



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115551508 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 30

(21) 申请号 202180034439.4

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277
专利代理师 刘新宇 李茂家

(22) 申请日 2021.05.06

(30) 优先权数据

2020-083163 2020.05.11 JP

(51) Int.Cl.

A61K 31/4709 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/28 (2006.01)

2022.11.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/017368 2021.05.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/230131 JA 2021.11.18

(71) 申请人 株式会社岛津制作所

地址 日本京都府

申请人 国立研究开发法人国立循环器病研
究中心

(72) 发明人 川上大辅 猪原匡史 齐藤聪

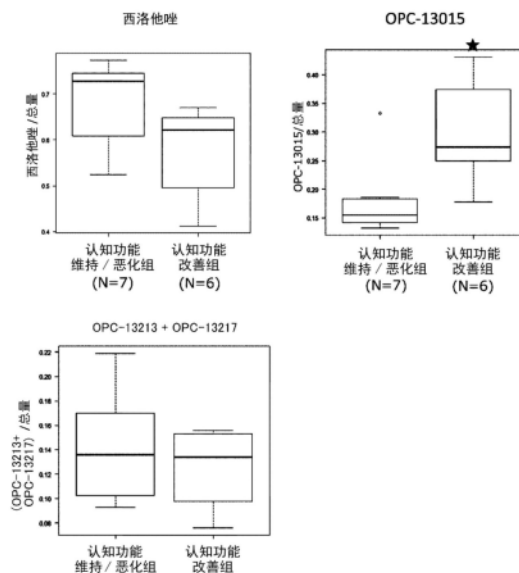
权利要求书3页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称

轻度认知障碍治疗剂

(57) 摘要

本发明的主要课题在于提供一种新型轻度认知障碍治疗剂。作为本发明,例如可举出如下的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂:其为含有西洛他唑或其盐作为有效成分的组合物,其中,为了确定用于向对象者给药以治疗轻度认知障碍或痴呆症的该有效成分的第2用量,在其确定之前以初始用量对该对象者给予该有效成分;或者以该初始用量对该对象者给药之后以该第2用量对该对象者给予该有效成分。



1. 一种轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其为含有西洛他唑或其盐作为有效成分的组合物,其中,

为了确定用于向对象者给药以治疗轻度认知障碍或痴呆症的该有效成分的第2用量,在其确定之前以初始用量对该对象者给予该有效成分;或者以该初始用量对该对象者给药之后以该第2用量对该对象者给予该有效成分。

2. 根据权利要求1所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,在对该对象者给予该有效成分的初始用量之后,测定源自该对象者的样品中西洛他唑、OPC-13015和/或其他代谢物的存在量。

3. 根据权利要求2所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,在对该对象者给予该有效成分的初始用量之后,计算源自该对象者的样品中测定到的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比。

4. 根据权利要求3所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,该有效成分的第2用量基于西洛他唑或OPC-13015的所述存在比并在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内进行确定。

5. 根据权利要求4所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,将已知认知功能障碍得到改善或维持的认知功能障碍改善/维持组中的西洛他唑或OPC-13015的所述存在比作为基准水平,在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时,该有效成分的第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

6. 根据权利要求4或5所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,将已知认知功能障碍发生恶化的认知功能障碍恶化组中的西洛他唑或OPC-13015的所述存在比作为基准水平,在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时,该有效成分的第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

7. 根据权利要求1所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,所述有效成分的初始用量为50mg且1天2次,第2用量为100mg且1天2次、或为150mg且1天2次。

8. 根据权利要求2~7中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,自该对象者的采样在给予该有效成分的初始用量之后1小时~7小时的范围内进行。

9. 根据权利要求2所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,所述样品为血浆。

10. 根据权利要求9所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,所述样品通过使用有机溶剂的除蛋白法进行预处理。

11. 根据权利要求2~10中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,所述存在量或存在比通过选自由LC、ELISA法和LC-MS组成的组中的方法进行测定。

12. 根据权利要求1所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,所述痴呆症为阿尔茨海默型痴呆症。

13. 根据权利要求1所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,所述轻度认知障碍为定向力的降低。

14. 根据权利要求1所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,所述剂为经口给药

型制剂。

15. 根据权利要求1~14中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,对象者未诊断为间歇性跛行症或中风。

16. 一种确定用于治疗轻度认知障碍或痴呆症的西洛他唑的第2用量的方法,其包括如下的工序1~3:

工序1. 以初始用量向对象者给予含有西洛他唑或其盐作为有效成分的组合,测定源自该对象者的样品中的西洛他唑及OPC-13015的存在量、或者除了它们之外还测定OPC-13213和/或OPC-13217的存在量;

工序2. 计算西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比;

工序3. 基于上述存在比,在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定西洛他唑的第2用量。

17. 根据权利要求16所述的方法,其还包括如下工序:将已知认知功能障碍得到改善或维持的认知功能障碍改善/维持组中的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比与该对象者的西洛他唑的存在比或者OPC-13015的存在比进行比较。

18. 根据权利要求16或17所述的方法,其还包括如下工序:将已知认知功能障碍发生恶化的认知功能障碍恶化组中的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比与该对象者的西洛他唑的存在比或者OPC-13015的存在比进行比较。

19. 根据权利要求16所述的方法,其中,源自该对象者的样品在给予该有效成分的初始用量之后1小时~7小时的范围内进行采样。

20. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述样品为血浆。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中,所述样品通过使用有机溶剂的除蛋白法进行预处理。

22. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述存在量或存在比通过选自由LC、ELISA法和LC-MS组成的组中的方法进行测定。

23. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述痴呆症为阿尔茨海默型痴呆症。

24. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述轻度认知障碍为定向力的降低。

25. 一种轻度认知障碍或痴呆症的治疗系统,其包括:

权利要求1~15中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂;以及
分析装置,其用于在对该对象者给予该有效成分的初始用量之后,测定源自该对象者的样品中的西洛他唑、OPC-13015和/或其他代谢物的存在量。

26. 根据权利要求25所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗系统,其还包括试验材料预处理装置。

27. 根据权利要求25或26所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗系统,其中,所述分析装

置为选自由LC、LC-MS、LC-MS/MS和ELISA分析装置组成的组中的装置。

轻度认知障碍治疗剂

技术领域

[0001] (关联申请的相互参照)

[0002] 本申请要求2020年5月11日向日本特许厅申请的日本专利申请第2020-83163号的权利。该日本申请的申请文件(说明书、权利要求书、附图、摘要)的整体如本说明书所明示的那样,出于全部目的以参照的形式援引于本说明书中。

[0003] 本发明属于认知障碍治疗剂的技术领域。本发明涉及含有西洛他唑作为有效成分的轻度认知障碍治疗剂。详细而言,本发明为含有西洛他唑作为有效成分的轻度认知障碍治疗剂,涉及该西洛他唑的用法用量。

