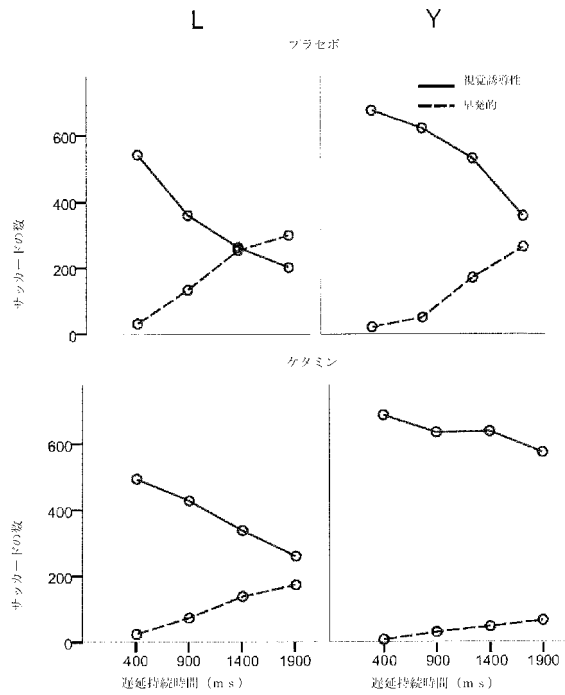
【図 4 B】



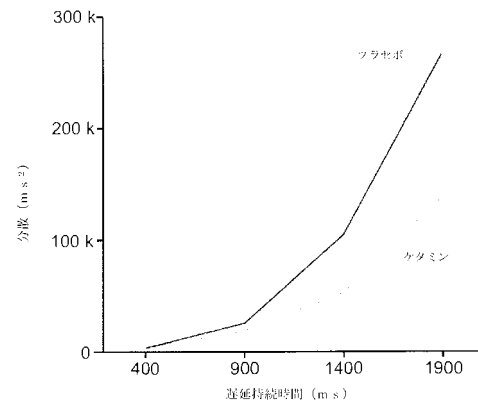
【図 4 D】



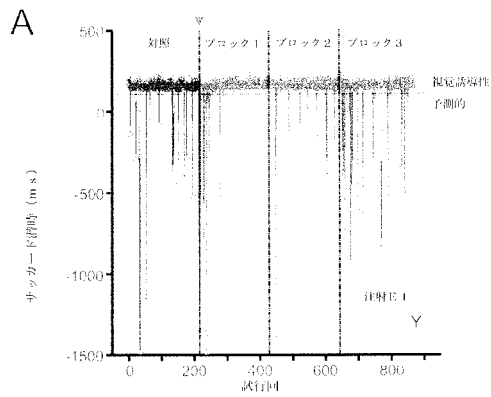
【図 5】



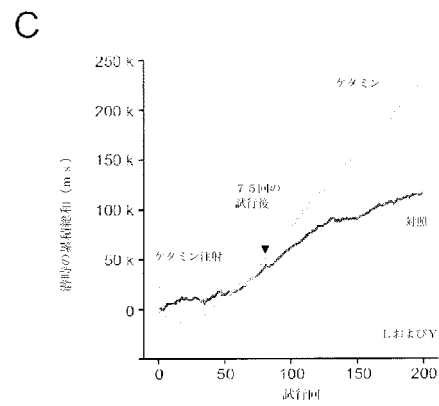
【図 6】



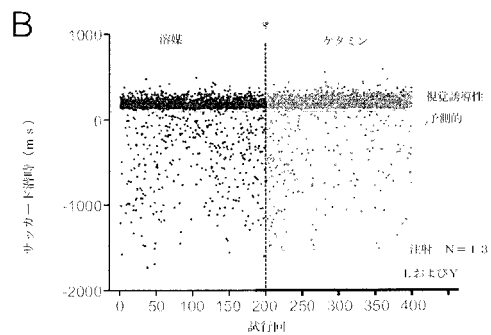
【図 7 A】



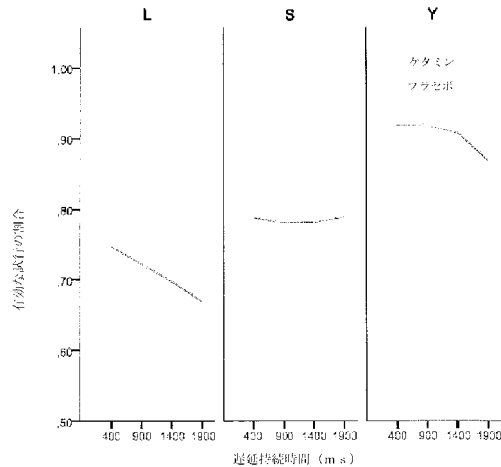
【図 7 C】



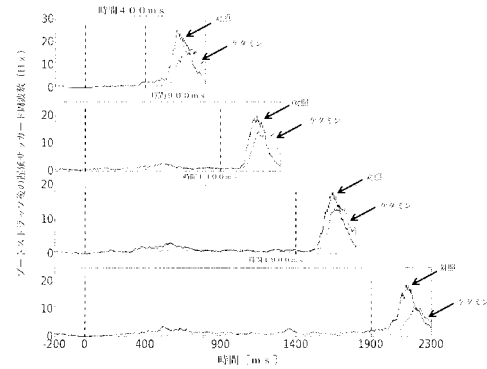
【図 7 B】



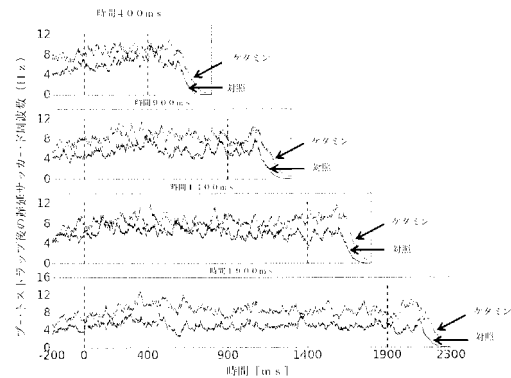
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【手続補正書】

【提出日】平成30年3月19日(2018.3.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

麻酔域下用量の NMDA 受容体拮抗化合物を含む、それを必要とする対象の攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害の治療に使用する組成物であって、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害の治療が、衝動的行動および／または攻撃的行動を減少させることを意味する、組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、NMDA 受容体の非競合的アンタゴニストまたは不競合的アンタゴニストである、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、ケタミンまたはメマンチンおよび／またはその類似体および／または機能性誘導体である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記化合物が、メマンチンであり、前記用量が 0.10 mg/kg 未満である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの薬学的賦形剤をさらに含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、それを必要とする対象に局所投与、経皮投与、筋肉内投与、皮下投与、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与によって投与される、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

徐放剤形で提供される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

貼付剤として製剤化される、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記障害が、パーソナリティ障害、衝動制御および嗜癖障害、神経変性障害、ならびに運動障害からなる群より選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

前記障害が、注意欠陥多動障害（ADHD）、強迫性障害（OCD）、トゥレット症候群、衝動制御障害（ICD）、眼瞼痙攣、チック障害、反社会性パーソナリティ障害、間欠性爆発性障害（IED）、放火癖、窃盗癖、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、心的外傷後ストレス障害、境界性パーソナリティ障害、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症からなる群より選択される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の組成物と、許容される担体とを含む、それを必要とする対象の攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害の治療に使用する貼付剤であって、攻撃的行動および／または衝動的行動の発生を伴う心または精神の障害の治療が、衝動的行動および／または攻撃的行動を減少させることを意味する、貼付剤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/059032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/135 A61P25/14 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DIOGO R. LARA ET AL: "Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression", THE INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 16, no. 09, 20 May 2013 (2013-05-20), pages 2111-2117, XP055216617, ISSN: 1461-1457, DOI: 10.1017/S1461145713000485 table 1 ----- -/--	1-4,6-12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 October 2016		19/12/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Büttner, Ulf

