

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-4657

(P2018-4657A)

(43) 公開日 平成30年1月11日(2018.1.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	2 G O 4 5
GO 1 N 33/74 (2006.01)	GO 1 N 33/74	4 B O 6 3
C 1 2 Q 1/06 (2006.01)	C 1 2 Q 1/06 Z N A	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-175482 (P2017-175482)	(71) 出願人	514268729
(22) 出願日	平成29年9月13日 (2017. 9. 13)		エイチエムエヌシー バリュー ゲーム
(62) 分割の表示	特願2015-516647 (P2015-516647)		ペーハー
原出願日	平成25年6月17日 (2013. 6. 17)		HMNC Value GmbH
(31) 優先権主張番号	1210686.0		ドイツ連邦共和国 80539 ミュンヘン
(32) 優先日	平成24年6月15日 (2012. 6. 15)	(74) 代理人	100105957
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 恩田 誠
		(74) 代理人	100068755
			弁理士 恩田 博宣
		(74) 代理人	100142907
			弁理士 本田 淳
		(72) 発明者	ホルスボール、フローリアン
			ドイツ連邦共和国 80805 ミュンヘン
			ローメダーシュトラッセ 12
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 上昇したAVPレベルおよび上昇したコペプチンレベルの少なくとも一方を有する患者の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニスト

(57) 【要約】

【課題】うつ症状および不安症状の少なくとも一方を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法を提供する。

【解決手段】本方法は、患者の血液試料中のコペプチン濃度を測定し、または患者の脳脊髄液の試料中のAVP濃度を測定し、あるいはこれら両方を測定することを含む。上昇したコペプチンおよび上昇したAVP濃度の少なくとも一方が、V_{1B}受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

うつ症状および不安症状の少なくとも一方を有する患者における V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、前記患者の血液試料中のコペプチン濃度を測定し、または前記患者の脳脊髄液の試料中の AVP 濃度を測定し、あるいはこれら両方を測定し、

上昇したコペプチンおよび上昇した AVP 濃度の少なくとも一方が、 V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す方法。

【請求項 2】

デキサメタゾンにより前記患者を前治療し、続いて前記血液試料中の前記コペプチン濃度および脳脊髄液の前記試料中の前記 AVP 濃度の少なくとも一方を測定するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記患者を少なくとも 1 つの併用デキサメタゾン/コルチコトロピン試験 (dex/CRH 試験) に供することをさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

バソプレシン受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す前記上昇したコペプチン濃度が、 5 pmol/L 以上、場合により $5\sim 7\text{ pmol/L}$ の範囲である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す前記上昇した AVP 濃度が、 4 pg/ml 以上の AVP 、場合により $4\sim 6\text{ pg/ml}$ の AVP である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、上昇したアルギニンバソプレシン (AVP) レベルおよび上昇したコペプチンレベルの少なくとも一方を示す患者におけるうつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療における使用のためのバソプレシン受容体 $1B$ (V_{1B}) アンタゴニストに関する。本発明はさらに、うつ症状および不安症状の少なくとも一方を有する患者における V_{1B} アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法に関する。

30

【背景技術】**【0002】**

うつおよび不安障害の発症に関する仮説は、とりわけ、ストレスホルモンの中枢性制御に関与する神経ペプチドの役割を指摘する。この点において、コルチコトロピン放出ホルモンの他、バソプレシンも重要な役割を担い得る (非特許文献 1)。

【0003】

バソプレシン (アルギニンバソプレシン (AVP)、バソプレシンアルギプレシンまたは抗利尿ホルモン (ADH) とも称される) は、哺乳動物の視床下部中で合成され、中枢神経系 (CNS) 中に広く分布する様々な受容体、例えば、 V_{1A} および V_{1B} 受容体サブタイプを介してその作用を発揮する神経ペプチドである (非特許文献 1)。

40

【0004】

ヒトの研究において、バソプレシンがうつおよび不安障害において重要な役割を担うという仮説は、視床下部ニューロンからの増加した AVP 分泌により支持される。動物実験も、うつおよび不安障害の発症におけるバソプレシンの中心的役割を指摘する (非特許文献 2)。

【0005】

これらの知見は、うつおよび不安障害の少なくとも一方の治療において有用なバソプレシンアンタゴニストの開発を目的とする医薬産業の研究および開発プログラムをもたらす。しかしながら、これまで臨床試験は不成功である。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】グリーベルおよびホルスパー (Griebel and Holsboer) 著、2012年、「精神疾患用薬物としての神経ペプチド受容体リガンド：幕開けは終わりか？ (Neuropeptide receptor ligands as drugs for psychiatric diseases: the end of the beginning?)」、ネイチャー・レビューズ・ドラッグ・ディスカバリー (Nat Rev Drug Discov)、第11巻、p. 462~479

【非特許文献2】ラングラフ (Landgraf) 著、2006年、「ストレス関連障害におけるバソプレシン系の関与 (The Involvement of the Vasopressin System in Stress-Related Disorders)」、CNS&ニューロロジカル・ディスオーダーズ (CNS & Neurological Disorders)、第5巻、p. 167~179

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、多数の精神障害におけるうつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療において有効な抗うつ剤および抗不安薬の少なくとも一方、ならびに、うつおよび不安症状の少なくとも一方を罹患している患者における V_{1B} アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

目下、これまでの不成功な臨床試験にかかわらず、うつ症状および不安症状の少なくとも一方を示す規定の患者の群、すなわち、上昇したアルギニンバソプレシンレベルおよび上昇したコペプチンレベルの少なくとも一方を示す患者が、 V_{1B} アンタゴニストによる治療から利益を得ることが見出された。

【0009】

V_{1B} アンタゴニストに対する治療応答は、患者の血液試料中のコペプチン濃度を測定することにより、および/または前記患者の脳脊髄液の試料中のAVP濃度を測定することにより予測することができることも見出された。

【0010】

本発明のさらなる知見は、バソプレシン受容体1B (AVPR1B) 遺伝子中の多型バリエーションの存在と1つ以上のさらなるマーカとの組合せが、上昇したアルギニンバソプレシンレベルおよびコペプチンレベルの少なくとも一方を示し、したがって、 V_{1B} アンタゴニストに対する治療応答を示すことである。

【0011】

一態様において、本発明は、上昇したアルギニンバソプレシン (AVP) レベルおよび上昇したコペプチンレベルの少なくとも一方を示す患者におけるうつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療における使用のためのバソプレシン受容体1B (V_{1B}) アンタゴニストに関する。例えば、本発明は、上昇したAVPレベルを示す患者におけるうつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。別の例示的实施形態によれば、本発明は、上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療における V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。別の例示的实施形態において、本発明は、上昇したAVPレベルおよび上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。

【0012】

一実施形態において、本発明は、前記患者における上昇したAVPレベルおよび上昇したコペプチンレベルの少なくとも一方が、AVPの計測およびコペプチン計測の少なくとも

10

20

30

40

50

も一方により測定される、上記の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。

【0013】

本発明の具体的な実施形態において、コペプチン計測は、前記患者の血液試料中で実施される。

したがって、一実施形態において、本発明は、血液中の上昇したレベルのコペプチンを示す患者におけるうつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療における使用のためのバソプレシン受容体 $1B$ (V_{1B}) アンタゴニストに関する。

【0014】

本発明の別の実施形態において、患者は、コペプチン計測および AVP の計測の少なくとも一方の実施前にデキサメタゾンにより前治療されている。

本発明のさらなる実施形態は、上昇した AVP レベルが、 5 pmol/L 以上、場合により $5 \sim 7 \text{ pmol/L}$ の範囲のコペプチン血液濃度により示される、上記の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。

【0015】

本発明の具体的な実施形態は、 AVP 計測が、前記患者の脳脊髄液の試料中で実施される、上記の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。

したがって、一実施形態において、本発明は、脳脊髄液中の上昇したレベルの AVP を示す患者におけるうつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療における使用のためのバソプレシン受容体 $1B$ (V_{1B}) アンタゴニストに関する。

【0016】

本発明の別の実施形態において、上昇した AVP レベルを示す患者は、 4 pg/ml 以上の AVP の、場合により $4 \sim 6 \text{ pg/ml}$ の AVP の範囲の AVP 濃度を有する。

本発明のさらなる実施形態は、上昇した AVP レベルおよび上昇したコペプチンレベルの少なくとも一方が、 $AVPR1B$ 遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在と、 $AVPR1B$ 遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在との組合せを判定することにより検出される、本明細書に記載の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。

【0017】

一実施形態において、 $AVPR1B$ 遺伝子中の多型バリエーションおよび $AVPR1B$ 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションの少なくとも一方は、単一ヌクレオチド多型 (SNP) である。

【0018】

特に、 $AVPR1B$ 遺伝子中の多型バリエーションは、配列番号2の27位における単一多型変化により表わされ、1または2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられている SNP $rs28373064$ である。

【0019】

別の実施形態において、 $AVPR1B$ 遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションは、以下のものを含むバイオマーカの群から選択される：

- ・配列番号3の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドCが指標ヌクレオチドGにより置き換えられている SNP $rs9880583$ 、

- ・配列番号4の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドCにより置き換えられている SNP $rs13099050$ 、

- ・配列番号5の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられている SNP $rs7441352$ 、

- ・配列番号6の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドCが指標ヌクレオチドTにより置き換えられている SNP $rs730258$ 、

10

20

30

40

50

- ・配列番号 7 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 12654236、
- ・配列番号 8 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 17091872、
- ・配列番号 9 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド C が指標ヌクレオチド T により置き換えられている SNP rs 12254219、
- ・配列番号 10 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 11575663、
- ・配列番号 11 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 7080276、
- ・配列番号 12 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 7416、
- ・配列番号 13 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド C が指標ヌクレオチド T により置き換えられている SNP rs 12424513、
- ・配列番号 14 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド C が指標ヌクレオチド T により置き換えられている SNP rs 1035050、
- ・配列番号 15 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド C により置き換えられている SNP rs 9959162、および / または
- ・配列番号 16 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 8088242。

【0020】

本発明の別の実施形態は、バイオマーカの群が、AVPR1B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションとして本明細書に定義されるバイオマーカの 2 以上、5 以上、8 以上または 11 以上を含む、本明細書に記載の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。

【0021】

別の実施形態において、バイオマーカの群は、AVPR1B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションとして本明細書に定義されるバイオマーカからなる。

さらなる実施形態において、SNP rs 28373064 の存在または不存在と、AVPR1B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションとして本明細書に定義されるバイオマーカの 1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 以上、8 以上、9 以上、10 以上、11 以上、12 以上、13 以上または全ての組合せが判定される。

【0022】

さらに別の実施形態において、SNP rs 28373064 の存在と、SNP rs 9880583、SNP rs 730258、SNP rs 12654236、SNP rs 17091872、SNP rs 12254219、SNP rs 11575663、SNP rs 7080276、SNP rs 7416、SNP rs 1035050、SNP rs 9959162 および SNP rs 8088242 の存在との組合せが判定される。さらに別の実施形態において、SNP rs 28373064 の不存在と、SNP rs 13099050、SNP rs 7441352 および SNP rs 12424

10

20

30

40

50

153の不存在との組合せが判定される。さらに別の実施形態において、SNP rs 28373064の存在と、SNP rs 9880583、SNP rs 730258、SNP rs 12654236、SNP rs 17091872、SNP rs 12254219、SNP rs 11575663、SNP rs 7080276、SNP rs 7416、SNP rs 1035050、SNP rs 9959162およびSNP rs 8088242の存在との組合せ、ならびにSNP rs 28373064の不存在と、SNP rs 13099050、SNP rs 7441352およびSNP rs 12424153の不存在との組合せが判定される。

【0023】

本発明のさらなる実施形態は、SRR149415 (SSR149415)、Org 52186、ABT-436および/またはABT-558からなる群から選択される、上記の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストに関する。

【0024】

本発明の別の実施形態において、上記の使用されるV_{1B}受容体アンタゴニストは、うつ症状および不安症状の少なくとも一方の治療に好適な少なくとも1つのさらなる薬学的に活性な化合物との組合せで投与される。

【0025】

本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのさらなる薬学的に活性な化合物は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み促進剤、ノルエピネフリン-ドーパミン脱抑制剤、ノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、モナミン(monamine)オキシダーゼ阻害剤、精神刺激剤、気分安定剤、アミン前駆体、セロトニン拮抗・再取り込み阻害剤、抗けいれん剤、ニコチン、植物性医薬(phytopharmaceutical)、メラトニン受容体アンタゴニスト、5-HTアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、アザピロン、バルピツール酸系剤、ヒドロキシジン、プレガバリン、コルチコトロピン放出ホルモン受容体アンタゴニスト、ニューロキニン受容体アンタゴニスト、オキシトシン、およびグルココルチコイド受容体アンタゴニストから選択される。

【0026】

本発明の別の実施形態は、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答が、以下に記載の方法により予測される、上記の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストに関する。

別の態様は、うつ症状および不安症状の少なくとも一方を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、以下のステップ：

(i) 前記患者の核酸試料中のAVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在を判定すること、および

(ii) 前記患者の核酸試料中のAVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在を判定すること

を含み、

AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在と、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在との組合せが、治療応答を示す方法に関する。

【0027】

前記方法の一実施形態において、AVPR1B遺伝子中のおよび多型バリエーションAVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションの少なくとも一方は、単一ヌクレオチド多型(SNP)である。例えば、AVPR1B遺伝子中の多型バリエーションは、SNPである。別の例示的实施形態において、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションは、SNPである。

【0028】

さらに別の実施形態において、AVPR1B遺伝子中の多型バリエーションは、配列番号2

10

20

30

40

50

の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 または 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 28373064 である。

【0029】

さらなる実施形態において、AVPR1B を除く患者ゲノム中の少なくとも 1 つの多型バリエーションを、以下のものを含むバイオマーカの群から選択する：

・配列番号 3 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド C が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 9880583、

・配列番号 4 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド C により置き換えられている SNP rs 13099050、

・配列番号 5 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 7441352、

・配列番号 6 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド C が指標ヌクレオチド T により置き換えられている SNP rs 730258、

・配列番号 7 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 12654236、

・配列番号 8 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 17091872、

・配列番号 9 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド C が指標ヌクレオチド T により置き換えられている SNP rs 12254219、

・配列番号 10 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 11575663、

・配列番号 11 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 7080276、

・配列番号 12 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 7416、

・配列番号 13 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド C が指標ヌクレオチド T により置き換えられている SNP rs 12424513、

・配列番号 14 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド C が指標ヌクレオチド T により置き換えられている SNP rs 1035050、

・配列番号 15 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド C により置き換えられている SNP rs 9959162、および / または

・配列番号 16 の 27 位における単一多型変化により表わされ、1 もしくは 2 つのアレルにおいて野生型ヌクレオチド A が指標ヌクレオチド G により置き換えられている SNP rs 8088242。

【0030】

本発明の別の実施形態は、存在または不存在が判定されるバイオマーカの群、そのバイ

10

20

30

40

50

オマーカの群は、本明細書に定義される A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中のバイオマーカの 2 以上、5 以上、8 以上または 11 以上を含む、本発明による方法に関する。例えば、上記に定義される 2 以上、5 以上、8 以上または 11 以上の多型バリエーションまたはバイオマーカの存在または不存在を、上記の方法のステップ (i i) において判定する。

【 0 0 3 1 】

さらなる実施形態において、存在または不存在が判定されるバイオマーカの群は、本明細書に定義される A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中のバイオマーカからなる。例えば、上記に定義される A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の全ての 14 の多型バリエーションまたはバイオマーカの存在または不存在を、上記の方法のステップ (i i) において判定する。

10

【 0 0 3 2 】

別の実施形態において、SNP rs 2 8 3 7 3 0 6 4 の存在または不存在と、本明細書に定義される A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中のバイオマーカの 1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 以上、8 以上、9 以上、10 以上、11 以上、12 以上、13 以上または全ての存在または不存在との組合せを判定する。