背景技术

[0004] 轻度认知障碍(Mild cognitive impairment;MCI)是临近痴呆症前的状态。虽然出现了痴呆症中如遗忘等记忆障碍,但症状尚轻,是处于正常状态与痴呆症的中间的疾病。MCI无论所蓄积的有害蛋白质的种类如何,其在初期都会观察到轻度的认知功能的障碍,但通常此时尚未发生脑神经组织的不可逆变性。

[0005] 在临床上,从如下事项等来诊断是否为MCI状态。

[0006] • 本人或家族是否承认有记忆障碍的申诉

[0007] • 客观上是否发现了1种以上认知功能(记忆、定向力等)的障碍

[0008] • 日常生活行动是否正常

[0009] • 是否为痴呆症

[0010] 另一方面,根据脑的异常部位的不同等,痴呆症存在若干种,已知有阿尔茨海默型痴呆症、脑血管性痴呆症、额颞叶型痴呆症、路易体型痴呆症、伴随帕金森病的痴呆症等。这些痴呆症在病理学上也确认到了许多不可逆的神经变性。

[0011] 代表性的痴呆症为阿尔茨海默型,占痴呆症的约5成到7成(非专利文献1)。而且,在即将变为阿尔茨海默型痴呆症之前的MCI阶段中,也会与阿尔茨海默型痴呆症同样地确认到作为阿尔茨海默病的原因的脑内 β 淀粉样蛋白的蓄积。因此,可认为若对该MCI放置不管,那么几年内阿尔茨海默型痴呆症将会发病。

[0012] 虽然难以完全治愈阿尔茨海默型痴呆症,但另一方面,如果阿尔茨海默病所引起的MCI能够进行适当的治疗介入,则有可能延缓痴呆症的发病。

[0013] 作为筛选是否为MCI的检查方法,例如已知有MOCA(蒙特利尔认知评估量表、Montreal Cognitive Assessment)。MOCA是一种包括视觉空间/执行功能、命名、记忆、注意力、复述、语言唤起、抽象思维、延迟回忆、定向力的检查方法。MOC中,25分以下为MCI,灵敏性为80~100%、特异性为50~87%。

[0014] 现有技术文献

[0015] 非专利文献

[0016] 非专利文献1:Blennow K,de Leon MJ,Zetterberg H.:Alzheimer's disease.Lancet.2006Jul 29;368(9533):387~403

发明内容

[0017] 发明要解决的问题

[0018] 本发明的主要课题在于：提供一种预防或延缓轻度认知障碍发展为痴呆症的方法以及治疗剂。另外，作为课题，还可以举出：提供一种对于改善轻度认知障碍患者的认知功能而言有效的方法以及治疗剂。

[0019] 用于解决问题的方案

[0020] 本发明人等进行了深入研究，结果发现，在MCI的治疗中，监测西洛他唑所带来的治疗效果，并构建一种可以改善认知功能的新方法，由此能够解决上述课题，从而完成了本发明。

[0021] 作为本发明，例如可举出以下方式。

[0022] [1]一种轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其为含有西洛他唑或其盐作为有效成分的组合物，其中，为了确定用于向对象者给药以治疗轻度认知障碍或痴呆症的该有效成分的第2用量(second dose)，在其确定之前以初始用量(first dose)对该对象者给予该有效成分；或者以该初始用量对该对象者给药之后以该第2用量对该对象者给予该有效成分。

[0023] [2]根据上述[1]所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其中，在对该对象者给予该有效成分的初始用量之后，测定源自该对象者的样品中西洛他唑、OPC-13015和/或其他代谢物的存在量。

[0024] [3]根据上述[2]所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其中，在对该对象者给予该有效成分的初始用量之后，计算源自该对象者的样品中测定到的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比。

[0025] [4]根据上述[3]所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其中，该有效成分的第2用量基于西洛他唑或OPC-13015的前述存在比并在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内进行确定。

[0026] [5]根据上述[4]所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其中，将已知认知功能障碍得到改善或维持的认知功能障碍改善/维持组中的西洛他唑或OPC-13015的前述存在比作为基准水平，在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时，该有效成分的第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

[0027] [6]根据上述[4]或[5]所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其中，将已知认知功能障碍发生恶化的认知功能障碍恶化组中的西洛他唑或OPC-13015的前述存在比作为基准水平，在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时，该有效成分的第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

[0028] [7]根据上述[1]~[6]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其中，前述有效成分的初始用量为50mg且1天2次，第2用量为100mg且1天2次、或为150mg且1天2次。

[0029] [8]根据上述[2]~[7]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其中，自该对象者的采样在给予该有效成分的初始用量之后1小时~7小时的范围内进行。

[0030] [9]根据上述[2]~[8]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂，其中，前

述样品为血浆。

[0031] [10]根据上述[9]的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,前述样品通过使用有机溶剂的除蛋白法进行预处理。

[0032] [11]根据上述[2]~[10]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,前述存在量或存在比通过选自由LC、ELISA法和LC-MS组成的组中的方法进行测定。

[0033] [12]根据上述[1]~[11]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,前述痴呆症为阿尔茨海默型痴呆症。

[0034] [13]根据上述[1]~[11]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,前述轻度认知障碍为定向力的降低。

[0035] [14]根据上述[1]~[13]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,前述剂为经口给药型制剂。

[0036] [15]根据上述[1]~[14]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂,其中,对象者未诊断为间歇性跛行症或中风。

[0037] [16]一种确定用于治疗轻度认知障碍或痴呆症的西洛他唑的第2用量的方法,其包括如下的工序1~3:

[0038] 工序1.以初始用量向对象者给予含有西洛他唑或其盐作为有效成分的组合,测定源自该对象者的样品中的西洛他唑及OPC-13015的存在量、或者除了它们之外还测定OPC-13213和/或OPC-13217的存在量;

[0039] 工序2.计算西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比;

[0040] 工序3.基于上述存在比,在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定西洛他唑的第2用量。

[0041] [17]根据上述[16]所述的方法,其还包括如下工序:将已知认知功能障碍得到改善或维持的认知功能障碍改善/维持组中的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比与该对象者的西洛他唑的存在比或者OPC-13015的存在比进行比较。

[0042] [18]根据上述[16]或[17]所述的方法,其还包括如下工序:将已知认知功能障碍发生恶化的认知功能障碍恶化组中的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比与该对象者的西洛他唑的存在比或者OPC-13015的存在比进行比较。