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/059032

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BALLARD ELIZABETH D ET AL: "Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: Relationship to reductions in depression and anxiety", JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH, ELSEVIER LTD, GB, vol. 58, 12 August 2014 (2014-08-12), pages 161-166, XP029054096, ISSN: 0022-3956, DOI: 10.1016/J.JPSYCHIRES.2014.07.027 page 163	1-4,6-12
X	----- MICHAEL H. BLOCH ET AL: "Effects of Ketamine in Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 72, no. 11, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 964-970, XP055216625, ISSN: 0006-3223, DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.05.028 figure 1	1-4,6-12
X	----- US 2014/057988 A1 (WEG STUART [US]) 27 February 2014 (2014-02-27) claims	1-4,6-12
X	----- WO 2011/020061 A2 (PAPALOS DEMITRI [US]) 17 February 2011 (2011-02-17) claims	1-4,6-12
A	----- CONDY C ET AL: "Ketamine-induced distractibility: An oculomotor study in monkeys", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY; US, vol. 57, no. 4, 15 February 2005 (2005-02-15), pages 366-372, XP027735135, ISSN: 0006-3223 [retrieved on 2005-02-15] cited in the application page 368 ----- -/--	1-4,6-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/059032

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K. SKOBLINICK ET AL: "NMDA Antagonist Ketamine Reduces Task Selectivity in Macaque Dorsolateral Prefrontal Neurons and Impairs Performance of Randomly Interleaved Prosaccades and Antisaccades", JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 32, no. 35, 29 August 2012 (2012-08-29), pages 12018-12027, XP055216579, ISSN: 0270-6474, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1510-12.2012 page 12024	1-4,6-12
A	----- US 2013/209585 A1 (KIM STANLEY [US]) 15 August 2013 (2013-08-15) paragraph [0172]	1-4,6-12
X,P	----- IVAN CORDON ET AL: "Coupling in the cortico-basal ganglia circuit is aberrant in the ketamine model of schizophrenia", EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 25, no. 8, 1 August 2015 (2015-08-01), pages 1375-1387, XP055278726, NL ISSN: 0924-977X, DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.004 page 1382	1-12
A	----- V. DI LAZZARO ET AL: "Ketamine Increases Human Motor Cortex Excitability to Transcranial Magnetic Stimulation", THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 547, no. 2, 17 January 2003 (2003-01-17), pages 485-496, XP055258211, ISSN: 0022-3751, DOI: 10.1113/jphysiol.2002.030486 page 492	1-4,6-12
X	----- MICHAEL A TAFFE ET AL: "Ketamine impairs multiple cognitive domains in rhesus monkeys", DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE, vol. 68, no. 2, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 175-187, XP055278791, IR ISSN: 0376-8716, DOI: 10.1016/S0376-8716(02)00194-1 page 184, column 1 ----- -/--	1-4,6-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/059032

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Y GUILLERMAIN: "N-methyl-D-aspartate receptors and information processing: human choice reaction time under a subanaesthetic dose of ketamine", NEUROSCIENCE LETTERS, vol. 303, no. 1, 27 April 2001 (2001-04-27), pages 29-32, XP055278793, IE ISSN: 0304-3940, DOI: 10.1016/S0304-3940(01)01695-0 page 32	1-4,6-12
X	----- D L MURMAN ET AL: "Cognitive, behavioral, and motor effects of the NMDA antagonist ketamine in Huntington's disease", NEUROLOGY, 1 July 1997 (1997-07-01), XP055278797, page 156; table 1	1-4,6-12
X,P	----- ILHAME AMEQRANE ET AL: "A subanesthetic dose of ketamine in the Rhesus monkey reduces the occurrence of anticipatory saccades", PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 232, no. 19, 9 July 2015 (2015-07-09), pages 3563-3572, XP035541940, ISSN: 0033-3158, DOI: 10.1007/S00213-015-4005-Z [retrieved on 2015-07-09] figures	1-4,6-12
X	----- KRUPITSKY E M ET AL: "Ketamine psychedelic therapy (KPT): A review of the results of ten years of research", JOURNAL OF PSYCHOACTIVE DRUGS, vol. 29, no. 2, 1997, pages 165-183, XP002762181, ISSN: 0279-1072 page 166, column 1, paragraph 1 table 3	1-4,6-12
X	----- Anonymous: "Ketamine for Depression and Alcohol Dependence - Full Text View - ClinicalTrials.gov", 1 March 2012 (2012-03-01), XP055304153, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01551329 [retrieved on 2016-09-20] the whole document ----- -/--	1-4,6-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/059032

