

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年5月30日(30.05.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/111636 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/042038

(22) 国際出願日: 2023年11月22日(22.11.2023)

(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 2022-187772 2022年11月24日(24.11.2022) JP

(71) 出願人: 国立大学法人千葉大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION CHIBA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒2638522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 Chiba (JP).

(72) 発明者: 新津 富央(NIITU Tomihisa); 〒2608670 千葉県千葉市中央区亥鼻一丁目8番1号 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院内 Chiba (JP). 小田 靖典(ODA Yasunori); 〒2608677 千葉県千葉市中央区亥鼻一丁目8番1号 国立大

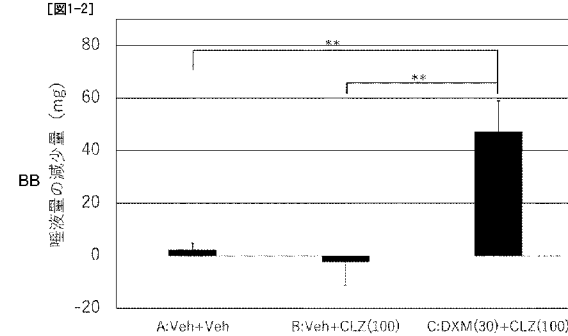
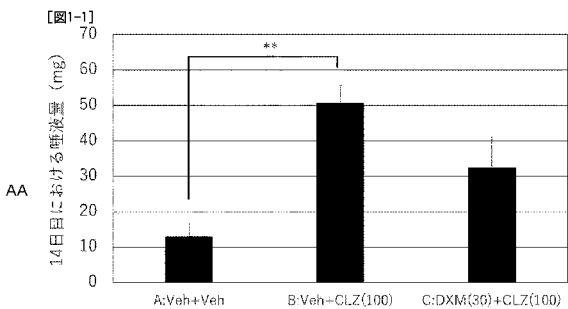
学法人千葉大学医学部附属病院内 Chiba (JP). 廣瀬 祐紀(HIROSE Yuki); 〒2608675 千葉県千葉市中央区亥鼻一丁目8番1号 国立大学法人千葉大学大学院医学薬学院内 Chiba (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人大谷特許事務所(OHTANI PATENT OFFICE); 〒1050001 東京都港区虎ノ門三丁目25番2号 虎ノ門ESビル7階 Tokyo (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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,

(54) Title: AGENT FOR ALLEVIATING CLOZAPINE-INDUCED SIALORRHEA

(54) 発明の名称: クロザピン誘発性流涎症改善剤



AA Saliva volume on day 14 (mg)
BB Reduction in saliva volume

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide an agent for alleviating clozapine-induced sialorrhea. The agent for alleviating clozapine-induced sialorrhea according to the present invention contains, as active ingredients, dextromethorphan and either a compound that is an antagonist of the NMDA glutamate receptor or a compound that is an agonist of the sigma-1 receptor.

(57) 要約: 本発明は、クロザピン誘発性流涎症改善剤を提供することを目的とする。本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤は、デキストロメトルファン、NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物又はシグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物を有効成分として含有する。

WO 2024/111636 A1

SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：クロザピン誘発性流涎症改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、クロザピン誘発性流涎症改善剤に関する。

背景技術

[0002] 治療抵抗性統合失調症の治療薬として唯一承認を受けている抗精神病薬クロザピンは、副作用として、「クロザピン誘発性流涎症（C I S : Clozapine-induced sialorrhea）」を呈することが知られており、患者の生活の質（Q O L : Quality of Life）の低下が問題となっている。現在、前記流涎症に対する治療として、ムスカリン受容体に拮抗作用を有する抗コリン薬が使用されている。

特許文献1には、より少ない副作用で、ムスカリン性受容体の活性化に関連した治療効果を可能にし得る、ムスカリン作動薬を使用する方法及びこのようなムスカリン作動薬を用いた薬剤を提供することを目的として、ムスカリン活性剤をムスカリン阻害剤と共に患者に投与する工程を含む、中枢神経系疾患を治療する方法であって、前記中枢神経系疾患が、統合失調症、統合失調症に関連する疾患、ムスカリン様の疾患、運動障害、気分障害、認知障害、注意障害、及び嗜癖障害から選択される方法が開示されている。

また、現在、C I Sに対しては、抗コリン薬（ピレンゼピン、トリヘキシルフェニジル、ピペリデン）や、 α_2 刺激薬（クロニジン）による治療が報告されている（非特許文献1参照）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2015-83612号公報

非特許文献

[0004] 非特許文献1：デビッド テイラーら（著）、三村將、内田裕之、鈴木健文（訳）『モーズレイ処方ガイドライン第14版日本語版』、2022年10月5日発行、

ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 現在使用されている抗コリン薬は、クロザピン誘発性流涎症の改善に対して、その効果が限定的であり、かつ、クロザピン及びその活性代謝産物であるN-デスメチルクロザピンの抗精神病作用を減弱させ、記憶障害や便秘等の副作用を発現する可能性が懸念されている（非特許文献1参照）。

本発明は、クロザピン誘発性流涎症改善剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、鋭意検討した結果、デキストロメトルファンが、クロザピン誘発性流涎症の改善に有効であることを見出した。本発明者らは、更に検討した結果、NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物やシグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物が、クロザピン誘発性流涎症の改善に有効であることを見出し、本発明を完成した。

本発明は以下の態様を含むものである。

[0007] <1> NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する、クロザピン誘発性流涎症改善剤。

<2> NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物が、ミノサイクリン、WIN 55, 212-2、CP 55, 940、CPP、アリピプラゾール、ジゾシルピン（MK-801）、3-メトキシフェンシクリジン（3-MeO-PCP）、フェンシクリジン、メトキセタミン、ケタミン、エスケタミン、アールケタミン、ノルケタミン、エスノルケタミン、アールノルケタミン、メマンチン、アマンタジン、アカンプロサート、メサドン、レボメサドン、エスメサドン、ラトレピルジン、チレタミン、セルフォテル、アプチガネル、ベソンプロジル、デルセミン、マレイン酸ジゾシルピン、ガベスチネル、リコスチネル、メシル酸ネラメキサン、ペルジンフォテル、塩酸レマセミド、トラキソプロジルメシラート、D-(1)-2-アミノ-5-ホスホノペント酸（D-AP5）、ハロペリドール

、アトモキセチン、オセルタミビル、キヌレン酸、プロカイン、フェルバメート、メフェネシン、フペルジンA、リナロール、オルフェナドリン、イフェンプロジル、ペンタジミン、デキストロルファン、及びデキストロメトルファンよりなる群から選択される少なくとも1つ、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物である、＜1＞に記載のクロザピン誘発性流涎症改善剤。

＜3＞ シグマー1受容体に対する作動作用を有する化合物を有効成分として含有する、クロザピン誘発性流涎症改善剤。

＜4＞ シグマー1受容体に対する作動作用を有する化合物が、フルボキサミン、セルトラリン、S (+) -フルオキセチン、(±)フルオキセチン、シタロプラム、イミプラミン、パロキセチン、デシプラミン、R (-) -フルオキセチン、(±) -ノルフルオキセチン、ドネペジル、デキストロメトルファン、イフェンプロジル、SA4503、Dehydroepiandrosterone 3-sulfate (別名: DHEA-S)、(+)-SKF10,047、(-)-SKF10,047、(+)-Pentazocine、(-)-Pentazocine、PPBP、Ilgmesine (別名: JO-1784)、PRE-084、Eliprodiol (別名: SL 82.0715)、DTG203、Pridopidine及びAF710B (別名: aka ANAVEX3-71) よりなる群から選択される少なくとも1つ、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物である、＜3＞に記載のクロザピン誘発性流涎症改善剤。

＜5＞ クロザピン誘発性流涎症改善剤であって、デキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有するクロザピン誘発性流涎症改善剤。

＜6＞ デキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物の投与量が、0.2mg/kg/day以上3.0mg/kg/day以下である、＜5＞に記載のクロザピン誘発性流涎症改善剤。

＜7＞ NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する有効量

の化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とする、クロザピン誘発性流涎症の改善方法。

<8> シグマ-1受容体に対する作動作用を有する有効量の化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とする、クロザピン誘発性流涎症の改善方法。

<9> デキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とする、クロザピン誘発性流涎症の改善方法。

<10> クロザピン誘発性流涎症改善剤の製造のためのNMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

<11> クロザピン誘発性流涎症改善剤の製造のためのシグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

<12> クロザピン誘発性流涎症改善剤の製造のためのデキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、クロザピン誘発性流涎症改善剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0009] [図1-1]図1-1は、実験1の結果を示すグラフである。

