

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年11月28日(28.11.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/176220 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 1/14* (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *C12Q 1/68* (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01) *G01N 33/15* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *G01N 33/50* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/064376
- (22) 国際出願日: 2013年5月23日(23.05.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-120083 2012年5月25日(25.05.2012) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 岡村 均(OKAMURA, Hitoshi); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町4-6-29 国立大学法人京都大学大学院薬学研究所内 Kyoto (JP). 山口 賀章(YAMAGUCHI, Yoshiaki); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町4-6-29 国立大学法人京都大学大学院薬学研究所内 Kyoto (JP). 辻本 豪三(TSUJIMOTO, Gozoh); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町4-6-29 国立大学法人京都大学大学院薬学研究所内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAE-GUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜T N Kビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2013/176220 A1

(54) Title: REGULATION OF CIRCADIAN RHYTHM

(54) 発明の名称: 概日リズム調整

(57) Abstract: The present invention provides a circadian rhythm-regulating agent which comprises an inhibitor capable of inhibiting vasopressin receptors V1a and V1b as an active ingredient.

(57) 要約: 本発明は、バゾプレッシン受容体である V1a 及び V1b を阻害する阻害物質を有効成分とする、概日リズム調整剤を提供する。

明 細 書

発明の名称：概日リズム調整

技術分野

[0001] 本発明は、概日リズム調整剤、概日リズムの乱れに起因する疾患又は状態の予防又は治療剤、概日リズム調整組成物及び製剤、概日リズム（サーカディアンリズム）を調製する物質のスクリーニング方法、概日リズム調整のための使用、概日リズム調整方法に関する。

背景技術

[0002] ヒトを含む全ての哺乳類の細胞には、「時計遺伝子」と呼ばれる生体リズムを刻むための遺伝子が存在しており、それゆえ体内時計は細胞自律的な現象であると考えられる。間脳視床下部の視交叉上核（suprachiasmatic nucleus：SCN）は、全身の細胞に存在する末梢時計を統括する機能があることから「マスタークロック」と呼ばれており一日の睡眠・覚醒等のリズムを形成する中心として働いている。時計遺伝子により制御される一連の生体现象を「概日リズム」と呼ぶ。概日リズムを刻む生体现象の例としては、睡眠・覚醒リズムの他に、食欲、性欲、体血圧および体温リズム、副腎皮質ホルモン、メラトニンおよび成長ホルモン分泌等の内分泌系リズム、免疫系リズム、自律神経リズム等が知られている。

[0003] 概日リズムは、地球の自転に伴って起こる昼夜、つまり明暗周期などの24時間の環境周期に同調できるように設定されており、ネズミなどの夜行性の動物は夜間に、ヒトなどの昼行性の動物は昼間に行動しやすくなっている。このため、ヒトは通常昼間に働くのが最も生産性が高い。しかしながら、様々な理由により、通常とは異なる時間帯に行動することを求められる事がある。例えば、航空機により短時間に長距離を移動する渡航者は、出発地と到着地で昼間・夜間の位相のズレ（時差）を経験し、いわゆる「時差ぼけ(jet-lag)」症候群を引き起こす事が多い。時差ぼけ症候群では、概日リズムが、到着地の時間帯に徐々に調整されるまで、睡眠・覚醒リズムが乱れ、注意力

・集中力が低下する。また、上記の種々のリズムも乱れ一時的な体調不全に陥ることがある。

[0004] また、勤務時間帯が朝から夕、夕から夜中、および真夜中から早朝まで等の間を、循環する交替勤務者においては、一時的な概日リズムの乱れに起因する体調不全を起こし、その結果、勤務シフトへの交替への調整が困難になる場合がある。交替勤務者に最も多く見られる症状は、睡眠障害で、これが全身倦怠、疲労感を促進させている。また、夜間勤務自体も、自律神経、代謝リズム、内分泌リズムの低下した状態での身体活動であるため、全身倦怠、疲労を感じやすくさせている。食事の時間・回数も不規則になりがちで、消化管、内分泌器官に対する負担も大きく、自律神経の失調が生じることから、種々の消化器症状が出やすくなっている。交替勤務者では、血漿中のトリグリセライドおよびコレステロールが増加している事が報告されている（非特許文献1）また、日中勤務者では、睡眠時と覚醒時で血圧の差異が大きく、交替勤務者では差異が小さいことが報告されている（非特許文献2）。

