

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年12月15日 (2016.12.15)

【公表番号】特表2016-525140(P2016-525140A)

【公表日】平成28年8月22日 (2016.8.22)

【年通号数】公開・登録公報2016-050

【出願番号】特願2016-528540(P2016-528540)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/625	(2006.01)
A 6 1 K	31/165	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 P	1/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/02	(2006.01)
A 6 1 P	15/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/02	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	31/625	
A 6 1 K	31/165	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	

A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 43/00
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 1/12
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 15/12
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 3/02
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年10月26日(2016.10.26)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フレカイニドとモダフィニルとを有する治療用組成物。

【請求項 2】

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

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

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

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

【請求項 5】

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

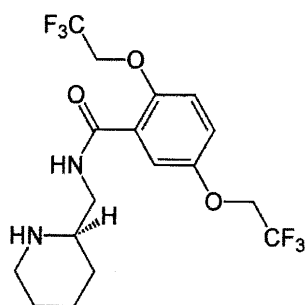
【請求項 6】

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

【請求項 7】

前記フレカイニドは、式：

[化 1]



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

【請求項 8】

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

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

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

【請求項 9】

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

【請求項 10】

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

【請求項 11】

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

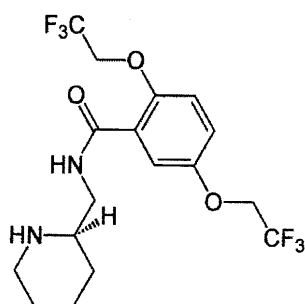
【請求項 12】

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

【請求項 13】

前記フレカイニドは、式：

[化 1]



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

【請求項 14】

モダフィニルの効果を増強するためのフレカイニドの使用。

【請求項 15】

モダフィニルの有効性及び/もしくは安全性及び/もしくは作用の持続時間を増加させるための、請求項 14 に記載の使用。

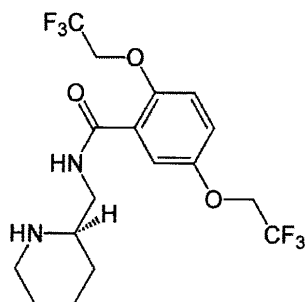
【請求項 16】

モダフィニルの 好記憶性 (promnesiant) 効果及び/もしくは覚醒効果を増強するための、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 17】

前記フレカイニドは、式：

[化 1]



の R エナンチオマーである、請求項 14 乃至 16 のいずれか一項に記載の使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0002

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0002】

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

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0006

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0006】

さらに、本発明者らは以前に、抗コネクシン剤は、向精神薬の治療効果を増強することができることを説明した ($\text{WO}2010/029131$)。特に、本発明者らは、メクロフェナム酸 (MFA) などの抗コネクシン剤の投与は、様々な向精神薬分子の治療効果を

増加させること、アクティブ用量及び従ってこれら向精神薬分子の望ましくない影響を低減することを可能にすることを説明した。これらの相乗効果は、向精神薬分子（クロザピン、パロキセチン、モダフィニル、ジアゼパム、ベンラファキシン、エスシタロプラム、ブプロピオン及びセルトラリン）の広い範囲で観察されている。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0009

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0009】

発明の詳細な説明：

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

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0014

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0014】

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

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

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

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

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

i) 蒸留ジエチルエーテルで、アルカリ化サンプルの単一ステップ抽出を行った後、

ii) の有機層を蒸発させ、且つ薬剤を 80℃で 2 時間、1-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]-L-プロピルクロリドで誘導体化し、

iii) アセトニトリル：水：トリエチルアミン (45：55：0.2) からなる移動相を有する C18 逆相カラム上で、1 mL/分の流量で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、

分離された [Alessi-Severini et al., 1990]。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0021】

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

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

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

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0025

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0025】

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

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0029

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0029】

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

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0030

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0030】

本発明者らは、フレカイニドは、本発明者らが試験した全てのコネクシンからなるギャップ結合を阻害するのに有効であることを観察した。特に、以下の実験の部に開示されているように、フレカイニドは、コネクシンCx40、Cx26、Cx30、CX32、及び／又はCx43からなるギャップ結合を阻害するのに有効である。重要なことは、この抗コネクシン効果は、メフロキン及びメクロフェナム酸 (MFA) のような周知の抗コネクシン剤について観察されたものと同様である (J u s z c z a k & S w i e r g i e l, 2009; C r u i k s h a n k e t a l, 2004; H a r k s e t a l, 2001)。グリア細胞の(glial)コネクシンCx26、Cx30とCx43の場合、より高い阻害レベルにも達した (図1を参照)。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0042