[図1-2]図1-2は、実験1の結果を示すグラフである。

[図2]図2は、実験2の結果を示すグラフである。

[図3-1]図3-1は、実験3の結果を示すグラフである。

[図3-2]図3-2は、実験3の結果を示すグラフである。

[図4]図4は、実験4の結果を示すグラフである。

[図5]図5は、実験5の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明を、例示的な実施態様を例として詳細に説明するが、本発明

は以下に記載の実施態様に限定されるものではない。

なお、文中で特に断らない限り、本明細書で用いる全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味をもつ。また、本明細書に記載されたものと同様又は同様の任意の材料及び方法は、本発明の実施において同様に使用することができる。また、本明細書に記載された発明に関連して本明細書中で引用される全ての刊行物及び特許は、例えば、本発明で使用できる方法や材料その他を示すものとして、本明細書の一部を構成するものである。

[0011] 本明細書において、数値範囲を示す「A～B」の記載は、端点であるA及びBを含む数値範囲を意味する。また、「AないしB」についても同様である。

[0012] [クロザピン誘発性流涎症改善剤]

本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤の第一の実施態様は、デキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有する。

本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤の第二の実施態様は、NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する。

NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物が、クロザピン誘発性流涎症の改善に有効である理由は、以下の理論に拘束されるものではないが、クロザピンによりNMDA型グルタミン酸受容体が活性化することで、流涎症が引き起こされている可能性があり、NMDA型グルタミン酸受容体に拮抗作用を有する化合物を投与することにより、流涎症が改善したものと考えられる。

[0013] 本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤の第三の実施態様は、シグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物を有効成分として含有する。

シグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物が、クロザピン誘発性流涎症の改善に有効である理由は、以下の理論に拘束されるものではないが

、クロザピンによりシグマ-1 受容体が不活性化することで、流涎症が引き起こされている可能性があり、シグマ-1 受容体に作動作用を有する化合物を投与することにより、流涎症が改善したものと考えられる。

[0014] 本発明において、クロザピン誘発性流涎症の改善剤の投与の対象は、クロザピン誘発性流涎症を呈していればよく、いずれかの哺乳類であることが好ましく、ヒト；チンパンジー、他の類人猿及びサル種などの非ヒト霊長類を含めたヒト以外の霊長類；ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ及びウマなどの家畜；イヌ及びネコなどの家畜哺乳類；並びに、マウス、ラット及びモルモットなどの齧歯動物を含む小動物又は実験用動物を含む。これらの中でも、ヒトであることが好ましい。

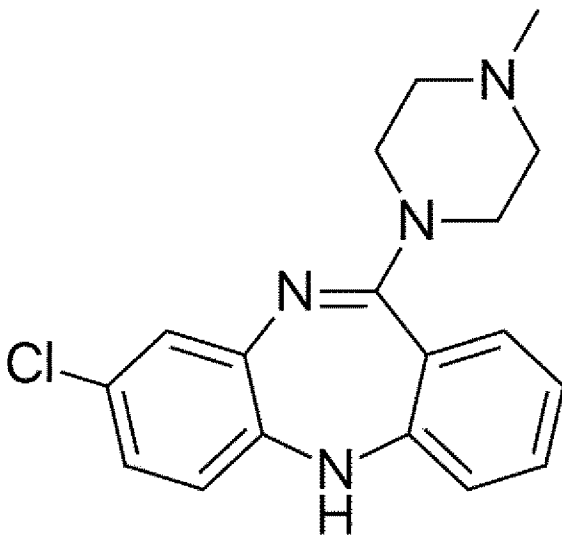
[0015] <クロザピン誘発性流涎症>

クロザピン誘発性流涎症は、クロザピンの投与により副作用として認められる唾液分泌過多である。

すなわち、本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤の投与対象は、治療抵抗性統合失調症の患者であり、かつ、クロザピンによる治療を受けており、更にクロザピンの投与により、クロザピン誘発性流涎症を呈している患者である。

クロザピンは、下記構造を有する。

[0016] [化1]



[0017] クロザピンは、治療抵抗性統合失調症に対する治療薬であり、他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す統合失調症の患者（反応性不良又は耐容性不良の基準を満たす患者）に投与が行われている。

治療抵抗性統合失調症の治療に際しては、通常、成人にはクロザピンとして初日は12.5mg、2日目は25mgを1日1回経口投与し、3日目以降は症状に応じて1日25mgずつ増量し、原則3週間かけて1日200mgまで増量するが、1日量が50mgを超える場合には2～3回に分けて経口投与を行う。クロザピンの維持量は1日200～400mgを2～3回に分けて経口投与することであり、症状に応じて適宜増減が行われる。ただし、1回の増量は4日以上の間隔をあげ、増量幅としては1日100mgを超えないこととし、最高用量は1日600mgまでとされている。

[0018] クロザピン誘発性流涎症は、クロザリル（クロザピンを有効成分とする内服薬、ノバルティスファーマ社製）の添付文書によれば、服用者の46.8%に認められる副作用であり、頻度の高い副作用である。

[0019] <NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物>

NMDA型グルタミン酸受容体（以下、「NMDA受容体」ともいう）とは、グルタミン酸受容体の一種であり、他のグルタミン酸受容体のサブタイプであるAMPA受容体やカイニン酸受容体と異なり、NMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）がアゴニストとして選択的に作用する。

[0020] NMDA受容体に対する拮抗作用を有する化合物（以下、「NMDA受容体拮抗剤」ともいう）は、競合阻害剤（選択的アンタゴニスト）であってもよく、また、開口チャンネル阻害剤等の機能的アンタゴニストであってもよく、アゴニストであってもよく、特に限定されない。

また、選択的アンタゴニストの結合部位は特に限定されず、PCP結合部位などが例示される。

[0021] NMDA受容体拮抗剤としては、例えば、参考文献1（稲田俊也、遠藤洋、「興奮性アミノ酸神経系に作用する化合物」、臨床精神薬理 23：827-839，2020 星和書店）が参照され、ミノサイクリン、WIN 55, 212-

2、CP 55, 940、CPP (3-[(3R) -3-カルボキシピペラジン-1-イル] プロピルホスホン酸)、アリピプラゾール、ジゾシルピン (MK-801)、3-メトキシフェンシクリジン (3-MeO-PCP)、フェンサイクリジン、メトキセタミン、ケタミン、エスケタミン、アールケタミン、ノルケタミン、エスノルケタミン、アールノルケタミン、メマンチン、アマンタジン、アカンプロサート、メサドン、レボメサドン、エスメサドン、ラトレピルジン、チレタミン、セルフォテル、アプチガネル、ベソンプロジル、デルセミン、マレイン酸ジゾシルピン、ガベスチネル、リコステネル、メシル酸ネラメキサン、ペルジンフォテル、塩酸レマセミド、トラキソプロジルメシラート、D-(-)-2-アミノ-5-ホスホノペント酸 (D-AP5)、ハロペリドール、アトモキセチン、オセルタミビル、キヌレン酸、プロカイン、フェルバメート、メフェネシン、フペルジンA、リナロール、オルフェナドリン、イフェンプロジル、ペンタジミン、デキストロルファン、及びデキストロメトルファンよりなる群から選択される少なくとも1つ、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物であることが好ましい。

[0022] <シグマー1受容体に対する作動作用を有する化合物>

シグマー1受容体は、小胞体 (ER) に位置するシャペロンタンパク質であり、IP3受容体を介してカルシウムシグナル伝達を制御する。シグマー1受容体は、多くの異なる組織タイプで発現される膜貫通タンパク質であり、特に、中枢神経系の特定の領域に多く発現していることが報告されている。シグマー1受容体は、統合失調症、うつ病、認知症等の疾患に関与していると考えられているが、その内因性リガンドは完全には同定されていない。

[0023] シグマー1受容体に対する作動作用を有する化合物 (以下、「シグマー1受容体作動剤」ともいう) としては、例えば、参考文献2 (Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1996 Jun 20;307(1):117-9. PMI