[0005] 大規模疫学研究（文部科学省補助 運営委員長・玉腰暁子名古屋大助教授）が行った調査によると、24時間操業の工場や鉄道、ホテルなどの交替制職場で働く男性は、主に昼間働く日勤職場の男性に比べ、前立腺がんになる危険性が3.5倍、心筋梗塞などの虚血性心疾患で死亡する危険性が2.8倍高いことが報告されている。

[0006] 厚生労働省の調査では、午後10時以降の深夜業に従事する労働者がいる事業所は2割に上り、うち半数が交代勤務を導入している。労働生産性の低下といった経営上の問題だけでなく、労働者の疾病管理といった労働衛生上の観点からも、交替勤務に適応できるための薬剤の開発が産業上強く求められている。

[0007] 高齢者は、概日リズムを形成するための内因性因子（例えばメラトニン）の合成低下が認められ、概日リズムの維持力の低下が懸念されている（非特許文献3）。

[0008] また、視交叉上核（SCN）においてAVP（arginine vasopressin）およびVIP

(vasoactive intestinal polypeptide) を発現している神経細胞は、これらのペプチドを脳内に放出することにより時計信号を伝達していると考えられている。高齢者は、若年者に比べてAVP発現神経細胞数の発現に関する概日リズムの昼夜におけるメリハリが乏しい事が報告されている(非特許文献4)。

- [0009] 生活時間が不規則な若年者や深夜に及ぶ長時間残業を行わなければならない労働者は、しばしば就寝時刻や食事時刻が不規則になる事がきっかけで、外部環境と概日リズムにずれが生じ、体調不良になる場合がある。健康な若年被験者に交替勤務のシミュレーションを行わせた研究では、標準的な食事を食べさせた後の、血糖値、インスリンおよび脂質のレベルが生活リズムの変更により影響を受け、インスリン抵抗性および脂質代謝の変化が起こる事が報告されている(非特許文献5,6)。
- [0010] さらに先天的或いは後天的な全盲の人々は、その概日リズムが外部環境周期に同期できず、自由継続(free-run)に悩まされるケースが認められている。
- [0011] 概日リズムの変調を調整するために、これまで様々な取組みがなされてきた。例えば、Czeisler Charles A & Kronauer RichardおよびMichimori Akihiroらは、十分な明るさの光を一定時間照射することで概日リズムの調整が可能であり、その方法について開示している(特許文献1,2)。また、概日リズム調整を行っている内因性ホルモンであるメラトニンあるいはメラトニン誘導体の投与が試みられている。また、最近では概日リズムを調整する新規化合物および方法の検索が行われている(特許文献3,4)。
- [0012] しかし、メラトニンには、催眠作用、内分泌系作用などの概日リズム調整以外の作用も有しており(非特許文献7)、概日リズム調整の目的で摂取すればそれらが副作用となってしまう。メラトニン誘導体や、体内でメラトニンに変換されるメラトニン前駆物質であるセロトニン、5-ヒドロキシトリプトファン、トリプトファンについても同様の副作用の問題が残る。特に、セロトニンを経口摂取すると、経口吸収性が悪く、消化器系・循環器系への悪影響が報告されている(非特許文献8,9)。

先行技術文献

特許文献

- [0013] 特許文献1 : W09616697,
特許文献2 : W09719720
特許文献3 : 特開2001-316281
特許文献4 : 特開2003-335669