【 0 0 3 3 】

さらに別の実施形態において、SNP rs 2 8 3 7 3 0 6 4 の存在と、SNP rs 9 8 8 0 5 8 3、SNP rs 7 3 0 2 5 8、SNP rs 1 2 6 5 4 2 3 6、SNP rs 1 7 0 9 1 8 7 2、SNP rs 1 2 2 5 4 2 1 9、SNP rs 1 1 5 7 5 6 6 3、SNP rs 7 0 8 0 2 7 6、SNP rs 7 4 1 6、SNP rs 1 0 3 5 0 5 0、SNP rs 9 9 5 9 1 6 2 および SNP rs 8 0 8 8 2 4 2 の存在との組合せを判定する。さらに別の実施形態において、SNP rs 2 8 3 7 3 0 6 4 の不存在と、SNP rs 1 3 0 9 9 0 5 0、SNP rs 7 4 4 1 3 5 2 および SNP rs 1 2 4 2 4 1 5 3 の不存在との組合せを判定する。一実施形態において、SNP rs 2 8 3 7 3 0 6 4 の存在と、SNP rs 9 8 8 0 5 8 3、SNP rs 7 3 0 2 5 8、SNP rs 1 2 6 5 4 2 3 6、SNP rs 1 7 0 9 1 8 7 2、SNP rs 1 2 2 5 4 2 1 9、SNP rs 1 1 5 7 5 6 6 3、SNP rs 7 0 8 0 2 7 6、SNP rs 7 4 1 6、SNP rs 1 0 3 5 0 5 0、SNP rs 9 9 5 9 1 6 2 および SNP rs 8 0 8 8 2 4 2 の存在との組合せならびに SNP rs 2 8 3 7 3 0 6 4 の不存在と、SNP rs 1 3 0 9 9 0 5 0、SNP rs 7 4 4 1 3 5 2 および SNP rs 1 2 4 2 4 1 5 3 の不存在との組合せを判定する。

20

30

【 0 0 3 4 】

本発明の別の態様は、うつ症状および不安症状の少なくとも一方を有する患者における V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、前記患者の血液試料中のコペプチン濃度を測定し、および / または前記患者の脳脊髄液の試料中の A V P 濃度を測定し、上昇したコペプチンおよび / または上昇した A V P 濃度が、V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す方法に関する。

【 0 0 3 5 】

本発明の別の実施形態において、上記方法は、デキサメタゾンにより患者を前治療し、続いて血液試料中のコペプチン濃度および / または脳脊髄液の試料中の A V P 濃度を測定するステップをさらに含む。

40

【 0 0 3 6 】

本発明のさらなる実施形態において、上記方法は、患者を少なくとも 1 つの併用デキサメタゾン / コルチコトロピン放出ホルモン試験 (d e x / C R H 試験) に供することをさらに含む。

【 0 0 3 7 】

上記方法の別の実施形態において、バソプレシン受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示すコペプチン濃度は、5 p m o l / L 以上、場合により 5 ~ 7 p m o l / L の範囲である。

【 0 0 3 8 】

50

上記方法のさらなる実施形態において、 V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す上昇したAVP濃度は、 4 pg/ml 以上のAVP、場合により $4\sim 6\text{ pg/ml}$ のAVPである。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】1回目のdex/CRH試験による低HPA系調節異常を有する75人の患者および高HPA系調節異常を有する75人の患者における1回目のdex/CRH試験における血漿コペプチンレベル。

【図2】入院患者の入院時における $\ln(AUC)$ の表現型分布のグラフ。X軸はACTH応答のAUCの \ln を示し、Y軸は合計N/ビン数における頻度を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0040】

用語「含む」または「含むこと」が本詳細な説明および特許請求の範囲において使用される場合、それは、他の要素もステップも排除しない。本発明の目的のため、用語「からなること」は、用語「含むこと」の任意選択の実施形態であるとみなされる。以下、群が少なくともある数の実施形態を含むと定義される場合、それは場合によりそれらの実施形態のみからなる群を開示すると理解すべきである。

【0041】

単数名詞を指す場合に不定または定冠詞、例えば、「a」または「an」または「the」が使用される場合、これは具体的な記載のない限り、その名詞の複数形を含む。逆も同様であり、複数形の名詞が使用される場合、これは単数形も指す。例えば、 V_{1B} アンタゴニストが挙げられる場合、これは、単一の V_{1B} アンタゴニストであるとも理解すべきである。

20

【0042】

さらに、詳細な説明および特許請求の範囲における第1、第2、第3、(a)、(b)、(c)または(i)、(ii)、(iii)などという用語は、類似要素を区別するために使用され、連続または時間的順序を記載するために必要ではない。さらに、方法ステップがある順序で本明細書に記載される場合、前記ステップを記載の連続または時間的順序で実施されなければならないことが必要でないことを理解すべきである。そのように使用される用語または記載の方法ステップは、適切な状況下で互換的であること、および本明細書に記載の本発明の実施形態は、本明細書に記載または説明されるもの以外の順番で操作することができることを理解すべきである。

30

【0043】

本明細書において使用される「受容体介在活性のモジュレーション」は、受容体介在活性の遮断および受容体介在活性の増加を含む。

これらの用語のさらなる定義は、それらの用語が使用される文脈において以下に挙げられる。

【0044】

これまで、臨床試験はうつおよび/または不安症状の治療における V_{1B} アンタゴニストの優位性を実証し得なかった一方、目下、うつ症状および/または不安症状を示すある患者群、すなわち、上昇したアルギニンバソプレシンレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者が、 V_{1B} アンタゴニストによる治療に対して応答性であることが見出された。

40

【0045】

したがって、一態様において、本発明は、上昇したアルギニンバソプレシン(AVP)レベル、例えば、脳脊髄液中の上昇したAVPレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のための V_{1B} アンタゴニストに関する。

【0046】

別の態様において、本発明は、上昇したコペプチンレベル、例えば、血液中の上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使

50

用のための V_{1B} アンタゴニストに関する。

【0047】

本発明のさらなる態様は、上昇したアルギニンバソプレシンレベルおよび上昇したコペプチンレベルの両方を示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のための V_{1B} アンタゴニストに関する。

【0048】

上昇したAVPおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者は、うつ症状を示す患者であり得る。あるいは、上昇したAVPおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者は、不安症状を示す患者であり得る。あるいは、上昇したAVPおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者は、うつおよび不安症状の両方を示す患者であり得る。

10

【0049】

うつ症状は、とりわけ、気分の落ち込み、低い自己評価、関心または快感の消失、精神病、集中力および記憶力欠如、社会的隔離、精神運動性激越/遅滞、死亡または自殺についての思考、顕著な体重変化(損失/増量)、疲労、および倦怠感を含む。うつ障害は、数週間から一生続く障害が継続し得、うつ病エピソードが周期的に再発する。うつ病重症度(例えば、中程度または重度のうつ病)の評価については、ハミルトンうつ病評定尺度(Hamilton Depression Rating Scale)(HAM-D)(ハミルトン(Hamilton)著、ジャーナル・オブ・ニューロロジ・ニューロサイジェリ・アンド・サイキアトリー(J Neurol Neurosurg Psychiatry)、1960年)を使用することができる。うつ病状態は、ベックうつ病調査表(Beck Depression Inventory)(BDI)、モンゴメリー・アスベルグうつ病尺度(Montgomery-Asberg Depression Scale)(MADRS)、高齢者用うつ病尺度(Geriatric Depression Scale)(GDS)、ツング自己評定うつ病尺度(Zung Self-Rating Depression Scale)(ZSRDS)のような代替尺度により評定することもできる。本発明の意味の範囲内で、本明細書に記載の使用のための V_{1B} アンタゴニストを、上昇したアルギニンバソプレシンレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者における上記うつ症状のいずれかまたは上記うつ症状のいずれかの組合せの治療において使用することができることが理解される。

20

30

【0050】

不安症状は、とりわけ、パニック障害、全般性不安障害、恐怖症および外傷後ストレス障害を含む。不安の典型的な症状は、社会的隔離をもたらし得る回避行動、肉体的病、例えば、頻拍、眩暈および発汗、精神的不安、ストレスおよび緊張である。これらの症状の強度は、ヒトまたは動物における神経質および不快感からパニックおよび恐怖に及ぶ。ほとんどの不安障害は、数週間またはさらには数か月継続し得、それらの一部は、さらには数年間継続し、好適に治療されない場合、悪化し得る。不安症状の重症度を計測するため、ハミルトン不安評定尺度(Hamilton Anxiety Rating Scale)(HAM-A)または状態特性不安尺度(State-Trait Anxiety Rating Scale)(STAI)を使用することができる。本発明の意味の範囲内で、本明細書に記載の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストを、上昇したアルギニンバソプレシンレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者における上記不安症状のいずれかまたは上記不安症状のいずれかの組合せの治療において使用することができることが理解される。

40

【0051】

さらに、 V_{1B} 受容体アンタゴニストは、上昇したアルギニンバソプレシンレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す本明細書に記載のうつ症状のいずれかおよび本明細書に記載の不安症状のいずれかを罹患している患者の治療に使用することができる。

【0052】

50

本明細書において使用される「健常個体」は、不安および/またはうつ症状を罹患していない任意の人間を示す。特に、健常個体は、ハミルトンうつ病評定尺度 (Hamilton Depression Rating Scale) による0~7のスコアおよび/またはモンゴメリー・アスベルグうつ病尺度 (Montgomery - Asberg Depression Scale) に基づく0~6のスコアおよび/またはツング自己評定うつ病尺度 (Zung Self-Rating Depression Scale) に基づく20~44のスコアおよび/またはハミルトン不安評定尺度 (Hamilton Anxiety Rating Scale) に基づく14未満のスコアを有する任意の人間を示す。さらに、または代替的に、健常個体は、うつ病および/または不安の評価のための公知の尺度のいずれかにおいて正常とみなされるスコアを有する任意の人間を示す。

10

【0053】

神経ペプチドアルギニンバソプレシン (バソプレシン、バソプレシナルギプレシンまたは抗利尿ホルモン (ADH) としても示される) は、視床下部の視床下部室傍核および視索上核中で産生されるノナペプチドである。バソプレシンは以下の配列を有し、それによりCysおよびCysは分子内ジスルフィド結合を介して連結している。

Cys - Tyr - Phe - Gln - Asn - Cys - Pro - Arg - Gly - NH₂ (配列番号1)

本明細書において使用される上昇したアルギニンバソプレシンレベルを示す患者としては、AVPをコードする遺伝子の増加した遺伝子活性を示す患者が挙げられる。さらに、または代替的に、本明細書において使用される上昇したAVPレベルを示す患者としては、アルギニンバソプレシン受容体 (AVPR)、特にアルギニンバソプレシン受容体1B (AVPR1B) をコードする遺伝子の少なくとも1つの多型パリアントの存在または不存在と、本明細書に定義されるAVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型パリアントの存在または不存在との組合せを示す患者を挙げることができる。上昇したアルギニンバソプレシンレベルを示す患者としては、脳脊髄液中の上昇したレベルのAVPを示す患者および/または上昇した血液レベルのAVPを示す患者も挙げられる。具体的には、上昇したAVPレベルを示す患者は、上昇した中枢AVPレベル、すなわち、CNS中の上昇したAVP濃度を示す。

20

【0054】

一実施形態において、本発明は、前記患者における上昇したAVPレベルが、AVP計測により測定される、本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストに関する。AVPの計測は、前記患者の脳脊髄液の試料中で実施することができる。脳脊髄液の試料は、患者から当分野において公知の任意の方法により、例えば、腰椎穿刺により得ることができる。

30

【0055】

患者の脳脊髄液の試料中のAVPレベルを測定する方法は、当分野において公知であり、それとしては、イムノアッセイ、例えば、ラジオイムノアッセイが挙げられる。したがって、本発明の一実施形態において、患者の脳脊髄液の試料中のAVPレベルは、イムノアッセイにより、場合によりラジオイムノアッセイにより計測される。

40

【0056】

本明細書において使用される上昇したAVPレベルは、健常個体の血液試料および/または脳脊髄液の試料中で計測されるAVPレベルよりも高い任意のAVPレベルを示す。具体的には、うつ症状および/または不安症状を示す患者における上昇したAVPレベルは、少なくとも4pg/mlのAVP、少なくとも5pg/mlのAVP、少なくとも6pg/mlのAVP、少なくとも7pg/mlのAVP、少なくとも8pg/mlのAVP、少なくとも10pg/mlのAVP、少なくとも20pg/mlのAVP、少なくとも30pg/mlのAVP、少なくとも50pg/mlのAVP、少なくとも70pg/mlのAVPまたは少なくとも90pg/mlのAVPの脳脊髄液の試料中のAVP濃度により示される。上昇したAVPレベルは、4から8pg/mlのAVPの範囲、場合に

50

より4から6 pg/mlのAVPの範囲の脳脊髄液の試料中のAVP濃度により示すことができる。

【0057】

コペプチン(C末端プロAVPとしても示される)は、AVP前駆体のC末端部分から産生される39アミノ酸の長さの糖ペプチドである。AVPおよびコペプチンは、AVP前駆体から等モル量で放出される。コペプチンが血液(すなわち、血漿、血清および/または全血)中で安定であるため、それは、血漿、血清および/または全血中のAVPレベルについての代理マーカーとしてそれを使用することができるという利点を提供する。

【0058】

したがって、さらなる実施形態において、本発明は、前記患者における上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルが、コペプチン計測により測定される、本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストに関する。

10

【0059】

患者に由来する血液試料中のコペプチンレベルを測定する方法は、当分野において公知であり、それとしては、イムノアッセイ、例えば、サンドイッチイムノアッセイが挙げられる。このようなイムノアッセイの例は、バイオサプライ(BioSupply)、英国により提供されるコペプチンEIAキット(Copeptin EIA Kit)、サーモサイエンティフィック(Thermo Scientific)により提供されるサーモサイエンティフィックBRAHMSコペプチンクリプターアッセイ(Thermo Scientific BRAHMS copeptin Kryptor assay)およびサーモサイエンティフィックBRAHMSコペプチンクリプターアスアッセイ(Thermo Scientific BRAHMS copeptin Kryptor us assay)である。

20

【0060】

したがって、本発明の別の実施形態において、うつ症状および/または不安症状を示す患者のAVPレベルおよび/またはコペプチンレベルは、イムノアッセイにより、場合によりサンドイッチイムノアッセイにより測定される。この実施形態の別のものにおいて、コペプチンレベルは、本明細書に定義される患者の血液試料中で測定される。本明細書において使用される「血液試料」は、全血、血清および/または血漿に関する。血液試料は、患者から当分野において公知の任意の方法により、例えば、滅菌針を用いて得ることができる。本発明の具体的な実施形態において、コペプチンレベルは、前記患者の血液試料に由来する血漿中で測定される。血漿は、抗凝固剤が添加された血液試料の遠心分離により得ることができることが当分野において公知である。

30

【0061】

本明細書において使用される上昇したコペプチンレベルは、健常個体の血液試料中で計測されるコペプチンレベルよりも高い任意のコペプチンレベルを示す。具体的には、うつ症状および/または不安症状を示す患者における上昇したコペプチンレベルおよびしたがってさらには上昇したAVPレベルは、少なくとも5 pmol/L、少なくとも6 pmol/L、少なくとも7 pmol/L、少なくとも8 pmol/L、少なくとも9 pmol/L、少なくとも10 pmol/ml、少なくとも20 pmol/ml、少なくとも30 pmol/ml、少なくとも40 pmol/ml、少なくとも50 pmol/ml、少なくとも60 pmol/ml、少なくとも70 pmol/ml、少なくとも80 pmol/ml、少なくとも90 pmol/mlまたは少なくとも100 pmol/mlのコペプチン血液濃度により示される。上昇したコペプチンレベルおよびしたがってさらには上昇したAVPレベルは、5から9 pmol/Lの範囲の、場合により5から7 pmol/Lの範囲のコペプチン血液濃度により示すことができる。

40

【0062】

上昇したコペプチンレベルおよび上昇したAVPレベルの両方が、患者においてコペプチン計測およびAVPの計測により測定されることも本発明に包含される。

さらに、バソプレシン受容体1B(AVPR1B)遺伝子を含まないヒトゲノム中の規

50

定の単一ヌクレオチド多型の存在または不存在と、バソプレシン受容体1B (AVPR1B) 遺伝子内の少なくとも1つの規定の多型バリエーションの存在または不存在との組合せが、内分泌負荷試験における、例えば、併用デキサメタゾン (dex) 抑制/コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 刺激試験におけるコルチコトロピンの応答に影響することが見出された。併用 dex / CRH 試験は、ハウザー (Heuser) ら (「併用デキサメタゾン / CRH 試験：精神疾患のための正確な実験室試験 (The combined dexamethasone / CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders)」、ジャーナル・オブ・サイキアトリック・リサーチ (J Psychiatr Res)、1994年、第28巻、p. 341~356) により記載されており、うつ症状および/または不安症状の治療において有用であり得る化合物のスクリーニングに使用することができる。dex / CRH 試験は、本発明による方法に関して以下にさらに記載される。この併用デキサメタゾン抑制/コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 刺激試験において観察されるコルチコトロピン (ACTH) 増加は、増加したバソプレシンレベルについての代理マーカーとしてみなすことができ、したがって、V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対する患者応答を示す。本明細書に記載の AVPR1B 遺伝子を除く患者ゲノム中の規定の単一ヌクレオチド多型と、AVPR1B 遺伝子中の規定の多型バリエーションとの組合せが、併用 dex / CRH 試験におけるコルチコトロピンの応答に影響するため、そのような多型バリエーションを、上昇したコペプチンおよび/またはバソプレシンレベルを有し、結果的に、V_{1B} アンタゴニストに対する治療応答を示すうつおよび/または不安症状を示す患者の同定に使用することができる。