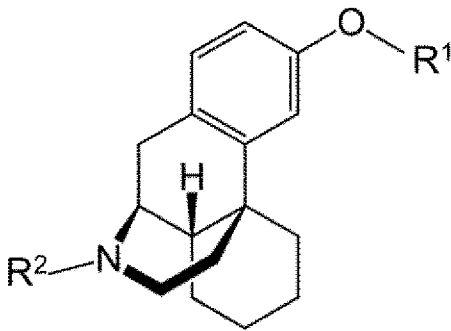
D: 8831113 DOI: 10.1016/0014-2999(96)00254-3)、参考文献3 (Hashimoto K, Ishiwata K. Sigma receptor ligands: possible application as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals. *Curr Pharm Des.* 2006;12(30):3857-76. PMID: 17073684 DOI: 10.2174/138161206778559614)、参考文献4 (Nishimura T, Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by fluvoxamine: role of sigma-1 receptors, IP3 receptors and cellular signaling pathways. *PLoS One.* 2008 Jul 2;3(7):e2558. PMID: 18596927 DOI: 10.1371/journal.pone.0002558)、参考文献5 (Bogar F, Fulop L, Penke B. Novel Therapeutic Target for Prevention of Neurodegenerative Diseases: Modulation of Neuroinflammation with Sig-1R Ligands. *Biomolecules.* 2022 Feb 25;12(3):363. PMID: 35327555 DOI: 10.3390/biom12030363) が参照され、抗うつ薬であるフルボキサミン、セルトラリン、S (+) -フルオキセチン、(±)フルオキセチン、シタロプラム、イミプラミン、パロキセチン、デシプラミン、R (-) -フルオキセチン、(±) -ノルフルオキセチン；抗認知症薬であるドネペジル、鎮咳薬であるデキストロメトルファン；選択的シグマ-1 受容体作動剤である実験用試薬の SA 4 5 0 3；内因性物質である Dehydroepiandrosterone 3-sulfate (別名: DHEA-S)；イフェンプロジル、(+)-SKF 10, 047、(-)-SKF 10, 047、(+)-Pentazocine、(-)-Pentazocine、PPBP、Igmesine (別名: JO-1784)、PRE-084、Eliprodiol (別名: SL 82. 0715)、DTG203、Pridopidine 及び AF710B (別名: aka ANAVEX 3-71) よりなる群から選択される少なくとも1つ、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物であることが好ましい。

[0024] デキストロメトルファンは、人体への安全性が高く、クロザピンとの併用

による副作用の可能性が低く、また、クロザピンの有する抗精神病作用の減弱の可能性が低く、更に、クロザピン誘発性流涎症の改善効果が高いことから、本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤の有効成分として、デキストロメトルファン及びその活性代謝物であるデキストロルファンよりなる群から選択される少なくとも1つ、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物であることがより好ましく、デキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物であることが更に好ましい。

[0025] デキストロメトルファンは、以下の構造を有する。

[0026] [化2]



[0027] 式中、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、又は $-CD_3$ であり、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、又は $-CD_3$ である。なお、Dは重水素を意味する。

[0028] デキストロメトルファンは、メジコン等の名称で市販されており、鎮咳薬等として使用されている。また、デキストロメトルファン及びその薬学的に許容される塩は、鎮痛薬や鎮咳剤の成分として、一般用医薬品にも含まれており、その他、鎮痛剤又はオピオイド増強剤としても使用されている。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物として、使用される場合が多いが、これに限定されるものではない。

また、デキストロメトルファンは、一部が重水素化されていてもよい。

[0029] 薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩

、トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩のような有機酸塩等の酸付加塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩；又は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩若しくはアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン塩のような有機塩基との塩などの塩基付加塩が挙げられる。なお、塩には、含水塩が含まれる。

[0030] 本発明において、例示したNMDA受容体拮抗剤及びシグマ-1受容体作動剤は、不斉中心を持つことがあり、その場合種々の光学異性体が存在する。NMDA受容体拮抗剤及びシグマ-1受容体作動剤は、それぞれNMDA受容体への拮抗作用及びシグマ-1受容体に対する作動作用を有する限り、(R)及び(S)の別々の光学活性体として、及びラセミ体又は(RS)混合物として存在してもよい。また、不斉中心を2個以上持つ化合物の場合には、更にそれぞれの光学異性によるジアステレオマーも存在するが、NMDA受容体拮抗剤及びシグマ-1受容体作動剤は、これら全ての型を、任意の割合で含む混合物であってもよい。例えば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、例えば分別結晶法等によって分離することができ、また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。

また、例示したNMDA受容体拮抗剤及びシグマ-1受容体作動剤は、*cis*体、*trans*体等の幾何異性体が存在する場合があります。更に、互変異性を有し、種々の互変異性体が存在する場合があります。本発明の化合物は、それらの異性体、及びそれらの異性体を任意の割合で含んだ混合物であってもよい。

更に、例示したNMDA受容体拮抗剤及びシグマ-1受容体作動剤又はそ

の塩が、水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。

[0031] 本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤の有効成分がデキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物（以下、デキストロメトルファン等ともいう）である場合、デキストロメトルファン等のヒトに対する投与量は、好ましくは0.2 mg/kg/day以上3.0 mg/kg/day以下であり、より好ましくは0.5 mg/kg/day以上、更に好ましくは1.0 mg/kg/day以上である。

また、デキストロメトルファン等のヒトに対する一日当たりの投与回数は特に限定されないが、好ましくは1回以上5回以下、より好ましくは2回以上、更に好ましくは3回以上であり、そして、好ましくは4回以下である。

ヒトに対するデキストロメトルファン等の一日当たりの投与量は、好ましくは10 mg/day以上120 mg/day以下であり、より好ましくは15 mg/day以上、より好ましくは30 mg/day以上、更に好ましくは45 mg/day以上である。

[0032] 本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤について、含有するデキストロメトルファン、NMDA受容体拮抗剤又はシグマ-1受容体作動剤は、単独で、又は薬学的或いは薬剤学的に許容される添加剤と共に投与することができる。

添加剤としては、常用の賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される結合剤、崩壊剤、潤滑剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤又は水性若しくは非水性溶媒を使用することができる。具体的には、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、バレイショデンプン、コーンスターチ、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、液糖、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、寒天、ペクチン、アラビアゴム、グリセリン、ゴマ油

、オリーブ油、大豆油カカオバター、エチレングリコール、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）等やその他常用されるものを挙げるができる。また、上記化合物の水和物等を使用してもよい。

[0033] 本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤として、デキストロメトルファン、NMDA受容体拮抗剤又はシグマ-1受容体作動剤を含有する市販の製剤、及び今後市販される製剤や合剤を使用してもよい。例えば、鎮咳剤であるメジコン等、重水素化デキストロメトルファンとキニジンとの合剤であり大塚製薬株式会社が開発中のAVP-786等が例示される。

本発明に係るクロザピン誘発性流涎症改善剤は、固体組成物、液体組成物及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。

[0034] 本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤は、デキストロメトルファン、NMDA受容体拮抗剤又はシグマ-1受容体作動剤に、前述の添加剤を添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤等に調製することができる。

[0035] また、本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤は、デキストロメトルファン、NMDA受容体拮抗剤又はシグマ-1受容体作動剤と、 α 、 β 若しくは γ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等とで包接化合物を形成させて製剤化することができる。

[0036] 本発明のクロザピン誘発性流涎症改善剤は、デキストロメトルファン、NMDA受容体拮抗剤又はシグマ-1受容体作動剤と併用可能な化合物について、単一の製剤（配合剤）、又は別々に製剤化して得られる2種以上の製剤（併用剤）とすることができる。併用可能な化合物として、クロザピン及びクロザピンの有する他の副作用の改善剤、NMDA受容体拮抗剤の安定化剤等が例示される。

これらの化合物を別々に製剤化して2種以上の製剤とする場合には、個々

の製剤を同時又は一定の時間間隔を空けて投与することが可能である。この場合、どちらを先に投与しても構わない。当該2種以上の製剤は、1日にそれぞれ異なる回数で投与することもできる。また、当該2種以上の製剤は、異なる経路で投与することもできる。

[0037] これらの化合物を別々に製剤化して2種の製剤とする場合は、同時に、又は極めて短い間隔で投与する場合もあり、例えば、市販されている医薬の添付文書や販売パンフレット等の文書に、それぞれを併用する旨を記載するのが好ましい。

また、これらの有効成分を別々に製剤化して2種の製剤からなるキットの形態とすることも好ましい。

[0038] デキストロメトルファン、NMDA受容体拮抗剤又はシグマ-1受容体作動剤をそのまま経口投与してもよい。また、デキストロメトルファン、NMDA受容体拮抗剤又はシグマ-1受容体作動剤を有効成分として含む剤として経口投与してもよい。

[0039] デキストロメトルファン、NMDA受容体拮抗剤又はシグマ-1受容体作動剤の投与量及び投与スケジュールは、投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、例えば、成人の患者に経口投与する場合、通常1回量として0.1mg~1000mg、好ましくは1mg~200mgであり、この量を、1日に1回~5回、又は2日~3日に1回投与することが好ましい。