[0043] [19]根据上述[16]~[18]中任一项所述的方法,其中,源自该对象者的样品在给予该有效成分的初始用量之后1小时~7小时的范围内进行采样。

[0044] [20]根据上述[16]~[19]中任一项所述的方法,其中,前述样品为血浆。

[0045] [21]根据上述[20]所述的方法,其中,前述样品通过使用有机溶剂的除蛋白法进行预处理。

[0046] [22]根据上述[16]~[21]中任一项所述的方法,其中,前述存在量或存在比通过

选自由LC、ELISA法和LC-MS组成的组中的方法进行测定。

[0047] [23]根据上述[16]~[22]中任一项所述的方法,其中,前述痴呆症为阿尔茨海默型痴呆症。

[0048] [24]根据上述[16]~[22]中任一项所述的方法,其中,前述轻度认知障碍为定向力的降低。

[0049] [25]一种轻度认知障碍或痴呆症的治疗系统,其包括:

[0050] 上述[1]~[15]中任一项所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂;以及

[0051] 分析装置,其用于在对该对象者给予该有效成分的初始用量之后,测定源自该对象者的样品中的西洛他唑、OPC-13015和/或其他代谢物的存在量。

[0052] [26]根据上述[25]所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗系统,其还包括试验材料预处理装置。

[0053] [27]根据上述[25]或[26]所述的轻度认知障碍或痴呆症的治疗系统,其中,前述分析装置为选自由LC、LC-MS、LC-MS/MS和ELISA分析装置组成的组中的装置。

[0054] 发明的效果

[0055] 根据本发明,在轻度认知障碍或痴呆症的治疗中,能够预防发展为痴呆症或者延缓发展。另外,也可以期待对轻度认知障碍患者的认知功能的改善。

附图说明

[0056] 图1示出了西洛他唑或其代谢物的血浆中浓度比与认知功能的改善的相关性。上方左图表示西洛他唑的结果,上方右图表示OPC-13015的结果,下方的图表示OPC-13213+OPC-13217的结果。各图中,纵轴表示各化合物的血浆中浓度相对于西洛他唑、OPC-13015及OPC-13213+OPC-13217的各血浆中浓度的总和(Total)的比例。

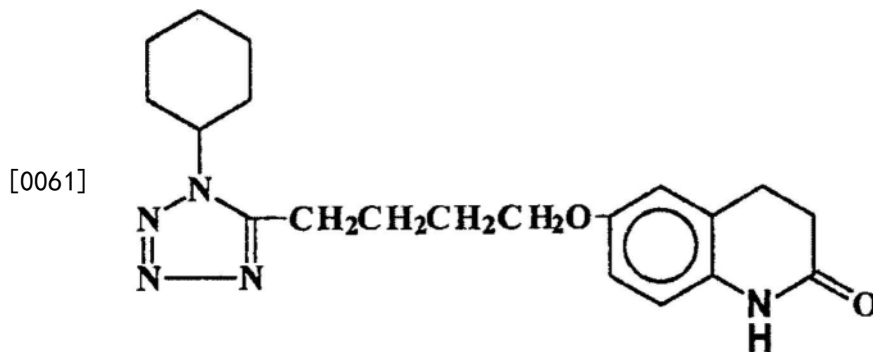
[0057] 图2示出了西洛他唑或其代谢物的血浆中浓度比与认知功能的改善的相关性。左图表示西洛他唑的结果,右图表示OPC-13015的结果。各图中,纵轴表示各化合物的血浆中浓度相对于西洛他唑及OPC-13015的各血浆中浓度的总和(Total)的比例。

具体实施方式

[0058] 下面,对本发明进行详细说明。

[0059] 1用语的定义

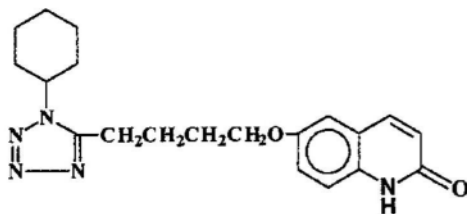
[0060] 本说明书中,“西洛他唑”为6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的通用名,其具有下述化学式1的结构,在日本,由大塚制药株式会社作为抗血小板剂以“Pletaal(注册商标)”的商品名进行销售。



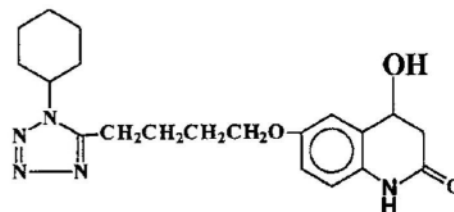
[0062] 对于经批准的西洛他唑药物的用法用量,成人通常为经口给药西洛他唑1天2次且每次100mg。该用法用量可以根据年龄和症状而适当增减。西洛他唑除了具有高血小板聚集抑制作用以外,还具有磷酸二酯酶抑制作用、抗溃疡作用、降压作用、消炎作用等,因此被广泛用作抗血栓剂、脑循环改善剂、消炎剂、抗溃疡剂、降压剂、抗哮喘剂、以及磷酸二酯酶抑制剂。

[0063] 另外,已发现西洛他唑对于预防阿尔茨海默型痴呆症的发展或改善认知功能是有有效的(Ihara M, et al; PloS One. 2014; 9 (2) : e89516)。

[0064] 本说明书中,“OPC-13015”、“OPC-13213”和“OPC-13217”、“OPC-13326”分别为具有下述化学式2的结构西洛他唑的代谢物。OPC-13015的通用名为6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-2(1H)-喹啉酮,OPC-13213的通用名为3,4-二氢-6-[4-[1-(反式-4-羟基环己基)-1H-四唑-5-基]丁氧基]-2(1H)-喹啉酮,OPC-13217的通用名为3,4-二氢-6-[4-[1-(顺式-4-羟基环己基)-1H-四唑-5-基]丁氧基]-2(1H)-喹啉酮。

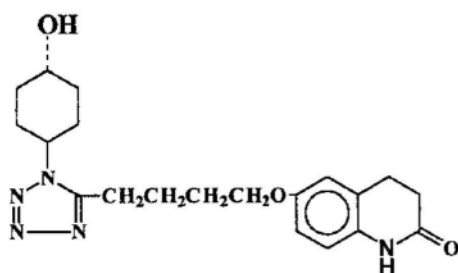


OPC - 13015

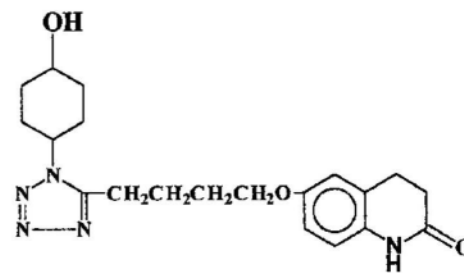


OPC - 13326

[0065]