【0063】

したがって、別の実施形態において、うつおよび/または不安症状を罹患している患者における上昇した AVPR1B レベルおよび/またはコペプチンレベルは、前記患者の核酸試料中の AVPR1B をコードする遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在と、AVPR1B 遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在との組合せの判定により示され得る。

【0064】

本明細書において使用される「多型部位」または「多型バリエーション」は、対象のゲノムもしくはゲノムの一部内の、または対象のゲノムもしくはゲノムの一部に由来する遺伝要素内の本明細書に記載の多型または SNP の位置に関する。本明細書に記載の具体的な実施形態において、用語「多型バリエーション」は、単一ヌクレオチド多型 (SNP) に関する。

【0065】

特に、AVPR1B 遺伝子中のおよび/または AVPR1B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションは、単一ヌクレオチド多型 (SNP) である。用語「単一ヌクレオチド多型」は、当業者により十分理解され、ヌクレオチド配列中のある位置における点突然変異を指す。換言すると、1つのヌクレオチドのみが、ある領域中で異なる。

【0066】

具体的な実施形態において、AVPR1B 遺伝子中の多型バリエーションは、SNP rs 28373064 である。具体的には、SNP rs 28373064 は、配列番号2の27位における単一多型変化により表わされ、1または2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられている。

【0067】

さらに、AVPR1B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションは、以下のものを含むバイオマーカーの群から選択することができる：

- SNP rs 9880583、
- SNP rs 13099050、
- SNP rs 7441352、
- SNP rs 730258、

10

20

30

40

50

- ・ S N P r s 1 2 6 5 4 2 3 6、
- ・ S N P r s 1 7 0 9 1 8 7 2、
- ・ S N P r s 1 2 2 5 4 2 1 9、
- ・ S N P r s 1 1 5 7 5 6 6 3、
- ・ S N P r s 7 0 8 0 2 7 6、
- ・ S N P r s 7 4 1 6、
- ・ S N P r s 1 2 4 2 4 5 1 3、
- ・ S N P r s 1 0 3 5 0 5 0、
- ・ S N P r s 9 9 5 9 1 6 2、および / または
- ・ S N P r s 8 0 8 8 2 4 2。

10

【 0 0 6 8 】

本明細書に記載の S N P は、対応する塩基が存在するワトソンまたはクリック鎖上で存在し得る。例えば、多型がワトソン鎖上に A として存在する場合、それはクリック鎖上で T として存在し、多型がワトソン鎖上で T として存在する場合、それはクリック鎖上で A として存在し、多型がワトソン鎖上で G として存在する場合、それはクリック鎖上で C として存在し、多型がワトソン鎖上で C として存在する場合、それはクリック鎖上で G として存在し、その逆も同様である。さらに、塩基の挿入または欠失を上記に定義される対応を有するワトソンおよび / またはクリック鎖上で検出することができる。分析目的のため、鎖同一性を定義、もしくは固定することができ、または例えば、因子、例えば、結合要素の利用可能性、G C 含有率などに基つき随意に選択することができる。さらに、正確度のため、S N P は、両方の鎖（クリックおよびワトソン）上で同時に定義することができ、それに基づき分析することができる。

20

【 0 0 6 9 】

本明細書において使用される用語「アレル」または「アレル配列」は、特定の形態の遺伝子または特定のヌクレオチド、例えば、規定の染色体位置または遺伝子座における D N A 配列を指す。本発明のある実施形態において、本明細書に定義される S N P は、単一対象のヒトゲノム中の 2 つのアレルの一方においてまたはその上に見出すことができる。さらに具体的な実施形態において、本明細書に定義される S N P は、単一対象のヒトゲノム中の両方のアレルにおいてまたはその上に見出すこともできる。両方のアレル上の本明細書に定義される指標ヌクレオチドまたは指標トリプレットの存在は、他方のアレルが野生型遺伝子型を含む一方のアレル上のみの指標ヌクレオチドまたは指標トリプレットの存在よりも高い予測値を有し得る。

30

【 0 0 7 0 】

大多数の集団において存在するヌクレオチドは、野生型アレルまたはメジャーアレルとも称される。この用語はさらに、集団内、例えば、白人集団内の最大分布率を有する非表現型関連アレルの配列を指し得る。本明細書において使用されるこの状態は、「S N P の不存在」と定義される。

【 0 0 7 1 】

少数の集団において存在する規定のヌクレオチドは、点突然変異、突然変異ヌクレオチドまたはマイナーアレルとも称される。本明細書において使用されるこの状態は、「S N P の存在」、「多型パリアントの存在」または「マーカの存在」と定義される。

40

【 0 0 7 2 】

理論的には、野生型アレルは、3 つの異なるヌクレオチドに突然変異し得る。しかしながら、集団で確立される個体の生殖細胞中において第 1 のヌクレオチドへの突然変異のイベントは、極めてまれに生じる。同一位置が第 2 のヌクレオチドに突然変異し、集団で確立されるイベントは実質的に生じることはなく、したがって、無視することができる。したがって、本明細書において使用される個体のゲノム中のあるヌクレオチド位置は、2 つの状態、すなわち、野生型状態（S N P の不存在）および突然変異状態（S N P の存在）を有し得る。

【 0 0 7 3 】

50

上記のとおり、患者の試料中の A V P R 1 B 遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在と、本明細書に記載の A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在との組合せは、上昇した A V P レベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示し、結果的に、V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する陽性治療応答を示す。A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションは、バイオマーカの群から、特に S N P の群から選択することができる。

【0074】

本明細書において使用される用語「バイオマーカ」は、多型バリエーション、例えば、A V P R 1 B 遺伝子中の多型バリエーションまたは本明細書に定義される A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションを含む任意の長さの任意の核酸配列、またはその誘導体に関する。特に、用語「バイオマーカ」は、S N P に関し得る。

10

【0075】

A V P R 1 B 遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在と、本明細書に記載の A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションの存在または不存在との組合せに加え、上昇した A V P および/またはコペプチンレベルについての1つ以上のさらなるマーカ、例えば、臨床マーカの存在を判定することもできる。

【0076】

本発明に関して、「バイオマーカのセット」または「バイオマーカの群」は、A V P R 1 B 遺伝子中のおよび/または A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションの組合せを含む患者ゲノム中の多型バリエーションの組合せに関する。特に、このようなバイオマーカのセットまたは群は、A V P R 1 B 遺伝子中のおよび/または表1で本明細書に記載の A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションの少なくとも2、少なくとも5、少なくとも8または少なくとも11を含むセットに関し得る。バイオマーカのセットまたは群は、本明細書に明示的に記載されていないが、当業者により好適とみなされる任意のさらなるバイオマーカを含み得ることが理解される。本発明の一実施形態において、バイオマーカのセット/群は、A V P R 1 B 遺伝子および/または表1で本明細書に記載の A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションのみからなっていてよい。

20

【0077】

本明細書において使用される「多型バリエーションの組合せ」は、患者の試料中の A V P R 1 B 遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在と、A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションのセットまたは群の存在または不存在との組合せを指し得、例えば、A V P R 1 B 遺伝子中の多型バリエーションの組合せの存在と、表1の A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーションの存在との組合せを指し得る。多型バリエーションの組合せは、A V P R 1 B 遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合により S N P rs 28373064 の存在と、A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーションの存在との組合せに関し得る。多型バリエーションの組合せは、A V P R 1 B 遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合により S N P rs 28373064 の存在と、A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーションの存在との組合せにも関し得る。多型バリエーションの組合せは、A V P R 1 B 遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合により S N P rs 283

30

40

50

73064の不存在と、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーションの存在との組合せにも関し得る。一実施形態において、多型バリエーションの組合せは、AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合によりSNP rs28373064の存在と、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーションの存在との組合せに関する。別の実施形態において、多型バリエーションの組合せは、AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合によりSNP rs28373064の不存在と、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーションの不存在との組合せに関する。

10

【0078】

多型バリエーションの組合せの存在は、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答の予測に対するそのような組合せの存在の影響を説明する規定の重み付け因子と関連し得る。したがって、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答の予測に対するそのような組合せの存在または不存在の影響を説明する規定の重み付け因子は、

- ・AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合によりSNP rs28373064が存在し、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーション(SNP rs28373064を除く)が存在する

20

- ・AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合によりSNP rs28373064が不存在であり、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーション(SNP rs28373064を除く)が不存在である、

- ・AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合によりSNP rs28373064が存在し、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーション(SNP rs28373064を除く)が不存在である、

30

- ・AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーション、場合によりSNP rs28373064が不存在であり、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて表1で本明細書に記載の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の多型バリエーション(SNP rs28373064を除く)が存在する、

という事実と関連し得る。

【0079】

表1は、単独または組合せで、上昇したAVPおよび/またはコペプチンレベルを示し、したがって、V_{1B}アンタゴニストによる治療に対して応答するはずであるうつおよび/または不安症状を罹患している患者の選択を示すSNP(AVPR1B遺伝子の内部および外部)についての概要を提供する。したがって、一実施形態において、バイオマーカのセットまたは群は表1に記載のバイオマーカからなり、それにより、本明細書に記載の示される多型変化(すなわち、指標ヌクレオチドの存在)の存在または不存在は、上昇したAVPおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す。用語「指標ヌクレオチド」は、表1に記載の配列番号2から16の位置における非野生型ヌクレオチドを指す。

40

【0080】

【表 1】

SNP番号	配列	配列番号	多型変化の位置
rs28373064	TCCTGCACCGGCTAGCCGGCTGGCAG[A/G]GGG CGCGCCAACAGCCGCCAGCCGA	2	27
rs9880583	AAATGAAGCCACTTGTCTTCTCCA[C/G]CTAT GACCTAGACACCCCTCCCCA	3	27
rs13099050	AATGAATAAGAAGCCTCTCAAGACAG[A/C]AGG ATTCAACCTTATAGCTTTGATA	4	27
rs7441352	TCCTCTCCCCCTATCTCTGCTTTTCA[A/G]CATTG TACTGGAAGTCCTAGCTAAT	5	27
rs730258	AGAAATAAAATCATTTTCATATTCATG[C/T]AATA GATAACAAGAAATGTATTAAG	6	27
rs12654236	GGACTGTTTTGTATTTCAGTGCACAG[A/G]TGTG TGTGAAGACACCCAGCATGTT	7	27
rs17091872	AATGCAAATTTTTATCAAGTACCTAC[A/G]ATGT GCGGGCAATTTTGAAGGTGC	8	27
rs12254219	CTGTGTCCTTGAAGCCCATGACAGTG[C/T]CTGA CACAAAGTAGTTGCTCAATAA	9	27
rs11575663	CTTTATTTACAAAAACAAAAGTCTA[A/G]GCTT GGCCCAAGGGCCCTTATTTGC	10	27
rs7080276	GTCCACGTGACTTCACACATCAGCCA[A/G]TGAG GTCTGGCCTCTGTCACCAAAC	11	27
rs7416	GTAACCGGATGCATTTTTTTNNNNNA[A/G]AATT TCTCCCTTATCTACTATGATG	12	27
rs12424513	GCAGCCGGACCCTGTATTGAGGAGGA[C/T]GGG CAGGGAAAGCATGCTTTAGAGA	13	27
rs1035050	CTCCCCATCTTTGTATTGATGTAAGC[C/T]TCACC TCTCTGCCCACTGGCATCCG	14	27
rs9959162	TCCTCTGATTGCCTTCAAATTAGGA[A/C]ATCA GTTGAAGTTCTGCTTTTCA	15	27
rs8088242	AACATCTGACAAAAGGTAAGAACTCA[A/G]TAA ATGCTTTGATAGAACTTAAATA	16	27

10

20

30

表 1：うつ症状および/または不安症状を有する患者における V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する応答を予測するために使用され得る SNP (フランキング配列と共に)。SNP の位置を [野生型ヌクレオチド/指標ヌクレオチド] として示す。

【0081】

本発明の一実施形態は、上昇した AVP および/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関し、上昇した AVP および/またはコペプチンレベルは、AVPR1B 遺伝子中の少なくとも 1 つの多型バリエーションの存在または不存在と、表 1 に記載の AVPR1B 遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも 1 つの多型バリエーションとの組合せの判定により検出され、または示されることができる。

40

【0082】

さらに別の実施形態において、SNP rs28373064 の存在と、SNP rs9880583、SNP rs730258、SNP rs12654236、SNP rs17091872、SNP rs12254219、SNP rs11575663、SNP rs7080276、SNP rs7416、SNP rs1035050、SNP rs9959162 および SNP rs8088242 の存在との組合せは、 V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を示す。さらに別の実施形態において、SN

50

P rs 2 8 3 7 3 0 6 の不存在と、SNP rs 1 3 0 9 9 0 5 0、SNP rs 7 4 4 1 3 5 2 および SNP rs 1 2 4 2 4 1 5 3 の不存在との組合せは、V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を示す。一実施形態において、SNP rs 2 8 3 7 3 0 6 4 の存在と、SNP rs 9 8 8 0 5 8 3、SNP rs 7 3 0 2 5 8、SNP rs 1 2 6 5 4 2 3 6、SNP rs 1 7 0 9 1 8 7 2、SNP rs 1 2 2 5 4 2 1 9、SNP rs 1 1 5 7 5 6 6 3、SNP rs 7 0 8 0 2 7 6、SNP rs 7 4 1 6、SNP rs 1 0 3 5 0 5 0、SNP rs 9 9 5 9 1 6 2 および SNP rs 8 0 8 8 2 4 2 の存在との組合せならびに SNP rs 2 8 3 7 3 0 6 4 の不存在と、SNP rs 1 3 0 9 9 0 5 0、SNP rs 7 4 4 1 3 5 2 および SNP rs 1 2 4 2 4 1 5 3 の不存在との組合せは、V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を示す。しかしながら、他の因子の分析、例えば、患者の性別および表 1 に定義される SNP のそれぞれの存在または不存在を、V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答についての予測分析にさらに付加することができることが理解されるべきである。

10

【0083】

当業者は、上記に同定される rs 名称から、例えば、好適なデータベースエントリーおよび関連情報システム、例えば、参照により本明細書に組み込まれる単一ヌクレオチド多型データベース (Single Nucleotide Polymorphism database) (dbSNP) から正確な位置、ヌクレオチド配列および指標配列を導くことができる。情報は、名称または周囲配列要素の変更の場合においても、例えば、好適なデータベースの履歴機能に基づき検索可能である。

20

【0084】

本明細書において使用される用語「バイオマーカの存在または不存在を判定すること」または「多型バリエーションの存在または不存在を判定すること」は、例えば、本明細書に記載のバイオマーカの位置における SNP の同一性を検出する任意の好適な方法または技術を指す。判定方法は、配列決定技術または相補的核酸結合に基づく技術であり得る。示される位置のコンテキスト、および鎖は、例えば、患者ごと、または試料ごとなどで異なり得る。

【0085】

本明細書において使用されるバソプレシン受容体 1B (V_{1B}) アンタゴニストは、V_{1B} 受容体に直接または間接的に結合して受容体介在活性をモジュレートし得る任意の化合物を指す。本明細書において使用されるバソプレシン受容体 1B (V_{1B}) アンタゴニストとしては、臨床試験において試験された V_{1B} 受容体アンタゴニストおよび臨床試験において現在試験されており、または既に販売承認された V_{1B} 受容体アンタゴニストが挙げられる。種々の V_{1B} 受容体アンタゴニストが文献に記載されており、臨床試験において試験されてきた。臨床試験において試験されてきた例示的な V_{1B} 受容体アンタゴニストは、SSR 1 4 9 4 1 5 (ネリパブタンとしても示される; サノフィ - アベンティス (Sanofi - Aventis))、Org 5 2 1 8 6 (オルガノン (Organon))、ABT - 4 3 6 (アボット (Abbott)) および ABT - 5 5 8 (アボット (Abbott)) を含む。

30

【0086】

本発明の一実施形態は、上昇した AVP レベルおよび / またはコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および / または不安症状の治療における使用するための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関し、該 V_{1B} 受容体アンタゴニストは、SSR 1 4 9 4 1 5、Org 5 2 1 8 6、ABT - 4 3 6 および / または ABT 5 5 8 からなる群から選択される。一部の実施形態において、上記 V_{1B} 受容体アンタゴニストのいずれかの組合せを、上昇した AVP レベルおよび / またはコペプチンレベルを示す患者におけるうつおよび / または不安症状の治療に使用することができる。他の実施形態において、SSR 1 4 9 4 1 5、Org 5 2 1 8 6、ABT - 4 3 6 および / または ABT 5 5 8 からなる群から選択される化合物を、上昇した AVP レベルおよび / または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および / または不安症状の治療のために本明細書に定義されるさらな