非特許文献

- [0014] 非特許文献1 : Postprandial hormone and metabolic responses among shift workers in Antarctica. Lund J. et al. *Endocrinol*, 2001;171:557-564
非特許文献2 : Impact of shift work and race/ethnicity on the diurnal rhythm of blood pressure and catecholamines. Yamasaki F. et al. *Hypertension*, 1998;32:417-423
非特許文献3 : Vitiello MV. , *Clin Cornerstone* 2000;2(5):16-27;Mishima K. et al. ,*Chronobiol Int* 2000 May;17(3):419-32
非特許文献4 : Hoffman, M.A., Swabb D.F., 1994. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Res.* 651, 134-142
非特許文献5 : Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. Ribeiro DC et al. *J Endocrinol*, 1998;158:305-310
非特許文献6 : Postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. Hampton SM et al. *J Endocrinol*, 1996;151:259-267
非特許文献7 : Monti JM, Cardinali DP. , *Biol Signals Recept* 2000,9:328-39; reiter RJ., *Ann Med* 1998, 30:103-8
非特許文献8 : Hasler WL., *Dig Dis Sci* 1999 Aug; 44(8 Suppl):108S-113S;
非特許文献9 : van Zwieten PA, Blauw GJ, van Brummelen P., *Cardiovasc Drugs Ther* 1990 Dec;4(6):1443-7

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0015] 本発明は、概日リズムの乱れが原因で起こる様々な疾患、状態、症状を予防・改善・コントロールする技術を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明は、以下の概日リズム調整剤、概日リズムの乱れに起因する疾患又は状態の予防又は治療剤、概日リズム調整組成物及び製剤、概日リズム（サーカディアンリズム）を調製する物質のスクリーニング方法、概日リズム調整のための使用、概日リズム調整方法を提供するものである。

項 1. バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bを阻害する阻害物質を有効成分とする、概日リズム調整剤。

項 2. バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bを阻害する阻害物質を有効成分とする、概日リズムの乱れに起因する疾患又は状態の予防又は治療剤。

項 3. 概日リズムの乱れに起因する疾患又は状態が、睡眠障害、不眠症、睡眠相遅延症候群、易疲労性、時差ぼけ、睡眠相後退症候群、自律神経失調、疲労、全身倦怠、代謝リズムの乱れ、内分泌障害、眠気、食欲不振、体調不良、集中力又は意欲の低下、鬱病、不安神経症、胃腸管の機能障害からなる群から選ばれるいずれかである、項 2 に記載の予防又は治療剤。

項 4. バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質と賦形剤を含む概日リズム調整組成物。

項 5. 医薬組成物または食品組成物である、項 4 に記載の組成物。

項 6. バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質を含む概日リズム調整用製剤。

項 7. 顆粒剤、散剤、タブレット、チュアブル錠、カプセル剤、シロップ剤、ドリンク剤、懸濁剤または注射剤である、項 6 に記載の製剤。

項 8. バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質を検出することを特徴とする、概日リズム調整物質のスクリーニング方法。

項 9. バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質の概日リズム調整のための使用。

項 10. バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質を哺乳動物に投与することを特徴とする概日リズム調整方法。

項 11. 概日リズムの調整が睡眠障害、不眠、睡眠相遅延症候群、易疲労性、時差ぼけ、睡眠相後退症候群、自律神経失調、疲労、全身倦怠、代謝リズムの乱れ、内分泌障害、眠気、食欲不振、体調不良、集中力又は意欲の低下、鬱病、不安神経症、胃腸管の機能障害からなる群から選ばれるいずれかの改善である項 1 に記載の概日リズム調整剤、項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、項 7 に記載の製剤、項 8 に記載のスクリーニング方法、項 9 に記載の使用又は項 10 に記載の方法。

項 12. V1a及びV1bの阻害物質が、バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bを阻害し、V2を阻害しない、項 1 に記載の概日リズム調整剤、項 2 又は 3 に記載の予防又は治療剤、項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、項 7 に記載の製剤、項 8 に記載のスクリーニング方法、項 9 に記載の使用又は項 10 に記載の方法。

項 13. V1a及びV1bの阻害物質が、バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの拮抗薬である、項 1 に記載の概日リズム調整剤、項 2 又は 3 に記載の予防又は治療剤、項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、項 7 に記載の製剤、項 8 に記載のスクリーニング方法、項 9 に記載の使用又は項 10 に記載の方法。

項 14. V1a及びV1bの阻害物質が、V1aの阻害物質とV1bの阻害物質の組み合わせである、項 1 に記載の概日リズム調整剤、項 2 又は 3 に記載の予防又は治療剤、項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、項 7 に記載の製剤、項 8 に記載のスクリーニング方法、項 9 に記載の使用又は項 10 に記載の方法。

