

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6416762号
(P6416762)

(45) 発行日 平成30年10月31日(2018.10.31)

(24) 登録日 平成30年10月12日(2018.10.12)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/15 (2006.01)	A 6 1 K 31/15
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513

請求項の数 5 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-521708 (P2015-521708)	(73) 特許権者	516128500
(86) (22) 出願日	平成25年7月9日(2013.7.9)		グリテック, エルエルシー
(65) 公表番号	特表2015-522075 (P2015-522075A)		アメリカ合衆国 07024 ニュージャ
(43) 公表日	平成27年8月3日(2015.8.3)		ージー州 フォート リー スイート 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/049653		803 パーク アヴェニュー 800
(87) 国際公開番号	W02014/011590	(74) 代理人	100107515
(87) 国際公開日	平成26年1月16日(2014.1.16)		弁理士 廣田 浩一
審査請求日	平成28年6月1日(2016.6.1)	(74) 代理人	100107733
(31) 優先権主張番号	61/741,115		弁理士 流 良広
(32) 優先日	平成24年7月12日(2012.7.12)	(74) 代理人	100115347
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松田 奈緒子
(31) 優先権主張番号	61/741,114	(74) 代理人	100163038
(32) 優先日	平成24年7月12日(2012.7.12)		弁理士 山下 武志
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトにおけるうつ病及び精神病の治療のための組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

精神疾患の治療のためにヒト対象に投与される薬物に関連するアカシジアの治療に使用するための組成物であって、選択的 5 - H T 2 A 受容体アンタゴニスト/インバースアゴニスト及び抗精神病薬からなる群から選択される第 1 の化合物と、N M D A 受容体 (N M D A R) アンタゴニストである第 2 の化合物とを含み、

前記選択的 5 - H T 2 A 受容体アンタゴニスト/インバースアゴニストは、M D L 1 0 0 , 9 0 7、ブルバンセリン、及びエプリバンセリンからなる群から選択され、前記抗精神病薬は、リスペリドン、オランザピン、ルラシドン、及びクエチアピンからなる群から選択され、

前記 N M D A 受容体 (N M D A R) アンタゴニストは、D - サイクロセリン (D C S)、D - C P P e n e、C G S 1 9 7 5 5、C P 1 0 1 6 0 6、及びガベスチネルからなる群から選択される、アカシジアの低減に有効な量の経口用量又は非経口用量を含むことを特徴とする組成物。

【請求項2】

第 2 の化合物は、5 0 0 m g / 日以上以上の用量で投与され、2 5 μ g / m L よりも濃い血漿濃度を生じる、D - サイクロセリンである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項3】

第 1 の化合物はルラシドンであり、第 2 の化合物は実質的なアンタゴニスト用量で投与される D - サイクロセリンである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

経口、筋肉内、静脈内、腹腔内、又は非経口投与のために処方される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

第 1 及び/又は第 2 の化合物は、徐放用に製造される請求項 1 から 4 のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

本願は、それぞれの内容が参照することにより本願明細書に援用される 2012 年 7 月 12 日付で出願された米国仮特許出願第 61/741,114 号、及び 2012 年 7 月 12 日付で出願された米国仮特許出願第 61/741,115 号の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

統合失調症は、妄想や幻覚等の精神病の症状だけでなく、仕事、社会的関係、又はセルフケア等の領域における機能低下に関連する臨床症候群である。

【0003】

統合失調症の診断は、米国精神医学会により発行される精神障害の診断及び統計の手引き - 第四版 (DSM-IV) 等の当技術分野の標準的な教科書を用いて決定することができる。統合失調症の症状は、典型的には、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) 等の評価尺度を用いて評価される。

20

【0004】

統合失調症の症状は、主にドパミン D2 受容体を遮断することで機能する抗精神病薬の投与により治療されている。

【0005】

抗精神病薬は、受容体結合性、前臨床効果、及び副作用プロファイルに基づき、定型 (例えば、クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン) と、非定型 (例えば、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、バイオアンセリン (bioanserin)、ピフェプルノックス、カリプラジン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、モサプロアミン (mosaproamine)、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジブラシドン、ゾテピン) とに分けることができる。抗精神病薬の臨床的に有効な用量は、典型的には 60% を超えるドパミン D2 受容体の占有率を生じる。非定型抗精神病薬は、部分 D2 アンタゴニスト、又は完全 D2 アンタゴニストであってもよく、また、5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_{2C} 受容体、並びにアドレナリン作動性 1 受容体及び 2 受容体等の更なるカテコールアミン及びセロトニンの受容体タイプで活性を有し得る。非定型抗精神病薬はまた、ムスカリン性コリン作動性受容体等の他の受容体タイプにも影響を及ぼし得る。

30

40

【0006】

大うつ病は、治療なしでは少なくとも 2 週間持続する持続的な悲しい気分や活動への興味の喪失を含む臨床症候群である。大うつ病の症状は、典型的には、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) 又はベックうつ病評価尺度 (BDI) 等の評価尺度を用いて評価される。HAM-D は、抑うつ気分に関連する症状に加え、罪悪感、離人症 / 現実感喪失、及び妄想症の項目等の精神病に敏感な症状をも含む。大うつ病は、ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A) 等の評価尺度を用いて評価することができる不安症状にも関連し得る。うつ病性障害は、大うつ病 (MDD) と双極性うつ病 (BPD) とに分けられ、これらは米国精神医学会より発行される診断及び統計の手引き - 第四版 (DSM-IV) に規定される基準を用いて診断することができる。大うつ病はまた、メランコリー型の特徴を伴っ

50

て生じることと、メランコリー型の特徴を伴わずに生じることがある。また、抑うつ症状は、抑うつ気分を伴って、全般性不安障害、解離性障害、人格障害、又は適応障害等の不安障害の状況で生じることがある(DSM-IV)。

【0007】

大うつ病の現在の治療は、1960年代に最初に開発された、モノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)、及び三環系抗うつ薬(TCA)(例えば、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、クロミプラミン)等の古い抗うつ薬、並びに、四環系抗うつ薬(TeCA)(例えば、アモキサピン、セチプチリン、マプロチリン、ミアンセリン、ミルタザピン)、セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)、及びセロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤(SNRI)(例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、デュロキセチン、ベンラファキシン、ダポキセチン、インダルピン、及びバルゾドン(valzodone))等の新しい薬から主に構成されている。これらの薬剤は、モノアミン、特にノルエピネフリン及びセロトニンの脳内レベルを調節することによって、又は5-HT_{2A}受容体を遮断することによって、或いはその両方によって作用する。MAOI及びTCAは、その後開発されたSSRI/SNRIに比べて「幅広い」薬剤として見なされ、MAOI、TCA、TeCA、SSRI、及びSNRIは、まとめて従来の抗うつ薬と見なされ得る。

10

【0008】

抗精神病薬は、うつ病の治療にも有効となり得る。潜在的に有益な抗精神病薬としては、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、クロザピン、イロペリドン、セルチンドール、アセナピン、ルラシドン、及びカリプラジンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0009】

他の開発中の抗精神病薬及び抗うつ薬としては、バルドキササン(アゴメラチン、AGO178)(セルヴィエ、ノバルティス)、LuAA21004(ルンドベック、武田)、F2695、レボミルナシبران(Forest, Pierre Fabre)、SEP-227162(セプラコール)、LuAA24530(ルンドベック、武田)、SEP-225289(セプラコール)、エピバンセリン(Epivanserine)(サノフィ・アベンティス)、SR46349(サノフィ・アベンティス)、LY12624803、HY10275(Lilly, Hypnion)、TIK-301/LY156735(Tikvah Therapeutics)、ロナセン(バイオアンセリン、大日本)、LU-31-130(ルンドベック)、SLV313(ソルベイ)、エディボキセチン(LY2216684、Lilly)、OPC-34712(大塚/ルンドベック)、ピバンセ(リスデキササンフェタミン、シャイアー)、BCI-224(サコメリン(sacomeline)、BrainCells)、BCI-540(コルラセタム、BrainCells)、及びBMS-82036(BMS/AMRI)が挙げられる。

30

【0010】

しかしながら、現在の治療法には厳しい制限がある。最初の投与計画に反応するのは患者の僅か60%~65%であり、その応答するもののうち、寛解するか又は症状が解消するのは半数以下である。抗うつ薬治療の最初の治療過程に応答しない個人は、多くの場合、一般的に穏やかで漸増的な効果を有する別の薬に切り替えられる。