OPC - 13213



OPC - 13217

[0066] 西洛他唑在体内被吸收时在肝脏中代谢,作为其代谢物的主要物质,可举出上述化学式2记载的4个化合物(P.N.V.Tata, et al.; J.Pharm.Biomed.Anal.; 18(1998) 441-451)。其中,OPC-13015为3,4-脱氢西洛他唑,OPC-13213和OPC-13217为4'-羟基西洛他唑。

[0067] 本发明中,如上所述,“轻度认知障碍”(MCI)为痴呆症前一阶段的状态,主要是指伴有记忆障碍的疾病。是否为MCI可以通过例如前述MOCA、临床痴呆分级量表(CDR:

Clinical Dementia Rating)、简易精神状态检查(MMSE:Mini-Mental State Examination)、改良长谷川式简易智能量表(HDS-R)、画钟测试(CDT:Clock Drawing Test)、Mini-Cog、ABC痴呆量表(ABC-DS:ABC Dementia Scale)等认知功能的筛选心理检查来判断。

[0068] 上述之中,根据MOCA,25分以下时可判断为轻度认知障碍(MCI)。MMSE是由时间定向力、场所定向力、3个单词的即时记忆和延迟回忆、计算、物品称呼、语句复述、3个阶段的口头命令、文字命令、语句书字、图形模仿共11个项目构成且满分为30分的认知功能检查。MMSE为23分以下则疑为痴呆症(灵敏性81%、特异性89%)。27分以下则疑为轻度认知障碍(MCI)(灵敏性45~60%、特异性65~90%)。虽然22~26分为疑有轻度认知障碍的水平,但超过20分时为可自立的水平(非痴呆症),而20分以下则认定为疑似痴呆症的水平。另外,低于14分时为需要监护人制度的水平,这期间的14~20分则认定为需要保障/辅助的水平。

[0069] CDR是针对记忆、定向力、判断力和问题解决、社会适应、家族状况和兴趣/关心、护理状况这6项,以5个阶段来评价严重程度。综合这些并评价为健康(CDR:0)、疑似痴呆症(CDR:0.5)、轻度痴呆症(CDR:1)、中度痴呆症(CDR:2)、高度痴呆症(CDR:3)中的任一个。

[0070] HDS-R是由年龄、定向力、3个单词的即时记忆和延迟回忆、计算、数字倒数、物品记忆、语言流畅性这9个项目构成且满分为30分的认知功能检查。

[0071] 作为“痴呆症”,例如可举出:阿尔茨海默型痴呆症(AD)、血管性(脑血管性)痴呆症(VD)、路易体型痴呆症(DLB)、额颞叶变性症(FTLD)、额颞叶型痴呆症(FTD)、语义性痴呆症(SD)、进行性失语症(PA)、伴有帕金森病的痴呆症。其中,可代表性地举出阿尔茨海默型痴呆症(AD)。

[0072] 本发明的“治疗剂”是治疗轻度认知障碍或痴呆症的,但该治疗也包括例如预防、改善等。因此,该“治疗剂”也包括“预防剂”、“改善剂”等概念。

[0073] 需要说明的是,本说明书中引用的全部文献的全部内容作为参照援引于本说明书中。

[0074] 1本发明的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂

[0075] 本发明的轻度认知障碍或痴呆症的治疗剂(以下称为“本发明治疗剂”)是含有西洛他唑或其盐作为有效成分的组合物,其中,为了确定用于向对象者给药以治疗轻度认知障碍或痴呆症的该有效成分的第2用量,在其确定之前以初始用量对该对象者给予该有效成分;或者以该初始用量对该对象者给药之后以该第2用量对该对象者给予该有效成分。

[0076] 本发明治疗剂优选为经口给药型制剂、更优选为片剂、胶囊剂、散剂等固态的经口给药型制剂,以下,只要没有特别说明,则对经口给药型制剂进行详细说明。

[0077] 本发明的“对象者”通常是人,是患有轻度认知障碍或痴呆症的人,但也可以是未患有轻度认知障碍或痴呆症的人。另外,也可以是除人以外的哺乳类,具体而言,例如可举出灵长类(猴、狨猴(Marmoset))、啮齿类(小鼠、大鼠、豚鼠等)、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马。

[0078] 本发明治疗剂中的西洛他唑优选为游离形式,但也可以为西洛他唑的盐。作为该盐,只要是药学上可接受的盐,则没有特别限制,例如可举出:盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等无机酸盐;甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、三氟乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、戊二酸盐、苹果酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、抗坏血酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、

对甲苯磺酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等有机酸盐。该盐还包括水合物、溶剂合物。

[0079] 以下,包括西洛他唑的盐在内,也简称为西洛他唑。

[0080] 1.1初始用量

[0081] 本发明的初始用量是为了确定用于向对象者给药以治疗轻度认知障碍或痴呆症的该有效成分的第2用量(后述)而在其确定之前所给予的西洛他唑的用量。

[0082] 该初始用量可以由医生根据一般的医生诊断结果,并视情况根据适当的心理检查结果进行确定。具体而言,例如1天1次或2次左右给予50mg或100mg西洛他唑是适当的。根据对象者的症状等的不同,可以是比其高的用量,也可以是比其低的用量,给药次数可多可少。

[0083] 1.2第2用量

[0084] 本发明的第2用量是根据给予西洛他唑的初始用量后的结果而确定的西洛他唑的给药用量。该第2用量的确定通常是通过包括如下工序而进行的:在向对象者给予西洛他唑的初始用量之后,测定源自该对象者的样品中西洛他唑、OPC-13015和/或其它代谢物的存在量的工序。具体而言,该第2用量通过如下方式确定:在向对象者给予西洛他唑的初始用量之后,计算源自该对象者的样品中测定到的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比,基于该西洛他唑或OPC-13015的存在比,在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内进行确定。

[0085] 另外,也可以将已知认知功能障碍得到改善或维持的认知功能障碍改善/维持组中的西洛他唑或OPC-13015的上述存在比作为基准水平,在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时,该第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

[0086] 另外,除了上述基准水平以外、或与之相独立地,还可以将已知认知功能障碍发生恶化的认知功能障碍恶化组中的西洛他唑或OPC-13015的上述存在比作为基准水平,在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时,该第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

[0087] 而且,除了上述基准水平以外、或与之相独立地,还可以基于已知认知功能障碍得到改善或维持的认知功能障碍改善/维持组、以及已知认知功能障碍发生恶化的认知功能障碍恶化组这2组中的西洛他唑或OPC-13015的值来确定临界值(cutoff value),将该值作为基准水平,在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时,该第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

[0088] 该第2用量通常比初始用量多,但从副作用、效果等的观点出发,根据情况也可为相同量或少量。具体而言,作为第2用量,根据源自该对象者的样品中西洛他唑、OPC-13015等的存在量等而不同,例如可举出50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg且1天1次~3次左右。