項 15. V1a及びV1bの阻害物質が、V1aとV1bの両方を阻害する少なくとも 1 種の物質である、項 1 に記載の概日リズム調整剤、項 2 又は 3 に記載の予防又は治療剤、項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、項 7 に記載の製剤、項 8 に記載のスクリーニング方法、項 9 に記載の使用又は項 1

〇に記載の方法。

発明の効果

[0017] 本発明によれば、睡眠障害、不眠症、睡眠相遅延症候群、易疲労性、時差ぼけ、睡眠相後退症候群、自律神経失調症、疲労、全身倦怠、代謝リズムの乱れ、内分泌の乱れを含む内分泌障害、眠気、食欲不振、体調不良、集中力又は意欲の低下、うつ、不安、胃腸管の機能障害（下痢、便秘、胃もたれ、消化不良など）などの概日リズムの乱れに起因する疾患又は状態を改善することができる。

[0018] また、本発明のスクリーニング方法によれば、概日リズムを速やかに正しい状態に回復できる新規化合物ないし薬剤を見出すことができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]Fig. 1 a. 8時間Jet-lagさせたとき（位相前進した後14日目で位相後退する：焦電型赤外線センサーにて体動を感知する：蛍光灯200ルクス12時間明/12時間暗サイクル）のWTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}の行動の代表例。b. 8時間位相前進時の行動開始位相Onsetの推移（挿入図は位相がPS50（位相変位が50%完了した日時））（WTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}共にn = 10）。c. 8時間位相後退時の行動終了位相Offsetの推移（挿入図はPS50）（WTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}共にn = 10）。d. 8時間位相前進させて1日後にDDに放散した時のWTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}の行動の代表例（焦電型赤外線センサー、蛍光灯200ルクス）（WTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}共にn = 10）。e, f. (d条件下での) 変位時間(WTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}共にn = 10)。g. 恒常暗条件下での、自発行動周期のジェノタイプの差(WTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}共にn = 10)。h. 光に対する行動リズムの位相反応も検証した。具体的には、体内リズムの各時間位相に短時間光照射（30分、300ルクス）後、行動位相の変動を測定した（Phase-response curve, PRC）。どの点でもWTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}の間にPRCに差がなかった。PRC（WTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}共にn = 8）。i-l. 時計遺伝子Per1, Per2, Bmal1, Dbp mRNAの発現リズム(WTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}共にn = 5)。WTもV1a^{-/-}V1b^{-/-}も全く変わらず。同じ発現パターンを示す。

[図2]Fig. 2 a. SCNにおける8時間位相前進時の、視交叉上核での時計遺伝子

(Per1, Per2, Bmal1, Dbp) mRNAの発現の推移（各点2点、線は平均値をつなぐ）。b. 8時間位相変位時における時計遺伝子のピーク時間の推移。点の径の大きさは時計遺伝子の振幅の大きさを示す。矢印はV1a - / - V1b - / - を意味する。視交叉上核では8時間位相が完全にシフトするまでの間7 - 8日間は、遺伝子の振幅が減弱することに注目。

[図3]Fig. 3 a. 肝臓における8時間位相前進させた時のWTとV1a - / - V1b - / - の時計遺伝子発現 (Per1, Per2, Bmal1, Dbp) リズムの推移（各点2点の平均値を線で結ぶ）。b. 8時間位相前進時における時計遺伝子のピーク時間の推移。点の径の大きさは時計遺伝子の振幅の大きさを示す。矢印はV1a - / - V1b - / - を意味する。肝臓の振幅の大きさは、位相変位時もほとんど変わらない。c. 8時間位相前進させた時のWTとV1a - / - V1b - / - の体温リズムの推移。体温計は腹腔中に入れ連続的に測定。d. 8時間位相前進時の体温のピーク時間の推移。e. 体温のピーク時間のPS50（位相変位が50%完了した点：WTとV1a - / - V1b - / - 共にn = 7）