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0042】

本テキストにおいて、「向精神薬」もしくは「向精神剤」とは、特定の脳の生化学的及び生理学的プロセスを変更することにより、主に中枢神経系の状態に作用するいずれの物質を指す。本発明の文脈において使用することができる向精神薬の例としては、麻酔薬、鎮痛薬、例えばオピオイド、解熱剤及び抗偏頭痛剤、抗てんかん薬、抗パーキンソン薬、例えば抗コリン作動性及びドーパミン作動性抗パーキンソン剤、精神安定薬、例えば抗精

神病薬、抗不安薬、催眠剤及び鎮静剤、精神賦活薬、例えば抗うつ薬、精神刺激薬及び抗認知症薬、並びに副交感神経、抗中毒薬、抗眩暈薬、等が挙げられる。本発明による向精神薬として有利に使用され得る特定の分子の非限定的な例は、下記の表 1 に列挙される。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 3】

表 1 :

【表 1】

治療カテゴリー	薬理サブクラス	化学サブクラス	活性剤
麻酔薬	1	2	3
		4	5
		6	7
		8	9
		10	11
		12	13
		15	16
	14	17	18
		19	20
		21	22
		24	25
		26	27
		28	29
鎮痛薬	23	30	31
		32	33
		34	35
		37	38
		39	40
		41	42
		43	44
	36	46	47
		48	49
		50	51
		52	53
		55	56
		57	58
抗てんかん薬	54	59	60
		61	62
		63	64
		65	66
		67	68
		69	70
抗パーキンソン病薬	71	72	73
		74	75
		76	77
		79	80
	78	81	82
		83	84
		85	86
		87	88
	89	90	91
		92	93
		94	95
		96	97
		98	99
		100	101
		102	103
		104	105
		106	107
		108	109
		110	111
		113	114
		115	116
		117	118
	112	119	120
		121	122
		123	124
		126	127
精神安定剤	125	128	129
		130	131
		132	133
		134	135
		136	137
		138	139
		140	141
精神賦活剤	142	143	144
		145	146
		147	148
		149	150
	153	151	152
		154	155
		156	157
		158	159
	160	161	162
		163	164
	その他の神経系薬	165	166
		168	169
		170	171
		173	174
		175	176
		177	178
		179	180
		182	183
		184	

表 1 中、

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

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

エノール；カプサイシン；

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

36. その他の鎮痛薬と解熱薬；37. サリチル酸及び誘導体；38. アセチルサリチル酸、アロキシピリン、サリチル酸コリン、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サルサレート、エテンザミド、サリチル酸モルホリン、ジピロセチル、ベノリラート、ジフルニサル、サリチル酸カリウム、グアセチサル、カルバサラートカルシウム；サリチル酸イミダゾール；39. ピラゾロン；40. フェナゾン、メタミゾールナトリウム、アミノフェナゾン、プロピフェナゾン、ニフェナゾン；41. アニリド；42. パラセタモール、フェナセチン、ブセチン、プロパセタモール；43. その他の鎮痛薬と解熱薬；44. リマゾリウム、グラフェニン、フロクタフェニン、ビミノール、ネフォパム、ジコノチド、メトキシフルラン、ナビキシモルス；

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

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

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

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

89. 抗精神剤；90. 脂肪酸側鎖を有するフェノチアジン；91. クロルプロマジン、レボメプロマジン、プロマジン、アセプロマジン、トリフルプロマジン、シアメマジン