[0089] 自对象者的采样在给予西洛他唑的初始用量之后1小时~7小时的范围内、优选30分钟~2小时的范围内进行是适当的,但也可以根据需要在比其短的时间或比其长的时间内进行。

[0090] 来自对象者的样品只要能够测定出生物体内的西洛他唑、OPC-13015等的存在量就没有特别限制,但血浆、血清是适当的,优选为血浆。在样品为血浆的情况下,“存在量”通常为血浆中浓度。

[0091] 在该样品为血液样品的情况下,可以制成通过离心分离等方法分离去除了血细胞成分的血浆样品。该血浆样品优选通过使用除蛋白法的预处理以去除蛋白质。作为该除蛋白法,可举出利用蛋白质变性导致不溶解的方法、物理去除等。

[0092] 作为该利用蛋白质变性导致不溶解的方法,例如可举出:使用有机溶剂的方法、使用酸的方法、使用热变性的方法(加热、冷却等)。这些之中,优选使用有机溶剂的方法。

[0093] 作为该有机溶剂,可与水混溶的极性溶剂是适当的,例如可举出甲醇、乙醇、乙腈、丙酮。这些之中,优选甲醇、乙腈。

[0094] 这种除蛋白例如可以使用样品分注、试剂分注、搅拌、抽吸过滤、加热、离心的各手段或方法来进行。

[0095] 作为用于测定该样品中西洛他唑、OPC-13015等的存在量或存在比的适当方法,例如可举出:LC(Liquid Chromatography:液相色谱法)、LC-MS(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry:液相色谱-质谱分析法)、免疫学分析法、ECL法(Electrochemiluminescence:电化学发光法)。

[0096] 作为上述LC法,例如可举出:使用紫外-可见吸光检测器等吸光检测器、荧光检测器等发光检测器等各种检测器并根据色谱的峰值面积对存在量或存在比进行定量的方法。

[0097] 作为上述LC-MS法,例如可举出:使用单级质谱(MS)检测器的SIM法(Selected Ion Monitoring:选择性离子监测)、使用串联质谱(MS/MS等)检测器的MRM法(Multiple Reaction Monitoring:多反应监测法)或SRM法(Selected Reaction Monitoring:选择性反应监测法)。其中,从高灵敏度分析的观点出发,优选MRM法(SRM法)。

[0098] 作为上述免疫学分析法,例如可举出:ELISA法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay:酶联免疫测定法)、FLISA法(Fluorescence Linked Immunosorbent Assay:荧光免疫测定法)、RIA法(Radioimmunoassay:放射免疫测定法)等免疫测定法。其中,从安全性等的观点出发,优选ELISA法、FLISA法。

[0099] 作为用于测定该试样中西洛他唑或OPC-13015等的存在量或存在比的适当装置,与上述各方法相对应地,例如可举出:LC(Liquid Chromatograph:液相色谱仪)、LC-MS(Liquid Chromatograph-Mass Spectrometer:液相色谱仪-质谱分析仪)、LC-MS/MS、ELISA分析装置、ECL分析装置。其中,优选LC-MS、LC-MS/MS。

[0100] 1.3用途

[0101] 本发明治疗剂可以用于轻度认知障碍(MCI)或痴呆症的治疗。对于轻度认知障碍以及痴呆症,如上所述。本发明治疗剂尤其优选用于轻度认知障碍的治疗。另外,在轻度认知障碍之中,更优选针对定向力下降、短时记忆下降来使用。

[0102] 通过本发明治疗剂来对痴呆症前一阶段即轻度认知障碍进行治疗等,从而能够防止发展为痴呆症。

[0103] 另外,本发明治疗剂优选用于例如未诊断为间歇性跛行症或中风的对象者、中风并发轻度认知障碍的对象者。

[0104] 1.4制剂

[0105] 本发明治疗剂可以直接使用市售的西洛他唑制剂。另外,例如可以通过将西洛他唑直接或者以0.01~99.5重量%的范围内、优选0.5~90重量%的范围内混配到药学上可接受的无毒性且非活性的载体中来制造并使用。

[0106] 作为上述载体,可举出固体、半固体或液态的稀释剂、填充剂、其他配方用的助剂。它们可以同时使用1种或2种以上。

[0107] 作为本发明治疗剂的剂型,例如以固态或液态的用量单位,还可以采用粉末剂、胶囊剂、片剂(包括口腔内速崩片OD)、糖衣剂、颗粒剂、散剂、悬浮剂、液体制剂、糖浆剂、酏剂(elixir)、锭剂(troche)等经口给药制剂;注射剂、点滴制剂、栓剂等非经口给药制剂中的任意形态。也可以是缓释性制剂。注射剂可以是使用时调制的注射用试剂盒或点滴用试剂盒。

[0108] 粉末剂可以通过将西洛他唑制成适当粗细来制造。

[0109] 将西洛他唑制成微粉末时的平均粒径通常为10 μm 以下,优选为7 μm 以下、更优选为5 μm 以下。其中,“平均粒径”是指体积平均粒径,其为用激光衍射法测定时,自小粒径起累积分布达到50%时的粒径(D_{50} 、中值粒径)。粉碎可以是干式粉碎或湿式粉碎中的任意者,例如可以使用喷射式粉碎机、锤磨机、旋转球磨机、振动球磨机、振动式磨机(Shaker Mill)、棒磨机、管磨机等进行。

[0110] 散剂可以通过将西洛他唑制成适当粗细后与同样经细化的医药用载体例如淀粉、甘露醇这样的可食用性碳水化合物混合来制造。可以任选添加风味剂、保存剂、分散剂、着色剂、香料等。

[0111] 胶囊剂可以通过首先将如上述那样形成粉末状的粉末剂、散剂或片剂的项目中所述的颗粒化物质填充于例如明胶胶囊那样的胶囊外皮中来制造。也可以通过将润滑剂、流动化剂,例如胶体状的二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、固态的聚乙二醇混合在粉末状物质中,然后进行填充操作来制造。添加崩解剂、增溶剂,例如羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、低取代度羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、碳酸钙、碳酸钠时,能够改善摄取胶囊剂时的药物的有效性。另外,还可以将西洛他唑的微粉末悬浮分散于植物油、聚乙二醇、甘油、表面活性剂中,将其用明胶片包裹并制成软胶囊剂。

[0112] 片剂可以通过加入赋形剂而制作粉末混合物,并颗粒化或碎渣化,接着加入崩解剂或润滑剂后进行压片来制造。

[0113] 粉末混合物可以通过经适当粉末化的物质与上述稀释剂、基质混合来制造。可以根据需要添加粘合剂(例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇)、阻溶剂(例如石蜡)、再吸收剂(例如季盐)、吸附剂(例如膨润土、高岭土)等。