[図4]Fig. 4. V1a拮抗剤OTC - 21268 とV1b拮抗剤SSR 149415の両者を同時に投与したときの、8時間位相前進させた後の、新周期への再同調の程度の変化を見る。V1a拮抗剤OTC - 21268, V1b拮抗剤SSR 149415ともに、1mM、2.5mMで、WTマウスのSCNに慢性投与する（図aの黄色星印から）。各拮抗剤1 mM投与群（n = 6）、2.5 mM投与群（n = 12）、対照群として溶剤を投与したもの（Vehicle n = 10）を示す。a:対照群と拮抗剤2.5mM投与群の代表的な行動リズム。b:各群における、8時間位相前進後の行動開始位相の推移。c:各群の位相変位のPS50値（位相変位が50%完了した日時）。

発明を実施するための形態

[0020] 本発明による概日リズム調整組成物の適用される対象者としては、

- 1) 概日リズム障害に陥る危険のある者、即ち交代勤務者、夜間ないし深夜勤務者、海外渡航者などの概日リズム睡眠障害の急性症候群の患者
- 2) 睡眠相遅延症候群 (delayed phase sleep syndrome) 等の概日リズム睡眠障害の慢性症候群の患者

- 3) 概日リズム障害に陥りやすい高齢者
- 4) 不規則な生活行動が原因で概日リズム障害に陥ってしまう者、特に若年者及び長時間残業者など。
- 5) 失明等により概日リズムの非同期化している者が想定され得るが、これらに限定されるものではない。

[0021] V1a、V1bは、SCNのパゾプレッシン受容体であり、その塩基配列、アミノ酸配列は、データベースに開示され、ヒトのV1aのアクセッション番号は、遺伝子：NM_000706、タンパク質：NP_000697である。ヒトのV1bのアクセッション番号は、遺伝子：NM_000707、タンパク質：NP_000698である。

[0022] V1a、V1bの阻害物質は、これら受容体の拮抗薬（アンタゴニスト；競合阻害物質であってもよく、非競合阻害物質であってもよい）、V1a、V1bの発現阻害物質、V1a、V1bの受容体と共役するタンパク質の発現阻害物質、機能阻害物質ないし情報伝達阻害物質などが挙げられる。これらの阻害物質は、薬物などの低分子化合物でもよく、抗体などのタンパク質、siRNA、shRNA、miRNAなどの核酸物質、アプタマーなどであってもよい。さらに、V1aとV1bの一方又は両方を阻害可能である限り、食品自体、あるいは食品の発酵物などの加工食品、動物、植物、微生物などの一部またはその抽出物、培養物などの複数の成分を有する組成物であってもよい。

[0023] 本発明で使用する「V1a及びV1bの阻害物質」は、1つの化合物でV1aとV1bの両方を阻害する物質であってもよく、V1aとV1bの両方を阻害する物質は単独で又は2種以上を混合して用いることができる。或いは、「V1a及びV1bの阻害物質」は、少なくとも1種のV1a阻害物質と少なくとも1種のV1b阻害物質の組み合わせ（組成物）を「V1a及びV1bの阻害物質」として使用することもできる。

[0024] V1a、V1bの各々の阻害物質及びそのスクリーニング方法については古くから研究されており、本発明はそれら公知の阻害物質、阻害物質のスクリーニング方法を、概日リズム調整物質のスクリーニング方法に利用できる。

[0025] V1a及び／又はV1bの阻害物質としては、dPenTyr(Me)AVP（デアミノ-Pen, 0

-Me-Tyr, Arg]-バソプレッシン)、PhAcALVP ([フェニルアセチル, 0-Me-D-Tyr, Arg, Lys]-バソプレッシンアミド)、d(CH₂)₅Tyr(Me)AVP ([β-メルカプト-β, β-シクロペンタメチレンプロピオニル, 0-Me-Tyr, Arg]-バソプレッシン)、W099/37637、W098/39325、W095/34540、W095/06035、W094/04525、W094/01183、W094/01409、特開2000-351768、特開平9-221475、特開平08-301848、特開平08-231512、特開平08-198879、特開平06-016643、特開平06-211800、特開平06-135959、特開平06-080641、特開平05-132466、特開平04-321669、特開2004-231668、特表2003-523351号公報、特表2003-523354号公報、特表2003-525287号公報、及び特表2004-502654号公報などに記載の化合物、V1a及び/又はV1bに対するアンタゴニスト抗体、などが知られている。これらの特許文献は本明細書の参考として援用される。