実施例

[0040] 以下の実施例により本発明をより具体的に説明するが、実施例は本発明の単なる例示を示すものにすぎず、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

[0041] [CISモデル動物の作製]

先行研究 (Ishikawa S, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2020, Nov; 375(2): 376-384) を参照し、CISモデル動物を作製した。

実験動物としては、6~8週齢の雄Wisterラット (Clea Ja

p a n製)を用いた。なお、後述する唾液量測定の前1時間前から測定までの間以外は、水及び通常の飼料を自由に摂水、摂食させた。また、投与薬剤であるクロザピンは、クロザリル100mg錠(ノバルティスファーマ製)を蒸留水で溶解して使用した。

25mg/kg/day、50mg/kg/day、100mg/kg/dayのクロザピンを、ラットに単回経口投与(1mL/kg)し、投与後1時間から、1日4回、6時間ごとに唾液量を測定したが、唾液分泌量の増加は認められなかった。

また、25mg/kg/day、50mg/kg/day、100mg/kg/dayのクロザピンを、ラットに1日1回経口投与(1mL/kg)し、7日間投与後、最終投与24時間後に唾液量を測定した。その結果、25mg/kg/dayの投与群では、唾液量は増加しなかったが、50mg/kg/dayの投与群、及び100mg/kg/dayの投与群では、投与3日目から唾液量が有意に増加した。

以上より、100mg/kg/dayのクロザピンを1日1回経口投与(1mL/kg)、7日間連続投与を行ったラットを、CISモデル動物として採用した。

[0042] なお、唾液量の測定方法は、以下の通りである。

<唾液量の測定>

唾液量測定1時間前から、水及び餌を制限した。

唾液量測定方法としては、保定したラットの口腔内にコットンボールの小片を入れて、10秒間スワブした(唾液をコットンボールに吸わせた)。これを3回繰り返し、コットンボールの質量変化を測定した。計30秒間に採取された唾液量として測定した。

[0043] [実験1]

上述のCISモデル動物(CISモデルラット)を用いて、NMDA受容体拮抗剤であるデキストロメトルファン(DXM)の投与量と期間について検討した。実験1は、CISモデルラットA群~C群について、以下のよう

にして行った。

<1日目～7日目>

A群（コントロール）：1日1回、蒸留水（DW）（1 mL/kg）を経口投与

B、C群：1日1回、クロザピン100 mg/kg/day（1 mL/kg）を経口投与

<8日目～14日目>

A群：1日1回、生理食塩水（1 mL/kg）を腹腔内投与+蒸留水（DW）（1 mL/kg）を経口投与

B群：1日1回、生理食塩水（1 mL/kg）を腹腔内投与+クロザピン100 mg/kg/day（1 mL/kg）を経口投与

C群：1日1回、DXM（30 mg/kg/day）を腹腔内投与+クロザピン100 mg/kg/day（1 mL/kg）を経口投与

<14日目>

14日目分の薬物投与前に唾液量を測定した（13日目までの薬物投与24時間後の測定）。

[0044] <結果>

14日目の唾液量は、A群（コントロール群）に比べて、クロザピンを投与したB群において、有意に増加した（ $p < 0.01$ ）。また、8日目～13日目において、クロザピンに加えて、デキストロメトルファンを投与したC群では、14日目の唾液量の低下が認められた。結果を図1-1に示す。

7日目の唾液量を基準にして、14日目の唾液量の変化量をA、B群と比較したところ、C群（DXM30 mg/kg/day）において有意に減少していた（ $p < 0.01$ ）。結果を図1-2に示す。

[0045] [実験2]

上記実験1ではDXM投与の24時間後に唾液量を測定した。DXMはヒトでの半減期が短い（ $3.2 \pm 0.3 \sim 3.6 \pm 0.3$ hr）ことから、投与1時間後に測定して、急性効果を検討した。

上述のC I Sモデル動物（C I Sモデルラット）を用いて、デキストロメトルファン（DXM）の急性期の効果について、以下の検討を行った。

<1日目～7日目>

A、B群：1日1回、クロザピン100mg/kg/day（1mL/kg）を経口投与した。モデル動物に唾液測定を慣れさせるために、連日スワブを実施した。

<8日目～9日目>

A群：1日1回、生理食塩水（1mL/kg）を腹腔内投与

B群：1日1回、DXM（30mg/kg/day）を腹腔内投与

9日目には、DXM投与後から、1時間後に唾液量を測定した。

[0046] <結果>

1日目（d1）に比べて、7日目（d7）では、クロザピンの投与により、唾液量が有意に増加した（ $p > 0.01$ ）。また、8日目及び9日目に、クロザピンに加えて、デキストロメトルファン（DXM30mg/kg/day）を投与したB群では、9日目（d9）の投与1時間後の唾液量が有意に減少した（ $p < 0.01$ ）。結果を図2に示す。

[0047] [実験3]

デキストロメトルファン（DXM）の投与量を変化させて、クロザピン誘発性流涎症抑制効果の用量依存性を検討した。

上述のC I Sモデル動物（C I Sモデルラット）を用いて、DXMの急性期効果の用量依存性について、以下の検討を行った。

<1日目～7日目>

A群（コントロール）：1日1回、蒸留水（DW）（1mL/kg）を経口投与

B、C、D、E群：1日1回、クロザピン100mg/kg/day（1mL/kg）を経口投与

なお、モデル動物に唾液測定を慣れさせるために、5日目と6日目にスワブを実施した。

<8日目～9日目>

A群：生理食塩水（1 mL / kg）を計3回、腹腔内投与

B群：生理食塩水（1 mL / kg）を計3回、腹腔内投与

C群：DXM（3 mg / kg）を計3回、腹腔内投与

D群：DXM（30 mg / kg）を計3回、腹腔内投与

E群：DXM（60 mg / kg）を計3回、腹腔内投与

上記の用量の薬剤を、8日目には午前と午後に1回ずつ投与し、9日目には午前に1回の投与をして、計3回の投与をした。最終投与の1時間後に唾液量を測定した。

[0048] <結果>

A群（コントロール）に比べて、7日目でクロザピンにより唾液量が有意に増加した（ $p < 0.01$ ）。結果を図3-1に示す。

A群に比べて、B群の有意差は $P < 0.05$ 、D群の有意差は $P < 0.01$ 、C群の有意差は $P < 0.001$ であった。

7日目から9日目（投与1時間後）の唾液量の変化量を比較すると、D群（DXM 30 mg / kg）及びE群（DXM 60 mg / kg）において有意に唾液量が減少した（ $p < 0.05$ 及び $p < 0.001$ ）。また、C群（DXM 3 mg / kg）に比べてE群（DXM 60 mg / kg）において有意に唾液量が減少した（ $p < 0.01$ ）。結果を図3-2に示す。

[0049] 実験1及び実験2の結果から、クロザピン誘発性流涎症のモデルラットにおいて、デキストロメトルファンの投与により、有意に唾液量が低下することが示された。更に、実験3の結果からデキストロメトルファンの効果には用量依存性があることが示された。

[0050] [実験4]

選択的NMDA受容体拮抗剤であるMK-801及び選択的シグマ-1受容体作動剤であるSA4503によるクロザピン誘発性流涎症の改善効果（急性期効果）について検討した。実験4は、CISモデルラットA群～C群について、以下のようにして行った。

<1日目～7日目>

A群（コントロール）、B群、C群：1日1回、クロザピン100mg/kg/day（1mL/kg）を経口投与

<8日目～9日目>

A群（コントロール）：生理食塩水（1mL/kg）を計3回、腹腔内投与

B群：MK-801（0.1mg/kg）を計3回、腹腔内投与

C群：SA4503（1mg/kg）を計3回、腹腔内投与

なお、腹腔内投与は、8日目には午前と午後に1回ずつ投与し、9日目には午前に1回の投与を行い、計3回の投与を行った。最終投与の1時間後に唾液量を測定した。

[0051] <結果>

実験4の結果を、図4に示す。

A群（コントロール）に比べて、9日目において、選択的NMDA受容体拮抗剤であるMK-801の投与群（B群）では、唾液量が有意に減少した（ $p < 0.01$ ）。

また、同様に、A群（コントロール群）に比べて、9日目において、選択的シグマ-1受容体作動剤であるSA4503の投与群（C群）では、唾液量が有意に減少した（ $p < 0.05$ ）。

[0052] 実験4の結果から、クロザピン誘発性流涎症のモデルラットにおいて、NMDA受容体拮抗剤及びシグマ-1受容体作動剤の投与により、有意に唾液量が低下することが示された。

[0053] [実験5]