[0114] 粉末混合物可以首先用粘合剂例如浆液、淀粉糊、阿拉伯胶、纤维素溶液或高分子物质溶液润湿,并搅拌混合,将其干燥、粉碎而制成颗粒。也可以代替如此对粉末进行颗粒化,而是先施加在压片机上,然后将所得到的不完全形态的碎渣粉碎而制成颗粒。通过在如此制作的颗粒中添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石、矿物油等作为润滑剂,从而能够防止相互附着。

[0115] 另外,片剂也可以不像上述那样经过颗粒化、碎渣化的工序,而是通过将西洛他唑与流动性的非活性载体混合后直接压片来制造。

[0116] 可以对如此制造的片剂施加薄膜包衣、糖衣。也可以使用由虫胶(shellac)的密封覆膜形成的透明或半透明的保护包覆、糖或高分子材料的包覆以及由蜡形成的抛光包覆。

[0117] 其它的经口给药制剂例如液体制剂、糖浆剂、锭剂、酞剂也能够以其固定量含有固定量的西洛他唑的形式制成用量单位形态。

[0118] 糖浆剂可以将西洛他唑等溶解于适当的香味水溶液中来制造。酞剂可以通过使用无毒性的醇性载体来制造。

[0119] 悬浮剂可以通过使西洛他唑等分散于无毒性载体中来制造。可以根据需要添加增溶剂、乳化剂(例如经乙氧基化的异硬脂醇类、聚氧乙烯山梨糖醇酯类)、保存剂、风味赋予剂(例如薄荷油、糖精)等。

[0120] 如有需要,可以对用于经口给药的用量单位配方进行微胶囊化。另外,该配方还可以通过包覆或埋入到高分子、蜡等中从而带来作用时间的延长、持续释放。

[0121] 非经口给药制剂可以采用皮下/肌肉或静脉内注射用的液态用量单位形态,例如溶液、悬浊液的形态。该非经口给药制剂可以通过将固定量的西洛他唑悬浮或溶解于符合注射目的的无毒性的液体载体,例如水性或油性介质中,接着对该悬浮液或溶液进行灭菌来制造。为了使注射液形成等渗压,可以添加无毒性的盐、盐溶液。另外,也可以添加稳定剂、保存剂、乳化剂等。同样地,还可以制成点滴制剂。

[0122] 栓剂可以通过使西洛他唑溶解或悬浮于可溶或不溶于水的低熔点的固体,例如聚乙二醇、可可脂、半合成的油脂[例如Witepsol(注册商标)]、高级酯类(例如棕榈酸肉豆蔻酯)或它们的混合物之中来制造。

[0123] 作为本发明治疗剂的给药方法,例如可举出:经口给药、静脉内给药、门静脉内给药、皮下给药、点滴给药、局部给药(例如经粘膜给药、经鼻给药、吸入给药、经皮给药)。给药次数根据有效成分的种类、用量、剂型、患者状态等的不同而不同,例如可以以1天1次至数次、或1天至数天的间隔进行给药。

[0124] 2本发明的、确定用于治疗轻度认知障碍或痴呆症的西洛他唑的第2用量的方法

[0125] 本发明的、确定用于治疗轻度认知障碍或痴呆症的西洛他唑的第2用量的方法(以下称为“本发明方法”)包括以下工序1~3。

[0126] 工序1.以初始用量向对象者给予含有西洛他唑或其盐作为有效成分的组合,测定源自该对象者的样品中的西洛他唑及OPC-13015的存在量、或者除了它们之外还测定OPC-13213和/或OPC-13217的存在量;

[0127] 工序2.计算西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比;

[0128] 工序3.基于上述存在比,在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定西洛他唑的第2用量。

[0129] 其中,“轻度认知障碍”、“痴呆症”、“初始用量”、“第2用量”等上述术语的意义为与上述相同含义。

[0130] 本发明方法还可以包括如下工序:将已知认知功能障碍得到改善或维持的认知功能障碍改善/维持组中的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存

在量总和的存在比与该对象者的西洛他唑的存在比或者OPC-13015的存在比进行比较。通过包含该工序,将已知认知功能障碍得到改善或维持的认知功能障碍改善/维持组中的西洛他唑或OPC-13015的上述存在比作为基准水平,在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时,可以将该第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

[0131] 另外,本发明方法还可以包括如下工序:将已知认知功能障碍发生恶化的认知功能障碍恶化组中的西洛他唑或OPC-13015相对于西洛他唑及OPC-13015的存在量总和的存在比、或者OPC-13015相对于西洛他唑、OPC-13015、及OPC-13213和/或OPC-13217的存在量总和的存在比与该对象者的西洛他唑的存在比或者OPC-13015的存在比进行比较。通过包括该工序,除了上述基准水平以外、或与之独立地,将已知认知功能障碍发生恶化的认知功能障碍恶化组中的西洛他唑或OPC-13015的上述存在比作为基准水平,在该对象者的西洛他唑的存在比高于该基准水平时或OPC-13015的存在比低于该基准水平时,可以将该第2用量在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内确定为比初始用量多的用量。

[0132] 虽然已知西洛他唑对于预防阿尔茨海默型痴呆症的发展或改善认知功能是有效的,且对MCI也是有效的,但目前为止,不论何种患者,都是对患者给予固定量的西洛他唑,因此在痴呆症功能的改善程度上会产生个体差异,另外,在西洛他唑的给药量增加时,有可能产生头痛等副作用,但通过包括这些工序,能够更高精度地确定该第2用量,可以针对每位患者判定适合于改善认知功能的西洛他唑给药量。

[0133] 工序1中源自对象者的样品在给予西洛他唑的初始用量之后1小时~7小时的范围内采样是合适的,优选在30分钟~2小时的范围内进行采样。根据需要,也可以在比其短的时间或比其长的时间进行采样。该样品只要能够测定生物体内的西洛他唑、OPC-13015等的存在量就没有特别限制,但血浆、血清是适当的,优选为血浆。在样品为血浆的情况下,“存在量”通常为血浆中浓度。

[0134] 在该样品为血液样品的情况下,可以通过离心分离等去除血细胞成分并制成血浆样品。该血浆样品优选进行过预处理。作为该预处理,可以举出与已在本发明治疗剂的说明中叙述的血浆样品同样的处理。这些之中,也同样优选通过使用甲醇、乙腈等有机溶剂的除蛋白法进行的预处理。另外,对于该除蛋白,也同样可以使用样品分注、试剂分注、搅拌、抽吸过滤、加热、离心等来进行。

[0135] 用于测定该样品中西洛他唑、OPC-13015等的存在量或存在比的适当方法与上述相同,例如可举出LC法、LC-MS法(例如SIM法、MRM法(SRM法))、免疫学分析法(例如ELISA法、FLISA法)、ECL法。