40

50

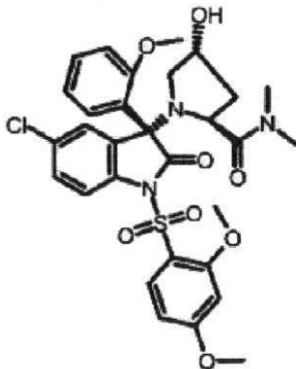
る V_{1B} 受容体アンタゴニストとの組合せで使用することができる。具体的な実施形態において、本発明は、SSR149415である、上昇したAVPレベルおよび/またはコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。サノフィ・アベンティス (Sanofi-Aventis) により開発された V_{1B} 受容体アンタゴニストSSR149415 (ネリバプタンとしても示される) は、経口活性である非ペプチド V_{1B} 受容体アンタゴニストである (セラデル・ル・ガル (Serradeil-Le Gal) ら著、2002年、「選択的および経口活性バソプレシン V_{1B} 受容体アンタゴニストである (2S, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミドの特性決定 (Characterization of (2S, 4R) - 1 - (5 - chloro - 1 - [(2, 4 - dimethoxyphenyl) sulfonyl] - 3 - (2 - methoxy - phenyl) - 2 - oxo - 2, 3 - dihydro - 1H - indol - 3 - yl) - 4 - hydroxy - N, N - dimethyl - 2 - pyrrolidine carboxamide (SSR149415), a Selective and Orally Active Vasopressine V_{1B} Receptor Antagonist)」、ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (JPET)、第300巻、p. 1122 ~ 1130)。SSR149415は、構造式

10

20

【0087】

【化1】



30

を有する (2S, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミドである。

【0088】

40

別の具体的な実施形態において、本発明は、Org52186である、上昇したAVPレベルおよび/またはコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。さらなる具体的な実施形態において、本発明は、ABT-436である、上昇したAVPレベルおよび/またはコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。別の具体的な実施形態において、本発明は、ABT-558である、上昇したAVPレベルおよび/またはコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストに関する。

【0089】

50

本発明の別の実施形態において、上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者は、コペプチン計測またはAVPの計測前にデキサメタゾンにより治療される。別の実施形態において、上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者は、コペプチン計測およびAVPの計測前にデキサメタゾンにより治療される。

【0090】

1回以上の併用デキサメタゾン/コルチコトロピン放出ホルモン試験(併用dex/CRH試験)を続いて実施すべき場合、患者の血液試料および/または患者の脳脊髄液の試料は、患者がデキサメタゾンにより治療された後であるが、患者がCRHにより治療される前に得ることができる。

10

【0091】

患者は、0.5mgから3mgのデキサメタゾン、場合により0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、2.75mgまたは3mgのデキサメタゾンにより前治療することができる。特に、患者は、1.5mgのデキサメタゾンにより前治療することができる。血液試料および/または脳脊髄液の試料は、患者がデキサメタゾンにより前治療されてから12から36時間後、場合により患者がデキサメタゾンにより前治療されてから15から24時間後に採取することができる。

【0092】

コペプチン計測および/またはAVPの計測に加え、少なくとも1回、場合により2回の併用デキサメタゾン抑制CRH刺激試験(dex/CRH試験)を実施することができる。2回以上の併用dex/CRH試験が実施される場合、それらの試験は、ある間隔、例えば、数日、数週間または数か月の間隔で実施される。具体的には、併用dex/CRH試験は、約30または約60日の間隔で実施することができる。しかしながら、間隔の長さは、当業者により適合させることができることが理解される。

20

【0093】

併用dex/CRH試験は、ハウザー(Heuser)らにより記載されており(「併用デキサメタゾン/CRH試験:精神疾患のための正確な実験室試験(The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders)」、ジャーナル・オブ・サイキアトリック・リサーチ(J Psychiatr Res)、1994年、第28巻、p.341~356)、うつ症状および/または不安症状の治療において有用であり得る化合物のスクリーニングに使用することができる。dex/CRH試験は、本発明によるうつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法に関して以下にさらに記載され、下記の前記試験の全ての態様も、コペプチン計測および/またはAVPの計測に加えて実施される場合の併用dex/CRH試験に関連することが理解される。

30

【0094】

別の実施形態において、上昇したアルギニンバソプレシンレベル(AVP)レベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症候群および/または不安症候群の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、うつ症状および/または不安症状の治療に好適な少なくとも1つのさらなる薬学的に活性な化合物との組合せで投与される。本明細書に記載のV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで投与することができる薬学的に活性な化合物としては、特に、うつ症候群および/もしくは不安症候群の治療における使用のために認可された化合物、うつ症状および/もしくは不安症状の治療についての臨床試験において現在試験されている化合物ならびに/またはうつ症状および/もしくは不安症状の治療に好適な任意の他の化合物が挙げられる(例えば、うつ症状および/または不安症状の治療について所轄当局により承認されていないが、認可外で使用される公知化合物の使用)。本発明の意味の範囲内で、本明細書に挙げられるそれぞれの化合物を、本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニスト単独またはその

40

50

アンタゴニストと本明細書に挙げられるさらなる化合物との組合せのいずれかとの組合せで使用することができることが理解される。

【0095】

うつ症状および/または不安症状の治療に好適な化合物の非排他的リストとしては、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み促進剤、ノルエピネフリン-ドーパミン脱抑制剤、ノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、モンアミンオキシダーゼ阻害剤、精神刺激剤、気分安定剤、アミン前駆体、セロトニン拮抗・再取り込み阻害剤、抗けいれん剤、ニコチン、植物性医薬、メラトニン受容体アンタゴニスト、5-HTアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、アザピロン、バルピツール酸系剤、ヒドロキシジン、ブレガバリン、コルチコトロピン放出ホルモン受容体アンタゴニスト、ニューロキニン受容体アンタゴニスト、オキシトシン、グルココルチコイド受容体アンタゴニストが挙げられる。

10

【0096】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)は、セロトニンの再取り込みに関与するトランスポータを特異的に遮断する化合物であり、最も一般的に使用される抗うつ剤群の1つを構成する。SSRIの例としては、シタロプラム、エスシタロプラム、ダボキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンおよびビラゾドンが挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、シタロプラム、エスシタロプラム、ダボキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンおよびビラゾドンからなる群から場合により選択される少なくとも1つのSSRIとの組合せで使用される。本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、1つのSSRIとの組合せで使用することができる。場合によりこのSSRIは、シタロプラム、エスシタロプラム、ダボキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンおよびビラゾドンからなる群から選択される。具体的な実施形態において、本発明は、シタロプラム、エスシタロプラム、ダボキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンおよびビラゾドンからなる群から場合により選択される少なくとも1つのSSRIとの組合せで使用される、上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのSSRI 149415に関する。

20

30

【0097】

ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)再取り込み阻害剤(NRI)は、ノルエピネフリントランスポータの遮断を介してその活性を付与し、本明細書に記載の使用されるためのV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで投与することもできる。本明細書において使用されるNRIとしては、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤および異なる部位における活性を有するNRIも挙げられる。例示的NRIは、アトモキセチン、マジンドール、レボキセチン、エスレボキセチン、ピロキサジン、アメダリン、ダレダリン、CP-39,332、エディボクスチン(edivoxetin)、ロルタラミン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、ブプロプリオン、シクラジンドールおよびテニロキサジンなどの化合物である。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、アトモキセチン、マジンドール、レボキセチン、エスレボキセチン、ピロキサジン、アメダリン、ダレダリン、CP-39,332、エディボクスチン、ロルタラミン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、ブプロプリオン、シクラジンドールおよびテニロキサジンから場合により選択される少なくとも1つのノルエピネフリン再取り込み阻害剤との組合せで投与される

40

50

。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのノルエピネフリン再取り込み阻害剤との組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

【0098】

セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)を、うつ症状および/または不安症状の治療に使用することができる。例示的なSNRIは、デスベンラファキシン、デュロキセチン、ミルナシبرانおよびベンラファキシンである。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、デスベンラファキシン、デュロキセチン、ミルナシبرانおよびベンラファキシンからなる群から場合により選択される少なくとも1つのSNRIとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのSNRIとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

10

【0099】

ドーパミン再取り込み阻害剤(DRI、DARI)は、ドーパミントランスポータの活性を遮断する化合物であり、それとしては、選択的ドーパミン再取り込み阻害剤および他のDRIが挙げられる。DRIの例は、アミネプチン、ノミフェンシン、メジホキサミン、メチルフェニデート、アンホネル酸、ベンゾチオフエニルシクロヘキシルピペリジン(BTCP)、およびボケ(*Chaenomeles speciosa*)である。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、アミネプチン、ノミフェンシン、メジホキサミン、メチルフェニデート、アンホネル酸、ベンゾチオフエニルシクロヘキシルピペリジン(BTCP)、およびボケ(*Chaenomeles speciosa*)からなる群から場合により選択される少なくとも1つのDRIとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのDRIとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

20

【0100】

本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで投与することができるさらなる化合物は、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤(NASSA)である。NASSAの例としては、アプタザピン、ミアンセリンおよびミルタゼピンが挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、アプタザピン、ミアンセリンおよびミルタゼピンからなる群から場合により選択される少なくとも1つのNASSAとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのNASSAとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

30

【0101】

選択的セロトニン再取り込み促進剤、例えば、チアネプチンを、本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで投与することもできる。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの選択的セロトニン再取り込み促進剤との組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

40

【0102】

ノルエピネフリン-ドーパミン脱抑制剤は、ノルエピネフリンおよびドーパミンの放出を阻害する化合物群、例えば、アゴメラチンを示し、本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで使用することもできる。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのノルエピネフリン-ドーパミン脱抑制剤との組合せで投与さ

50

れる本明細書に記載の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストは、SSR149415 である。

【0103】

ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (NDR I) は、ノルエピネフリンおよびドーパミントランスポータを遮断する化合物である。例示的な NDR I は、プロピオン、ピプラドロール、デクスメチルフェニデート、メソカルブ、メチルフェニデートおよびピロバレロンである。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇した AVP レベルおよび / または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および / または不安症状の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストは、プロピオン、ピプラドロール、デクスメチルフェニデート、メソカルブ、メチルフェニデートおよびピロバレロンからなる群から場合により選択される少なくとも1つの NDR I との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの NDR I との組合せで投与される本明細書に記載の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストは、SSR149415 である。

10

【0104】

三環系抗うつ剤 (TCA) は、うつ症状および / または不安症状の治療において有用な3つの環を有する環式または複素環式化合物である。三環系抗うつ剤の例は、アミネプチン、アミトリプチン、アミトリプチリノキシド、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドスレピン、ドキシセピン、イミプラミン、イミプラミノキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ニトロキサゼピン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピポフェジン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチンおよびトリミプラミンである。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇した AVP レベルおよび / または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および / または不安症状の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストは、アミネプチン、アミトリプチン、アミトリプチリノキシド、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドスレピン、ドキシセピン、イミプラミン、イミプラミノキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ニトロキサゼピン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピポフェジン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチンおよびトリミプラミンからなる群から場合により選択される少なくとも1つの TCA との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの TCA との組合せで投与される本明細書に記載の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストは、SSR149415 である。

20

30

【0105】

四環系抗うつ剤 (TeCA) も、その化学構造により特性決定され、4つの環を有する環式または複素環式化合物である。TeCA としては、アモキサピン、アプタザピン、シクラジンドール、マプロチリン、ミアンセリン、ミルタゼピン、オキサプロチリンおよびセチプチリンなどの化合物が挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇した AVP レベルおよび / または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および / または不安症状の治療における使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストは、アモキサピン、アプタザピン、シクラジンドール、マプロチリン、ミアンセリン、ミルタゼピン、オキサプロチリンおよびセチプチリンからなる群から場合により選択される少なくとも1つの TeCA との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの TeCA との組合せで投与される本明細書に記載の使用のための V_{1B} 受容体アンタゴニストは、SSR149415 である。

40

【0106】

モノアミンオキシダーゼ阻害剤 (MAOI) は、酵素モノアミンオキシダーゼの活性の阻害によりアミンの分解を遮断する化合物を示す。本明細書において使用される MAOI としては、不可逆的、可逆的および擬不可逆的 MAOI ならびにモノアミンオキシダーゼ

50

A型(MAO-A)もしくはモノアミンオキシダーゼB型(MAO-B)のいずれかを選択的に阻害し、またはMAOの非選択的阻害を示す化合物が挙げられる。例示的なMAOIとしては、イソカルボキサジド、モクロベミド、フェネルジン、セレギリンおよびトランシルシプロミン(*trancylcypromine*)が挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、イソカルボキサジド、モクロベミド、フェネルジン、セレギリンおよびトランシルシプロミンからなる群から場合により選択される少なくとも1つのMAOIとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのMAOIとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

10

【0107】

本明細書において使用される精神刺激剤としては、例えば、身体の精神および/または肉体的機能を改善することにより身体に対して刺激作用する任意の化合物が挙げられる。例示的なタイプの精神刺激剤としては、キサンチン、ピペラジン誘導体およびアンフェタミン誘導体(例えば、メチルフェニデート)が挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、キサンチン、ピペラジン誘導体およびアンフェタミン誘導体からなる群から場合により選択される少なくとも1つの精神刺激剤との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの精神刺激剤との組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

20

【0108】

本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで使用することができる気分安定剤は、急速および不安定な気分変化の治療に有用な任意の化合物である。気分安定剤の例としては、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、オキサカベジピン(*oxacabезipine*)、リルゾールおよびガバペンチンが挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、オキサカベジピン、リルゾールおよびガバペンチンからなる群から場合により選択される少なくとも1つの気分安定剤との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの気分安定剤との組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

30

【0109】

本明細書に記載の使用するためのV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで投与することができるさらなる化合物は、アミン前駆体、すなわち、モノアミン神経伝達物質(例えば、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンおよびアセチルコリン)の代謝前駆体である。モノアミン神経伝達物質の前駆体としては、L-トリプトファン、フェニルアラニン、5-ヒドロキシトリプトファン、ドーパミン、L-チロシン、コリンおよびL-DOPAが挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、L-トリプトファン、フェニルアラニン、5-ヒドロキシトリプトファン、ドーパミン、L-チロシン、コリンおよびL-DOPAからなる群から場合により選択される少なくとも1つのアミン前駆体との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのアミン前駆体との組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

40

50

【0110】

セロトニン拮抗・再取り込み阻害剤（SARI）は、セロトニン受容体のアンタゴナイズによりその活性を付与し、それとしては、ネファゾドン、エトペリドン、ロルピプラゾール、ルバゾドン、トラゾドンおよびメピプラゾールなどの化合物が挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、ネファゾドン、エトペリドン、ロルピプラゾール、ルバゾドン、トラゾドンおよびメピプラゾールからなる群から場合により選択される少なくとも1つのSARIとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのSARIとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

10

【0111】

本明細書において使用される抗けいれん剤は、発作の治療および/または予防において有用な任意の化合物、例えば、バルピツール酸系剤、ベンゾジアゼピン、カルボキサミド、バルプロ酸およびヒダントイン誘導体に関する。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、バルピツール酸系剤、ベンゾジアゼピン、カルボキサミド、バルプロ酸およびヒダントイン誘導体からなる群から場合により選択される少なくとも1つの抗けいれん剤との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの抗けいれん剤との組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

20

【0112】

本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、ニコチンとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、ニコチンとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

【0113】

本明細書において使用される植物性医薬としては、活性成分が植物（例えば、セントジョーンズワート）だけに由来し、うつ症状および/または不安症状の治療において有用な任意の組成物が挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、少なくとも1つの植物性医薬との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの植物性医薬との組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

30

【0114】

不安症状の治療において有用な化合物（いわゆる抗不安剤）としては、例えば、ベンゾジアゼピン、アザピロン、バルピツール酸系剤、プレガバリン、ヒドロキシジンおよびブスピロンが挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、ベンゾジアゼピン、アザピロン、バルピツール酸系剤、プレガバリン、ヒドロキシジンおよびブスピロンからなる群から場合により選択される少なくとも1つの抗不安剤との組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの抗不安剤との組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

40

【0115】

本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで投与すること

50

ができるさらなる化合物としては、さらなる受容体アンタゴニスト、例えば、5-HT受容体アンタゴニスト、メラトニン受容体アンタゴニスト、コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)受容体アンタゴニスト、ニューロキニン受容体アンタゴニストおよびグルココルチコイド受容体アンタゴニストが挙げられる。場合により、コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)受容体アンタゴニスト、ニューロキニン受容体アンタゴニストおよびグルココルチコイド受容体アンタゴニストは、本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストとの組合せで投与される。