40

【0011】

5-HT_{2A}受容体は、神経伝達物質であるセロトニンの受容体の一種である。5-HT_{2A}アンタゴニストは、セロトニン等のアゴニストの5-HT_{2A}受容体に対する作用を阻害する化合物である。インバースアゴニストは、加えて活性を基礎レベル未満に低下させる化合物である。5-HT_{2A}受容体のアンタゴニストは、5-HT_{2A}受容体及び他のセロトニン受容体(例えば5-HT_{2C})に非選択的、又は5-HT_{2A}受容体に選択的となり得る。選択的5-HT_{2A}アンタゴニストが開発されており、例えばその全体が参照することにより本願明細書に援用される、2010年5月11日付で発行された特許文献1に記載されているような標準的な分析手順を用いて特徴付けることができる。

50

【 0 0 1 2 】

非選択的なセロトニン受容体のアンタゴニストとして作用する薬剤としては、リタンセリン、ケタンセリン、セガンセリン、及びICI - 169369が挙げられる。選択的な5-HT_{2A}のアンタゴニスト又はインバースアゴニストとして作用する薬剤としては、ポリナンセリン、(M100907としても知られているMDL100,907)、ブルバンセリン(EMD281014)、エプリバンセリン、CYR-101及びピマバンセリン(ACP-103)が挙げられる。選択的な5-HT_{2A}受容体のアンタゴニスト及びインバースアゴニストは、うつ病及び精神病の両方の治療用として現在開発中であり、潜在的な抗うつ薬/抗精神病薬と見なされる。

【 0 0 1 3 】

更なる5-HT_{2A}受容体のアンタゴニスト又はインバースアゴニストは、その全体が参照することにより本願明細書に援用される、2011年1月25日付で発行された特許文献2、2011年1月11日付で発行された特許文献3、2011年1月4日付で発行された特許文献4、2010年10月26日付で発行された特許文献5、及び2010年5月11日付で発行された特許文献6の少なくともいずれかに記載されている。

【 0 0 1 4 】

難治性のうつ病は、現在利用可能な治療には応答性が低い形態(例えば、非特許文献1)を言い、他の形態のうつ病と比較して異なる内在の病因学的なメカニズムを有し得る。難治性うつ病については、抗うつ薬の組合せは単剤療法よりも優れていることが示されており、典型的に副作用の危険性を増大させるため推奨されない。

【 0 0 1 5 】

抑うつ障害における自殺のリスクは有意に増加するが、全体として抑うつ症状に対する薬物療法とは異なる応答をし得る。自殺が発生する場合、多くの場合、死についての繰返しの思考や自殺念慮の感情だけでなく、無気力や不適切な罪悪感を伴っており、罪悪感、受け入れられた自殺の代理となるものである。うつ病性障害を有する対象において自殺のリスクが増加する一方で、うつ病性障害を典型的に治療するために今日まで使用された薬物は、逆説的に自殺傾向を増させるものである。

【 0 0 1 6 】

抗精神病薬及び抗うつ薬の使用における主な制約は、特に不安症、興奮、及びアカシジア等の行動的副作用を生じる欠点である。これらは、症状の時間経過と特定のパターンとの両方を考慮することによって、病気の症状から区別することができる。

【 0 0 1 7 】

抗精神病薬は、アカシジアに加え、硬直、振戦、又はジスキネジア等の錐体外路症状をも引き起こす。アカシジアは、しかしながら、錐体外路症状からは区別され、異なった治療応答を示す。現在は、抗精神病薬誘発性のアカシジアには承認された治療法がない。

【 0 0 1 8 】

抗うつ薬の使用もまた、不安症、興奮、及びアカシジアを生じる欠点によって制約されている。

【 0 0 1 9 】

抗うつ薬の制約は、FDAに規定される「ブラックボックス」警告に以下のようにまとめられている。大うつ病性障害だけでなく、精神科及び非精神科の両方の他の適応症に対して抗うつ薬で治療した成人患者及び小児患者において、不安症、興奮、パニック発作、不眠症、神経過敏、敵対心、攻撃性、衝動性、アカシジア(精神運動不穏)、軽躁病、及び躁病等の症状が報告されている。このような症状の出現と、うつ病の悪化及び自殺衝動の出現の少なくともいずれかとの因果関係は確立されていないが、このような症状は、自殺傾向の出現の前兆を表す可能性のある点が懸念されている(非特許文献2)。

【 0 0 2 0 】

抗精神病薬誘発性のアカシジアと同様に、抗うつ薬誘発性の不安症、興奮、又はアカシジアの治療法は、現在知られていない。

【 0 0 2 1 】

不安症及びアカシジアは、例えば非特許文献3に記載されるように、ラットの欠損モデルや不穏モデル等の動物モデルで研究することができる。

【0022】

5-HT_{2A}受容体のアンタゴニストを含む抗精神病薬及び抗うつ薬もまた、双極性障害（躁うつ病）、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、不安障害、痛み、及び自閉症等の発達障害の治療において治療的に使用することができる。

【0023】

N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)は、脳の神経伝達物質であるグルタメートの受容体の一種である。NMDARは、感覚処理、認知、感情調節等の脳機能の範囲に参与する。

10

【0024】

NMDARは、GluN1、GluN2、及びGluN3（以前は、NR1、NR2、及びNR3）と呼ばれる複数のサブユニットから構成されている。GluN1、GluN2、及びGluN3の複数の形態が存在する。特に、GluN2サブユニットは、GluN2A~GluN2Dのサブフォームに分けられ、それらは、NR2Aサブユニット~NR2Dサブユニットとも呼ばれる。NMDARは、種々の数量のGluN1サブユニット、GluN2サブユニット、及びGluN3サブユニットの種々の組合せから構成され得る。アゴニスト及びアンタゴニストは、全てのNMDARに同等に影響するか、又は特定のサブタイプを含むNMDARに選択的となり得る。

【0025】

NMDARは、神経伝達物質のグルタメートと、内因性調節アミノ酸のグリシン及びD-セリンとの両方の結合部位を含む。

20

【0026】

グルタメート結合部位はまた、合成グルタメート誘導体であるN-メチル-D-アスパラギン酸と高親和性で選択的に結合する。この部位は、NMDARのNMDA認識部位のグルタメート認識部位とも呼ばれている。

【0027】

グリシン/D-セリン結合部位は、グリシン調節部位、アロステリック調節部位、又はグリシン-B受容体と呼ばれている。

【0028】

NMDARは、フェンサイクリジン(PCP)、ケタミン、又はジゾシルピン(MK-801)等の幾つかの乱用薬剤により遮断されるイオンチャンネルを形成する。これらの化合物は、PCP受容体と呼ばれる部位に結合する。NMDAR関連イオンチャンネルを遮断する薬剤をまとめて、非競合NMDARアンタゴニスト、又はNMDARチャンネル遮断薬と呼ぶ。チャンネル遮断薬によるNMDARの遮断は、統合失調症に酷似した臨床精神病状態を引き起こす。

30

【0029】

チャンネル部位を経由してNMDA受容体を遮断する他の化合物としては、AZD6765(アストラゼネカ)、Glyx-13(Naurex)、及びNRX-1059(Naurex)が挙げられる。

40

【0030】

他のNMDARアンタゴニストは、その全体が参照することにより本願明細書に援用される、2011年12月15日付で公開された特許文献7に記載されている。

【0031】

メマンチン等の低親和性NMDARアンタゴニストは、PCP、ケタミン、又はジゾシルピン等の高親和性アンタゴニストと区別することができる。一般的に、低親和性NMDARアンタゴニストは、げっ歯類において、統合失調症様の精神病、又はPCP様の行動的影響を誘発しない。

【0032】

NMDARはまた、グルタメート認識部位、グリシン認識部位、又はチャンネル結合部位

50

に結合するアンタゴニストにより阻害され得る。

【0033】

セルフォテル (CGS 19755) は、グルタメート認識部位に結合するアンタゴニストの一例である。幾つかのそのような化合物は、発作又はてんかん等の CNS 適応症を対象として開発されたものである。有意に NMDAR を阻害するのに十分な用量で用いる場合、これらの化合物は、チャンネル遮断薬のように、臨床精神異常症状を引き起こす。