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TSUTOMU SUZUKI ET AL: "Effects of the non-competitive NMDA receptor antagonist ketamine on morphine-induced place preference in mice", LIFE SCIENCES., vol. 67, no. 4, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 383-389, XP055304334, GB ISSN: 0024-3205, DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00639-1 figure 2	1-4,6-12
X	----- KOLESNIKOV Y ET AL: "Blockade of Morphine-Induced Hindlimb Myoclonic Seizures in Mice by Ketamine", PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, ELSEVIER, US, vol. 56, no. 3, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 423-425, XP027330386, ISSN: 0091-3057 [retrieved on 1997-03-01] figure 3	1-4,6-12
A	----- MAURICIO FORERO ET AL: "Successful Reversal of Hyperalgesia/Myoclonus Complex with Low-Dose Ketamine Infusion", PAIN PRACTICE, vol. 12, no. 2, 16 February 2012 (2012-02-16), pages 154-158, XP055304220, US ISSN: 1530-7085, DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00475.x page 155, column 2	1-3,5-12
X	----- Jon E Berner: "Intranasal Ketamine for Intermittent Explosive Disorder: A Case Report", The Journal of clinical psychiatry, 1 August 2007 (2007-08-01), pages 1305-1311, XP055304282, Retrieved from the Internet: URL: http://www.psychiatrist.com/JCP/article/layouts/ppp.psych.controls/BinaryViewer.aspx?Article=/JCP/article/Pages/2007/v68n08/v68n0821.aspx&Type=Article [retrieved on 2016-09-21] the whole document ----- -/--	1-3,5-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/059032

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Sheik Hosenbocus ET AL: "Memantine: a review of possible uses in child and adolescent psychiatry", Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, 1 May 2013 (2013-05-01), page 166, XP055304232, Canada Retrieved from the Internet: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647634/pdf/ccap22_2p0166.pdf page 168 -----	1-3,5-12
A	HAMILTON MORRIS ET AL: "From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs", DRUG TESTING AND ANALYSIS, vol. 6, no. 7-8, 26 July 2014 (2014-07-26), pages 614-632, XP055304230, GB ISSN: 1942-7603, DOI: 10.1002/dta.1620 page 623 -----	1-3,5-12
X	THOMAS OWLEY ET AL: "A Prospective, Open-Label Trial of Memantine in the Treatment of Cognitive, Behavioral, and Memory Dysfunction in Pervasive Developmental Disorders INTRODUCTION", JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY VOLUME, vol. 16, no. 5, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 517-524, XP055304474, table 4 -----	1-3,5-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2016/059032

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-12(partially)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2016/ 059032

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-4, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of ketamine, wherein said disorder is a personality disorder.

2. claims: 1-4, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of ketamine, wherein said disorder is a impulse control and addiction disorder.

3. claims: 1-4, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of ketamine, wherein said disorder is a neurodegenerative disorder.

4. claims: 1-4, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of ketamine, wherein said disorder is a movement disorder.

5. claims: 1-3, 5-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of metamine, wherein said disorder is a personality disorder.