、クロルプロエタジン； 9 2．ピペラジン構造を有するフェノチアジン； 9 3．ジキシラジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオプロパゼート、トリフルオペラジン、アセトフェナジン、チオプロペラジン、ブタペラジン、ペラジン； 9 4．ピペリジン構造を有するフェノチアジン； 9 5．ペリシアジン、チオリダジン、メソリダジン、ピボチアジン； 9 6．ブチロフェノン誘導体； 9 7．ハロペリドール、トリフルペリドール、メルペロン、モペロン、ピバンペロン、ブロムペリドール、ベンペリドール、ドロペリドール、フルアニソン； 9 8．インドール誘導体； 9 9．オキシペルチン、モリンドン、セルチンドール、ジブラシドン； 10 0．チオキサnten誘導体； 10 1．フルベンチキソール、クロベンチキソール、クロルプロチキセン、チオチキセン、ズクロベンチキソール； 10 2．ジフェニルブチルピペリジン誘導体； 10 3．フルスピリレン、ピモジド、ペンフルリドール； 10 4．ジアゼピン、オキサゼピン、チアゼピン及びオキセピン； 10 5．ロキサピン、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、アセナピン、クロチアピン； 10 6．ベンズアミド； 10 7．スルピリド、スルトプリド、チアプリド、レモキシプリド、アミスルプリド、ベラリプリド、；レボスルピリド； 10 8．リチウム； 10 9．リチウム； 11 0．その他の抗精神病薬； 11 1．プロチペンジル、リスペリドン、モサプラミン、ゾテピン、アリピプラゾール、パリペリドン；

11 2．抗不安薬； 11 3．ベンゾジアゼピン誘導体； 11 4．クロルジアゼボキシド、メダゼパム、オキサゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ロラゼパム、アジナゾラム、ブロマゼパム、クロバザム、ケタゾラム、プラゼパム、アルプラゾラム、ハラゼパム、ピナゼパム、カマゼパム、ノルダゼパム、フルジアゼパム、ロフラゼブ酸エチル、エチゾラム、クロチアゼパム、クロキサゾラム、トフィソパム； 11 5．ジフェニルメタン誘導体； 11 6．ヒドロキシジン、カプトジアム； 11 7．カルバメート； 11 8．メプロバメート、エミルカメート、メブタメート； 11 9．ジベンゾビシクロオクタジエン誘導体； 12 0．ベンゾクタミン； 12 1．アザスピロデカンジオン誘導体； 12 2．ブスピロン； 12 3．その他の抗不安薬； 12 4．メフェノキサロン、ゲドカルニル、エチホキシシン；

12 5．睡眠薬及び鎮静薬； 12 6．バルビツール酸塩、プレーン； 12 7．ペントバルビタール、アモバルビタール、ブトバルビタール、バルビタール、アプロバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、ビニルビタール、ビンバルビタール、シクロバルビタール、ヘプタバルビタール、レボサール、メトヘキシタール、チオペンタール、エタロバルビタール、アロバルビタール、プロキシバルバル； 12 8．アルデヒド及び誘導体； 12 9．抱水クロラル、クロラロドール、アセチルグリシンアミド、ジクロラルフェナゾン、パラアルデヒド； 13 0．ベンゾジアゼピン誘導体； 13 1．フルラゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、エスタゾラム、トリアゾラム、ロルメタゼパム、テマゼパム、ミダゾラム、プロチゾラム、クアゼパム、ロプラゾラム、ドキシファゼパム、シノラゼパム； 13 2．ピペリジンジオン誘導体； 13 3．グルテチミド、メチプリロン、ピリチルジオン； 13 4．ベンゾジアゼピン関連薬物； 13 5．ゾピクロン、ゾルピデム、ザレプロン、エスゾピクロン； 13 6．メラトニン受容体アゴニスト； 13 7．メラトニン、ラメルテオン； 13 8．その他の睡眠薬及び鎮静薬； 13 9．メタカロン、クロメチアゾール、ブロムワレリル尿素（ブロミソバル,bromisoval）、カルプロマール、スコポラミン、プロピオマジン、トリクロホス、エトクロルビノール、セイヨウカノコソウ(valerian)、ヘキサプロピマート、臭化物、アプロナール、バルノクタマイド、メチルペンチノール、ニアプラジン、デクスメデトミジン； 14 0．バルビツール酸塩を除く、組み合わせにおける睡眠薬及び鎮静薬； 14 1．エメプロニウム、ジピペロニルアミノエタノール；

14 2．抗うつ薬； 14 3．非選択的モノアミン再取り込み阻害剤； 14 4．デシプラミン、イミプラミン酸化物、クロミプラミン、オピプラモール、トリミプラミン、ロフェプラミン、ジベンゼピン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、ドキシセピン、イプリンドール、メリトラセン、ブトリプチリン、ドスレピン、アモキサピン、ジメタクリン、アミネプチン、マプロチリン、キヌプラミン； 14 5．選択的セロトニン再取り込み阻害剤； 14 6．ジメルジン、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチ

ン、セルトラリン、アラプロクラート、フルボキサミン、エトペリドン、エシタロプラム；147. モノアミンオキシダーゼ阻害剤、非選択的；148. イソカルボキサジド、ニアラミド、フェネルジン、トラニルシプロミン、イプロニアジド、イプロクロジド；149. モノアミンオキシダーゼA阻害剤；150. モクロベミド、トロキサトン；151. その他の抗うつ薬；152. オキシトリプタン、トリプトファン、ミアンセリン、ノミフェンシン、トラゾドン、ネファゾドン、ミナプリン、ピフェメラン、ピロキサジン、オキサフロザン、ミルタザピン、ブプロピオン、メジホキサミン、チアネブチン、ピバガビン、ベンラファキシン、ミルナシبران、レボキセチン、ゲピロン、デュロキセチン、アゴメラチン、デスベンラファキシン；

153. 精神刺激薬であって、ADHD及び向知性薬に使用される剤；154. 中枢作用交感神経興奮；155. アンフェタミン、デキサメフェタミン、メタムフェタミン、メチルフェニデート、ペモリン、フェンカムファミン、モダフィニル、アルモダフィニル、フェノゾロン、アトモキセチン、フェネチリン、デクスメチルフェニデート(exmethylnidate)、リスデキサメフェタミン；156. キサンチン誘導体；157. カフェイン、プロペントフィリン；158. その他の精神刺激薬及び向知性薬；159. メクロフェノキサート、ピリチノール、ピラセタム、デアノール、フィペキシド、シチコリン、オキシラセタム、ピリスダノール、リノピルジン、ニゾフェノン、アニラセタム、アセチルカルニチン、イデベノン、プロリントアン、ピプラドロール、プラミラセタム、アドラフィニル、ビンボセチン、ピトリサント；

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

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

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

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

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

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

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

【誤訳訂正 16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

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

【誤訳訂正 17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

実際のところ、本発明者らは、フレカイニドが、モダフィニルの好記憶性 (promnesian) 効果及び/又は覚醒効果を増強すること (図2及び3を参照)、及びモダフィニル/フレカイニドの組み合わせが、マウスにおける脱力発作のような (cataplectic-like) イベントを減少させることによって、有望な効果を示すことを示した。モダフィニルの作用の正確なメカニズムはまだ完全には解明されていない。実際には、いくつかの分子の受容体に、特にドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニン、グルタミン酸、GABA、オレキシン及びヒスタミン受容体に対して、モダフィニルが働くことは公知である (Ishizuka et al., 2012; Minzenberg et al., 2008)。従って、モダフィニルは、GABA作動性、ドーパミン作動性、ノルエピネフリン作動性、セロトニン作動性、ヒスタミン作動性、及びグルタミン酸作動性エフェクターとして作用し、且つそれが (ヒポクレチン-1及びヒポクレチン-2を包含する) ヒポクレチン/オレキシン系に影響を与える。

【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0053

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0053】

別の特定の実施形態によると、前記向精神薬は、アクリバスチン、アリメマジン、アンタゾリン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、ブロムフェニラミン、ブクリジン、カルビノキサミン、カレバスチン、セチリジン、クロルシクリジン、クロルフェニラミン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、クロシニジン、クロニジン、シクリジン、シプロヘプタジン、デスカルボエトキローラタジン (descarboethoxyloratidine)、デクスクロルフェニラミン、ジメンヒドリナート、ジメチンデン、ジメトチアジン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ドキシラミン、エバスチン、エフレチリジン、エピナスチン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、レボカバスチン、ロラチジン、メクリジン、メキタジン、メトジラジン、ミアンセリン、ミゾラスチン、ニアブラジン、ノベラスチン、ノルアステミゾール、オキサトミド、オキシメマジン、フェンペンザミン、フェニラミン、ピクマスト、プロメタジン、ピリラミン、テメラスチン、テルフェナジン、トリメプラジン、トリペレナミン、トリプロリジン、ラニチジン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、チオチジン、ゾランチジン、シプロキシファン、ピトリサント及びリタンセリンからなる群において選択されるヒスタミン作動性エフェクターで