【0034】

グルタメート認識部位のアンタゴニストとして機能する更なる化合物としては、アプチガネル (セレストアット、CNS - 1102)、及び非特許文献 4 に記載されている関連化合物が挙げられる。

【0035】

グルタメート認識部位のアンタゴニストとして機能する更なる化合物としては、多様なスペーサユニットで区切られた、-アミノ-カルボン酸官能基及びホスホン酸官能基が挙げられる。修飾されていない例は、飽和炭素鎖を含む 2-アミノ-5-ホスホノバレリアン酸 (AP5) (非特許文献 5) である。構造的剛性を増強する要素を含み、従って有効性を有する更に複雑な例としては、CPP、シス-4-(ホスホノメチル)-2-ピペリジンカルボン酸 (CGS - 19755) (非特許文献 6)、及び (E)-2-アミノ-4-メチル-5-ホスホノ-3-ペンテン酸 (CGP - 37849) (非特許文献 7) が挙げられる。その全体が参照することにより本願明細書に援用される、2008年3月18日付で発行された特許文献 8 及び特許文献 9 を参照。

【0036】

NMDAR はまた、グリシン認識部位に結合するアンタゴニストにより阻害され得る。

【0037】

D-サイクロセリンは、グリシン部位の部分アンタゴニストとして作用する化合物である。D-サイクロセリンの用量は、低用量 (0 mg ~ 250 mg)、中用量 (250 mg ~ 500 mg 以上)、又は高用量 (500 mg 以上) に分けることができる。低用量では、D-サイクロセリンは、実質的な NMDAR アゴニストとして機能し得る。高用量では、D-サイクロセリン、実質的な NMDAR アンタゴニストとして機能し得る。中用量又は高用量に伴う血漿濃度は、25 µg / mL よりも濃い。

【0038】

フェルバメートは、グリシン結合部位を介して作用することができる化合物の他の例である。ヒトに投与する場合、フェルバメートは、その臨床上的有用性を制約する精神病作用をもたらす (例えば、非特許文献 8)。

【0039】

ガベスチネル (GV - 150526) は、グリシン結合部位のアンタゴニストの他の例である。他の化合物は、参照することにより本願明細書に援用される非特許文献 9 に記載されている。

【0040】

本発明の医薬組成物及び方法における使用に好適なグリシン部位のアンタゴニストの他の例は、2003年12月23日付で発行された特許文献 10、2000年6月27日付で発行された特許文献 11、1999年11月23日付で発行された特許文献 12、1999年8月24日付で発行された特許文献 13、1999年7月15日付で発行された特許文献 14、1998年10月29日付で公開された特許文献 15、1998年10月1日付で公開された特許文献 16、1991年12月29日付で公開された特許文献 17、1998年9月11日付で公開された特許文献 18、1998年2月5日付で公開された特許文献 19、1997年10月16日付で公開された特許文献 20、1996年10月9日付で発行された特許文献 21、1997年6月12日付で公開された特許文献 22、1999年3月23日付で発行された特許文献 23、1998年9月1日付で発行された特許文献 24、1995年3月23日付で発行された特許文献 25、1997年11月11日付で発行された特許文献 26、1997年4月22日付で発行された特許文献 27、

10

20

30

40

50

1997年3月25日付で発行された特許文献28、1996年4月23日付で発行された特許文献29、1992年12月9日付で公開された特許文献30、及び1993年11月9日付で公開された特許文献31に記載されたものである。前述の特許及び特許出願は、その全体が参照することにより本願明細書に援用される。

【0041】

本発明の医薬組成物及び方法において使用することができるグリシン部位アンタゴニストの他の例は、N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリン-5-イル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-メタンスルホンアミド、及び6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシピリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-1,4-ジヒドロ-キノキサリン-2,3-ジオンである。

10

【0042】

更なるNMDARアンタゴニストは、その全体が参照することにより本願明細書に援用される特許文献32に記載されており、ノルバリン(AP5)、D-ノルバリン(D-AP5)、4-(3-ホスホノ-プロピル)-ピペラジン-2-カルボン酸(CPP)、D-(E)-4-(3-ホスホノ-2-プロベニル)ピペラジン-2-カルボン酸(D-CPPene)、シス-4-(ホスホノメチル)-2-ピペリジンカルボン酸(セルフォテル、CGS19755)、SDZ-220581、PD-134705、LY-274614、及びWAY-126090等のN含有ホスホン酸、キヌレン酸、7-クロロキヌレン酸、7-クロロ-チオキヌレン酸、及び5,7-ジクロロ-キヌレン酸等のキノリン酸、4-クロロキヌレニン、及び3-ヒドロキシ-キヌレニン等のそれらのプロドラッグ、L-689560等の4-アミノテトラヒドロキノリン-カルボキシレート、L-701324等の4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン、リコスチネル(ACEA-1021)、及びCGP-68730A等のキノキサリンジオン、MDL-105,519、ガベスチネル(GV-150526)、及びGV-196771A等の4,6-ジクロロ-インドール-2-カルボン酸誘導体、ZD-9379、MRZ-2/576、及び(+)-HA-966等の三環式化合物、デキストロメトルファン、及びデキストロファン等のモルフィナン誘導体、BIII-277CL等のベンゾモルファン、デキストロプロボキシフェン、ケトベミドン、デキストロメタドン、及びD-モルヒネ等の他のオピオイド、アマンタジン、及びメマンチン等のアミノアダマンタン、MRZ-2/579等のアミノ-アルキル-シクロヘキサン、イフェンプロジル並びにエリプロジル及びPD-196860等のイフェンプロジル様化合物、イミノピリミジン、又はニトロプルシド、D-サイクロセリン、1-アミノシクロプロパン-カルボン酸、ジゾシルピン(MK-801)、及びその誘導体、フェンサイクリジン(PCP)、ケタミン((RS)-2-(2-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン)、(R)-ケタミン、(S)-ケタミン、レマセミド及びそのデスグリシニル代謝物のFPL-12495、AR-R-15,896、メタドン、スルファゾシン、A19/AVex-144、AN2/AVex-73、ベソンプロジル、CGX-1007、EAB-318、フェルバメート、及びNPS-1407等の他のNMDAアンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。NMDAアンタゴニストは、例えば、非特許文献10に開示されている。その明細書の各部分は、参照することにより本願明細書に援用され、本開示の一部を構成する。

20

30

40

【0043】

アンタゴニストは、GluN2B(NR2B)含有サブタイプに選択的となり得る。NR2B含有受容体に対して選択的である化合物の例としては、イフェンプロジル、トラキソプロジル(CP-101606)、ベソンプロジル、Ro25-6981、MK-0657、及びEVT-101が挙げられる。

【0044】

同定されたNMDARアンタゴニストと同様に、更なるNMDARアンタゴニストは、NMDAグルタメート部位アゴニストへのNMDA受容体介在応答の調節等の十分に有効

50

性が認められている電気生理学的アッセイ、又はNMDA / PCP受容体チャネル結合部位への結合の調節等の放射受容体アッセイを用いて同定することができる。グリシン部位のアゴニスト及びアンタゴニストはまた、電気生理学、及び受容体結合の両方に基づき、フェンシクリジン(PCP)又はケタミン等のチャネル部位に結合する化合物から区別することができる。部分アゴニストは、受容体におけるコンフォメーション変化作用が完全アゴニストと比較して(典型的には40%~80%)低下した化合物であり、低用量ではアゴニスト作用を生じるが、高用量ではアンタゴニスト作用を生じることができる。

【0045】

NMDARアンタゴニストのケタミンは現在、麻酔薬として承認されている。また、小規模な臨床試験において、治療抵抗性のうつ病に有益な効果を示すことが報告されている。しかしながら、その有用性は精神異常作用により制約されている。低親和性NMDARアンタゴニストのメマンチンは、認知症における使用が承認されている。一方で、NMDARアンタゴニストは、確立された臨床的有用性がない。

10

【0046】

一般的に、NMDARアンタゴニストは、統合失調症又はうつ病における使用には禁忌であると見なされている。例えば、NMDARアンタゴニストのD-サイクロセリンは、うつ病、重度の不安症、又は精神病における使用はFDAにより禁忌とされている。

