

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年10月12日 (12.10.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/107027 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 307/77 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/307055
- (22) 国際出願日: 2006年4月3日 (03.04.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-107673 2005年4月4日 (04.04.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪府中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平井 圭介 (HIRAI, Keisuke) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 宮本 政臣 (MIYAMOTO, Masaomi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪府中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



WO 2006/107027 A1

(54) Title: AGENT FOR PREVENTION OR TREATMENT OF NOCTURNAL BEHAVIORAL DISORDER ASSOCIATED WITH DEMENTIA

(54) 発明の名称: 認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療剤

(57) Abstract: An agent for the prevention or treatment of a nocturnal behavioral disorder associated with dementia, comprising (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide.

(57) 要約: (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドを含有する、認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療剤の提供。

明 細 書

認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、認知症に伴う夜間の行動障害の抑制剤に関する。

背景技術

[0002] 認知症とは、いわゆる痴呆症であり、認知障害により、社会生活や職業上の機能に支障をきたす状態・症状である。ここで、「認知」とは、覚える、見る、聞く、話す、考えるなどの知的機能を総称する概念である。認知症の患者においては、記憶機能の低下のほか、失語(言語障害)、失行(運動機能が正常にもかかわらず、運動活動を遂行することができない)、失認(感覚機能が正常にもかかわらず、物体を認知同定することができない)、実行機能障害(計画を立てて、それを実行することができない)などの中核症状が見られる。また、記憶障害などの中核症状から、感情・意欲の障害などのような精神症状、ならびに幻覚、妄想、徘徊、および介護への抵抗などのような行動障害が生じる。さらに、認知症の患者ではしばしば睡眠障害が見られることが報告されている(例えば、非特許文献1, 2等を参照)。

介護する家族にとっては中核症状より、むしろ深夜徘徊などのような周辺症状で悩まされる事が多く、行動障害を予防または治療する医薬の開発が望まれている。

特許文献1: 米国特許第6034239号明細書

非特許文献1: Vitiello MV, Borson S. CNS Drugs. 2001; 15: 777-96, Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment.

非特許文献2: Bliwise DL Clin Cornerstone. 2004; 6: S16-28, Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明の目的は、認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0004] 認知症の患者ではメラトニンレベルが減少している(例えば、Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P. Chronobiol Int. 2001; 18: 513-24, Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease, Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M, Biol Psychiatry. 1999; 45: 417-21, Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking等を参照)が、本発明者らは、これを(特に夜間の)行動障害の原因であると考え、メラトニンアゴニストである(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド(以下、化合物Aと称する場合がある。)を投与することで、夜間の行動障害を抑制できることに想到し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

[1] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドからなる、認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療薬;

[2] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびN-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬から選択される1種以上の薬剤とを組み合わせる認知症の予防または治療薬;

[3] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン、およびメマンチンから選択される1種以上の薬剤とを組み合わせる認知症の予防または治療薬;

[4] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドを投与することを含有する、認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療方法;

[5] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8

−イル)エチル]プロピオンアミドと、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびN−メチル−D−アスパラギン酸受容体拮抗薬から選択される1種以上の薬剤とを投与することを含有する、認知症の予防または治療方法;

[6] (S)−N−[2−(1, 6, 7, 8−テトラヒドロ−2H−インデノ[5, 4−b]フラン−8−イル)エチル]プロピオンアミドと、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン、およびメマンチンから選択される1種以上の薬剤とを投与することを含有する、認知症の予防または治療方法;

[7] 認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療用の医薬組成物を製造するための(S)−N−[2−(1, 6, 7, 8−テトラヒドロ−2H−インデノ[5, 4−b]フラン−8−イル)エチル]プロピオンアミドの使用;

[8] 認知症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための(S)−N−[2−(1, 6, 7, 8−テトラヒドロ−2H−インデノ[5, 4−b]フラン−8−イル)エチル]プロピオンアミドと、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびN−メチル−D−アスパラギン酸受容体拮抗薬から選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用;および