[0136] 作为用于测定该试样中西洛他唑、OPC-13015等的存在量或存在比的适当装置,与上述各方法相对应地,例如可举出LC、LC-MS、LC-MS/MS、ELISA分析装置、ECL分析装置。其中,优选LC-MS、LC-MS/MS。

[0137] 通过本发明方法,可以确定用于治疗轻度认知障碍、痴呆症的西洛他唑的第2用量,但本发明方法优选用于确定治疗轻度认知障碍之中定向力降低、中风并发轻度认知障碍的对象者时的西洛他唑的第2用量。关于痴呆症,本发明方法优选用于确定治疗阿尔茨海默型痴呆症时的西洛他唑的第2用量的情况。

[0138] 3本发명의轻度认知障碍或痴呆症的治疗系统

[0139] 本发明的轻度认知障碍或痴呆症的治疗系统(以下称为“本发明系统”)包括:本发明治疗剂;以及分析装置,其用于在对该对象者给与该有效成分的初始用量之后,测定源自该对象者的样品中的西洛他唑、OPC-13015和/或其它代谢物的存在量。

[0140] 本发明系统还可以包括试验材料预处理装置。作为这样的试验材料预处理装置,具体而言,例如可举出:样品分注装置、试剂分注装置、搅拌装置、抽吸过滤装置、加热装置、离心装置。另外,可举出将这些全部装置的功能或至少任一装置的功能进行合并的试验材料预处理装置。从操作的简便性、降低源自生物试样的感染风险的观点出发,优选具备样品分注、试剂分注、搅拌、抽吸过滤或离心、以及加热各种功能的全自动试验材料预处理装置。

[0141] 作为本发明系统中的分析装置,例如可举出LC、LC-MS、LC-MS/MS、ELISA分析装置、ECL分析装置。其中,优选LC-MS、LC-MS/MS。

[0142] 4本发明的针对轻度认知障碍或痴呆症患者的治疗方法

[0143] 本发明的针对轻度认知障碍或痴呆症患者的治疗方法(以下称为“本发明方法”)包括如下工序:对以初始用量给予过西洛他唑或其盐的前述患者,以第2用量给予前述西洛他唑或其盐。

[0144] 其中,“轻度认知障碍”、“痴呆症”、“初始用量”、“第2用量”等上述术语的意义为与上述相同含义。

[0145] 本发明方法中,还可以使西洛他唑或其盐的初始用量与第2用量的总量比西洛他唑或其盐每1次的经口给药量即100mg更多。通过本发明方法,能够在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内以比初始用量多的用量进行治疗,在轻度认知障碍或痴呆症的治疗中,能够期待预防痴呆症的发展或延缓发展、改善认知功能。

[0146] 本发明方法中,西洛他唑或其盐的初始用量与第2用量的总量还可以为每1天200mg以内。通过本发明方法,能够在西洛他唑的药学上可接受的用量范围内以比初始用量多的用量进行治疗,在轻度认知障碍或痴呆症的治疗中,能够期待预防痴呆症的发展或延缓发展、改善认知功能。

[0147] 本发明方法还可以进一步包括:在对患者给予初始用量的西洛他唑或其盐之后且给予第2用量之前,自患者采集生物试样,检测该生物试样中的OPC-13015的工序。还可以进一步包括:在对患者给予初始用量的西洛他唑或其盐之后且给予第2用量之前,自患者采集生物试样,检测该生物试样中的OPC-13213的工序。另外,检测OPC-13015和/或OPC-13213的时间也可以在给予初始用量后、给予初始用量后1小时~7小时的范围内进行。

[0148] 本发明方法还进一步包括:测定西洛他唑或其盐、OPC-13015和/或OPC-13213的相对量。另外,本发明方法还进一步包括:基于西洛他唑或其盐、OPC-13015和/或OPC-13213的总量,计算西洛他唑、其盐、OPC-13015中任一者的存在比。

[0149] 5本发明的、对轻度认知障碍或痴呆症患者的OPC-13015进行检测的方法

[0150] 本发明的、对轻度认知障碍或痴呆症患者的OPC-13015进行检测的方法包括以下工序:对自轻度认知障碍或痴呆症的患者采集的生物试样中的西洛他唑或其盐进行检测的工序、以及对自轻度认知障碍或痴呆症的患者采集的生物试样中的OPC-13015进行检测的工序。

[0151] 其中,“轻度认知障碍”、“痴呆症”、“初始用量”、“第2用量”等上述术语的意义为与上述相同含义。

[0152] 实施例

[0153] 以下示出试验例,并进一步具体说明本发明。本发明完全不限于以下示出的发明。

[0154] [试验例]西洛他唑对MCI的效果

[0155] (1) 受验者

[0156] 被认为患有轻度认知障碍(MCI)的CDR0.5的13人。需要说明的是,所有受验者在给予西洛他唑前的MOCA中均为25分以下。

[0157] (2) 实验方法

[0158] 针对各受验者,在服用西洛他唑前实施MOCA心理检查。而且,各受验者1天2次服用50mg片或100mg片的西洛他唑片6个月。6个月后,再次对各受验者实施MOCA心理检查。另外,与该MOCA心理检查分开,6个月后自各受验者采集血液。该血液试验材料通过试验材料预处理装置(CLAM-2000,岛津制作所社制)进行预处理,制成血浆试验材料。然后,使用超高效三重四极型LC/MS/MS系统(LCMS-8040,岛津制作所社制)对各试验材料中的西洛他唑及其代谢物的血浆中浓度进行测定。

[0159] (3) 评价方法

[0160] 针对服用西洛他唑前的MOCA心理检查分数(给药前MOCA)与服用6个月后的MOCA心理检查分数(给药后MOCA)之差跟西洛他唑及其代谢物的血浆中浓度比的相关性进行评价。

[0161] 给药后MOCA-给药前MOCA为0以下时分类为认知功能维持/恶化组,给药后MOCA-给药前MOCA大于0时分类为认知功能改善组。

[0162] (4) 结果

[0163] (4-1) 研究了各化合物的血浆中浓度相对于西洛他唑的血浆中浓度、OPC-13015的血浆中浓度及OPC-13213+OPC-13217的各血浆中浓度的总和之比与认知功能维持/恶化组及认知功能改善组之间的相关性。将其结果示于图1。图中,★标表示t检验或曼-惠特尼(Mann-Whitney)检验中示出显著性差异 $p < 0.05$ 。

[0164] (4-2) 研究了各化合物的血浆中浓度相对于西洛他唑的血浆中浓度及OPC-13015的各血浆中浓度的总和之比与认知功能维持/恶化组及认知功能改善组之间的相关性。将其结果示于图2。图中,★标表示t检验或曼-惠特尼检验中示出显著性差异 $p < 0.05$ 。