【0047】

本願明細書では、我々は、NMDARアンタゴニストが、抗うつ薬及び抗精神病薬治療の少なくともいずれかに関連したアカシジア及び不安症を予想外に軽減することを、予想外に示している。

20

【0048】

本願明細書では、我々は、抗うつ薬は、NMDARアゴニストの使用に関連した精神病症状を予防することを予想外に示している。

【0049】

これらの知見は、抗精神病薬、抗うつ薬、又はNMDARアンタゴニスト薬での治療を必要とするヒトの改善された治療方法を提供する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0050】

30

【特許文献1】米国特許第7,713,995号明細書

【特許文献2】米国特許第7,875,632号明細書

【特許文献3】米国特許第7,868,176号明細書

【特許文献4】米国特許第7,863,296号明細書

【特許文献5】米国特許第7,820,695号明細書

【特許文献6】米国特許第7,713,995号明細書

【特許文献7】米国特許出願公開第2011/0306586号明細書

【特許文献8】米国特許第7,345,032号明細書

【特許文献9】米国特許第5,168,103号明細書

【特許文献10】米国特許第6,667,317号明細書

40

【特許文献11】米国特許第6,080,743号明細書

【特許文献12】米国特許第5,990,108号明細書

【特許文献13】米国特許第5,942,540号明細書

【特許文献14】国際公開第1999/34790号

【特許文献15】国際公開第1998/47878号

【特許文献16】国際公開第1998/42673号

【特許文献17】欧州特許出願公開第966475号明細書

【特許文献18】国際公開第1998/39327号

【特許文献19】国際公開第1998/04556号

【特許文献20】国際公開第1997/37652号

50

- 【特許文献21】米国特許第5,837,705号明細書
- 【特許文献22】国際公開第1997/20553号
- 【特許文献23】米国特許第5,886,018号明細書
- 【特許文献24】米国特許第5,801,183号明細書
- 【特許文献25】国際公開第1995/07887号
- 【特許文献26】米国特許第5,686,461号明細書
- 【特許文献27】米国特許第5,622,952号明細書
- 【特許文献28】米国特許第5,614,509号明細書
- 【特許文献29】米国特許第5,510,367号明細書
- 【特許文献30】欧州特許出願公開第517347号明細書 10
- 【特許文献31】米国特許第5,260,324号明細書
- 【特許文献32】米国特許出願公開第2001/0306674号明細書
- 【非特許文献】
- 【0051】
- 【非特許文献1】[online]、[平成23年6月検索]、インターネット<URL:
http://www.nimh.nih.gov/trials/practical/stard/index.shtml>
- 【非特許文献2】Trivedi等, J Clin Psychiatry, 2011年, 72: pp. 765 - 774
- 【非特許文献3】Schdev及びBrune, 「Animal models of acute drug-induced akathisia - a review」, Neurosci Biobehav Rev, 2000年, 24: pp. 269 - 277 20
- 【非特許文献4】Reddy等, J Med Chem, 1994年, 37: pp. 260 - 267
- 【非特許文献5】Watkins, J.C; Evans, R.H., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1981年, 21: p. 165
- 【非特許文献6】Lehman, J.等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988年, 246: p. 65
- 【非特許文献7】Schmutz, M.等, Abs. Soc. Neurosci., 1988年, 14: p. 864 30
- 【非特許文献8】Besag FM, Expert Opin Drug Saf, 2004年, 3: pp. 1 - 8
- 【非特許文献9】DiFabrio等, J Med Chem, 1997年, 40: pp. 841 - 850
- 【非特許文献10】H. Buscmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann, Analgesics, 2002年, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. (ドイツヴァインハイムのKGaA), 特にpp. 389 - 428
- 【発明の概要】 40
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0052】
- 本発明は、ヒトにおけるうつ病及び精神病の治療のための組成物に関する。より詳細には、本発明は、選択的5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト/インバースアゴニストを含み、NMDARアンタゴニストをも含有する、抗精神病薬、及び抗うつ薬の少なくともいずれかを含有する製剤に関する。本発明はまた、抗うつ作用及び抗精神病作用の少なくともいずれかに有効な量で本発明の組成物を投与することによる、うつ病、及び統合失調症を含む他の精神病に罹患しているヒトの治療方法に関する。
- 【課題を解決するための手段】
- 【0053】 50

一実施形態では、本発明は、本質的に2種の治療薬剤からなる経口投与計画又は非経口投与計画であって、前記2種の活性成分の第1の薬剤は、抗うつ薬又は抗精神病薬であり、第2の薬剤は、NMDAR受容体アンタゴニストからなる経口投与計画又は非経口投与計画を提供する。

【0054】

本発明のいくつかの実施形態においては、第1の化合物は、定型抗精神病薬、又は非定型抗精神病薬からなる。

【0055】

本発明のいくつかの実施形態においては、第1の治療薬剤は、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ピフェプルノックス、バイオアンセリン、カリプラジン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、モサプロアミン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジプラシドン、ゾテピンを含む一覧から選択される。

10

【0056】

本発明のいくつかの実施形態においては、第1の治療薬剤は、四環系抗うつ薬(TeCA)、選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)、セロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害薬(SNRI)、5-HT_{2A}アンタゴニスト/インバーサゴニスト、又はそれらの組合せを含む。

【0057】

5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト/インバーサゴニストは、ボリナンセリン(M100907としても知られているMDL100,907)、プルバンセリン(EMD281014)、エプリバンセリン、CYR-101、及びピマバンセリン(ACP-103)を含む一覧から選択することができる。

20

【0058】

NMDARアンタゴニストは、グリシン、グルタメート、又はチャネルの認識部位におけるアンタゴニストから選択することができる。

【0059】

NMDARアンタゴニストは、NR_{2A}サブユニット又はNR_{2B}サブユニット等の特定のサブユニットを含むNMDARにおける、非選択的アンタゴニスト又は選択的アンタゴニストとすることができる。

30

【0060】

本発明のいくつかの実施形態においては、抗うつ薬は、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、クロミプラミン、アモキサピン、セチプチリン、マプロチリン、ミアンセリン、ミルタザピン、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、デュロキセチン、ベンラファキシン、ダボキセチン、インダルピン、及びバルゾドンからなる群から選択することができる。

【0061】

本発明のいくつかの実施形態においては、第1の治療薬剤は、アゴメラチン、LuAA21004、F2695、レボミルナシプラン、SEP-227162、LuAA24530、SEP-225289、エピバンセリン、SR46349、LY12624803、HY10275、TIK-301/LY156735、ロナセン、LU-31-130、SLV313、エディボキセチン、OPC-34712、リスデキサンフェタミン、サコメリン、コルラセタム、及びBMS-82036を含む一覧から選択される。

40

【0062】

いくつかの実施形態においては、第2の治療薬剤は、ケタミン、デキストロメトルファン、CNS-1102、AZD6765、又はCGS-19755を含む一覧から選択される。

【0063】

本発明の好ましい実施形態では、第2の治療薬剤は、1日あたり少なくとも500mgの用量で投与されるD-サイクロセリンからなる。

50

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態においては、NMDA受容体アンタゴニストは、25 μg/mLを超過した血清レベルを生じる用量で投与されるD-サイクロセリンからなる。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態においては、本発明は、その必要がある対象における精神病の治療方法であって、本願明細書に記載の経口投与計画又は非経口投与計画を前記対象に提供することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態においては、本発明は、その必要がある対象におけるうつ病の治療方法であって、本願明細書に記載の経口投与計画又は非経口投与計画を前記対象に提供することを含む方法を提供する。

10

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態においては、対象は躁病に罹患しており、いくつかの実施形態においては、対象は双極性障害に罹患している。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態においては、本発明は、その必要がある対象における自閉症の症状の治療方法であって、本願明細書に記載の経口投与計画又は非経口投与計画を前記対象に提供することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態においては、本発明は、そのような治療を必要とする対象における抗精神病薬の投与に関連する副作用を低減する方法であって、本願明細書に記載の経口投与計画又は非経口投与計画を前記対象に提供することを含む方法を提供する。

20

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態においては、本発明は、そのような治療を必要とする対象における抗うつ薬の投与に関連する副作用を低減する方法であって、本願明細書に記載の経口投与計画又は非経口投与計画を前記対象に提供することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施形態においては、本発明は、そのような治療を必要とする対象におけるNMDARアンタゴニストの投与に関連する副作用を低減する方法であって、本願明細書に記載の経口投与計画又は非経口投与計画を前記対象に提供することを含むことを提供する。