選択的NMDA受容体拮抗剤であるMK-801によるクロザピン誘発性流涎症の改善効果について、選択的NMDA受容体拮抗剤であるMK-801と、NMDA受容体作動剤であるD-serine又はGlycineとを併用した場合のクロザピン誘発性流涎症の改善効果（急性期効果）について検討した。実験5は、CISモデルラットA群～D群について、以下のよ

うにして行った。

<1日目~7日目>

A群(コントロール)、B群、C群、D群:1日1回、クロザピン100 mg/kg/day (1 mL/kg)を経口投与

<8日目~9日目>

A群(コントロール):溶媒(5 mL/kg)の経口投与を行った1時間後に生理食塩水(1 mL/kg)を腹腔内投与 前記の投与を計3回行った

B群:溶媒(5 mL/kg)の経口投与を行った1時間後にMK-801 (0.1 mg/kg)を腹腔内投与 前記の投与を計3回行った

C群:D-serine (900 mg/kg)の経口投与を行った1時間後にMK-801 (0.1 mg/kg)を腹腔内投与 前記の投与を計3回行った

D群:Glycine (900 mg/kg)の経口投与を行った1時間後にMK-801 (0.1 mg/kg)を腹腔内投与 前記の投与を計3回行った

なお、前記の投与は、8日目には午前と午後に1回ずつ投与し、9日目には午前に1回の投与を行い、計3回の投与を行った。最終投与の1時間後に唾液量を測定した。

[0054] <結果>

実験5の結果を、図5に示す。

A群(コントロール)に比べて、9日目において、選択的NMDA受容体拮抗剤であるMK-801の投与群(B群)では、唾液量が有意に減少した($p < 0.05$)。

B群に比べて、MK-801に加えて、NMDA受容体作動剤であるD-serineを投与したC群では、唾液量の減少が有意に拮抗され($p < 0.05$)、A群と同程度の唾液量となった。

同様に、B群に比べて、MK-801に加えて、NMDA受容体作動剤であるGlycineを投与したD群では、唾液量の減少が有意に拮抗され(

$p < 0.01$ ）、A群と同程度の唾液量となった。

[0055] 実験5の結果から、クロザピン誘発性流涎症は、NMDA受容体拮抗剤で改善し、その改善効果は、NMDA受容体作動剤で拮抗されることが示された。

産業上の利用可能性

[0056] 治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピンの副作用であるクロザピン誘発性流涎症が、デキストロメトルファン、NMDA型グルタミン酸受容体に対する阻害作用を有する化合物又はシグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物により改善することが示された。

デキストロメトルファンは、既に鎮咳剤等として使用されており、人体に対する安全性等が十分に評価されており、安全性が高いクロザピン誘発性流涎症の改善剤が提供される。

請求の範囲

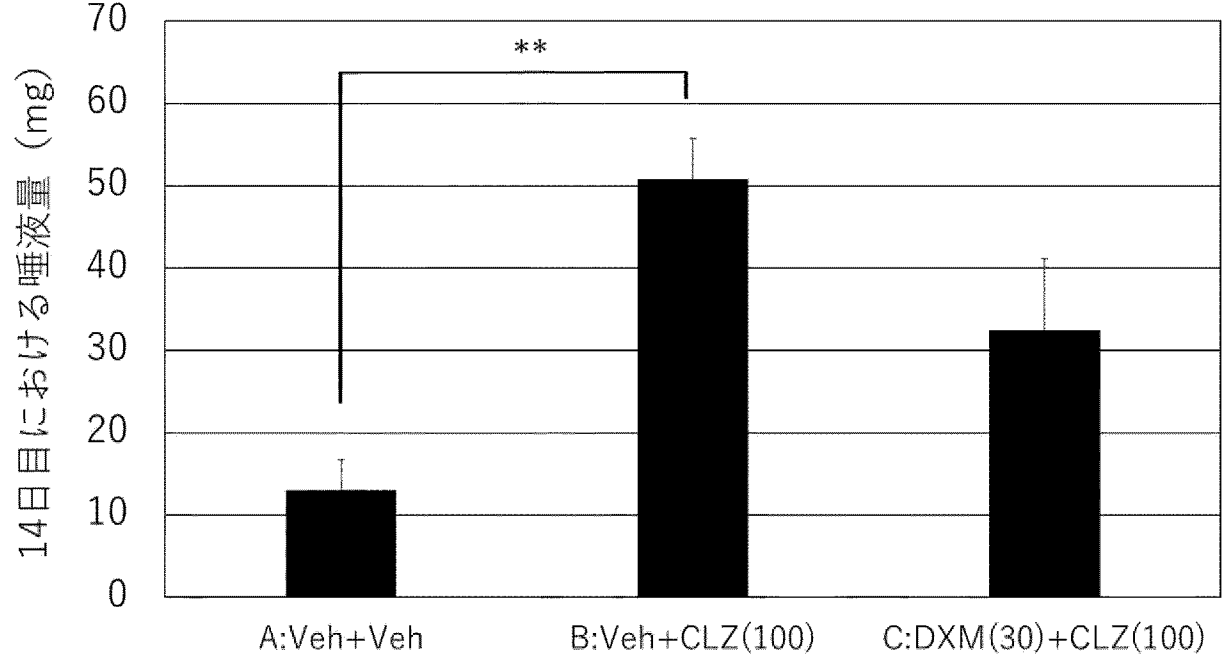
- [請求項1] NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する、クロザピン誘発性流涎症改善剤。
- [請求項2] NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物が、ミノサイクリン、WIN 55, 212-2、CP 55, 940、CPP、アリピプラゾール、ジゾシルピン (MK-801)、3-メトキシフェンシクリジン (3-MeO-PCP)、フェンサイクリジン、メトキセタミン、ケタミン、エスケタミン、アールケタミン、ノルケタミン、エスノルケタミン、アールノルケタミン、メマンチン、アマンタジン、アカンプロサート、メサドン、レボメサドン、エスマサドン、ラトレピルジン、チレタミン、セルフォテル、アプチガネル、ベソンプロジル、デルセミン、マレイン酸ジゾシルピン、ガベスチネル、リコスチネル、メシル酸ネラメキサン、ペルジンフォテル、塩酸レマセミド、トラキソプロジルメシラート、D-(-) -2-アミノ-5-ホスホノペント酸 (D-AP5)、ハロペリドール、アトモキセチン、オセルタミビル、キヌレン酸、プロカイン、フェルバメート、メフェネシン、フペルジンA、リナロール、オルフェナドリン、イフェンプロジル、ペンタジミン、デキストロルファン、及びデキストロメトルファンよりなる群から選択される少なくとも1つ、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物である、請求項1に記載のクロザピン誘発性流涎症改善剤。
- [請求項3] シグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物を有効成分として含有する、クロザピン誘発性流涎症改善剤。
- [請求項4] シグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物が、フルボキサミン、セルトラリン、S(+)-フルオキセチン、(±)フルオキセチン、シタロプラム、イミプラミン、パロキセチン、デシプラミン、R(-)-フルオキセチン、(±)-ノルフルオキセチン、ドネペジル、デキストロメトルファン、イフェンプロジル、SA4503、D

e hydroepiandrosterone 3-sulfate (別名: DHEA-S)、(+)-SKF10,047、(-)-SKF10,047、(+)-Pentazocine、(-)-Pentazocine、PPBP、Igmesine (別名: JO-1784)、PRE-084、Eliprodiol (別名: SL 82.0715)、DTG203、Pridopidine及びAF710B (別名: aka ANAVEX3-71) よりなる群から選択される少なくとも1つ、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物である、請求項3に記載のクロザピン誘発性流涎症改善剤。