[0026] 本発明では、概日リズムの調整のためにV1aとV1bの両方を阻害する。V1aとV1bの両方を阻害する場合、V1aとV1bを同程度に阻害してもよく、一方が強力に阻害され、他方はより弱く阻害されてもよい。本発明の有効成分は、V1aとV1bの両方を阻害する単一の物質であってもよく、V1aの阻害物質とV1bの阻害物質を組み合わせる有効成分としてもよい。V1aの阻害物質とV1bの阻害物質を組み合わせる有効成分とする場合、これらを同時に投与/摂取してもよく、別々に投与/摂取し、一定の時間V1aとV1bを同時に阻害してもよい。

[0027] 実施例で示されるように、V1aとV1bのダブルロックアウトマウスは時差が消失したマウスであることが実証され、かつ、V1aとV1bのアンタゴニストカクテル(OPC-21268/SSR149415)の投与で用量依存的に時差再調整日数が減少されており、V1aとV1bを両方とも阻害する化合物ないし組成物は、時差の軽減ないし消失に有効である。

[0028] 特に、V1aとV1bが究極的に阻害されたV1aとV1bのダブルロックアウトマウスでは、概日リズムは1日の時差で再同調でき、本発明の概日リズム調整組成物は概日リズムの調整に極めて有効である。V1aとV1bを同時に抑制しても時計遺伝子発振機構は正常である。また、V1aとV1bを同時に抑制した場合、体温リズムも速やかに同調する。

- [0029] 交替勤務者は、勤務時間帯に合わせて睡眠時間帯を前後させることで身体状態を勤務時間帯に適合させようとする。本発明の組成物、予防剤又は治療剤、製剤などを摂取すれば、生体リズムはより短期間で正常に戻り、摂取の時期は夜勤などの交代勤務の当日又は翌日が挙げられるがこれらに限定されない。看護師、医師、警察、消防、コンビニ、スーパーなどの24時間営業や深夜も営業している店舗の勤務者などの不規則な時間の勤務者、夜間、深夜を含む長時間勤務者、海外渡航者、生活行動が不規則な者、概日リズム障害に陥りやすい高齢者、失明等により概日リズムの非同期化している者についても同様に、本発明の組成物、予防剤又は治療剤、製剤などを摂取すれば、生体リズムの乱れを少なくすることができる。
- [0030] 概日リズムの乱れに起因する疾患ないし状態としては、睡眠障害、不眠症、睡眠相遅延症候群、易疲労性、時差ぼけ、睡眠相後退症候群、自律神経失調、疲労、全身倦怠、代謝リズムの乱れ、内分泌障害、眠気、食欲不振、体調不良、集中力又は意欲の低下、鬱病、不安神経症、胃腸管の機能障害などが挙げられ、本発明の組成物、予防剤、治療剤ないし製剤は、これらの疾患ないし状態に有効である。
- [0031] 本発明の製剤の形態としては、素錠、フィルムコート錠、糖衣錠、顆粒、粉末、タブレット、カプセル（ハードカプセルとソフトカプセルとのいずれも含む。）、チュアブルタイプ、シロップタイプ、ドリンクタイプ、注射剤等をあげる事が出来る。これらの剤型を製造するには各種の製剤製造用物質、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤等を使用することができる。
- [0032] 本発明の概日リズム調整組成物は、食品に添加することもできる。食品に添加される際は、食品の形態は固体であっても、半固体であっても液体であってもよい。例えば、洋菓子、和菓子、スナック菓子、アイスクリーム、アイスマルクなどの冷菓、嗜好性飲料（例えば、清涼飲料、炭酸飲料（サイダー、ラムネ等）、薬味飲料、アルコール性飲料、粉末ジュースなど）、乳製品（牛乳、ヨーグルト、アイスクリーム、バター、マーガリン、チーズ、ホ