30

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態においては、徐放剤の製造のために、1以上の薬学的に許容される賦形剤と共に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のゲル化剤が使用される。

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態においては、徐放性製剤は、1以上の薬学的に許容される賦形剤と共に、ゲル化剤を含む親水性マトリックス、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、NMDA受容体アンタゴニスト、抗うつ薬、及びそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態においては、NMDA受容体アンタゴニストと、抗うつ薬又は抗精神病薬との両方が、共に持続放出を目的に加工される。

40

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態においては、NMDA受容体アンタゴニストが持続放出を目的に加工され、抗うつ薬又は抗精神病薬と組み合わせられる。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態においては、抗うつ薬又は抗精神病薬が持続放出を目的に加工され、NMDA受容体アンタゴニストと組み合わせられる。

【 0 0 7 7 】

一実施形態では、NMDA受容体アンタゴニストと、抗うつ薬又は抗精神病薬とは、組

50

み合わせた薬剤の1日1回投与を可能にする放出特性によって選択され、独立した徐放加工を必要としない。

【図面の簡単な説明】

【0078】

【図1】図1は、以下に述べる実施例において記載される結果のグラフ表示であり、薬物そのもの、又は薬物の組合せについての、試験装置のオープンアームにおける滞在時間の割合を示す。

【発明を実施するための形態】

【0079】

本発明は、いくつかの実施形態においては、その必要がある対象における統合失調症又はうつ病の治療において、又はその必要がある対象又は集団における発症、アカシジア、又は不安症の軽減において、有用な経口投与計画又は静脈内投与計画を提供する。

10

【0080】

いくつかの実施形態においては、本発明は、本質的に2種の活性成分からなる経口投与計画又は経口投与計画であって、前記活性成分の第1の活性成分は、抗精神病薬又は抗うつ薬である経口投与計画又は経口投与計画を提供する。

【0081】

いくつかの実施形態においては、本態様によれば、第1の治療薬剤は、本願明細書に記載したような任意の薬剤、例えば、四環系抗うつ薬(TeCA)、選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)、セロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害薬(SNRI)、選択的5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト、選択的5-HT_{2A}受容体インバースアゴニスト、うつ病の治療のための使用が承認されている抗精神病薬、又はそれらの組合せを含む。

20

【0082】

いくつかの実施形態においては、選択的5-HT_{2A}アンタゴニスト/インバースアゴニストは、ボリナンセリン(MDL100,907、M100907)、プルバンセリン(EMD281014)、エプリバンセリン、CYR-101、及びピマバンセリン(ACP-103)からなる群から選択される。

【0083】

いくつかの実施形態においては、第1の治療薬剤は、定型抗精神病薬、又は非定型抗精神病薬からなる抗精神病薬である。

30

【0084】

いくつかの実施形態においては、抗精神病薬は、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、バイオアンセリン、ピフェプルノックス、カリプラジン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、モサプロアミン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジブラシドン、ゾテピンからなる群から選択される。

【0085】

いくつかの実施形態においては、第2の治療薬剤は、NMDARアンタゴニストである。

40

【0086】

いくつかの実施形態においては、第2の治療薬剤は、グリシン、グルタメート、又はチャネルの認識部位で作用する。

【0087】

いくつかの実施形態においては、第2の治療薬剤は、NR2Aサブユニットを含むNMDARで作用する。

【0088】

いくつかの実施形態においては、第2の治療薬剤は、NR2Bサブユニットを含むNMDARで作用する。

【0089】

50

いくつかの実施形態においては、第2の治療薬剤は、ケタミン、セルフォテル、アプチガネル、CPP、CGP-37849、フェルバメート、ガベスチネル、N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリン-5-イル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-メタンスルホンアミド、及び6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシピリジン-3-イル)-[1,2,4]-トリアゾール-4-イル]-1,4-ジヒドロ-キノキサリン-2,3-ジオン、4-(3-ホスホノ-プロピル)-ピペラジン-2-カルボン酸(CPP)、D-(E)-4-(3-ホスホノ-2-プロペニル)ピペラジン-2-カルボン酸(D-CPPene)、SDZ-220581、PD-134705、LY-274614、及びWAY-126090、キヌレン酸、7-クロロ-キヌレン酸、7-クロロ-チオキヌレン酸、及び5,7-ジクロロ-キヌレン酸等のキノリン酸、4-クロロキヌレニン、及び3-ヒドロキシキヌレニン等のそれらのプロドラッグ、L-689560等の4-アミノテトラヒドロキノリン-カルボキシレート、L-701324等の4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン、リコステネル(ACEA-1021)、及びCGP-68730A等のキノキサリンジオン、MDL-105519、ガベスチネル(GV-150526)、及びGV-196771A等の4,6-ジクロロ-インドール-2-カルボン酸誘導体、ZD-9379、MRZ-2/576、及び(+)-HA-966等の三環式化合物、デキストロメトर्फアン、及びデキストロファン等のモルフィナン誘導体、BIII-277CL等のベンゾモルファン、デキストロプロボキシフェン、ケトベミドン、デキストロメタドン、及びD-モルヒネ等の他のオピオイド、アマンタジン、及びメマンチン等のアミノアダマンタン、MRZ-2/579等のアミノ-アルキル-シクロヘキサン、イフェンプロジル並びにエリプロジル及びPD-196860等のイフェンプロジル様化合物、ニトロブルシド、D-サイクロセリン、1-アミノシクロプロパン-カルボン酸、ジゾシルピン(MK-801)、及びその誘導体、(R)-ケタミン、(S)-ケタミン、レマセミド及びそのデスグリシニル代謝物FPL-12495、AR-R-15896、メタドン、スルフアゾシン、A19/AVex-144、AN2/AVex-73、ベソンプロジル、CGX-1007、EAB-318、及びNPS-1407等の他のNMDAアンタゴニストを含む一覧から選択される。

【0090】

いくつかの実施形態においては、第2の化合物は、1日あたり500mg以上の用量で投与されるD-サイクロセリンである。

【0091】

いくつかの実施形態においては、2種の活性成分は、単一の医薬組成物で提供され、いくつかの実施形態においては、本発明は、2種の活性成分をそれぞれ含有するキット又は組み合わせディスペンサパッケージを企図する。

【0092】

投与は、単一の製剤で組み合わせられようと別々の製剤で組み合わせられようと、また同時であろうと交互であろうと、本発明は、対象への2種の有効成分のいずれかの同時投与を企図することが理解されるべきである。

【0093】

本発明の組成物は、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、又は経口等の、十分に確立された種々の医学的経路で投与することができる。

【0094】

いくつかの実施形態においては、本発明は、その必要がある対象におけるうつ病の治療方法であって、本願明細書に記載の経口投与又は非経口投与、或いは非経口の注射剤の形態で有効量の本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0095】

いくつかの実施形態においては、対象は統合失調症に罹患しており、いくつかの実施形態においては、対象は双極性障害に罹患している。いくつかの実施形態においては、本発明は、その必要がある対象又は集団において、発症の軽減、或いは自殺又は自殺念慮の治

10

20

30

40

50

療をする方法であって、本願明細書に記載の経口投与計画又は非経口投与計画を対象に提供することを含む方法を提供する。

【0096】

いくつかの実施形態においては、本願明細書で言及される治療薬剤の「有効」量又は「治療有効量」に関しては、非毒性であるが、それが所望の効果を提供するために十分な量を意味する。本発明の併用療法において、組合せの成分の「有効量」は、組合せの他の成分と組み合わせて使用した場合に所望の効果を提供するのに有効な化合物の量である。「有効」である量は、個人の年齢及び全身状態、及び特定の活性薬剤等に依存して、対象によって変化するであろう。従って、正確な「有効量」を特定することは必ずしも可能ではない。但し、任意の個々の場合における適切な「有効」量は、慣例の実験を用いて当業者により決定することができる。