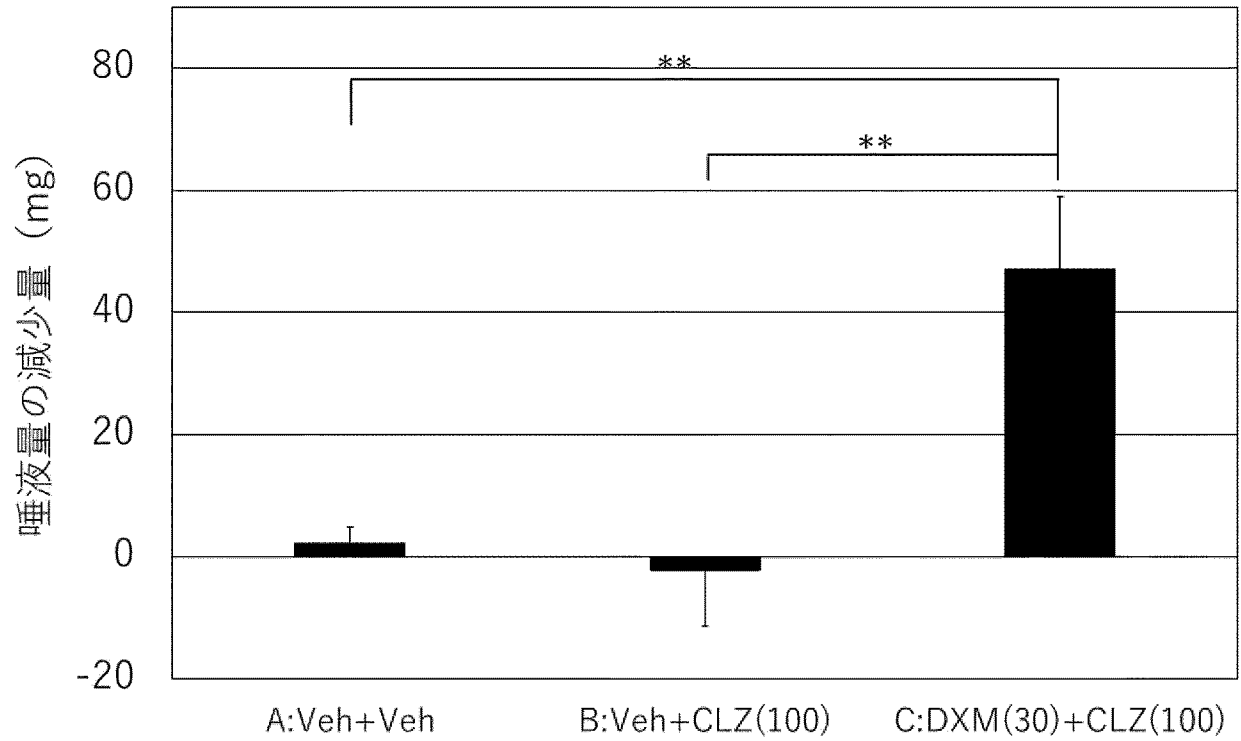
[請求項5] クロザピン誘発性流涎症改善剤であって、デキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有するクロザピン誘発性流涎症改善剤。

[請求項6] デキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物の投与量が、 0.2 mg/kg/day 以上 3.0 mg/kg/day 以下である、請求項5に記載のクロザピン誘発性流涎症改善剤。

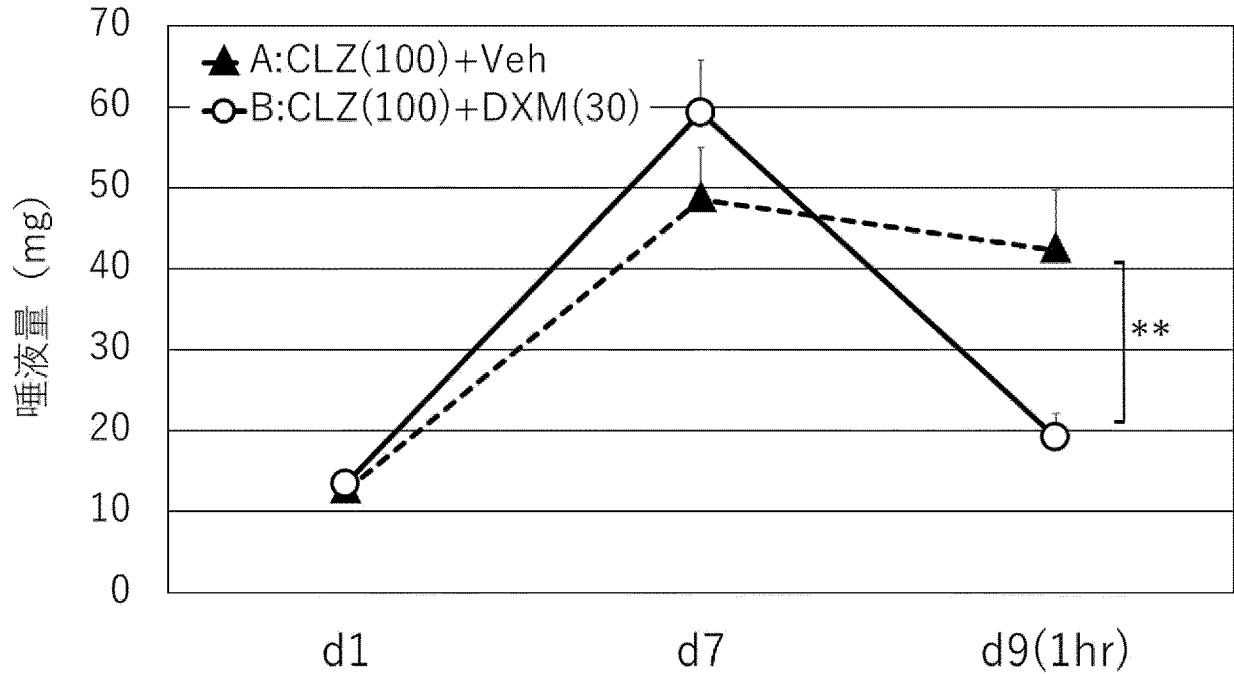
[図1-1]



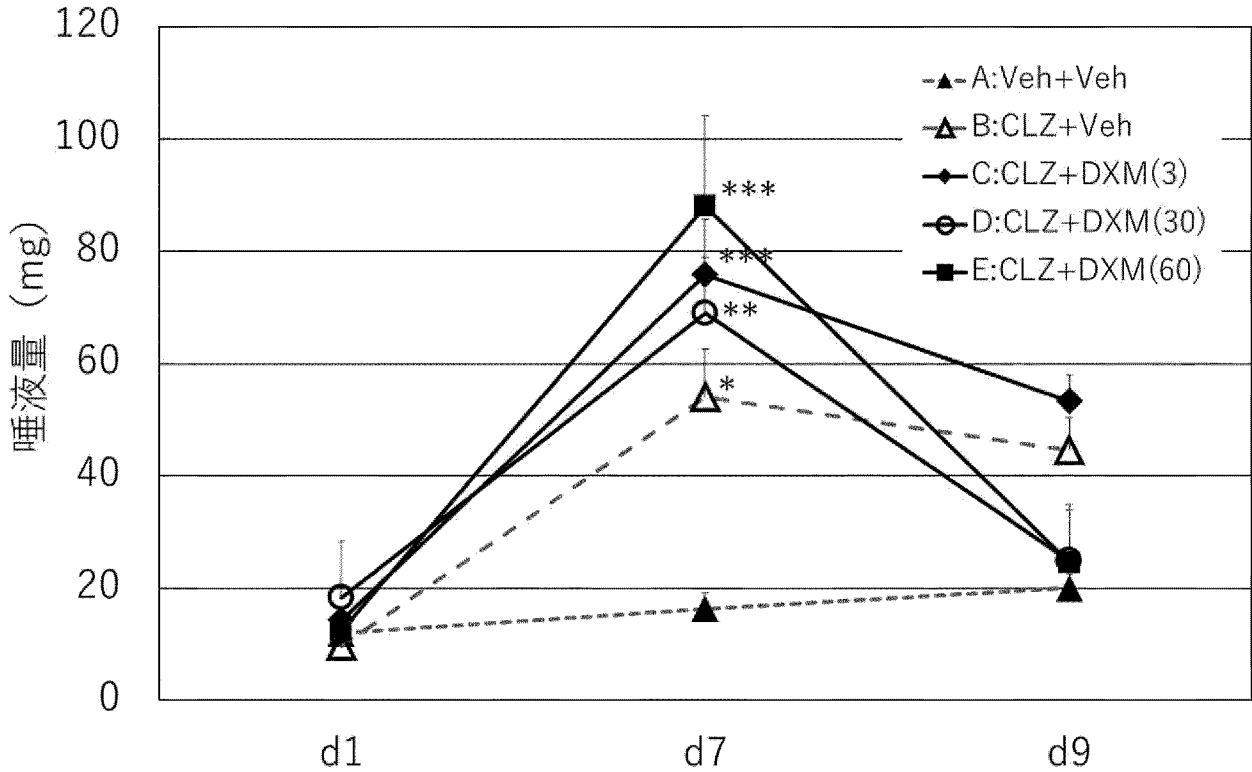
[図1-2]