アップクリーム等)、氷菓、菓子類(あんこ、羊羹、饅頭、チョコレート、ガム、ゼリー、寒天、杏仁豆腐、ケーキ、カステラ、クッキー、煎餅、スナック菓子等)、パン、餅、水産煉製品(蒲鉾、ちくわ等)、畜肉加工品(ソーセージ、ハム等)、果実加工品(ジャム、マーマレード、果実ソース等)、調味料(ドレッシング、マヨネーズ、味噌等)、麺類(うどん、そば等)、漬物、および蓄肉、魚肉、果実の瓶詰、缶詰類などの食品に含まれる形態であり得る。本発明の概日リズム調整組成物は、いわゆる健康食品、機能性食品、栄養補助食品(例えば、ブロック状又は液体)、サプリメント、特定保健用食品、病者用食品・病者用組合せ食品(厚生労働省、特別用途食品の一種)又は高齢者用食品(厚生労働省、特別用途食品の一種)としてもよい。上記食品は、ブロック状、ゲル状、ペースト状、液体、溶液などの任意の性状であってもよい。

[0033] 本発明の概日リズム調整組成物を食品に添加するには特別な工程を必要とせず、食品の製造工程の初期において原料と共に添加するか、製造工程中に添加するか、あるいは製造工程の終期に添加する。添加方式は混和、混練、溶解、浸漬、散布、噴霧、塗布等通常の方法を食品の種類および性状に応じて選択する。本発明の食品は、当業者に公知の方法に従って調製され得る。

[0034] 本発明の概日リズム調整組成物は、摂取量に依存してリズムの調整を行うことができ、リズムの変調の程度により、摂取量或いは摂取のタイミングを変更すれば、リズム調整を行うことができる。

[0035] 本発明の概日リズム調整組成物は、医薬として投与することもできる。医薬の投与形態は特に制限されず、有効成分の種類や製剤形態などに応じて、ヒト又はヒト以外の哺乳類動物に対して経口的又は非経口的に投与することができる。本発明の医薬としては、V1a及びV1b阻害物質である有効成分をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である上記物質に対して、必要により1種又は2種以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などを加えて、当業者に利用可能な形態の医薬製剤として提供することが望ましい。

[0036] 経口投与に適する投与単位としての製剤の例としては、例えば、錠剤、カ

プセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する投与単位としての製剤としては、例えば、皮下、静脈内、若しくは筋肉内注射用の注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、又は貼付剤等を挙げることができる。担体、賦形剤、希釈剤としては、例えば、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調整剤、安定化剤、噴射剤、又は粘着剤等を挙げることができる。これらの製剤用添加物は当業者に汎用されており、製剤形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択できることは言うまでもない。

[0037] 本発明の医薬の投与量及び投与期間は特に制限されないが、有効成分の種類、投与形態、耐性形成の程度、予防的あるいは治療的投与などの投与目的、患者の年齢、体重等に応じて適宜選択すればよい。有効成分であるV1a及び/又はV1b阻害物質を一日あたり0.01~1000mg程度、好ましくは0.1~500mg程度の投与量で、一日あたり1~4回投与することができる。

実施例

[0038] 以下、本発明を実施例に基づきより詳細に説明する。

なお、実施例において野生型マウス(WT、V1a^{+/+}V1b^{+/+}マウス)は、7-20週齢のC57BL/6 オスマウスを使用し、V1a^{-/-}V1b^{-/-}マウス(V1aとV1bのダブルノックアウトマウス)は、以下のV1a^{-/-}マウスとV1b^{-/-}マウスを交配させて作製したものを使用した。

V1a^{-/-}マウス, V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity, Proc Natl Acad Sci USA, 103, 7807-7812, 2006

V1b^{-/-}マウス, The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions, J Clin Invest, 113, 302-309, 2004

[0039] 実施例 1

8時間Jet-lagさせたとき（位相前進した後14日目で位相後退する：焦電型赤外線センサーにて体動を感知する：蛍光灯200ルクス12時間明/12時間暗サイクル）のWTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}の行動を観察した。代表例を図1 aに示す。V1a^{-/-}-V1b^{-/-}の行動は、ほぼ1日で速やかに位相前進又は後退に対応できるが、WTでは時差の解消に時間がかかり、少なくとも数日の期間が必要であることが明らかになった。