10

【0097】

本願明細書で使用する「治療する」及び「治療」との用語は、症状の重症度及び頻度の少なくともいずれかの軽減、症状及び根本原因の少なくともいずれかの排除、症状及びその根本原因の少なくともいずれかの発生の予防、並びに障害の改善又は矯正を指す。従って、例えば、患者の「治療」は、臨床的に症候性の個人の治療だけでなく、感受性の個人における特定の障害又は有害な生理学的事象の予防を含む。

【0098】

D - サイクロセリン、又はDCSは、化学薬品のD - サイクロセリン(CA索引名: 3 - イソオキサゾリジノン、4 - アミノ - (4R) - (9CI)、CAS登録番号: 68 - 41 - 7)、又はその薬学的に許容される塩を指す。DCSは、結核の治療用にFDA(米国食品医薬品局)により承認された薬であり、Seromycin(登録商標)の商標名でイーライリリー・アンド・カンパニーより販売されている。DCSは、D - アラニンの構造類似体であり、ストレプトマイセス・オーキダセウス、及びストレプトマイセス・ガリファラスの幾つかの株により産生される広域抗生物質である。いくつかの実施形態においては、本発明の組合せは、結核の治療に用いることができる。

20

【0099】

標識が提供され、日常の日数と一連の週とを表示するための列及び行に隣接して配置される。このように、パッケージは、誤投薬の結果としての有害事象を防止する漸増スケジュールを提供する。その結果、本発明のパッケージは、投与計画の遵守を可能にするための、より安全な、従ってより有益な方法を提供する。

30

【0100】

いくつかの実施形態においては、本態様によれば、第1の治療薬剤は、該第1の治療薬剤単独で対象を治療する際にうつ病又は精神病を治療するために準最適であると考えられている投与量で投与される。

【0101】

本発明の方法で治療を受けた対象は、うつ病の顕著な改善を体験することができる。うつ病の代替療法で治療された対象と比較して、本発明の方法に従って治療された対象は、いくつかの実施形態においては、うつ病の臨床的に認められた評価法(例えば、21項目のハミルトンうつ病評価尺度)で測定して、より大きな改善、又はより長期持続する改善を体験するであろう。他の薬剤が通常全ての患者の利益とはならないのと同様に、全ての対象が本発明の方法から利益を得る訳ではないことに留意されたい。

40

【0102】

本発明の方法で治療を受けた対象は、不安症の顕著な改善を体験することができる。不安症の代替療法で治療された対象と比較して、本発明の方法に従って治療された対象は、いくつかの実施形態においては、不安症の臨床的に認められた評価法(例えば、ハミルトン不安評価尺度)で測定して、より大きな改善、又はより長期持続する改善を体験するであろう。他の薬剤が通常全ての患者の利益とはならないのと同様に、全ての対象が本発明の方法から利益を得る訳ではないことに留意されたい。

【0103】

50

本発明の方法で治療を受けた対象は、アカシジアの顕著な改善を体験することができる。アカシジアの代替療法で治療された対象と比較して、本発明の方法に従って治療された対象は、いくつかの実施形態においては、アカシジアの臨床的に認められた評価法（例えば、Barnesアカシジア評価尺度）で測定して、より大きな改善、又はより長期持続する改善を体験するであろう。他の薬剤が通常全ての患者の利益とはならないのと同様に、全ての対象が本発明の方法から利益を得る訳ではないことに留意されたい。

【0104】

本発明の方法で治療を受けた対象は、精神病の顕著な改善を体験することができる。精神病の代替療法で治療された対象と比較して、本発明の方法に従って治療された対象は、いくつかの実施形態においては、精神病の臨床的に認められた評価法（例えば、陽性・陰性症状評価尺度）で測定して、より大きな改善、又はより長期持続する改善を体験するであろう。他の薬剤が通常全ての患者の利益とはならないのと同様に、全ての対象が本発明の方法から利益を得る訳ではないことに留意されたい。

10

【実施例】

【0105】

実施例：5-HT_{2A}アンタゴニストにより誘発されるアカシジアへのNMDARアンタゴニストの作用

【0106】

背景：薬剤誘発性アカシジアは、抗精神病薬及び抗うつ薬の両方の一般的な副作用であり、新しい非定型抗精神病薬においても見られるものである（Iqbal等, CNS Spectrums, 2007年, 12: pp. 1-13）。この症候群はまた、不安/ジッタリネス症候群として記載されており（Sinclair等, Br J Psychiatry, 2009年, 194: pp. 483-490）、SSRI及び三環系抗うつ薬の両方に続いて見られる。

20

【0107】

正確な動物モデルは現時点では存在しないが、それらの使用を正当化する表面的妥当性（Sachdev及びBrune, Neurosci Biobehav Rd, 2000年, 24: pp. 269-277）を得るために、部分的な不穏を評価するげっ歯類の活動性評価が提案されている。（+/-）-1-（2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル）-2-アミノプロパン（DOI）等の5-HT_{2A}受容体のアゴニストは、4プレート試験、又は高架式十字迷路法等のげっ歯類アッセイで検出することができる、十分に説明された抗不安作用を有する（Nic Dhonnchadha等, Behavioural brain research, 2003年, 147: pp. 175-184）。5-HT_{2A}リガンドの作用はGABAシステムを介して部分的に媒介されることがあり（Masse等, Behav Brain Res, 2007年, 177: pp. 214-226）、本メカニズムのアカシジアへの関連性が増している。

30

【0108】

本研究は、NMDA受容体アンタゴニストが、選択的5-HT_{2A}アンタゴニスト/インバースアゴニスト、抗うつ薬、及び非定型抗精神病薬を含む、5-HT_{2A}遮断を介して全体的又は部分的に働く薬剤のアカシジア誘導作用を、反転させることができるという仮説を試験する。この研究のために使用された主なNMDA受容体アンタゴニストは、D-サイクロセリン（DCS）である。

40

【0109】

方法：全ての研究は、薬物の行動的影響を評価するために高架式十字迷路（EPM）装置を用いて、ニューヨーク州タリタウン、Old Saw Mill River Road 765に本部を置くPsychogenics, Inc.において行われた。

【0110】

準備：本研究のために、Jackson Laboratories（メイン州バーハーバー）から提供された雄のC57BI/6Jマウスを使用した。マウスは、6週齢で受領した。受領時に、マウスには固有の識別番号を割り当て（尾にマークした）、OPTIMA

50

ウス換気ケージ中で1ケージにつき4匹のマウスの集団で収容した。研究の残りの間、4匹の集団の全ての動物は収容されたままであった。全てのマウスは、試験の少なくとも1週間前にコロニールームに順応させた後、平均7週齢で試験した。

【0111】

順応期間中、マウスは定期的に検査し、取り扱い、十分な健康状態及び適合性を保証するために秤量した。動物は12/12の明/暗サイクルで維持し、試験は明期の間を実施した。室温は20～23に維持し、相対湿度は30%～70%に維持した。飼料及び水は、試験期間の間は自由に与えた。各試験において、動物は無作為に治療群を割り当てた。全ての動物は、試験の終了後に安楽死させた。

【0112】

装置：高架式十字迷路試験は、不安症を評価した。前記迷路(Kinder Scientific(カリフォルニア州パウェイ))は、正方形の中央プラットフォーム(6cm×6cm)で交差する2つのクローズドアーム(高さ14.5cm×幅5cm×長さ35cm)及び2つのオープンアーム(幅6cm×長さ35cm)から構成されている。全ての可視表面は黒色のアクリルで作られている。迷路の各アームは、床上56cmの支柱上に配置した。帯電防止の黒色のビニールカーテン(高さ7フィート)でEPMを取り囲み、幅5フィート×長さ5フィートの囲いを作った。動物は、試験前の少なくとも1時間、実験室に順応させた。マウスを、クローズドアームに面する高架式十字迷路の中央に5分間配置した。全ての動物は、一度試験した。各アームにおける滞在時間、移動距離、及び進入を、コンピュータで自動的に記録した。各試験の後、EPMは十分に洗浄した。

【0113】

投薬：薬剤は、腹腔内注射により投与した。全ての薬剤は、適切な賦形剤に溶解した。用量は、mg/kg(mpk)で表される。

【0114】

統計分析：本研究の主な依存尺度は、抗不安作用の指標と考えらるオープンアーム内での滞在時間の割合(%)からなる。条件間の比較は、p値<0.05の優位水準の片側検定でポストホックLSD法を用いて行った。