【0116】

本明細書において使用される5-HT(5-ヒドロキシトリプタミン、セロトニン)受容体アンタゴニストは、5-HT受容体に直接または間接的に結合して受容体介在活性をモジュレートし得る任意の化合物を指す。いくつかの5-HT受容体ファミリー、すなわち、5-HT₁受容体ファミリー、5-HT₂受容体ファミリー、5-HT₃受容体ファミリー、5-HT₄受容体ファミリー、5-HT₅受容体ファミリー、5-HT₆受容体ファミリーおよび5-HT₇受容体ファミリーが、当分野において公知であり、それらは種々のサブタイプにさらに下位分類することができる。本明細書において使用される5-HT受容体アンタゴニストは、上記5-HT受容体ファミリーのいずれかに対して、およびそれらのファミリーの任意の公知のサブタイプに対して、特に、5-HT₂ファミリーに対して、具体的には、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}および/または5-HT_{2C}サブタイプに対して指向させることができる。例示的な5-HT受容体アンタゴニストとしては、アザピロン(5-HT_{1A}および5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト)、アリピプラゾール(5-HT_{2A})およびアゴメラチン(5-HT_{2C}受容体アンタゴニスト)が挙げられる。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、5-HT₁受容体ファミリー、5-HT₂受容体ファミリー、5-HT₃受容体ファミリー、5-HT₄受容体ファミリー、5-HT₅受容体ファミリー、5-HT₆受容体ファミリーおよび5-HT₇受容体ファミリーに対するアンタゴニストからなる群から場合により選択される少なくとも1つの5-HT受容体アンタゴニストとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つの5-HT受容体アンタゴニストとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。本発明の具体的な実施形態において、5-HT₁受容体ファミリー、5-HT₂受容体ファミリー、5-HT₃受容体ファミリー、5-HT₄受容体ファミリー、5-HT₅受容体ファミリー、5-HT₆受容体ファミリーおよび5-HT₇受容体ファミリーの受容体に対するアンタゴニストからなる群から選択される少なくとも1つの5-HT受容体アンタゴニストとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

【0117】

本明細書において使用されるメラトニン受容体アンタゴニストは、メラトニン受容体に直接または間接的に結合して受容体介在活性をモジュレートし得る任意の化合物を指す。メラトニン受容体アンタゴニストの例は、メラトニン作動性抗うつ剤アゴメラチンである。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、場合によりアゴメラチンである少なくとも1つのメラトニン受容体アンタゴニストとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのメラトニン受容体アンタゴニストとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

【0118】

本明細書において使用されるCRH受容体アンタゴニストは、CRH受容体1型またはCRH受容体2型に直接または間接的に結合して受容体介在活性をモジュレートし得る任

10

20

30

40

50

意の化合物を指す。CRHR1アンタゴニストは、文献において周知であり、例えば、国際公開第94/13676号、欧州特許第0773023号明細書、国際公開第2004/047866号、国際公開第2004/094420号、国際公開第98/03510号、国際公開第97/029109号、国際公開第2006/044958号、国際公開第2001/005776号および国際公開第95/033750号に記載されている。例示的なCRHR1アンタゴニストは、NBI30775/R121919（ニューロクライン（Neurocrine））、CP316.311（ファイザー（Pfizer））、CP154,526（ファイザー（Pfizer））、エミセルフォント（グラクソ（Glaxo））、ONO-2333Ms（小野薬品）、ペクサセルフォント（Pexacerfont）（ブリストル・マイヤーズ・スクイブ（Bristol-Myers-Squibb））、SSR125543（サノフィ・アベンティス（Sanofi-Aventis））、NBI-34101（ニューロクライン（Neurocrine））およびTAI041（大正製薬）を含む。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、少なくとも1つのCRH受容体アンタゴニスト、特にNBI30775/R121919、CP316.311、CP154,526、エミセルフォント、ONO-2333Ms、ペクサセルフォント（Pexacerfont）、SSR125543、NBI-34101およびTAI041からなる群から場合により選択されるCRHR1アンタゴニストとの組合せで投与される。本発明の別の実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、少なくとも1つのCRHR2受容体アンタゴニストとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのCRH受容体アンタゴニストとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

【0119】

本明細書において使用されるニューロキニン（NK）受容体アンタゴニスト（タキキニン受容体アンタゴニストとしても公知）は、ニューロキニン受容体（例えば、NK₁、NK₂またはNK₃）に直接または間接的に結合して受容体介在活性をモジュレートし得る任意の化合物を指す。特に、NK受容体アンタゴニストは、NK₁受容体アンタゴニストである。例示的なNK受容体アンタゴニストは、NK₁受容体アンタゴニストのベスチピタント、L-733,060、オルベプチタン（Orvepititan）、AV608、LY686017、6R205171、L759274、CPR2721、カソピタント、アプレピタント、NK₂受容体アンタゴニストのサレデュタントならびにNK₃受容体アンタゴニストのオサネタントおよびタルネタントである。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、ベスチピタント、L-733,060、オルベプチタン、AV608、LY686017、6R205171、L759274、CPR2721、カソピタント、アプレピタント、サレデュタント、オサネタントおよびタルネタントからなる群から場合により選択される少なくとも1つのNK受容体アンタゴニストとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのNK受容体アンタゴニストとの組合せで、場合により少なくとも1つのNK₁受容体アンタゴニストとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

【0120】

本明細書において使用されるグルココルチコイド受容体アンタゴニストは、グルココルチコイド受容体に直接または間接的に結合して受容体介在活性をモジュレートし得る任意の化合物、例えば、化合物RU-43044およびRU38486（ミフェプリストン）

10

20

30

40

50

を指す。本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、RU-43044およびRU38486(ミフェプリストン)からなる群から場合により選択される少なくとも1つのグルココルチコイド受容体アンタゴニストとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、少なくとも1つのグルココルチコイド受容体アンタゴニストとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

【0121】

本発明の一実施形態において、本明細書に記載の上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者におけるうつ症状および/または不安症状の治療における使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、オキシトシンとの組合せで投与される。本発明の具体的な実施形態において、オキシトシンとの組合せで投与される本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、SSR149415である。

10

【0122】

本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストおよび少なくとも1つのさらなる薬学的に活性な化合物は、同時にまたは異なる時点において投与することができる。本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストを最初に投与し、次いで本明細書に挙げられる少なくとも1つの薬学的に活性な化合物を投与することができ、またはその逆も可能である。本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストおよび少なくとも1つのさらなる薬学的に活性な化合物の投与のあらゆる順序が本発明に包含され、例えば、本明細書に記載の使用のためのV_{1B}受容体アンタゴニストは、2つのさらなる薬学的に活性な化合物の間に投与することもできる。

20

【0123】

本明細書に記載のV_{1B}受容体アンタゴニストの使用の別の実施形態において、上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者は、(i)患者試料中で本明細書に記載のバイオマーカまたはバイオマーカの群の状態を判定すること;および(ii)患者試料が以下に本明細書に定義される指標ヌクレオチドの存在または不存在を示すとして分類される場合、患者をV_{1B}受容体アンタゴニストによる治療に適格として同定することにより同定される。

30

【0124】

別の実施形態において、上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを示す患者は、以下に本明細書に記載の予測方法によりV_{1B}受容体アンタゴニストに対する患者の治療応答を予測することにより同定される。

【0125】

特に、本発明のさらなる態様は、うつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、以下のステップ:

(i)前記患者の核酸試料中のAVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在を判定すること、および

40

(ii)前記患者の核酸試料中のAVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在を判定すること

を含み、

AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在と、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションの存在または不存在との組合せは、治療応答を示す方法に関する。

【0126】

AVPR1B遺伝子中のおよび/またはAVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションは、単一ヌクレオチド多型(SNP)であり得る。

本明細書において使用される用語「バイオマーカの存在または不存在を判定すること」

50

または「A V P R 1 B 遺伝子中の多型バリエーションの存在または不存在を判定すること」または「A V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションの存在または不存在を判定すること」は、例えば、患者に由来する試料中の本明細書に記載のバイオマーカの位置におけるSNPの同一性を検出する任意の好適な方法または技術を指す。判定方法は、配列決定技術または相補的核酸結合に基づく技術であり得る。示される位置のコンテキスト、および鎖は、例えば、患者ごと、または試料ごとなどで異なり得る。

【0127】

本明細書において使用される「核酸試料」または「患者試料」は、対象の身体の任意の好適な部分または一部に由来する任意の試料、例えば、核酸を抽出することができる患者の血液試料、毛髪試料、皮膚試料または唾液試料であり得る。一部の実施形態において、血液または唾液試料が使用される。多型バリエーションまたはSNPの存在を検出するために本発明に関して使用される試料は、臨床的に許容可能な様式で、特に、核酸および/またはタンパク質が保存されるように回収すべきである。通常、核酸またはDNAは、例えば、表1で本明細書に記載の多型バリエーションの存在または不存在の判定前に試料から抽出または単離または精製される。当分野において公知の任意の方法を、核酸またはDNA抽出または単離または精製に使用することができる。好適な方法は、とりわけ、遠心分離ステップ、沈殿ステップ、クロマトグラフィーステップ、透析ステップ、加熱ステップ、冷却ステップおよび/または変性ステップなどのステップを含む。

【0128】

本明細書に記載の方法の具体的な実施形態において、存在または不存在が判定されるA V P R 1 B 遺伝子中の多型バリエーションは、配列番号2の27位における単一多型変化により表わされ、1または2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP rs28373064である。

【0129】

本発明の一実施形態において、存在または不存在が判定されるA V P R 1 B 遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションを、以下のものを含むバイオマーカの群から選択する：

- ・配列番号3の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドCが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP rs9880583、
- ・配列番号4の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドCにより置き換えられているSNP rs13099050、
- ・配列番号5の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP rs7441352、
- ・配列番号6の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドCが指標ヌクレオチドTにより置き換えられているSNP rs730258、
- ・配列番号7の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP rs12654236、
- ・配列番号8の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP rs17091872、
- ・配列番号9の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドCが指標ヌクレオチドTにより置き換えられているSNP rs12254219、
- ・配列番号10の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP

10

20

30

40

50

rs 11575663、

・配列番号11の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP

rs 7080276、

・配列番号12の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP

rs 7416、

・配列番号13の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドCが指標ヌクレオチドTにより置き換えられているSNP

rs 12424513、

・配列番号14の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドCが指標ヌクレオチドTにより置き換えられているSNP

rs 1035050、

・配列番号15の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドCにより置き換えられているSNP

rs 9959162、および/または

・配列番号16の27位における単一多型変化により表わされ、1もしくは2つのアレルにおいて野生型ヌクレオチドAが指標ヌクレオチドGにより置き換えられているSNP

rs 8088242。

【0130】

本発明のさらなる実施形態は、存在または不存在が判定されるAVPR1B遺伝子中のおよび/またはAVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションを、表1に定義されるマーカの少なくとも2、少なくとも5、少なくとも8または少なくとも11を含むバイオマーカのセット/群から選択する、本明細書に記載の方法に関する。一実施形態において、存在または不存在が判定されるAVPR1B遺伝子中のおよび/またはAVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つの多型バリエーションを、表1に定義されるバイオマーカからなるバイオマーカのセットまたは群から選択する。

【0131】

別の実施形態において、SNP rs 28373064の存在または不存在と、表1に定義されるAVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13または少なくとも14の多型バリエーション(SNP rs 28373064を除く)の存在または不存在との組合せを判定する。

【0132】

さらに別の実施形態において、SNP rs 28373064の存在と、SNP rs 9880583、SNP rs 730258、SNP rs 12654236、SNP rs 17091872、SNP rs 12254219、SNP rs 11575663、SNP rs 7080276、SNP rs 7416、SNP rs 1035050、SNP rs 9959162およびSNP rs 8088242の存在との組合せは、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を示す。さらに別の実施形態において、SNP rs 28373064の不存在と、SNP rs 13099050、SNP rs 7441352およびSNP rs 12424153の不存在との組合せは、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を示す。一実施形態において、SNP rs 28373064の存在と、SNP rs 9880583、SNP rs 730258、SNP rs 12654236、SNP rs 17091872、SNP rs 12254219、SNP rs 11575663、SNP rs 7080276、SNP rs 7416、SNP rs 1035050、SNP rs 9959162およびSNP rs 8088242の存在との組合せならびにSNP rs 28373064の不存在と、SNP rs 13099050、SNP rs 7441352およびSNP rs 12424153

10

20

30

40

50

の不存在との組合せは、 V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を示す。しかしながら、他の因子の分析、例えば、患者の性別および表 1 に定義される SNP のそれぞれの存在または不存在を、 V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答についての予測分析にさらに付加することができることが理解されるべきである。

【0133】

さらに、1つ以上のさらなるマーカ、例えば、臨床マーカの存在を本明細書に記載のマーカの存在に加えて判定することができることが理解される。このような臨床マーカとしては、AVP および / またはコペプチンレベルを挙げることができる。

【0134】

本明細書に記載の方法によれば、AVPR1B 遺伝子中の多型バリエーションの存在または不存在および1つ以上のさらなるマーカの存在または不存在は、単一ヌクレオチド多型ジェノタイピング分析により判定することができる。本明細書において使用される用語「単一ヌクレオチド多型 (SNP) ジェノタイピング分析」は、1人または複数の患者において内在および外在領域を含むヒトゲノム中の少なくとも1つのSNP、典型的には複数のSNP、および一部の実施形態においては全ての (公知の) SNP の存在または不存在を判定する試験を指す。

10

【0135】

例えば、ヌクレオチド配列および / または分子構造の判定は、アレル特異的オリゴヌクレオチド (ASO) - ドットプロット分析、プライマー伸長アッセイ、iPLEX SNP ジェノタイピング、ダイナミックアレル特異的ハイブリダイゼーション (Dynamic allele-specific hybridization) (DASH) ジェノタイピング、モレキュラービーコン (molecular beacon) の使用、テトラプライマー ARMS PCR、フラップエンドヌクレアーゼインベーターアッセイ (flap endonuclease invader assay)、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、PCR - 一本鎖高次構造多型 (SSCP) 分析、定量的リアルタイムPCRアッセイ、SNP マイクロアレイベース分析、制限酵素断片長多型 (RFLP) 分析、標的化再配列決定分析および / または全ゲノム配列決定分析を介して実施することができる。

20

【0136】

SNP ジェノタイピング分析は、当分野において公知の方法、例えば、マイクロアレイ分析、配列決定分析、PCR 関連方法、質量分析、5' - ヌクレアーゼアッセイ、アレル特異的ハイブリダイゼーション、これらの技術のハイスループット変法、またはそれらの組合せにより実施することができる。これらのおよび他の方法は、当分野において公知である。例えば、ランパル (Rampal) 著、「DNA アレイ: 方法およびプロトコル (DNA Arrays: Methods and Protocols)」、(メソツズ・イン・モレキュラー・バイオロジー (Methods in Molecular Biology))、2010年、グラハムおよびヒル (Graham & Hill) 著、「DNA 配列決定プロトコル (DNA Sequencing Protocols)」、(メソツズ・イン・モレキュラー・バイオロジー (Methods in Molecular Biology)) 2001年、シュスター (Schuster) 著、ネイチャー・メソツズ (Nat. Methods)、2008年およびブレナー (Brenner) 著、ネイチャー・バイオテクノロジー (Nat. Biotech)、2000年、マルディス (Mardis) 著、アニュアル・レビュー・オブ・ゲノミクス・アンド・ヒューマン・ジェネティクス (Annu Rev Genomics Hum Genet)、2008年参照。ゲノムワイドアレイは、様々な供給業者、例えば、イルミナ (Illumina) およびアフィメトリクス (Affymetrix) から購入することができる。

30

40

【0137】

本発明の別の実施形態において、上昇した AVP レベルおよび / または上昇したコペプチンレベルを示す患者は、(i) 患者試料中で上記に定義されるバイオマーカまたはバイオマーカの群の状態を判定すること; および (ii) 下記の方法により提供されるアルゴ

50

リズムが患者が V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答することを予測する場合、患者を V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に適格として同定することにより同定することができる。

【0138】

したがって、本発明の一態様は、うつ症状および/または不安症状を有する患者の群における V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測するためのそのようなアルゴリズムの提供に関する。本方法は、以下のステップ：

(a) うつ症状および/または不安症状を有する患者における単一ヌクレオチド多型 (SNP) ジェノタイピング分析を実施すること；

(b) その群のそれぞれの患者における CRH 活性を示す値を決定すること (CRH 過活動を示す値は、 V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示しまたは予測する)；

(c) 少なくとも1つの SNP の存在または不存在および少なくとも2つの SNP の存在または不存在の組合せが、ステップ (b) において決定された CRH 過活動を示す値と関連するか否かを判定すること；

(d) ステップ (c) において同定された少なくとも1つの SNP と、CRH 過活動を示す値との関連およびステップ (c) において同定された少なくとも2つの SNP の相互作用と、CRH 過活動を示す値との関連から機械学習によりアルゴリズムを決定することを含み得る。