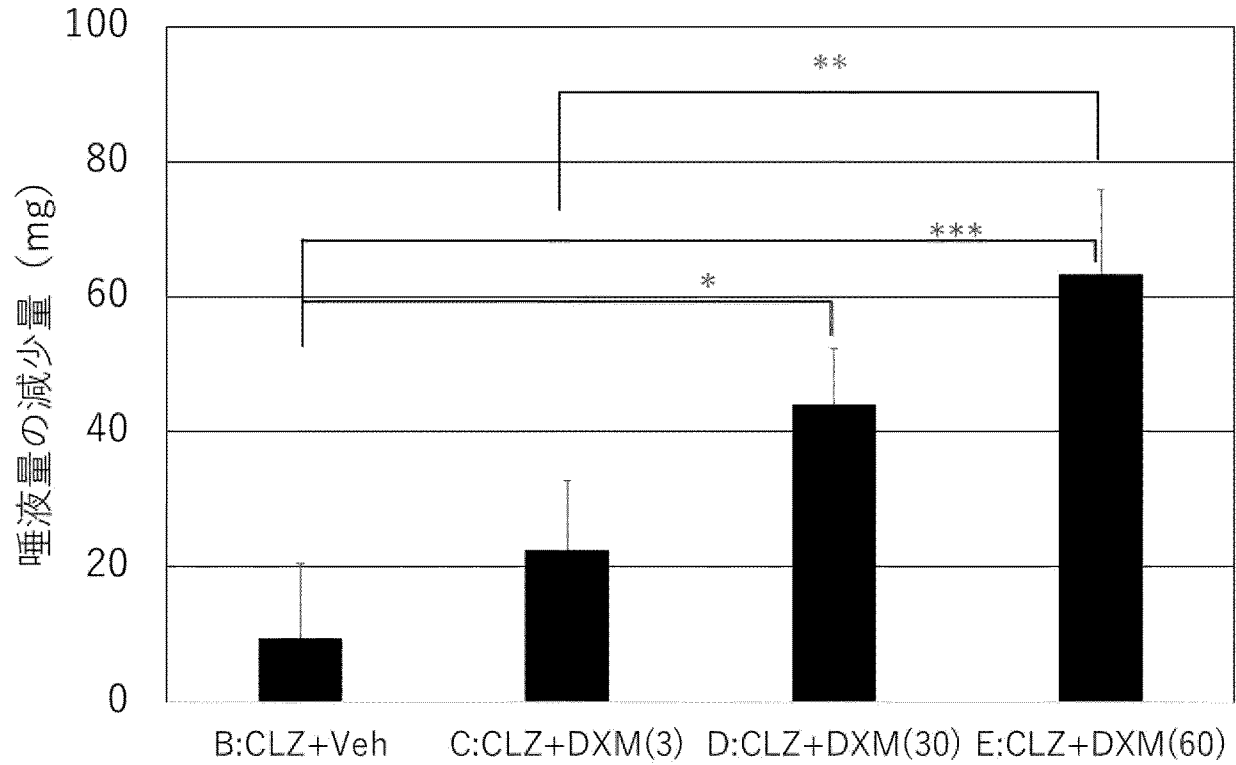
[図2]



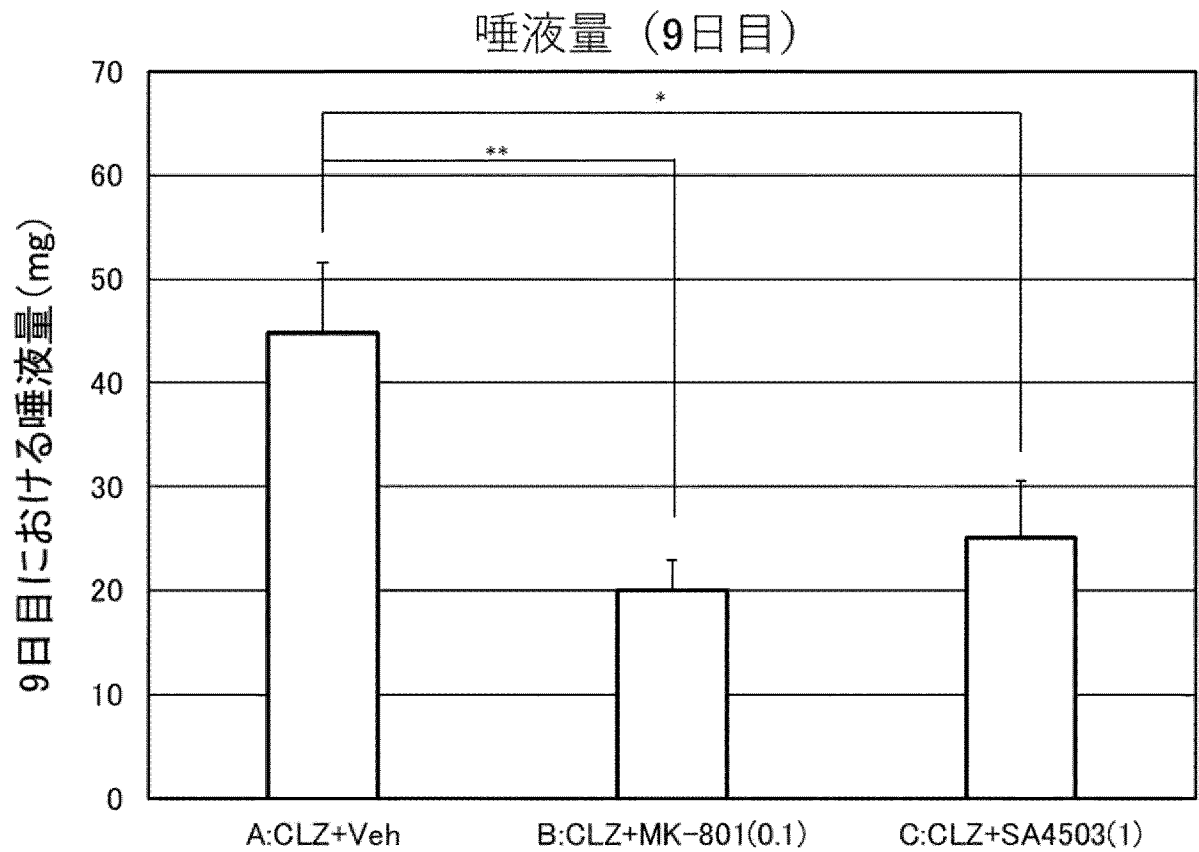
[図3-1]



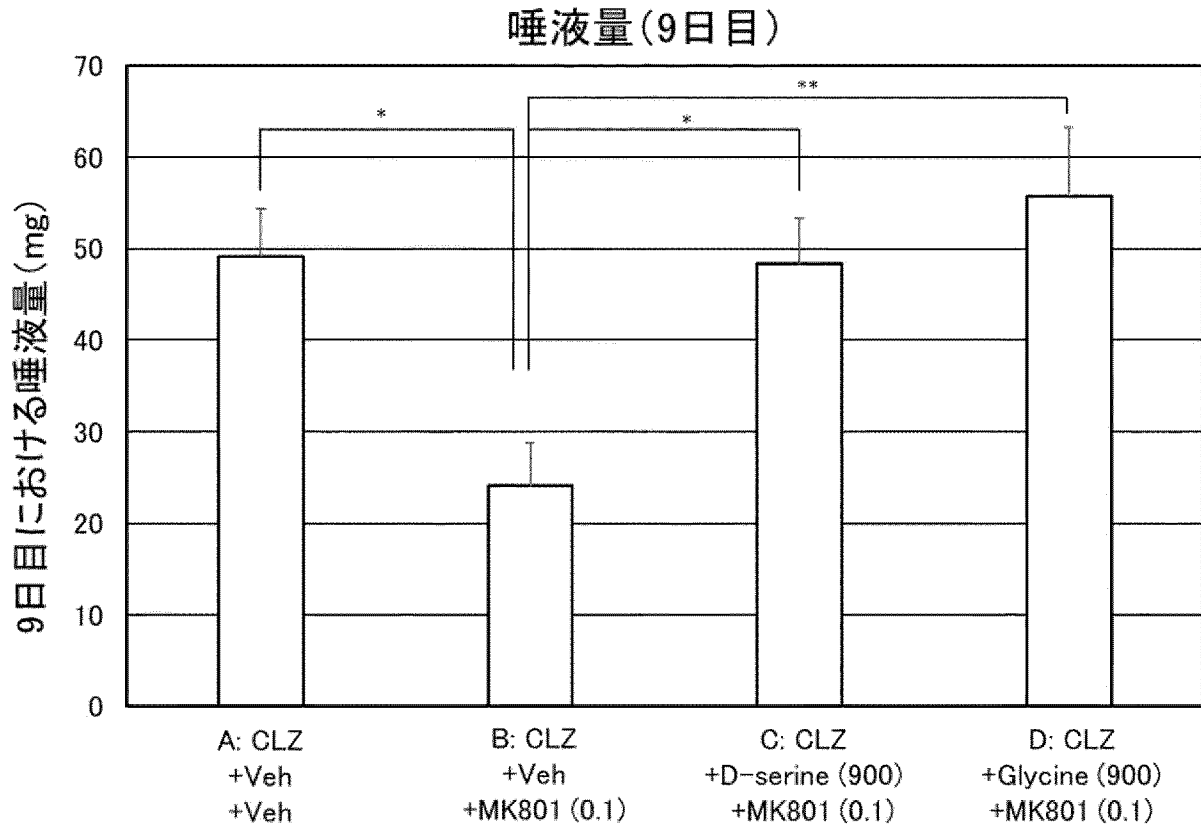
[図3-2]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/042038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 45/00(2006.01)i; A61K 31/4748(2006.01)i; A61K 31/485(2006.01)i; A61P 1/02(2006.01)i FI: A61K45/00; A61K31/4748; A61K31/485; A61P1/02		
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) A61K45/00; A61K31/4748; A61K31/485; A61P1/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 115245515 A (HANGZHOU JITAI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 28 October 2022 (2022-10-28) claims, paragraph [0051]	1-6
Y	CN 114569742 A (BEIJING QIAI MEDICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY LIMITED COMPANY) 03 June 2022 (2022-06-03) claims, paragraph [0020]	1-6
Y	ROGERS, Donald P. et al. Therapeutic Options in the Treatment of Clozapine-Induced Sialorrhea. Pharmacotherapy. 2000, 20(9), pp. 1092-1095 abstract	1-6
Y	MUBASLAT, Omar. LAMBERT, Tim. The effect of sublingual atropine sulfate on clozapine-induced hypersalivation: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. Psychopharmacology. 2020, vol. 237, pp. 2905-2915, https://doi.org/10.1007/s00213-020-05627-4 abstract	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 15 January 2024		Date of mailing of the international search report 23 January 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/042038