【0115】

結果：不安症/アカシジア関連症状に対するNMDA受容体アンタゴニストの具体的な作用は、EPMの囲まれた区域に対して露出した区域に進入する意欲を評価するオープンアームにおける尺度である%時間を用いて評価した。それはオープンアームにおける活動性とクローズドアームにおける活動性との比を表すので、全体的な活動レベルの変化には比較的感度が低い。潜在的な非特異的作用を、全体的な活動性の尺度である総移動距離を用いて評価した。NMDAアンタゴニストにより誘発される運動亢進は、精神病のげっ歯類モデルであると考えられている。5-HT_{2A}アンタゴニストは、げっ歯類の活動性における高親和性NMDARチャネル遮断薬の効果を反転させることが知られており、抗精神病薬としての利用可能性を反映している。しかしながら、競合的NMDARアンタゴニストがグリシン部位又はグルタメート部位のいずれかに作用し、潜在的に5-HT_{2A}受容体における拮抗作用に関与する高親和性5-HT_{2A}アンタゴニスト、或いは抗うつ剤又は非定型抗精神病薬等の他の化合物の潜在的なアカシジア関連の不安惹起作用を反転させる能力を、これまでの研究は調査していない。

【0116】

結果の説明

【0117】

上述の実験の結果を、表1に記載する。個々の代表的な実験の結果を表2に記載し、図1に示す。

10

20

30

40

【表1】

	用量 DOI	5-HT2A アンタゴニスト	用量	NMDA アンタゴニスト	用量	オープンアームにおける %滞在時間			移動距離	
						N	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
DOI/コントロール	0	-	-	-	10	22.438	14.8418	786.30	68.631	
DOI	1mpk	-	-	-	10	46.859	22.3661	687.10	108.721	
DOI	2mpk	-	-	-	30	37.241	17.7616	678.20	96.958	
DOI/D-サイクロセリン	2mpk	-	-	D-サイクロセリン	30mpk	10	44.598	10.6373	781.50	96.345
DOI/D-サイクロセリン	2mpk	-	-	D-サイクロセリン	300mpk	10	48.086	14.9833	733.70	76.202
DOI (2mpk)+MDL100907	1	MDL100907	0.3mpk	-	10	26.760	17.8137	693.20	69.089	
MDL100907	2mpk	MDL100907	0.3mpk	-	40	21.938	21.4108	741.70	85.718	
MDL100907/D-サイクロセリン	2mpk	MDL100907	0.3mpk	D-サイクロセリン	30mpk	10	20.807	24.1793	735.10	131.341
MDL100907/D-サイクロセリン	2mpk	MDL100907	0.3mpk	D-サイクロセリン	300mpk	10	35.826	29.2316	887.10	105.288
MDL100907/CGS19755	2mpk	MDL100907	0.3mpk	CGS-19755		10	21.749	19.2252	527.00	139.276
MDL100907/CPPe	2mpk	MDL100907	0.3mpk	D-CPPe		10	31.813	22.6649	727.90	66.527
MDL100907/GP101806	2mpk	MDL100907	0.3mpk	GP101806		9	25.122	18.9580	775.00	157.463
MDL100907/GV150526A	2mpk	MDL100907	0.3mpk	GV150526A		11	20.818	16.8459	863.55	93.861
MDL100907/L701324	2mpk	MDL100907	0.3mpk	L701324		10	25.980	31.5739	622.90	189.097
MDL100907/PCP	2mpk	MDL100907	0.3mpk	PCP	1mpk	10	14.916	13.8546	792.60	155.336
ケタンセリン	2mpk	ケタンセリン	2mpk	-	10	10.400	11.0660	648.90	161.515	
ケタンセリン/D-サイクロセリン	2mpk	ケタンセリン	2mpk	D-サイクロセリン	300mpk	10	21.390	18.2661	640.60	96.388
EMD281014	2mpk	EMD281014	30mpk	-	10	23.050	20.7267	628.20	110.375	
EMD281014/D-サイクロセリン	2mpk	EMD281014	30mpk	D-サイクロセリン	300mpk	10	27.380	26.7496	541.10	148.076
抗精神病薬										
ルラシドン	2mpk	ルラシドン	1mpk	-	10	36.020	16.2589	715.50	116.712	
ルラシドン/D-サイクロセリン	2mpk	ルラシドン	1mpk	D-サイクロセリン	300mpk	10	53.230	17.6298	739.10	91.594
クエチアピン	2mpk	クエチアピン	30mpk	-	10	8.950	10.6937	676.50	116.319	
クエチアピン/D-サイクロセリン	2mpk	クエチアピン	30mpk	D-サイクロセリン	300mpk	10	26.004	28.9504	630.20	140.271
抗うつ薬										
デュロキセチン	2mpk	デュロキセチン	10mpk	D-サイクロセリン	300mpk	10	22.290	30.4841	979.50	181.190
ミルタザピン	2mpk	ミルタザピン	5mpk	D-サイクロセリン	300mpk	10	25.282	22.3245	764.20	97.790
ベンラファキシ	2mpk	ベンラファキシ	16mpk	D-サイクロセリン	300mpk	10	21.144	12.0805	928.50	78.921

【0118】

【表2】

バー番号	条件	平均値	標準誤差	N
1	PTS - DOI(2mg/kg)	35.56903	6.428943	10
2	DCS(30mg/kg) - DOI(2mg/kg)	44.59616	3.363823	10
3	DCS(300mg/kg) - DOI(2mg/kg)	48.1	4.7	10
4	MDL100907(0.3mg/kg) - DOI(2mg/kg)	9.553678	2.931169	10
5	MDL100907(0.3mg/kg) + DCS(30mg/kg) - DOI(2mg/kg)	20.8	7.6	10
6	MDL100907(0.3mg/kg) + DCS(300mg/kg) - DOI(2mg/kg)	35.8	9.2	10

【0119】

DOI (2mpk) はオープンアームにおける%滞在時間を有意に増加させ、1mpk (p値<0.05) 及び2mg (p値<0.05) の両方の投与量の生理食塩水、30mpk又は300mpkの投与量のDCSをDOI単独に添加した場合は有意な効果はなく、これは、本アッセイ系における非特異的行動的影響がないことを示唆している。DCS (300mpk) は有意にMDL100907の作用を反転させたが(p値<0.05)、DCS (30mpk) の作用は有意でなかった。更に、オープンアームにおける%滞在時間は、DCS (300mpk) と、ケタンセリン及びEMD281014との両方の組合せで、いずれかの薬剤単独よりも数値的に大きかった。実験内で分析を実施した場合は、DOI (2mpk) 及びMDL100907 (0.3mpk) 単独に対するD-サイク

10

20

30

40

50

ロセリン (300 mpk) の極めて有意な効果が観察された (p 値 < 0.01) (図1)。

【0120】

DOI (2 mpk) の存在下では、5-HT_{2A}アンタゴニスト/アンバースアンタゴニストのMDL100907 (p 値 = 0.001)、ケタンセリン (p 値 < 0.001)、及びEMD281014 (p 値 < 0.05) は共に、オープンアームにおける%滞在時間を大幅に減少させ、これは、有意なアカシジアの易罹病性を示唆している。

【0121】

競合的グルタメート部位アンタゴニストのD-CPPeneは、オープンアームにおける%滞在時間へのMDL100,907 (p 値 < 0.1) の作用について、傾向レベルの反転を生んだ。CGS19755及びCP101606等の他のNMDA受容体アンタゴニストは、数値的改善を生んだ。チャンネル部位アンタゴニストであるPCPについては有意な作用は認められず、傾向は作用の増悪であった。また、D-サイクロセリン/DOI/MDL100907の組合せの存在下でのオープンアームにおける%滞在時間は、PCP/DOI/MDL100907の組合せの存在下でのものよりも有意に大きかった (p 値 < 0.05)。

10

【0122】

選択的5-HT_{2A}アンタゴニスト/インバースアンタゴニストに加えて、非定型抗精神病薬のクエチアピン (p 値 < 0.001) 及びルラシドン (p 値 < 0.05) もまた、オープンアームにおける%滞在時間を減少させ、これは、アカシジアの易罹病性を示唆している。クエチアピン (p 値 < 0.05) 及びルラシドン (p 値 < 0.05) の両方について、300 mpkのDCSにより作用は有意に反転した。