[0165] (4-3) 由图中所示的结果可知,通过测定给予西洛他唑后的受验者的西洛他唑、OPC-13015、其他代谢物的血浆中浓度,并计算西洛他唑或OPC-13015相对于该总浓度的浓度比例,从而可以确定针对特定受验者的第2西洛他唑的给药量。

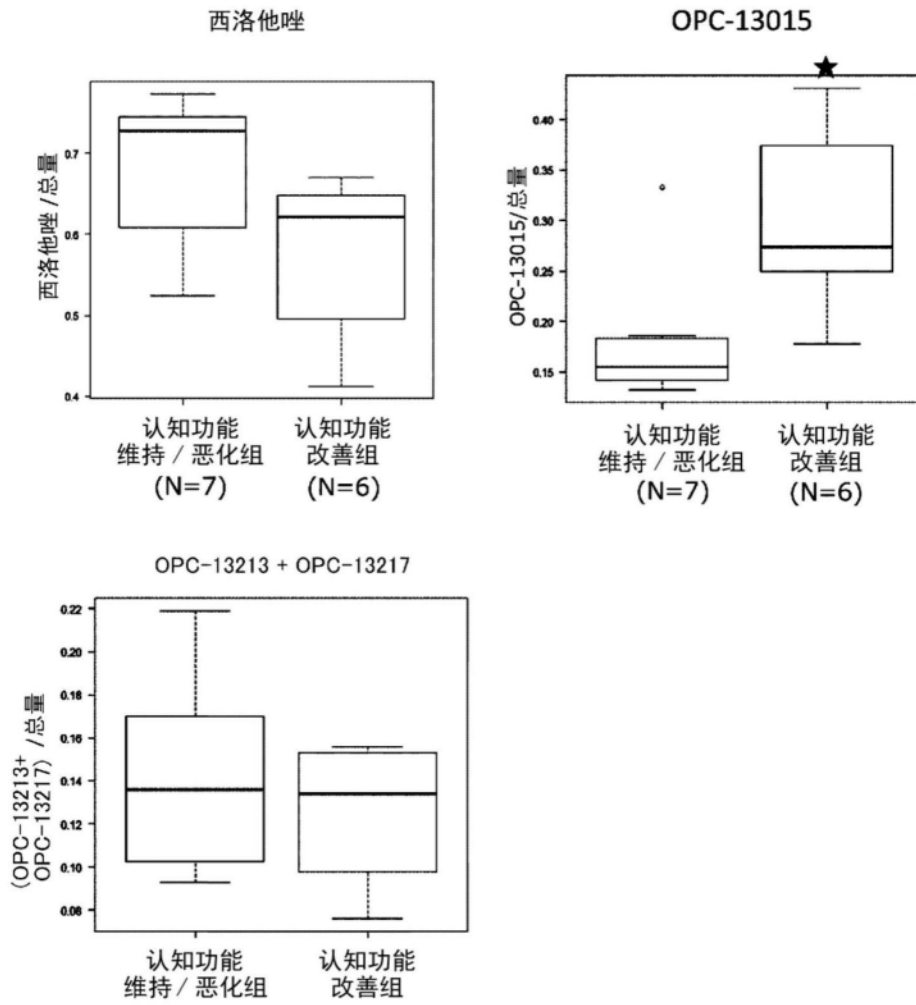


图1

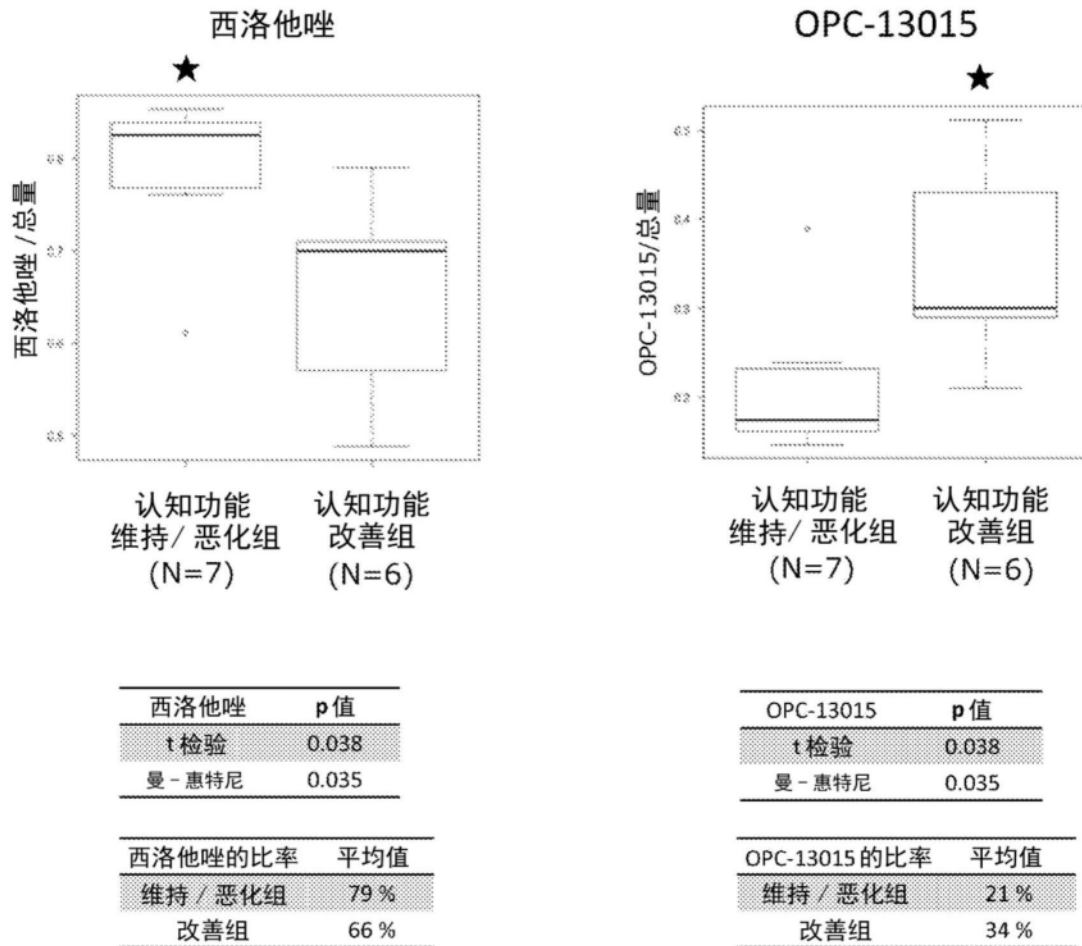


图2