【0139】

ステップ (a) において、うつ症状および/または不安症状を有する患者の群における単一ヌクレオチド多型 (SNP) ジェノタイピング分析を実施する。

本明細書において使用される「患者の群」は、少なくとも2人の患者、例えば、少なくとも10人の患者、または少なくとも100人の患者、または少なくとも150人の患者を含む。ステップ (a) の分析に含まれる患者は、少なくとも中程度から重度のうつ病状態を示し得る。患者の群は、CRH 過活動を有する患者および/または正常の CRH 活性を有する患者を含み得る。

【0140】

SNP ジェノタイピング分析は、当分野において公知の方法、例えば、本明細書に挙げられる方法により実施することができる。

一部の実施形態において、本明細書に記載の方法のいずれかは、本明細書において同定される SNP を含む染色体の2つのコピーについてのハプロタイプの決定を含む。

【0141】

典型的には、SNP は、ジェノタイピング分析において、それが集団中のある割合で、例えば、集団の少なくとも5%で、または少なくとも10%で生じる場合、認められる。換言すると、マイナーアレル頻度 (MAF) は、0.05 または 0.10 よりも大きい ($MAF > 0.05$ または $MAF > 0.10$)。

【0142】

SNP ジェノタイピング分析のため、患者からの核酸または DNA 試料を使用することができる。核酸または DNA 試料は、患者の血液試料、毛髪試料、皮膚試料または唾液試料であり得る。患者から得られ、患者核酸または DNA を含有する任意の他の試料を使用することもできる。試料は、患者から当分野において公知の任意の方法により回収することができる。例えば、血液試料は、患者から滅菌針の使用により採取することができる。患者の口腔および咽喉からの唾液の回収は、滅菌綿棒の使用によりまたは前記領域を洗浄し、洗浄液を回収することにより実施することができる。

【0143】

通常、核酸または DNA は、SNP ジェノタイピング分析前に試料から抽出または単離または精製される。当分野において公知の任意の方法を、核酸または DNA 抽出または単離または精製に使用することができる。好適な方法は、とりわけ、遠心分離ステップ、沈殿ステップ、クロマトグラフィーステップ、透析ステップ、加熱ステップ、冷却ステップ

10

20

30

40

50

および/または変性ステップなどのステップを含む。一部の実施形態のため、試料中のある核酸またはDNA含有率に到達させることができる。核酸またはDNA含有率は、例えば、文献に記載のUV分光法を介して計測することができる。しかしながら、代替的实施形態において、SNPジェノタイピング分析は、非抽出または非精製試料を使用することにより実施することもできる。

【0144】

核酸またはDNA増幅も、SNP分析ステップ前に有用であり得る。当分野において公知の任意の方法を、核酸またはDNA増幅に使用することができる。したがって、試料は、SNP分析に適切な濃度および溶液で提供することができる。

【0145】

分析されるSNPは、値0、1または2により表すことができる。値「0」は、SNPが2つの相同染色体上のいずれにも存在しないことを示し得る。値「1」は、SNPが2つの相同染色体上の一方に存在することを示し得る。値「2」は、SNPが両方の相同染色体上に存在することを示し得る。相同染色体は、染色体長、遺伝子座および染色パターンに関して互いに対応する。一方は母系から遺伝子、他方は父系から遺伝する。

【0146】

予測アルゴリズムを提供する方法のステップ(b)において、それぞれの患者におけるCRH活性を示す値を決定する。

「CRH活性を示す値」、「CRH過活動を示す値」および/または「正常のCRH活性を示す値」は、CRHのおよび/またはCRHR1受容体の下流標的の濃度または活性を決定することにより得ることができる。この分析は、通常、CRHR1受容体の下流標的の活性または濃度のモジュレーションがCRH活性以外の別の攪乱に起因することを排除することができるように設定する。例えば、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)および/またはコルチゾールの濃度または活性は、CRH過活動を示す値を決定するために有用なバイオマーカーである。典型的には、それぞれの患者におけるCRH過活動は、本明細書に記載の併用デキサメタゾン抑制/CRH刺激試験に対するACTHおよび/またはコルチゾールレベル応答を計測することにより決定することができる。

【0147】

予測アルゴリズムを提供する方法のステップ(c)および(d)は、分析されたSNPと、CRH過活動および/または正常CRH活性を示す値との関連を分析し、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測するためのアルゴリズムを生成し得る。さらに、または代替的に、予測アルゴリズムを提供する方法のステップ(c)および(d)は、分析されたSNPの少なくとも2つの存在または不存在の組合せ、特に、AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つのSNPの存在または不存在と、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の少なくとも1つのSNPの存在または不存在との組合せと、CRH過活動および/または正常CRH活性を示す値との関連を分析し、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測するためのアルゴリズムを生成し得る。さらに、予測アルゴリズムを提供する方法のステップ(c)および(d)は、試料が由来した患者の性別と、CRH過活動および/または正常CRH活性を示す値との関連を分析し、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測するためのアルゴリズムを生成し得る。

【0148】

例示的な実施形態において、患者の群は、記述子、例えば、デモグラフィック記述子または臨床記述子について類似サイズおよび類似値の2つのセットに分割することができる。これら2つのセットは以下、「トレーニングセット」および「テストセット」とも称される。

【0149】

この例示的な実施形態の方法のステップ(c)において、ステップ(b)において決定されたCRH過活動および/または正常CRH活性を示す値と関連する少なくとも1つのSNPを、トレーニングセットにおいて同定する。さらにまたは代替的に、ステップ(c)において、分析されたSNPの組合せと、ステップ(b)において決定されたCRH過

10

20

30

40

50

活動および/または正常CRH活性を示す値との関連を、トレーニングセットにおいて同定することができる。場合により、ステップ(c)において、試料が由来した患者の性別と、ステップ(b)において決定されたCRH過活動および/または正常CRH活性を示す値との関連を、トレーニングセットにおいて同定する。

【0150】

さらに、予測アルゴリズムにより提供される結果の少なくとも2つの代替物が存在し得る。第1に、結果は、患者が V_{1B} 受容体アンタゴニスト治療に対して応答するか否かの明確な回答であり得る。第2に、予測アルゴリズムは、患者が治療に対してどの程度応答し、または応答しないかの回答を提供し得る。予測アルゴリズムにより提供される所望の結果に応じて、アルゴリズムの決定法が異なり得る。

10

【0151】

予測アルゴリズムが、患者が V_{1B} 受容体アンタゴニスト治療に対して応答し、または応答しないかを分析する代替例において、CRH活性を示す値は、論理データ変数(ブール型; 0と1; 真と偽、高応答者と低応答者)として提供することができる。したがって、CRH過活動を示す値を決定するために実施される試験があるデータ範囲を提供する場合、患者を閾値により高応答者と低応答者に二分化することができる。

【0152】

試験が、患者が V_{1B} 受容体アンタゴニスト治療に対してどの程度または尤度で応答し得、または応答し得ないかを分析する代替例において、CRH活性を示す値は、数値として提供することができる。

20

【0153】

典型的には、集団の有意な割合で改変されたSNPを、予測アルゴリズムを提供する方法において使用する。例えば、0.05または0.10よりも大きいマイナーアレル頻度(MAF)を有するSNPのみを、さらなる分析のために選択することができる。このことは、集団の少なくとも5%または10%で改変されたSNPのみを、さらなる分析のために選択することを意味する。

【0154】

全てのSNPまたはSNPの組合せと、CRH活性を示す値との関連は、患者の遺伝子型に応じて患者がCRH過活動とCRH非過活動である尤度を検定する関連分析により検定する。前記関連分析は、例えば、相加的遺伝子モデルによりおよび/またはロジスティック回帰により実施することができる。SNPまたは少なくとも2つのSNPの組合せは、例えば、対応するp値が少なくとも 1×10^{-3} または少なくとも 1×10^{-4} または少なくとも 1×10^{-5} である場合、CRH過活動を示す値と関連すると同定する。p値が低ければ、SNPは、CRH過活動を示す値とより関連する。したがって、SNPまたは少なくとも2つのSNPの組合せは、例えば、対応するp値が少なくとも 1×10^{-3} または少なくとも 1×10^{-4} または少なくとも 1×10^{-5} である場合、正常CRH活性を示す値と関連すると同定する。本発明の一実施形態において、 $< 1 \times 10^{-5}$ のp値を有するSNPのみまたはSNPの組合せを使用する。

30

【0155】

この例示的な実施形態のステップ(d)において、 V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測するためのアルゴリズムは、機械学習法によるテストセットにおけるSNPまたはSNPの組合せの使用により決定することができる。

40

【0156】

本明細書において使用される用語「予測するためのアルゴリズム」は、分類機能(二項分類試験としても公知)を指し得る。

本明細書において使用される用語「機械学習」は、機械学習の当業者に公知の方法を指し得る。特に、機械学習は、コンピュータが実験データ、例えば、センサデータまたはデータベースに基づき動作を展開することを可能とするアルゴリズムの設計および開発に参与する。これは、人工ニューラルネットワーク学習、決定木学習、サポートベクターマシン学習、ベイジアンネットワーク学習、クラスタリング、および回帰分析からなる群から

50

選択することができる。

【0157】

本明細書において使用される用語「 V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答の信頼性のある予測」は、高性能の予測アルゴリズムを指し得る。予測アルゴリズムの性能の評価は、アルゴリズムが適用される問題に依存し得る。アルゴリズムを使用して V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する可能性が高い患者を同定する場合、性能は、通常、高い正確度および/または感度および/または精度により表現する。 V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答しない可能性が高い患者を同定すべき場合、特異度および/または陰性予測値が、予測アルゴリズムの性能を説明するための典型的な統計的尺度である。

10

【0158】

アルゴリズムの予測性能を最適化するため、テストセットの第1のサブセットにおいて機械学習法によりアルゴリズムを決定し、テストセットの第2の独立したサブセットにおいて予測性能を試験するステップを、所望の予測性能が到達されるまでSNPの様々な数および群に基づき繰り返すことができる。

【0159】

正確度、感度、精度、特異度および陰性予測値は、予測アルゴリズムの性能の例示的な統計的尺度である。以下において、予測アルゴリズムの性能を決定するための例を挙げる。

【0160】

本明細書において使用される正確度は、 $(\text{真陽性数} + \text{真陰性数}) / (\text{真陽性数} + \text{偽陽性数} + \text{真陰性数} + \text{偽陰性数})$ 、例えば、 $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答すると正確に診断された患者数 + V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答しないと正確に診断された患者数) / $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答すると正確に診断された患者数 + V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答すると誤って診断された患者数 + V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答しないと正確に診断された患者数 + V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答しないと誤って診断された患者数)として算出することができる。予測の正確度は、例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%であり得る。

20

【0161】

本明細書において使用される感度は、 $(\text{真陽性}) / (\text{真陽性} + \text{偽陰性})$ 、例えば： $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答すると正確に診断された患者数) / $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答すると正確に診断された患者数 + V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答しないと誤って診断された患者数)として算出することができる。予測の感度は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%であり得る。

30

【0162】

本明細書において使用される精度(陽性予測値とも称される)は、 $(\text{真陽性}) / (\text{真陽性} + \text{偽陽性})$ 、例えば： $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答すると正確に診断された患者数) / $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答すると正確に診断された患者数 + V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答すると誤って診断された患者数)として算出することができる。予測の精度は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%であり得る。

40

【0163】

本明細書において使用される特異度は、 $(\text{真陰性}) / (\text{真陰性} + \text{偽陽性})$ 、例えば： $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答しないと正確に診断された患者数) / $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答しないと正確に診断された患者数 + V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答すると誤って診断された患者数)として算出される。予測の特異度は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%であり得る。

50

【0164】

本明細書において使用される陰性予測値は、(真陰性)/(真陰性+偽陰性)、例えば： $(V_{1B}$ 受容体アンタゴニストに対して応答しないと正確に診断された患者数)/(V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答しないと正確に診断された患者数 + V_{1B} 受容体アンタゴニストに対して応答しないと誤って診断された患者数)として算出される。陰性予測値は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%であり得る。

【0165】

予測アルゴリズムの性能の説明に有用な他の統計的尺度は、感度および特異度の幾何平均、陽性予測値および陰性予測値の幾何平均、F尺度およびROC曲線下面積、ならびに陽性および陰性尤度比、偽発見率およびマシューズ(Matthews)相関係数である。これらの尺度およびそれらの決定方法は、当分野において周知である。

10

【0166】

一般に、高い感度を有する予測アルゴリズムは、低い特異度を有し得、その逆も同様である。ある統計的特性、例えば、正確度、感度または特異度を有するアルゴリズムを選択する決定は、予測が陽性である場合に V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に関連するコスト、および/または結果が偽陽性である症例においてそのような治療が有害であるか否か、にも依存し得る。

【0167】

患者が V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する可能性が高いか否かを予測するため、予測アルゴリズムは、少なくとも55%、場合により少なくとも80%の予測感度および/または精度を達成するために十分な数のSNPおよび/またはSNPの組合せに基づくものであり得る。

20

【0168】

患者が V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する可能性が低いかなかを予測するため、予測アルゴリズムは、少なくとも55%、場合により少なくとも80%の予測特異度および/または陰性予測値を達成するために十分な数のSNPおよび/またはSNPの組合せに基づくものであり得る。

【0169】

患者が V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答するか否かを予測するため、予測アルゴリズムは、少なくとも55%、場合により少なくとも80%の感度および/または精度および/または特異度および/または陰性予測値を達成するために十分な数のSNPおよび/またはSNPの組合せに基づくものであり得る。

30

【0170】

一実施形態において、数NのSNPおよび/またはSNPの組合せは、アルゴリズムを提供する方法のステップ(c)においてCRH過活動または正常CRH活性を示す値と関連しており、Nは、少なくとも80%の正確度および少なくとも70%の感度および少なくとも70%の特異度を提供するために十分である。別の実施形態において、Nは、少なくとも85%の正確度および少なくとも80%の感度および少なくとも80%の特異度を提供するために十分である。一実施形態において、十分な数NのSNPおよび/またはSNPの組合せは、AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型パリアントと、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型パリアントのセットまたは群との組合せ、例えば、AVPR1B遺伝子中の多型パリアント、場合によりSNP rs28373064と、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型パリアントについて本明細書に記載の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、または少なくとも14の多型パリアントの組合せを含む。

40

【0171】

別の実施形態において、数MのSNPおよび/またはSNPの組合せの存在または不存在を、治療応答を予測する方法のステップ(a)において判定し、Mは、少なくとも80

50

%の正確度および少なくとも70%の感度および少なくとも70%の特異度を提供するために十分である。別の実施形態において、Mは、少なくとも85%の正確度および少なくとも80%の感度および少なくとも80%の特異度を提供するために十分である。一実施形態において、十分な数MのSNPおよび/またはSNPの組合せは、AVPR1B遺伝子中の少なくとも1つの多型バリエーションと、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションのセットまたは群との組合せ、例えば、AVPR1B遺伝子中の多型バリエーション、場合によりSNP rs28373064と、AVPR1B遺伝子を除く患者ゲノム中の多型バリエーションについて本明細書に記載の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、または少なくとも14の多型バリエーションの組合せを含む。

10

【0172】

典型的には、少なくとも2、少なくとも5、少なくとも8または少なくとも11のSNPおよび/またはSNPの組合せを、予測アルゴリズムを提供する方法のステップ(d)におけるアルゴリズムの決定に使用する。

【0173】

当業者は、様々な機械学習法の使用およびそれに使用されるパラメータの適合を、予測信頼度の改善に使用することもできることを認識する。全統計ワークフローは、コンピュータにより自動化することができる。

20

【0174】

したがって、一実施形態において、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法は、予測アルゴリズムを提供する方法により提供されるアルゴリズムを、前記方法のステップ(i)および(ii)において判定された少なくとも1つのSNPおよびSNPの組合せの存在または不存在とリンクさせることにより、V_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測するステップ(iii)をさらに含む。特に、前記SNPは、表1で本明細書に示されるSNPおよび本明細書に記載のSNPの組合せに対応する。

【0175】

本明細書において使用される「うつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測するためのアルゴリズムを、少なくとも1つのSNPおよび/またはSNPの組合せの存在または不存在とリンクさせること」は、例えば、アルゴリズムにより上記方法のステップ(a)において判定された少なくとも1つのSNPおよび/またはSPCの組合せを統合することにより、少なくとも1つのSNPおよび/またはSNPの組合せの判定された存在または不存在に基づき治療応答を予測するためにそのようなアルゴリズムを使用することを指し得る。一実施形態において、SNP rs28373064の存在と、SNP rs9880583、SNP rs730258、SNP rs12654236、SNP rs17091872、SNP rs12254219、SNP rs11575663、SNP rs7080276、SNP rs7416、SNP rs1035050、SNP rs9959162およびSNP rs8088242の存在との組合せを、アルゴリズムにより統合することができる。別の実施形態において、SNP rs28373064の不存在と、SNP rs13099050、SNP rs7441352およびSNP rs12424153の不存在との組合せを、アルゴリズムにより統合することができる。特に、SNP rs28373064の存在と、SNP rs9880583、SNP rs730258、SNP rs12654236、SNP rs17091872、SNP rs12254219、SNP rs11575663、SNP rs7080276、SNP rs7416、SNP rs1035050、SNP rs9959162およびSNP rs8088242の存在との組合せならびにSNP rs28373064の不存在と、SNP rs13099050、SNP rs7441352およびSNP rs12424153の不存在との組合せを、アルゴリズムにより統合することができる。既に上記で挙げたとおり、さらなる因子、例えば、患者の性別および表1で本明細書に定義さ