20

【0123】

最後に、デュロキセチン、ミルタザピン、及びベンラファキシンの3種の抗うつ薬を、D-サイクロセリン (300 mpk) 及びDOI (2 mpk) の存在下で試験した。3種とも全て、DOI単独に対して、オープンアームへの進入の割合 (%) を有意に減少させ、これは臨床的にアカシジアを誘発する能力と一致した。

【0124】

移動距離 (DT)

【0125】

オープンアームにおける%時間とは対照的に、DOI (2 mpk) は移動距離を有意に短縮した。MDL100907は、DOI (2 mpk) 単独に対して有意にDTを増加させ (p 値 < 0.05)、この効果は、D-サイクロセリン (300 mpk) により (反転ではなく) 増強した (p 値 < 0.001)。他の5-HT_{2A}アンタゴニスト及びNMDARアンタゴニストは、オープンアームにおける%滞在時間の尺度について観察されたものに関して、単独と、異なるパターンとの組合せとでは、相反する作用を有しており、これは抗アカシジア作用の特異性を反映している。集団として、DOI (2 mpk) 及びD-サイクロセリン (300 mpk) に添加した、デュロキセチン、ベンラファキシ及びミルタザピンは、DOI (2 mpk) 及びD-サイクロセリン (300 mpk) 単独と比較して有意にDTを増強させた (p 値 < 0.05)。

30

40

【0126】

要旨:

【0127】

これらの知見は、高用量でのD-サイクロセリンが、MDL100709等の5-HT_{2A}アンタゴニスト、ケタンセリン又は非定型抗精神病薬により誘発される高架式十字迷路のオープンアームにおける%滞在時間の減少を反転させるという予測できない能力を証明している。治療促進効果は、D-サイクロセリンだけでなく、D-CPPene、CGS19755、又はCP101606等の他のNMDA受容体アンタゴニストについても見られた。対照的に、従来チャンネル遮断薬であるPCPは、DCSと比較して能力を悪化させ、これは、グルタメート又はグリシンの結合部位で作用する薬剤、又はGlyX-

50

1 3等の低親和性のチャンネル遮断薬は、PCP又は - 801等の高親和性非競合的アンタゴニストよりも優れていることを示唆している。更に、5-HT_{2A}アンタゴニストは、ケタミン、MK-801、又はPCP等のNMDAチャンネル遮断薬により誘発される運動亢進を反転させることが知られているが、(クローズドアームに対するオープンアームにおける移動距離を比較する)%オープンアーム尺度は、活動レベルの全体的な変化を補正する。

【0128】

現在の動物モデルは、げっ歯類において観察される現象がヒトにおける薬剤誘発性のアカシジア及びジッターネス症候群/不安症候群の少なくともいづれかと同型である程度を保留しているが、この問題は請求された発明には重要ではなく、それでもやはり、D-サイクロセリン、及び他のNMDA受容体アンタゴニストによる、5-HT_{2A}拮抗化合物、及び非定型抗精神病性化合物の不安惹起特性の極めて強力かつ予想外の反転を示している。これらの知見は、従って、定型/非定型アンタゴニスト及び抗うつ薬等の5-HT_{2A}アンタゴニストへのNMDA受容体アンタゴニストの添加からの、特有の予測できない利点を示唆しており、これらの化合物の望ましくない不安惹起性の副作用を、NMDARアンタゴニストの使用によって最小化することができることを示唆している。

10

【0129】

本発明の特定の特徴を本願明細書で図示して説明したが、多くの修正、置換、変更、及び均等物が当業者にとって想起されるであろう。従って、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の精神内に入るそのような全ての修正及び変更を包含するものであることを理解されたい。

20

【0130】

添付の特許請求の範囲に記載の本発明の精神及び範囲から逸脱することのない形式及び細部における種々の変更がなされ得ることが、当業者にとって理解されよう。当業者は、本願明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、又は通常の実験を用いて確認することができよう。そのような均等物は、特許請求の範囲に含まれるものとする。

【0131】

各々の個別の刊行物又は特許が具体的かつ個別に参照することにより援用されることが示されたのと同然に、本願明細書に記載する全ての刊行物、特許、及び特許出願は、その全体が参照することにより本願明細書中に援用される。明細書と援用された引用文献との間で矛盾がある場合は、明細書が優先するものとする。数値範囲が本文書に記載されている場合は、別段の明記がない限り、端点は範囲内に含まれる。更に、文脈及び当業者の理解から別段の示唆がないか、又は別段明白でない限り、範囲として表現される値は、本発明の異なる実施形態においては、文脈が明確に指示しない限り、範囲の下限の単位の10分の1まで、随意的に一方又は両方の端点を含むか又は除いた、前述の範囲内の任意の特定の値又は下位範囲と見なすことができると理解されるべきである。割合が本質的に整数の単位を有する値に準拠して記載されている場合は、任意の結果の端数は、最も近い整数に丸められる。

30

【0132】

特許請求の範囲において、「ある(a)」、「ある(an)」、及び「その(the)」等の文言は、反対のことが示されているか、又は文脈から明白でない限り、1以上を意味する。集団の要素間に「又は(or)」又は「少なくともいづれか(and/or)」等を含む特許請求の範囲又は明細書は、反対のことが示されているか、又は文脈から明白でない限り、所定の製造物又は工程に、1の、1より多い、又は全ての集団の要素が存在するか、採用されるか、又は関与する場合を満たすものと見なされる。本発明は、所定の製造物又は工程に、厳密に集団の1要素が存在するか、採用されるか、又は関与する実施形態を含む。本発明はまた、所定の製造物又は工程に、集団の1より多い、又は全ての要素が存在するか、採用されるか、又は関与する実施形態を含む。更に、本発明は、別段の断りがない限り、或いは矛盾又は不一致が生じ得ることが当業者に明らかでない限り、種

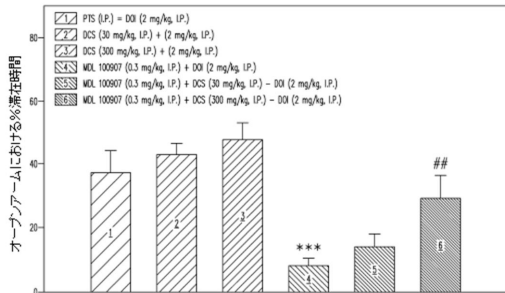
40

50

々の実施形態において、1以上の記載された請求項からの1以上の限定、要素、句、及び記述用語等が同一の基本請求項に従属する別の請求項に組み込まれる全ての変形、組合せ、及び置換を提供することを理解されたい。要素が例えばマーカッシュグループ形式等の記載で提示される場合は、要素の各下位集団も開示されており、任意の要素を集団から削除することができることを理解されたい。一般的に、本発明又は本発明の態様は、特定の要素及び特徴等を含むものとして言及されているが、本発明の特定の実施形態又は本発明の態様は、そのような要素及び特徴等から本質的に構成されるものであることを理解されたい。簡単にする目的で、それらの実施形態は、全ての場合において、本願明細書には具体的なそれらの用語では記載していない。特定の請求項は、便宜上従属形式で提示するが、出願人は、任意の従属請求項を、独立請求項、及び従属する任意の他の請求項の要素又は限定を含むように独立形式に書き換える権利を留保し、独立形式に書き換えられる前にそれがどのような（補正されているか、又は補正されていない）形式であろうと、そのような書き換えられた請求項は、全ての点においてその従属請求項と等価であると見なされるべきである。

10

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/554 (2006.01)	A 6 1 K	31/554
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 K	31/42
A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1

(72)発明者 ダニエル・シー・ジャヴィット
 アメリカ合衆国 1 0 9 5 4 ニューヨーク州 バードニア バードニア ロード 8 9

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特表2007-500238(JP,A)
 特表2007-522249(JP,A)
 Journal of Neural Transmission, 2011年, Vol. 118, No. 11, p1535-1546
 Neuropharmacology, 2002年, Vol. 42, No. 8, p1024-1030
 Human Psychopharmacology, 2008年, Vol. 23, No. 8, p653-660
 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2010年, Vol. 334, No. 1, p171-181
 Neuropsychopharmacology, 2005年, Vol. 30, No. 12, p2205-2215
 Journal of Affective Disorders, 2006年, Vol. 93, No. 1-3, p239-243

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 4 2
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
 CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)