[9] 認知症の予防または治療薬の医薬組成物を製造するための(S)−N−[2−(1, 6, 7, 8−テトラヒドロ−2H−インデノ[5, 4−b]フラン−8−イル)エチル]プロピオンアミドの、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン、およびメマンチンから選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用等を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

[0005] 本発明で用いられる(S)−N−[2−(1, 6, 7, 8−テトラヒドロ−2H−インデノ[5, 4−b]フラン−8−イル)エチル]プロピオンアミド(一般名:レメルテオン、以下、化合物Aと称する場合がある)は、US6034239等の開示されている公知の睡眠障害治療剤であり、当該文献に記載の方法などの公知の方法によって製造することができる。

化合物Aはメラトニンアゴニスト作用を有する。したがって、認知症に伴う行動障害の予防または治療に使用することができる。特に、化合物Aは睡眠障害の治療効果を有することから、深夜徘徊などの、夜間の行動障害の抑制に有効である。

また、化合物Aは、毒性が極めて低く、学習作用に影響を及ぼさないことから、抗認知症薬と組み合わせて、認知症の予防または治療に用いることができる。この認知症の予防または治療には、夜間の行動障害の予防または治療も包含される。なお、本明細書中、認知症は、アルツハイマー病、軽度認知障害、老人性痴呆を包含する。

[0006] かかる抗認知症薬としては、例えば、ドネペジル (Donepezil)、ガランタミン (Galantamine)、リバスチグミン (Rivastigmine)、およびタクリン (Tacrine) 等のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン (Memantine) 等のN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬、ロシグリタゾン等のPPAR γ 作動薬、LY-450139等の γ セクレターゼ阻害薬、ザリプロデン等の神経栄養因子作用がある5HT_{1A}受容体アゴニスト、SL-650155等の5HT₄部分的アゴニスト、SR-57667等のMAO-B阻害薬、アルツメッド等のAb凝集阻害薬、(R)-(+)-6-(4-ビフェニル)メキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン塩酸塩1水和物等の β セクレターゼ阻害薬等が挙げられる。

[0007] これらの抗認知症薬は、フリー体であっても、医薬上許容される塩であってもよい。かかる塩としては、例えば、抗認知症薬が酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩 (例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等) 等の無機塩、アンモニウム塩等、また、抗認知症薬が塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。ここで例示した公知の抗認知症薬は、市販品にて容易に入手するか、または公知の方法に従って製造することができる。

[0008] かかる抗認知症薬の中には、睡眠障害の副作用を有するものがある (例、ドネペジル)。化合物Aは睡眠障害の治療効果を有する事から、好ましく、そのような抗認知症薬と組み合わせて用いることができる。かかる抗認知症薬としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬が挙げられる。

さらに、化合物Aは睡眠障害を伴う疾患の治療薬と組み合わせて用いることもでき

る。

- [0009] 化合物Aと、抗認知症薬とを組み合わせる場合、投与形態としては、例えば、(1)化合物Aと抗認知症薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)化合物Aと抗認知症薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)化合物Aと抗認知症薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)化合物Aと抗認知症薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)化合物Aと抗認知症薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、化合物A→抗認知症薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。患者の利便性の観点からは、化合物Aと抗認知症薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与が、好ましい。
- [0010] 併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、化合物Aと抗認知症薬との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、用いる抗認知症薬などにより適宜選択することができる。通常は、用いる抗認知症薬の一般的な用量を基準にして決定すればよい。投与対象がヒトである場合、例えば、化合物A 1重量部に対し、抗認知症薬を0.01~100重量部用いることができる。
- [0011] 化合物Aは、単独で、または常法(例えば、日本薬局方記載の方法等)に従って、薬理的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。
- [0012] 化合物Aの含有量は、通常、組成物全体の約0.01~100重量%である。
化合物Aの投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えば睡眠障害治療剤として、成人に対し、経口剤として投与する場合、有効成分である化合物(I)として約0.0005~2mg/kg体重、好ましくは約0.001~1mg/kg体重、さらに好ましくは約0.001~0.5mg/kg体重であって、1日1~数回に分けて投与することができる。