ある。

【誤訳訂正 19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0055

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0055】

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

【誤訳訂正 20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0056】

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

【誤訳訂正 21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0061

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0061】

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

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

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

・それらは、頻繁に夢に関連している。

・それらは、典型的には、数時間までの通常の覚醒状態を復元する。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0063

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0063】

脱力発作は、感情的な要因、最も頻繁には、笑い、当意即妙の会話、うれしい驚きのような肯定的な感情（例えば、通りに友人を見かけること、ゴールを得点すること）により、又は怒りによりトリガされる筋緊張の急激な低下によって特徴付けられる。但し、殆どストレス、恐怖、もしくは肉体的な努力によってではない。多くの神経生理学的及び製薬研究は、脱力発作は、レム睡眠無緊張と共通する神経生理学的メカニズムを有することを示す（Dauvilliers I. et al, 2007）。

【誤訳訂正23】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

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

【誤訳訂正24】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0079

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0079】

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

ルのいずれか一方は、この表現型に影響を与えないこと（図 6 B）ことを説明する。好ましい実施形態において、本発明は、従って必要とする患者において、モダフィニルにより治療することが提案されてきた、特に、

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

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

【誤訳訂正 25】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0080

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0080】

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

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

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

【誤訳訂正 26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0081

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【００８１】

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

【誤訳訂正２７】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】００８２

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【００８２】

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

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

【誤訳訂正２８】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】００８４

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【００８４】

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

【誤訳訂正２９】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】００８６

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【００８６】

特定の実施形態において、本発明は、また、フレカイニドと、モダフィニルとを有する組成物に関わる。当該組成物は、有利には、日中の過度の眠気（ＥＤＳ）、（脱力発作を伴う又は伴わない）ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸／低呼吸（ＳＡＨＯＳ）、交代

勤務睡眠障害、睡眠制限もしくは睡眠不足後の障害（注意障害、覚醒障害、眠気）、むずむず脚症候群、過眠症、特発性過眠症、及び疲労、特に癌、時差ぼけ、神経変性障害、更年期障害、外傷性脳損傷、ウイルス感染又は後脊髄炎、又は線維筋痛に起因する疲労を含む（但しこれらに限定されない）疾患及び状態を治療するために使用することができる。特に、この組成物は、ナルコレプシー患者において脱力発作を治療するために使用することができる。

【誤訳訂正 30】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0095

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0095】

【図1】フレカイニドによるヒトコネクシン機能の阻害を表すグラフである。Rin-Cx26細胞、Rin-Cx30細胞、Rin-Cx32細胞、Rin-CX40細胞及びRin-Cx43細胞を、フレカイニド（280 μ M）、メフロキン（10 μ M）及びMFA（100 μ M）の存在下4時間培養する。（コネクシンから構成される）ギャップ結合による蛍光色素の移動は、フローサイトメトリーにより評価される（図1A及び図1B）。フレカイニドで処理した細胞の生存率は、図1Bに示される。

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

【図3】モダフィニルの好記憶性(promnesiant)効果を増強するためのフレカイニドの有効性を表すグラフである。マウス（バッチ当たりn=6乃至23）を、T迷路で試験する。マウス腹腔内を、モダフィニル（64 mg/kg又は128 mg/kg）又はモダフィニル（64 mg/kg）及びフレカイニド（1 mg/kg）又はフレカイニド単独（1 mg/kg）のいずれかによって処理した。グラフは、6試験後の交代の百分率、ランダム交互に対応する50%を表す。

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

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

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

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

【誤訳訂正 3 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 9 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 9 6】

実施例 1：ギャップ結合に対するフレカイニドの影響

1. 1. 材料及び方法

細胞培養：

G J I C 欠損、ラットインスリノーマ R I N 細胞株 (d e l C o r s s o e t a l , 2 0 0 6) を、1 0 % ウシ胎児血清を補充した O p t i M e m 培地中で増殖させた。G J B 6 (C x 3 0)、G J B 1 (C X 3 2)、G J B 2 (C x 2 6)、G J A 5 (C X 4 0) 及び G J A 1 (C x 4 3) オープンリーディングフレームを、ヒト c D N A から増幅した。オープンリーディングフレームは、p c D N A 3 . 1 / V 5 - H i s - T O P O (I n v i t r o g e n) においてクローニングした。細胞を、リポフェクタミンを用いてトランスフェクションし、さらにジェネティシンを用いて選択した。

【誤訳訂正 3 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 0 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 0 1】