6. claims: 1-3, 5-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of memantine,

International Application No. PCT/ EP2016/ 059032

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

wherein said disorder is a impulse control and addiction disorder.

7. claims: 1-3, 5-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of memantine, wherein said disorder is a neurodegenerative disorder.

8. claims: 1-3, 5-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of memantine, wherein said disorder is a movement disorder.

9. claims: 1-3, 5-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of amantadine.

10. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of tiletamine.

11. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of phencyclidine (PCP).

12. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of dizocilpine.

International Application No. PCT/ EP2016/ 059032

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

13. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of MK-801.

14. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of Argiotoxin 636.

15. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of dextrorphan.

16. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of HU-211.

17. claims: 1-3, 5-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of Rhynchophylline.

18. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of aptiganel.

19. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction in a mental or psychiatric disorder with occurrence of aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need thereof comprising a sub-anesthetic dose of ifenprodil.

International Application No. PCT/ EP2016/ 059032

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

20. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction
in a mental or psychiatric disorder with occurrence of
aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need
thereof comprising a sub-anesthetic dose of lanicemine.

21. claims: 1-3, 6-12(all partially)

A composition for use in the treatment of motor dysfunction
in a mental or psychiatric disorder with occurrence of
aggressive and/or impulsive behavior in a subject in need
thereof comprising a sub-anesthetic dose of Remacemide

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/059032

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014057988 A1	27-02-2014	AU 2013305580 A1	09-04-2015
		CN 104902883 A	09-09-2015
		EP 2887930 A1	01-07-2015
		JP 2016501828 A	21-01-2016
		KR 20150096370 A	24-08-2015
		SG 11201501292U A	28-05-2015
		US 2014057988 A1	27-02-2014
		WO 2014031975 A1	27-02-2014

WO 2011020061 A2	17-02-2011	US 2011038807 A1	17-02-2011
		WO 2011020061 A2	17-02-2011

US 2013209585 A1	15-08-2013	NONE	

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 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 31/13	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 0 1

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. L i n u x

- (71)出願人 512211752
センター ナショナル デ ラ リシエルシェ サイエントフィック
フランス国, エフ - 7 5 0 1 6 パリ, 3 ル ミシェル アンジェ
- (71)出願人 514203362
インセルム (インスティチュート ナショナル デ ラ サンテ エ デ ラ リシエルシェ メ
ディカル)
フランス国, エフ - 7 5 6 5 4 パリ セデックス 1 3, 1 0 1 ル デ トルビアック
- (71)出願人 516216287
ユニバーシティ ピエレ エ マリー クリエ - パリ 6 (ユーピーエムシー)
フランス国, エフ - 7 5 0 0 5 パリ, 4 プレイス ジュシュー
- (71)出願人 511294534
ユニベルシテ カソリック デ ルーベン
ベルギー国, ビー - 1 3 4 8 ルーベン ラ ヌーベ, プラセ デ ルニベルシテ
- (74)代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
- (74)代理人 100121511
弁理士 小田 直
- (74)代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
- (74)代理人 100191086
弁理士 高橋 香元
- (72)発明者 プージェ, ピエール
フランス国, パリ 7 5 0 1 5, 1 7 ル デヌエット
- (72)発明者 ミサ, マルクス
ベルギー国, 1 1 8 0 ブリュッセル, 2 5 アベニュー ヴォルヴァンダール

Fターム(参考) 4C076 AA72 AA94 BB31 CC01 FF31

4C084 AA17 AA27 MA32 MA52 MA55 MA59 MA63 MA66 NA12 NA14

ZA021 ZA022 ZA031 ZA032 ZA051 ZA052 ZA061 ZA062 ZA181 ZA182

ZA941 ZA942 ZC422
4C206 AA01 AA02 FA29 KA01 KA09 MA01 MA04 MA52 MA72 MA75
MA79 MA83 MA86 NA12 NA14 ZA02 ZA03 ZA05 ZA06 ZA18
ZA94 ZC42