実施例

[0013] 本発明は、更に以下の製剤例および実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

製剤例1

流動層造粒乾燥機中で化合物A 160g、乳糖4064g、およびトウモロコシデンプン640gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース160gを溶解した水溶液噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥する。得られた造粒物をパワーミルを用い、1.5mm φパンチングスクリーンで解砕して整粒末とする。この整粒末を3894gとり、これにトウモロコシデンプン124gとステアリン酸マグネシウム12.4gを加え、混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で7.0mm φの杵を用いて重量130mgに打錠し素錠とする。得られた素錠はフィルムコーティング機中で酸化チタン、黄色三二酸化鉄を分散したヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、コポリビドン溶液を噴霧し、1錠当たり化合物Aを4mg含有する表1に示す処方フィルム錠、約25000錠を得る。

[表1]

組成	配合量 (mg)
化合物A	4.0
乳糖	101.6
トウモロコシデンプン	20.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
素錠	130.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	3.74
コポリビドン	0.75
酸化チタン	0.5
黄色三二酸化鉄	0.01
合計	135.0

[0014] 製剤例2

流動層造粒乾燥機中で化合物A 160g、ドネペジル 160g、乳糖4064g、およびトウモロコシデンプン640gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース16

0gを溶解した水溶液噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥する。得られた造粒物をパウミルを用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とする。この整粒末を3894gとり、これにトウモロコシデンブレン124gとステアリン酸マグネシウム12.4gを加え、混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で打錠し素錠とする。得られた素錠はフィルムコーティング機中で酸化チタン、黄色三二酸化鉄を分散したヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、コポリピドン溶液を噴霧し、1錠当たり化合物A 4mg、ドネペジル 4mgを含有する表2に示す処方フィルム錠を得る。

[表2]

組成	配合量 (mg)
化合物A	4.0
ドネペジル	4.0
乳糖	101.6
トウモロコシデンブレン	20.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
素錠	134.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	3.74
コポリピドン	0.75
酸化チタン	0.5
黄色三二酸化鉄	0.01
合計	139.0

[0015] 試験例1

1) マウス回転運動量測定

動物: SAMP8/Ta Slc 16週齢、コンロトルマウスとしてSAMR1/Ta Slc 16週齢を用い、飼育室で飼育後、6ヶ月から8ヶ月齢になってから使用した。飼育中は単独隔離飼育を行った。

測定にはNeuroscience社製品AB systemを用いた。個別ケージにマウスを入れ、1分毎のマウスの回転輪回転数を測定し、1時間毎の運動量としてデータを解析した。測定用ケージには回転輪がついており、マウスがこの回転輪を回した回数をABsystem(ニューロサイエンス)により1分ごとに自動カウントし、経時的に行動量として記録した。

2) 使用薬物および投与方法

以下のスケジュールに従って行った。

馴化段階の回転輪回転数の合計値を用いて、各群均等になるように群分けした。

化合物Aは注射用水に溶解し、ビヒクルとして注射用水を、各々飲水投与した。飲水は1週間ごとに新しいものに入れ換えた。

Pre: 馴化期間(1週間)