30

40

50

れるSNPの存在または不存在を、アルゴリズムにより統合することもできる。

【0176】

本発明の別の態様は、うつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、前記患者の血液試料中のコペプチン濃度を測定し、および/または前記患者の脳脊髄液の試料中のAVP濃度を測定し、上昇したコペプチンおよび/または上昇したAVP濃度が、V_{1B}受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す方法に関する。

【0177】

特に、本発明の別の態様は、うつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、前記患者の血液試料中のコペプチン濃度を測定し、または前記患者の脳脊髄液の試料中のAVP濃度を測定し、上昇したコペプチンまたは上昇したAVP濃度の存在が、V_{1B}受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す方法に関する。

10

【0178】

本発明の別の態様は、うつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、前記患者の血液試料中のコペプチン濃度および前記患者の脳脊髄液の試料中のAVP濃度の両方を測定し、上昇したコペプチンおよび上昇したAVP濃度の両方の存在が、V_{1B}受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す方法に関する。

【0179】

患者は、うつ症状を示す患者であり得る。あるいは、患者は、不安症状を示す患者であり得る。あるいは、患者は、うつおよび不安症状の両方を示す患者であり得る。

20

本発明の意味における用語「うつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}アンタゴニストに対する治療応答」は、治療前の状態と比較した1つ以上のV_{1B}アンタゴニストによる治療の間および/または治療後の、うつ症状および/または不安症状を有する患者における応答を指す。応答は、症状強度の変化および/または個々の症状の再発頻度および/または例えば、本明細書に記載のうつ病尺度に基づく平均的变化により示される症状の部分緩和から症状の完全寛解に及び得る。応答は、治療直後またはある期間後に生じ得る。25%以上の前治療からの症状重症度の減少が、通常、症状の部分緩和とみなされる。寛解は、ハミルトンうつ病評定尺度(Hamilton Depression Rating Scale)(HAM-D)に基づく8以下の値または本明細書に指定の他の評定尺度に基づく同等の値を達成するものと定義することができる。

30

【0180】

血液試料および脳脊髄液の試料は、患者から当分野において公知の任意の方法により得ることができる。例えば、血液試料は、患者から滅菌針の使用により採取することができる。脳脊髄液試料は、腰椎穿刺により採取することができる。それぞれの計測のための試料調製に必要な全てのステップも本発明による方法に包含されることが理解される。このような調製ステップとしては、例えば、上記の血漿を得るための血液試料の調製が挙げられ、それは当業者に公知である。

【0181】

本明細書に記載の方法の具体的な実施形態において、患者の血液試料および/または患者の脳脊髄液の試料は、患者をデキサメタゾンにより治療した後に採取する。続いて、前記患者の血液試料中のコペプチン濃度および/または脳脊髄液の試料中のAVP濃度を測定する。

40

【0182】

続いて、少なくとも1回の併用デキサメタゾン/コルチコトロピン放出ホルモン試験(併用dex/CRH試験)を実施すべき場合、患者の血液試料および/または患者の脳脊髄液の試料は、それぞれの併用dex/CRH試験の過程において患者をデキサメタゾンにより治療した後であるが、前記患者をCRHにより治療する前に得ることができる。

【0183】

50

患者は、0.5 mg から 3 mg のデキサメタゾンにより、場合により 0.5 mg、0.75 mg、1.0 mg、1.5 mg、1.75 mg、2.0 mg、2.5 mg、2.75 mg または 3 mg のデキサメタゾンにより前治療することができる。特に、患者は、1.5 mg のデキサメタゾンにより前治療することができる。血液試料は、患者をデキサメタゾンにより治療して 12 から 36 時間後、場合により患者をデキサメタゾンにより治療して 15 から 24 時間後に採取することができる。

【0184】

本明細書に記載のうつ症状および/または不安症状を有する患者における V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法の一実施形態において、患者を、少なくとも1回の併用デキサメタゾン抑制CRH刺激試験(dex/CRH試験)にさらに供する。2回以上の併用dex/CRH試験を実施する場合、それらの試験は、ある間隔、例えば、数日、数週間または数か月の間隔で実施する。場合により患者は、少なくとも1回、特に2回の併用dex/CRH試験に供し、それにより、試験を約30日または約60日の間隔で実施する。しかしながら、試験間の間隔の長さは、当業者により適宜適合させることができる。

【0185】

併用dex/CRH試験は、ハウザー(Heuser)らにより記載されており(「併用デキサメタゾン/CRH試験:精神疾患のための正確な実験室試験(The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders)」、ジャーナル・オブ・サイカイアトリック・リサーチ(J Psychiatr Res)、1994年、第28巻、p.341~356)、うつ症状および/または不安症状の治療において有用であり得る化合物のスクリーニングに使用することができる。詳細には、併用dex/CRH試験において、対象をデキサメタゾン(例えば、1.5 mgのデキサメタゾン)により前治療し、デキサメタゾン治療後ある間隔で採血する。この血液試料は、デキサメタゾンによるコルチゾールの抑制を示す。前治療は、通常、CRH投与前日の晩に実施する。ヒトCRH(例えば、100 µgのCRH)を、デキサメタゾンによる1回目の前治療後、例えば、前治療から16時間後に投与する。続いて、血液試料を患者から(例えば、15分の間隔で)採り、血漿ACTHおよび/またはコルチゾール濃度を測定する。dex/CRH試験に対する神経内分泌応答は、ACTH応答の総曲線下面積(AUC)を使用して分析することができる。うつ病を罹患している患者は、通常、試験の間に実施されるデキサメタゾンおよびCRHによる組合せ治療に応答してコルチゾールおよび副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の増加した放出を示し、したがって、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の調節異常を示す。高HPA系調節異常を有する患者は、3000から18000 AUC単位(ng/m² × 75分)のコルチゾールのAUC値および/または1000から6500 AUC単位(pg/ml × 75分)のACTHのAUC値を示す。低HPA系調節異常を有する患者は、300から2500 AUC単位(ng/ml × 75分)のコルチゾールのAUC値および/または250から1000 AUC単位(pg/ml × 75分)のACTHのAUC値を示す。種々の抗うつ剤は、抗うつ剤による治療後に実施される併用dex/CRH試験において、それらの増加したコルチゾールおよびACTHレベルの低減をもたらす。したがって、抗うつ剤に対する治療応答は、抗うつ剤による治療後に2回目のdex/CRH試験を実施し、神経内分泌応答を抗うつ剤による治療前に実施された併用dex/CRH試験において示されたものと比較することにより決定することができる。

【0186】

本明細書に記載のうつ症状および/または不安症状を有する患者における V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する本方法の一実施形態において、前記患者における上昇したAVPレベルは、前記患者の脳脊髄液の試料中のAVP計測により測定する。脳脊髄液の試料は、患者から当分野において公知の任意の方法、例えば、腰椎穿刺により得ることができる。

10

20

30

40

50

【0187】

患者の脳脊髄液の試料中のAVPレベルの測定方法は、当分野において公知であり、それとしては、免疫アッセイ、例えば、ラジオ免疫アッセイが挙げられる。したがって、本発明の別の実施形態において、患者の脳脊髄液の試料中のAVPレベルは、免疫アッセイにより、場合によりラジオ免疫アッセイにより計測する。

【0188】

本明細書において使用される上昇したAVPレベルは、健常個体の血液試料および/または脳脊髄液の試料中で計測されるAVPレベルよりも高い任意のAVPレベルを示す。具体的には、うつ症状および/または不安症状を示す患者における上昇したAVPレベルは、少なくとも4 pg/mlのAVP、少なくとも5 pg/mlのAVP、少なくとも6 pg/mlのAVP、少なくとも7 pg/mlのAVP、少なくとも8 pg/mlのAVP、少なくとも10 pg/mlのAVP、少なくとも20 pg/mlのAVP、少なくとも30 pg/mlのAVP、少なくとも50 pg/mlのAVP、少なくとも70 pg/mlのAVPまたは少なくとも90 pg/mlのAVPの脳脊髄液の試料中のAVP濃度により示す。上昇したAVPレベルは、4から8 pg/mlのAVPの範囲、場合により4から6 pg/mlのAVPの範囲の脳脊髄液の試料中のAVP濃度により示すことができる。このような上昇したAVP濃度は、本明細書に記載のV_{1B}受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す。

10

【0189】

さらなる実施形態において、本発明は、本明細書に記載のうつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、前記患者における上昇したAVPレベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを、コペプチン計測により測定する方法に関する。

20

【0190】

患者に由来する血液試料中のコペプチンレベルを測定する方法は、当分野において公知であり、それとしては、免疫アッセイ、例えば、サンドイッチ免疫アッセイが挙げられる。このような免疫アッセイの例は、バイオサプライ(BioSupply)、英国により提供されるコペプチンEIAキット(Copeptin EIA Kit)、サーモサイエンティフィック(ThermoScientific)により提供されるサーモサイエンティフィックBRAHMSコペプチンクリプターアッセイ(ThermoScientific BRAHMS copeptin Kryptor assay)およびサーモサイエンティフィックBRAHMSコペプチンクリプターアスアッセイ(ThermoScientific BRAHMS copeptin Kryptor us assay)である。

30

【0191】

したがって、本発明による方法の別の実施形態において、うつ症状および/または不安症状を示す患者のAVPレベルおよび/またはコペプチンレベルは、免疫アッセイにより、場合によりサンドイッチ免疫アッセイにより測定する。本発明の方法によれば、コペプチンレベルは、本明細書に定義される患者の血液試料中で測定する。血液試料は、患者から当分野において公知の任意の方法により、例えば、滅菌針を用いて得ることができる。本発明の具体的な実施形態において、コペプチンレベルは、前記患者の血液試料に由来する血漿中で測定する。血漿は、抗凝固剤が添加された血液試料の遠心分離により得ることができる。本発明において公知である。

40

【0192】

本明細書において使用される上昇したコペプチンレベルは、健常個体の血液試料中で計測されるコペプチンレベルよりも高い任意のコペプチンレベルを示す。具体的には、うつ症状および/または不安症状を示す患者における上昇したコペプチンレベルおよびしたがってさらには上昇したAVPレベルは、少なくとも5 pmol/L、少なくとも6 pmol/L、少なくとも7 pmol/L、少なくとも8 pmol/L、少なくとも9 pmol/L、少なくとも10 pmol/ml、少なくとも20 pmol/ml、少なくとも30

50

pmol/ml、少なくとも40 pmol/ml、少なくとも50 pmol/ml、少なくとも60 pmol/ml、少なくとも70 pmol/ml、少なくとも80 pmol/ml、少なくとも90 pmol/mlまたは少なくとも100 pmol/mlのコペプチン血液濃度により示す。上昇したコペプチンレベルおよびしたがってさらには上昇したAVPレベルは、5から9 pmol/Lの範囲、場合により5から7 pmol/Lの範囲のコペプチン血液濃度により示すことができる。このような上昇したコペプチンレベルは、本明細書に記載のV_{1B}受容体アンタゴニスト治療に対して応答する患者を示す。

【0193】

本発明において、患者の血液試料中の上昇したコペプチンレベルおよび患者の脳脊髄液の試料中の上昇したAVPレベルの両方を、患者においてコペプチン計測およびAVPの計測により測定してV_{1B}受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測することも含まれる。

10

【0194】

上記方法は、うつ症状および/または不安症状を有する患者におけるV_{1B}アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法に限定されない。本明細書に記載のV_{1B}受容体アンタゴニストおよび本明細書に記載のうつ症状および/または不安症状の治療において好適なさらなる薬学的に活性な化合物の組合せ投与に対するうつ症状および/または不安症状を有する患者の治療応答を、本明細書に記載の方法により予測することもできる。さらに、上昇したアルギニンバソプレシン(AVP)レベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを有する患者におけるうつ症状および/または不安症状を治療し得る任意の他の化合物、薬物または生体分子に対する治療応答を、本明細書に記載の方法により予測することもできる。特に、本開示は、用語「V_{1B}受容体アンタゴニスト」を、V_{1B}受容体介在経路と干渉し、上昇したアルギニンバソプレシン(AVP)レベルおよび/または上昇したコペプチンレベルを有する患者のうつ症状および/または不安症状の軽減および/または寛解をもたらす任意の他の化合物により置き換えることができることを意味することを理解することができる。

20

【0195】

本発明を、さらに以下の実施例において記載し、実施例は、本発明の具体的な実施形態を説明する目的のためのものにすぎず、さらに決して本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

30

【0196】

(実施例)

実施例1

試料の説明

ミュンヘン抗うつ剤応答シグネチャ(Munich Antidepressant Response Signature)(MARS)プロジェクトに参加している患者を含めた。選択基準は以下のとおりである。

【0197】

入院時における併用dex/CRH試験の結果に従ってそれぞれ、適合した極値を使用して高HPA系調節異常の75人の患者と低HPA系調節異常の75人の患者に分けた単極性大うつ病を罹患している150人の入院患者。

40

【0198】

入院の間、入院時に1回目、その平均60日後に2回目の、2回の連続するdex/CRH試験を受けた123人の入院患者。

2つの基準に従って選択された患者間の部分重複に起因して、この分析に含まれる対象の総数は202人である。コペプチンは、併用dex/CRH試験の血漿試料中で、dex抑制下であるがCRH刺激前に得た第1の被検体を使用して計測した。

【0199】

コペプチンとdex/CRH試験アウトカムとの間の関連

MARSプロジェクトの患者を、入院から平均6日後に実施した1回目の併用dex/

50

CRH試験の結果に従って高HPA系調節異常を有する75人および低HPA系調節異常を有する75人に分けた。1回目のdex/CRH試験の血漿コペプチンレベルの両方の群間で有意差が存在した(図1参照)。

【0200】

この群の効果は、2回目のdex/CRH試験の血漿コペプチンレベル中では見られなかったが($p = .595$;入院から平均60日後)、依然としてdex/CRH試験アウトカムに対する強度の効果が存在した(例えば、ACTH AUC: $p = .005$;コルチゾールAUC: $p < .001$)。

【0201】

次に、本発明者らは、1回目および2回目のdex/CRH試験の血漿コペプチンと、それぞれの試験に対するACTHおよびコルチゾール応答との間の関連について試験した。表2において把握することができるとおり、本発明者らは、両方のdex/CRH試験に対するACTHおよびコルチゾール応答の統合的尺度(AUC、最大)と、コペプチンレベルとの間の堅牢な正の関連を観察する。さらに、CRH効果を特に反映する正味のコルチゾール、および部分的には、さらに正味のACTH応答は、コペプチンとの有意な関連を示す。

【0202】

【表2】

		1回目のDexCRH におけるコペプチン	2回目のDexCRH におけるコペプチン
ACTHベースライン(dex後)	相関	,449	,031
	p値	,000	,744
ACTH最大(CRH後)	相関	,310	,566
	p値	,000	,000
ACTH AUC	相関	,231	,519
	p値	,001	,000
ACTH正味AUC(ベースライン補正)	相関	,000	,574
	p値	,996	,000
コルチゾールベースライン(dex後)	相関	,053	,209
	p値	,462	,025
コルチゾール最大(CRH後)	相関	,151	,436
	p値	,037	,000
コルチゾールAUC	相関	,185	,438
	p値	,010	,000
コルチゾール正味AUC(ベースライン補正)	相関	,233	,451
	p値	,001	,000

表2: 1回目(入院から平均6日後)および2回目のdex/CRH試験(平均60日後)に対するACTHおよびコルチゾール応答と、それぞれの血漿コペプチンレベルとの間の関連(1回目のdex/CRH試験において $N = 194$; 2回目のdex/CRH試験において $N = 118$; 結果を年齢および性別の効果について補正した)。

【0203】

コペプチンとうつ症状との間の関連

併発うつ症状に対するコペプチンおよびHPA系尺度の効果を評価するため、本発明者らは、それらの尺度と、試験日に（または試験日に近接して）得られた21項目のハミルトンうつ病評定尺度（Hamilton Depression Rating Scale）（HAM-D）に基づく合計スコアとの間の関連を評価した。結果は表3に見出すことができる。