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHIIGI, Yasuyuki et al. Behavioral effects of ketamin, an NMDA glutamatergic antagonist, in non-human primates. Psychopharmacology. 1999, 146, pp. 67-72 abstract, fig. 3	1-6
A	JP 2009-525343 A (AVANIR PHARMACEUTICALS) 09 July 2009 (2009-07-09) paragraphs [0057]-[0060]	1-6

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:

(Invention group 1) An invention in claims 1-2, which includes “a clozapine-induced sialorrhea improvement agent containing as an active ingredient a compound having an antagonistic effect on NMDA-type glutamate receptors,” and an invention in claims 5-6, which includes “a clozapine-induced sialorrhea improvement agent containing dextromethorphan, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate thereof as an active ingredient.

(Invention group 2) An invention in claims 3-4, which includes “a clozapine-induced sialorrhea improvement agent containing as an active ingredient a compound having an agonistic action on the sigma-1 receptor.

Claims 1-6 share a common technical feature of a "clozapine-induced sialorrhea improvement agent".

However, as illustrated in documents 3 and 4, “clozapine-induced sialorrhea improvement agent” is known, and thus the technical feature cannot be said to be a special technical feature that contributes to prior art.

Accordingly, among the inventions of the “clozapine-induced sialorrhea improvement agent,” the invention related to claims 1-2, which is an invention having a common technical feature of “a clozapine-induced sialorrhea improvement agent containing as an active ingredient a compound having an antagonistic effect on NMDA-type glutamate receptors,” is regarded as the invention described first (invention group 1).

In addition, the invention related to claims 3-4, which does not have the technical features of invention 1, is referred to as invention 2 described above.

Document 3: ROGERS, Donald P. et al. Therapeutic Options in the Treatment of Clozapine-Induced Sialorrhea. Pharmacotherapy. 2000, 20(9), pp. 1092-1095 (in particular, abstract)

Document 4: MUBASLAT, Omar. LAMBERT, Tim. The effect of sublingual atropine sulfate on clozapine-induced hypersalivation: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. Psychopharmacology. 2020, vol. 237, pp. 2905-2915, <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05627-4> (in particular, abstract)

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 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.:
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 SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2023/042038

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 115245515 A	28 October 2022	WO 2022/228363 A1 claims, p. 7, lines 12-14	

CN 114569742 A	03 June 2022	(Family: none)	

JP 2009-525343 A	09 July 2009	US 2009/0111846 A1 paragraphs [0059]-[0062] WO 2007/092329 A2 KR 10-2008-0097443 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 45/00(2006.01)i; A61K 31/4748(2006.01)i; A61K 31/485(2006.01)i; A61P 1/02(2006.01)i FI: A61K45/00; A61K31/4748; A61K31/485; A61P1/02		
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）） A61K45/00; A61K31/4748; A61K31/485; A61P1/02 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 - 2024年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2024年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2024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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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 請求項の番号
Y	CN 115245515 A (HANGZHOU JITAI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 28.10.2022 (2022 - 10 - 28) 特許請求の範囲, [0051]	1-6
Y	CN 114569742 A (BEIJING QIAI MEDICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY LIMITED COMPANY) 03.06.2022 (2022 - 06 - 03) 特許請求の範囲, [0020]	1-6
Y	ROGERS P Donald et al., Therapeutic Options in the Treatment of Clozapine- Induced Sialorrhoea, Pharmacotherapy, 2000, 20(9), pp.1092-1095 Abstract	1-6
Y	MUBASLAT Omar, LAMBERT Tim, The effect of sublingual atropine sulfate on clozapine-induced hypersalivation: a multicentre, randomised placebo- controlled trial, Psychopharmacology, 2020, vol.237, pp.2905-2915, https://doi.org/10.1007/s00213-020-05627-4 Abstract	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 “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 “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “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 “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） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “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 “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 “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	15. 01. 2024	国際調査報告の発送日 23. 01. 2024
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 愛清 哲 4U 1967 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	

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 請求項の番号
Y	SHIIGI Yasuyuki et al., Behavioral effects of ketamin, an NMDA glutamatergic antagonist, in non-human primates, Psychopharmacology, 1999, 146, pp.67-72 Abstract, Fig.3	1-6
A	JP 2009-525343 A (アバニール・ファーマシューティカルズ) 09.07.2009 (2009 - 07 - 09) [0057]-[0060]	1-6

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の国際調査機関は認めた。

(発明群1)請求項1-2における、「NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する、クロザピン誘発性流涎症改善剤。」を含む発明、及び、請求項5-6における、「クロザピン誘発性流涎症改善剤であって、デキストロメトルファン、その薬学的に許容される塩、又はそれらの水和を有効成分として含有するクロザピン誘発性流涎症改善剤。」を含む発明。
(発明群2)請求項3-4における、「シグマ-1受容体に対する作動作用を有する化合物を有効成分として含有する、クロザピン誘発性流涎症改善剤。」を含む発明。

請求項1-6は、「クロザピン誘発性流涎症改善剤」の発明という点で、共通の技術的特徴を有する。しかしながら、文献3及び4に示されるように「クロザピン誘発性流涎症改善剤」は公知であるから、当該技術的特徴は、先行技術に対して貢献をもたらす特別な技術的特徴であるとはいえない。したがって、「クロザピン誘発性流涎症改善剤」の発明のうち、「NMDA型グルタミン酸受容体に対する拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する、クロザピン誘発性流涎症改善剤。」という、共通の技術的特徴を有する発明である、請求項1-2に係る発明を、最初に記載された発明（発明群1）とする。
そして、発明群1の技術的特徴を有しない請求項3-4に係る発明を、上述の発明群2とする。

文献3: ROGERS P Donald et al., Therapeutic Options in the Treatment of Clozapine- Induced Sialorrhea, Pharmacotherapy, 2000, 20(9), pp.1092-1095 (特に、Abstract)

文献4: MUBASLAT Omar, LAMBERT Tim, The effect of sublingual atropine sulfate on clozapine-induced hypersalivation: a multicentre, randomised placebo-controlled trial, Psychopharmacology, 2020, vol.237, pp.2905-2915, <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05627-4> (特にAbstract)

- 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項について作成した。
- 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項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。
- 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項のみについて作成した。
- 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項について作成した。

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はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/042038

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 115245515 A	28.10.2022	WO 2022/228363 A1 特許請求の範囲, 第7頁12-14 行目	
CN 114569742 A	03.06.2022	(ファミリーなし)	
JP 2009-525343 A	09.07.2009	US 2009/0111846 A1 [0059]-[0062] WO 2007/092329 A2 KR 10-2008-0097443 A	