1週目: ビヒクル / 化合物A 0.1~0.2 mg/kg/day

2週目: ビヒクル / 化合物A 0.1~0.2 mg/kg/day

3週目: ビヒクル / 化合物A 1~2 mg/kg/day

4週目: ビヒクル / 化合物A 1~2 mg/kg/day

5週目: ビヒクル / 化合物A 1~2 mg/kg/day

3) データ解析

ABsystem (ニューロサイエンス)により1分ごとに自動カウントされた回転運動数を1時間ごとに集計した。

以下の手順に従って算出を行った。

1. $(\text{一日の明期の回転運動量}) / (\text{一日の明期の回転運動量} + \text{暗期の回転運動量}) \times 100$

の数式に従って算出し、明期の運動%として示した。

2. 1週間ごとに明期の運動%の平均値を算出し、週ごとの代表値とした。

3. さらに、Preの値を100%とした時の投薬後の明期の運動%の変化率を% of Preの値として示した。

4) 統計学的解析

統計解析は、SAMP8のビヒクル投与群と化合物A投与群に対し、t testもしくはPaired t testを行った。

5) 結果

試験結果を表3に示す。

[表3]

SAMP8における明期の運動量増加に対する化合物Aの作用

明期の運動量 %

	Pre	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目
SAMR1						
ビヒクル	3.90	7.91	5.75	6.56	7.08	4.96
SAMP8						
ビヒクル	25.73	27.36	25.06	26.27	24.70	24.53
化合物A	31.29	30.95	24.58	22.82	23.75	21.18
				*	*	**

明期の運動量 % of Pre

	Pre	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目
SAMP8						
ビヒクル	100.00	98.54	88.98	98.05	95.70	103.62
化合物A	100.00	97.67	79.60	70.25	74.77	71.64
				**	*	*

Paired t test * : p<0.05

** : p<0.01

投与用量	1週目	化合物A	0.1~0.2mg/kg
	2週目	化合物A	0.1~0.2mg/kg
	3週目	化合物A	1~2mg/kg
	4週目	化合物A	1~2mg/kg
	5週目	化合物A	1~2mg/kg

n=9

[0016] これまでに、12時間/12時間明暗サイクルにおけるSAMP8系マウス自発運動の日内リズムの加齢変化について、SAMR1を対照に検討すると、SAMR1は他のげっ歯類と同様に暗期に高く明期に低い典型的な日内リズムを示すが、SAMP8は明期以降に高い自発運動量を示し、明らかなリズム異常を示すことがわかっている。本実験においても、そのようなSAMR1とSAMP8の差は捉えられた。SAMP8の明期の回転運動量増加に対して、化合物A飲水投与で減少作用があるかどうかについて、一日の運動量の明期の割合を指標にしてデータ解析を行った。

化合物Aの自由飲水投与は、まず化合物A 0.1~0.2 mg/kg/dayの用量で開始し、1週間ごとにデータを解析し、その薬効の経過を見ながら適宜増量した。SAMP8の飲水投与開始1週目と2週目ではビヒクル投与群に比較し、明期の運動%とPreの値に対する変化率である% of Preの値は変化なく、誤差の範囲内での変化と捉えられた。3週目より5週目まで化合物A 1~2 mg/kg/dayの用量に増加したところ、ビヒクル投与

群に比較し、明期の運動%とPreの値に対する変化率である% of Preの値は減少することが確認された。Paired t testにおいて、明期の運動%および% of Preの変化率は化合物A投与群で有意に減少することが明らかになった。したがって、化合物Aは用量依存的にSAMP8の明期の異常行動を抑制することが明らかとなった。一方、コントロールマウスとして用いたSAMR1のリズムは、夜間の回転運動量増加と昼間の減少というリズムを刻むことは確認されている。また、飲水投与前と投与後の運動量の変化(暗期、明期、一日)は認められていない。

産業上の利用可能性

[0017] 本発明によれば、認知症に伴う夜間の問題行動の予防または治療剤等が提供される。

請求の範囲

- [1] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドからなる、認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療薬。
- [2] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびN-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬から選択される1種以上の薬剤とを組み合わせることでなる認知症の予防または治療薬。
- [3] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン、およびメマンチンから選択される1種以上の薬剤とを組み合わせることでなる認知症の予防または治療薬。
- [4] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドを投与することを含有する、認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療方法。
- [5] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびN-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬から選択される1種以上の薬剤とを投与することを含有する、認知症の予防または治療方法。
- [6] (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドと、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン、およびメマンチンから選択される1種以上の薬剤とを投与することを含有する、認知症の予防または治療方法。
- [7] 認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療用の医薬組成物を製造するための(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの使用。
- [8] 認知症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオン

アミドと、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびN-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬から選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用。

- [9] 認知症の予防または治療薬の医薬組成物を製造するための(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドの、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン、およびメマンチンから選択される1種以上の薬剤との組み合わせにおける使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D307/77(2006.01), A61K31/343(2006.01), A61K31/13(2006.01), A61K31/165(2006.01), A61K31/445(2006.01), A61K31/473(2006.01), A61K31/55(2006.01), A61K45/00(2006.01), A61P25/20(2006.01), A61P25/28(2006.01), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/13, A61K31/165, A61K31/343, A61K31/445, A61K31/473, A61K31/55, A61K45/00, A61P25/20, A61P25/28, A61P43/00, C07D307/77 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTplus (JDream2)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UCHIKAWA, O. et al., "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists", Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol.45, No.12, pages 4222 to 4239	1-3, 7-9
Y A	Yasuo HISHIKAWA et al., 'Koreisha no Seitai Rhythm Ijo to Lifestyle ni Kansuru Kenkyu Alzheimer-gata Jakunen Chiho no Suimin· Kodo Shogai ni Taisuru Melatonin Hoju Ryoho no Kaihatsu ni Kansuru Kenkyu (Koseisho S)', Choju Kagaku Sogo Kenkyu, 1997, Vol.1996(3), pages 73 to 76	1, 7 2-3, 8-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 08 May, 2006 (08.05.06)		Date of mailing of the international search report 16 May, 2006 (16.05.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307055

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 10-287665 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Particularly, Par. Nos. [0136], [0137] & WO 1997/032871 A1 & EP 885210 B1 & US 6034239 A	2-3, 8-9 1, 7
Y A	Toru YAMAGUCHI et al., "Kyo no Chiryō Hoshin 2004 Nenban (Volume 46)", Igaku-Shoin Ltd., 2004, pages 1576 to 1577	2-3, 8-9 1, 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307055

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307055

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.: 4 - 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 4 to 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
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:

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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:
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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D307/77 (2006.01), A61K31/343 (2006.01), A61K31/13 (2006.01), A61K31/165 (2006.01), A61K31/445 (2006.01), A61K31/473 (2006.01), A61K31/55 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P25/20 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K 31/13, A61K 31/165, A61K 31/343, A61K 31/445, A61K 31/473, A61K 31/55, A61K 45/00, A61P 25/20, A61P 25/28, A61P 43/00, C07D 307/77

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2006年
 日本国実用新案登録公報 1996-2006年
 日本国登録実用新案公報 1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	UCHIKAWA, O. et al., "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists", Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol.45, No.12, p.4222-4239	1-3, 7-9
Y A	菱川泰夫ら, 「高齢者の生体リズム異常とライフスタイルに関する研究 アルツハイマー型若年痴呆の睡眠・行動障害に対するメラトニン補充療法の開発に関する研究 (厚生省S)」, 長寿科学総合研究, 1997, Vol. 1996 (3), p. 73-76	1, 7 2-3, 8-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 08.05.2006	国際調査報告の発送日 16.05.2006
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 明子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 3230
-------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------	------------

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 4-6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 4-6 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 10-287665 A (武田薬品工業株式会社) 1998.10.27, 特に段落番号【0136】及び【0137】 & WO 1997/032871 A1 & EP 885210 B1 & US 6034239 A	2-3, 8-9 1, 7
Y A	山口徹ら, 今日の治療指針2004年版 (Volume 46), 株式会社医学書院, 2004, p. 1576-1577	2-3, 8-9 1, 7