【0204】

【表3】

		第1のDexCRH におけるHAM-D	第2のDexCRH におけるHAM-D
ACTHベースライン(dex後)	相関 p値	,169 ,019	-,038 ,687
ACTH最大(CRH後)	相関 p値	,136 ,061	-,104 ,266
ACTH AUC	相関 p値	,127 ,079	-,108 ,250
ACTH正味AUC(ベースライン補正)	相関 p値	,049 ,504	-,109 ,244
コルチゾールベースライン(dex後)	相関 p値	,261 ,000	,031 ,740
コルチゾール最大(CRH後)	相関 p値	,162 ,025	-,064 ,497
コルチゾールAUC	相関 p値	,197 ,006	-,058 ,538
コルチゾール正味AUC(ベースライン補正)	相関 p値	,071 ,327	-,091 ,329
コペプチン	相関 p値	-,029 ,687	-,121 ,197

10

20

30

表3. 1回目（入院から平均6日後）および2回目のdex/CRH試験（平均60日後）に対するACTH、コルチゾールおよびコペプチン応答と、HAM-D尺度により評価されたうつ症状との間の関連（1回目のdex/CRH試験においてN=194；2回目のdex/CRH試験においてN=118；結果を年齢および性別の効果について補正した）。

40

【0205】

コペプチンの変化と治療アウトカムとの間との関連

以下の分析において、本発明者らは、うつ病アウトカムについての予測因子として両方のdex/CRH試験間のHPA系パラメータおよびコペプチンの変化を評価した。この分析のため、本発明者らは、1回目のdex/CRH試験時において中程度のうつ病重症度を示す少なくとも14のHAM-Dスコアを有する患者のみを含めた。さらに、入院から最初の8週間以内の2回目のdex/CRH試験を受けた患者のみを考慮した（2回目のdex/CRH試験の平均時間：入院から31日後）。アウトカムを、8週間後の応答として、および入院終了時における寛解として評価した。全ての利用可能なデータを含めた

50

。結果を表 4 に表す。

【 0 2 0 6 】

【 表 4 】

		8週間における 応答	退院時における 寛解
ACTHベースライン(dex後)	OR p値	1,05 ,112	1,06 ,161
ACTH最大(CRH後)	OR p値	1,01 ,224	1,02 ,227
ACTH AUC	OR p値	1,01 ,274	1,01 ,204
ACTH正味AUC(ベースライン補正)	OR p値	1,01 ,856	1,01 ,849
コルチゾールベースライン(dex後)	OR p値	1,02 ,064	1,01 ,275
コルチゾール最大(CRH後)	OR p値	1,01 ,415	1,01 ,045
コルチゾールAUC	OR p値	1,01 ,204	1,01 ,038
コルチゾール正味AUC(ベースライン補正)	OR p値	1,00 ,788	1,01 ,075
コペプチン	OR p値	1,00 ,965	1,00 ,975

10

20

30

表 4 . 8 週間までの (平均 3 1 日後) 2 回目の d e x / C R H 試験に対する A C T H 、コルチゾールおよびコペプチン応答の変化と、うつ病アウトカムとしての 8 週間後の応答および退院時における寛解との間の関連 (A C T H およびコルチゾールについて N = 2 0 9 / 1 5 9 、コペプチンについて N = 5 2 / 5 1 ; 結果を年齢および性別の効果について補正した) 。

【 0 2 0 7 】

まとめおよび考察

うつ病入院患者を、入院時に高 H P A 系調節異常を有する患者と低 H P A 系調節異常を有する患者に分けることにより、d e x / C R H 試験の間に回収された 5 つの血液試料の最初のもので回収された血漿コペプチンに対する明確な効果をもたらした。この知見は、うつ病における H P A 系調節異常の重要な駆動因子としての上昇した視床下部バソプレシンレベルの役割を支持する。この知見と一致して、本発明者らは、d e x / C R H 試験に対する A C T H およびコルチゾール応答のパラメータと、上昇した血漿コペプチンレベルとの間の中程度から強度の関連を観察した。

40

【 0 2 0 8 】

実施例 2

現在中程度から重症のうつ病を有する患者における併用 D e x / C R H 試験における A C T H 応答の程度に影響する遺伝的多型を、併用 D e x / C R H 試験に関する経路におけ

50

る重要な要素の AVPR1B 遺伝子中の遺伝的変異によるエピスタシスのゲノムワイド SNP 分析を使用して同定した。これらの多型は、AVPR1B 遺伝子中の遺伝的変異との相互作用で、CRH 過剰駆動 (hyperdrive) を伴う大うつ病をもたらす遺伝的変異を示す。したがって、dex / CRH 試験におけるより大きいコルチゾールまたは ACTH 応答と関連するアレル / 遺伝子型を担持する患者は、うつおよび不安の V_{1B} アンタゴニスト治療から利益を受けるはずである。

【0209】

患者：

うつ病エピソードの治療のためにマックス・プランク・インスティテュート・オブ・サイカイアトリー (Max Planck Institute of Psychiatry) (MPI)、ミュンヘン、独国に入院患者として入院した単極性または双極性うつ病を有する患者を本試験に含めた。患者は、精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM) 第 IV 版基準に従って、精神科医により診断された。双極性障害または全身医学もしくは神経学的病態に起因するうつ障害を有する患者を含め、それらの患者は生涯の薬物乱用の診断およびアルコールまたは物質乱用または依存に続発するうつ症状を有する患者であった。患者および 4 人全ての祖父母の国籍、第 1 言語および民族性についての自己報告シートを使用して民族性を記録した。

10

【0210】

全ての患者は白人であり、ミュンヘン抗うつ剤応答シグネチャ (Munich - Antidepressant - Response - Signature) (MARS) プロジェクト (ヘニングス (Henning) ら著、「うつ病入院患者からの代表的な試料における臨床特徴および治療アウトカム - ミュンヘン抗うつ剤応答シグネチャ (MARS) プロジェクトからの知見 (Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project)」、ジャーナル・オブ・サイカイアトリック・リサーチ (J Psychiatr Res)、1月号、2009年、第43巻 (3) : p. 215 ~ 229 ; www.mars-depression.de) の一部であった。これらの患者を、医師の選択に従って抗うつ剤医薬品により治療した。うつ症状の重症度は、入院時および dex - CRH 試験時において、熟練評価者により 17 項目のハミルトンうつ病評定尺度 (Hamilton Depression Rating Scale) (HAM-D) (ハミルトン M (Hamilton M) 著、「うつ病についての評定尺度 (A rating scale for depression)」、ジャーナル・オブ・ニューロロジ・ニューロサージェリ・アンド・サイカイアトリー (J Neurol Neurosurg Psychiatry)、1960年、第23巻、p. 56 ~ 62) を使用して評価した。両方の時点において少なくとも中程度から重度のうつ病エピソード (HAM-D 18) についての基準を満たし、入院患者の入院の 10 日以内に dex - CRH 試験を施され、ゲノムワイド SNP データを有する 352 人の患者を、本分析に含めた。試験は、ルートヴィヒ・マクシミリアン大学ミュンヘン、独国の倫理委員会 (Ethics Committee of the Ludwig Maximilians University in Munich, Germany) により承認され、書面のインフォームドコンセントを全ての患者から得た。

20

30

40

【0211】

Dex - CRH 試験：

dex - CRH 試験は、ハウザー (Heuser) らにおいて詳述されているとおり実施した。手短に述べると、対象を 1.5 mg のデキサメタゾンにより午後 11 時に経口的に前治療した。翌日、午後 3 時、午後 3 時 30 分、午後 3 時 45 分、午後 4 時および午後 4 時 15 分において採血した。100 μg のヒト CRH (フェリング (Ferring)、

50

キール、独国)の静脈内ボラスを、午後3時02分に与えた。血漿ACTH濃度を、抽出なしでイムノメトリックアッセイにより評価した(ニコルズ・インスティテュート(Nichols Institute)、サン・ファン・カピストラノ、カリフォルニア、米国)。ACTH応答の総曲線下面積(AUC)を使用してdex/CRH試験に対する神経内分泌応答を分析した。

【0212】

SNPジェノタイピング:

本試験の登録後、40mlのEDTA血液をそれぞれの患者から採った。DNAを、新鮮血からピュアジーン(Puregene)(登録商標)全血DNA抽出キット(ジェントラ・システム・インコーポレイテッド(Gentra Systems Inc)、ミネソタ)を使用して抽出した。

10

【0213】

ジェノタイピングは、イルミナ・ヒト610k(Illumina Human 610k)四重ジェノタイピングアレイ(イルミナ・インコーポレイテッド(Illumina Inc.))、サン・ディエゴ、米国)上で、製造業者の標準的なプロトコルに従って実施した。平均呼び出し率は99%を超過し、98%未満の試料を再タイピングし、または試験から除いた。2回ジェノタイピングされた試料についての再現性は、99.99%以上であった。

【0214】

データ分析:

中程度から重度のうつ病を有する患者におけるdex/CRH試験に対するACTH応答についての遺伝的予測因子を同定するため、352人の患者の全試料を使用した。dex-CRH試験におけるACTH応答のAUCの自然対数変換後、エピスタシス(AVPR1BのSNP rs28373064との遺伝子ごとの相互作用)の分析を使用してSNPと、ACTH応答のAUCの定量的表現型自然対数との関連を判定した。この分析は、ゲノムワイドで行い、 $< 1 * 10^{-5}$ のP値を有するSNPのみを遺伝的予測因子の構築のために保持した。これにより、合計14のSNPをもたらした。予測分析のため、表現型の上下4分の1を選択することにより患者を高応答者と低応答者に二分化した。これにより、それぞれの群において88人の数の患者をもたらした。低応答者群について、ACTHのAUCの自然対数は5.704から6.384に及び、高応答者群について、ACTHのAUCの自然対数の範囲は7.399から8.980に及んだ。2つの群の形質分布については図2の対応するヒストグラム参照。

20

30

【0215】

次いで、保持された14のSNPを使用してACTH応答状態サポートベクターマシン」アプローチ(実装DTREG 10.6.21 www.dtrek.com)を予測した。全ての値は、1個抜き交差検証から導いた。

【0216】

結果:

AVPR1B遺伝的変異状態との相互作用におけるACTH応答との上位14の関連を、表5に挙げる。次いで、14それぞれのSNPについての遺伝子型を使用し、1個抜き交差検証を適用してAVPR1B遺伝的変異との相互作用を使用して高ACTH応答状態と低ACTH応答状態を予測した。

40

【0217】

【表 5】

SNP	染色体	座標_HG18	遺伝子バリエント	AVPR1B中の 遺伝的変異による エピスタシスにおける ln ACTH AUCとの 関連についてのP値	遺伝子名
rs9880583	chr3	20980315	遺伝子間	6,31E-005	N/A
rs13099050	chr3	21028194	遺伝子間	4,50E-005	N/A
rs7441352	chr4	55608691	遺伝子間	1,68E-005	N/A
rs730258	chr4	68431265	イントロン性	9,08E-005	TMPRSS11D
rs12654236	chr5	169540125	遺伝子間	9,98E-005	N/A
rs17091872	chr8	19876257	遺伝子間	9,77E-005	N/A
rs12254219	chr10	79113526	遺伝子間	6,05E-005	N/A
rs11575663	chr10	115316093	イントロン性	7,92E-005	HABP2
rs7080276	chr10	123112960	遺伝子間	8,87E-005	N/A
rs7416	chr11	10485077	3プライム_UTR	5,61E-005	AMPD3
rs12424513	chr12	95088085	遺伝子間	4,20E-005	N/A
rs1035050	chr17	44919011	遺伝子間	9,77E-005	N/A
rs9959162	chr18	68100371	遺伝子間	5,57E-005	N/A
rs8088242	chr18	68100758	遺伝子間	6,06E-005	N/A

表 5 : AVPR1B 遺伝子中の遺伝的変異との相互作用を可能とする高 ACTH 応答状態と低 ACTH 応答状態を予測するために使用された 14 の SNP のリスト。

【 0 2 1 8 】

予測の結果を以下にまとめる :

dex - CRH 試験における二分化された高 ACTH 応答状態と低 ACTH 応答状態の予測について、1 個抜き交差検証における以下の予測値が達成された :

ACTH :

正確度 = 75 . 00 %

真陽性 (TP) = 69 (39 . 2 %)

真陰性 (TN) = 63 (35 . 8 %)

偽陽性 (FP) = 25 (14 . 2 %)

偽陰性 (FN) = 19 (10 . 8 %)

感度 = 78 . 41 %

特異度 = 71.59%

感度および特異度の幾何平均 = 74.92% 陽性予測値 (PPV) = 73.40%

陰性予測値 (NPV) = 76.83%

PPVおよびNPVの幾何平均 = 75.10% 精度 = 73.40%

再現率 = 78.41%

F尺度 = 0.7582

ROC曲線下面積 (AUC) = 0.780475。

【0219】

まとめおよび考察

dex/CRH試験におけるACTH応答についてのゲノムワイドSNP関連データを使用して、SNP rs28373064とともに患者におけるそれらの表現型の正確、高感度および特異的な予測に使用することができる14のSNPのサブセットを同定した。この試験における増加したACTH分泌は、中枢CRH/CRHR1機能の考えられる増加とリンクしている。他の因子、例えば、内分泌尺度を考慮せずにAVPR1B遺伝子中の遺伝的変異との相互作用において作用する遺伝的多型が、dex/CRH試験におけるACTH応答の好適な予測因子であることは、驚くべきことである。

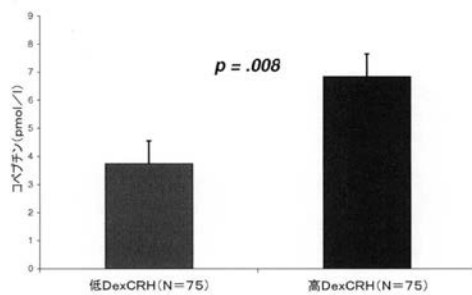
10

【0220】

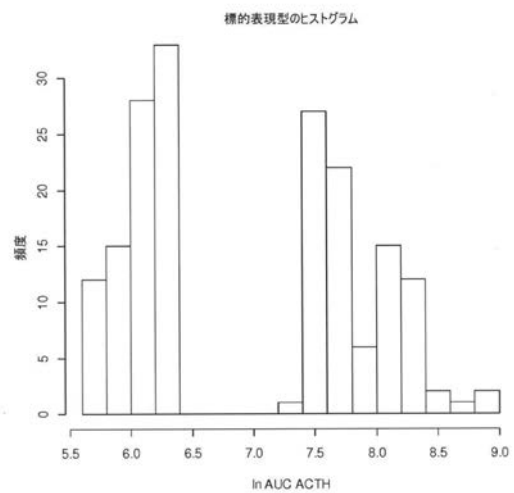
これらのバリエーションを使用し、うつ病時にCRH系過活動を有し得る患者を同定することができる。提示された14のSNPおよびSNP rs28373064の遺伝子型に従って高ACTH応答群に分類されたうつまたは不安障害を有する患者は、V1Bアンタゴニスト治療に対して応答する可能性がより高い。このことは、この規定の治療に対して応答するはずであるV1Bアンタゴニスト治療試験のためのそのような患者の改善を可能とする。

20

【図1】



【図2】



【配列表】

2018004657000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月11日(2017.10.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

うつ症状および不安症状の少なくとも一方を有する患者における V_{1B} 受容体アンタゴニストに対する治療応答を予測する方法であって、前記患者の血液試料中のコペプチン濃度を測定し、または前記患者の脳脊髄液の試料中の AVP 濃度を測定し、あるいはこれら両方を測定し、

健常個体におけるコペプチンおよび AVP 濃度の少なくとも一方と比較して上昇したコペプチンおよび上昇した AVP 濃度の少なくとも一方が、 V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す方法。

【請求項2】

デキサメタゾンにより前記患者を前治療し、続いて前記血液試料中の前記コペプチン濃度および脳脊髄液の前記試料中の前記 AVP 濃度の少なくとも一方を測定するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記患者を少なくとも1つの併用デキサメタゾン/コルチコトロピン試験 (dex/CRH 試験) に供することをさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す前記上昇したコペプチン濃度が、 5 pmol/L 以上、場合により $5\sim7\text{ pmol/L}$ の範囲である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

V_{1B} 受容体アンタゴニストによる治療に対して応答する患者を示す前記上昇した AVP 濃度が、 4 pg/ml 以上の AVP 、場合により $4\sim6\text{ pg/ml}$ の AVP である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 38/35 (2006.01)	A 6 1 K 38/35	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	C 1 2 N 15/00	A

Fターム(参考)	2G045	AA01	AA13	AA24	AA25	AA40	BA13	BB10	CA25	CA26	CB07
		CB09	CB16	DA13	DA36	DA54	FA27	FB01	FB03	FB08	FB15
		GC10	JA01								
	4B063	QA01	QA18	QQ03	QQ79	QS32	QX02				
	4C084	AA02	AA17	BA44	DB21	MA02	NA05	ZA051	ZA121	ZC422	ZC751
	4C086	AA01	DA10	MA01	MA02	MA04	NA05	ZA05	ZA12	ZC75	