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

【誤訳訂正 3 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 0 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 0 3】

実施例 2：フレカイニドはモダフィニルの覚醒効果を増強する。

前臨床及び臨床データは、モダフィニルは、睡眠サイクルのリズムを変更し、覚醒相を促進することを示す (L i n e t a l , 2 0 0 8) 。ここでは、我々は、モダフィニルの経口負荷試験 (o r a l c h a l l e n g e) 後、フレカイニドこのような活動がフレカイニドによって増強されたかどうか、移植したマウスに睡眠ポリグラフ分析を用いて、げっ歯類でテストした。モダフィニルのサブ効率的な (s u b - e f f i c i e n t) 投与量を使用すると (3 2 m g / k g) 、本発明者らは、モダフィニル及びフレカイニドの組み合わせの新機能を実証した。当該組み合わせは、大幅に覚醒エピソードの全持続時間を増加させるためである。

【誤訳訂正 3 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 0 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 0 8】

実施例 3：フレカイニドがモダフィニル認知活動を大幅に強化する。

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

【誤訳訂正 35】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0111

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0111】

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

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

【誤訳訂正 36】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0112

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0112】

3. 2. 結果

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

【誤訳訂正 37】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0114

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0114】

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

【誤訳訂正 38】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0115

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0115】

実施例 4：フレカイニドが大幅にモダフィニル活性を延長する。

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

【誤訳訂正 39】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0117

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0117】

4. 2. 結果

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

【誤訳訂正 40】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0119

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0119】

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

5. 1. 材料と方法

動物

プレプロオレキシンノックアウト (KO) マウスは Chemelli et al. [1999] によって生成されたマウス系統の子孫であった。且つ C57BL/6J ゲノムバックグラウンドを維持した。9 世代にわたる雄オレキシン^{-/-}マウス及び雌野生型 (WT) マウスの戻し交配後、取得したオレキシン^{+/+}マウスは、ヘテロ接合体とホモ接合体、WT と KO との同腹子を生産するために交配させた。オレキシン遺伝子に関するそれらの遺伝子型を決定するために、尾の生検を、PCR を使用する DNA の検出のために 4 週齢で行った。

手術

【誤訳訂正 41】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0122

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0122】

マウスにおける薬物投与及び実験手順

外科手術からの回復及び記録ケーブルへの慣らしの後、各マウスに、午前 7 時に開始する、連続 2 日間のレコーディング・セッションを行った。投与を、ちょうど消灯（午後 7 時）前の午後 6 時 45 分に行った。なぜならばオレキシン^{-/-}マウスは、もっぱら消灯相中にナルコレプシー発作を示すためである [Chemelli et al, 1999]。投与の順序をランダム化した。ポリグラフ記録は、投与直後に行われ、且つ全消灯期

間（１２時間）の間維持された。２回の投与は、７日の期間によって分離した（休薬(was hout))。マウス（バッチあたり $n = 8$ ）を、モダフィニル（ $64 \text{ mg} / \text{kg}$ ）又はモダフィニル（ $64 \text{ mg} / \text{kg}$ ）及びフレカイニドのラセミ体（ $1 \text{ mg} / \text{キログラム}$ ）又はフレカイニドラセミ体単独（ $1 \text{ mg} / \text{キログラム}$ ）又はビヒクルのいずれかで経口処理した。

【誤訳訂正４２】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０１２３

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０１２３】

５．２結果

オレキシシン（ヒポクレチンとしても知られている）は、１９９８年に同定された２つの視床下部の神経ペプチドである [Sakurai et al, 1998; De Lecea L. et al, 1998]。オレキシシンを含むニューロンは、視床下部背外側及び脳弓周囲のエリアで確認されている。これらのニューロンは、行動覚醒に重要な役割を果たしている。エビデンスの大きなボディは、オレキシシン欠損は、ヒト及び動物のナルコレプシー発病の原因であることを示している [Lin et al, 1999; Chemelli et al, 1999]。最近、オレキシシンKOマウスのほとんどの主要な表現型は、

覚醒時の行動/運動障害、及び

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

【誤訳訂正４３】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０１２４

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０１２４】

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

【誤訳訂正４４】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０１２６

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０１２６】

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

【誤訳訂正 4 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 7】

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

【誤訳訂正 4 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 8】

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

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

【誤訳訂正 4 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 9】

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