[0040] 8時間位相前進時の行動開始位相Onsetの推移（挿入図は位相がPS50（位相変位が50%完了した日時））（WTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}共にn = 10）の結果を図1 bに示し、8時間位相後退時の行動終了位相Offsetの推移（挿入図はPS50）（WTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}共にn = 10）の結果を図1 cに示す。図1 b、図1 cの結果から、WTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}の位相差（前進もしくは後退）の解消までの期間の違いが明らかになった。

[0041] 8時間位相前進させて1日後にDDに放散した時のWTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}の行動の代表例（焦電型赤外線センサー、蛍光灯200ルクス）（WTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}共にn = 10）を図1 dに示す。また、図1 dの条件下での、行動開始位相Onsetの推移（WTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}共にn = 10）の結果を図1 eに、位相前進の程度が有意にV1a^{-/-}-V1b^{-/-}で大きいことを図1 fに示す。

[0042] さらに、恒常暗条件下での、自発行動周期のジェノタイプの差（WTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}共にn = 10）の結果を図1 gに示し、光に対する行動リズムの位相反応も検証した。具体的には、体内リズムの各時間位相に短時間光照射（30分、300ルクス）後、行動位相の変動を測定した（Phase-response curve, PRC）。どの点でもWTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}の間でPRCに差がなかった。PRC（WTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}共にn = 8；図1 h）。時計遺伝子Per1, Per2, Bmal1, Dbp mRNAの発現リズム（WTとV1a^{-/-}-V1b^{-/-}共にn = 5）を図1 i～図1 lに示す。WTもV1a^{-/-}-V1b^{-/-}も全く変わらず。同じ発現パターンを示す。

[0043] 実施例2

SCNにおける8時間位相前進時の、視交叉上核での時計遺伝子（Per1, Per2, Bmal1, Dbp）mRNAの発現の推移（各点2点、線は平均値をつなぐ）を図2 a

に示し、8時間位相変位時における時計遺伝子のピーク時間の推移を図2 bに示す。点の径の大きさは時計遺伝子の振幅の大きさを示す。視交叉上核では8時間位相が完全にシフトするまでの間、7-8日間は、遺伝子の振幅が減弱することが注目に値する。

[0044] 実施例3

肝臓における8時間位相前進させた時のWTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}の時計遺伝子発現(Per1, Per2, Bmal1, Dbp)リズムの推移(各点2点の平均値を線で結ぶ)を図3 aに示す。また、8時間位相前進時における時計遺伝子のピーク時間の推移を図3 bに示す。図3 bにおいて、点の径の大きさは時計遺伝子の振幅の大きさを示す。肝臓の振幅の大きさは、位相変位時もほとんど変わらないことが明らかになった。

[0045] 8時間位相前進させた時のWTとV1a^{-/-}V1b^{-/-}の体温リズムの推移を図3 cに示す。体温計は腹腔中に入れ連続的に測定した。8時間位相前進時の体温のピーク時間の推移を図3 dに示し、体温のピーク時間のPS50(位相変位が50%完了した点: WTとV1a^{-/-}V1b^{-/-} 共にn = 7)を図3 eに示す。

これらの結果から、V1a^{-/-}V1b^{-/-}は肝臓での時計遺伝子の発現だけでなく、体温のリズムも速やかに位相前進又は位相後退に適応することができ、概日リズムの乱れに起因する疾患又は状態の改善に有効であることが実証された。

[0046] 実施例4

V1a拮抗剤OTC - 21268 とV1b拮抗剤SSR 149415の両者を同時に投与したときの、8時間位相前進させた後の、新周期への再同調の程度の変化を観察した。V1a拮抗剤OTC - 21268, V1b拮抗剤SSR 149415ともに、1mM、2.5mMで、WTマウスのSCNに慢性投与した(図4 aの星印から投与開始した)。各拮抗剤1 mM投与群(n = 6), 2.5 mM投与群(n = 12)、対照群として溶剤を投与したものの(Vehicle n = 10)を図4 a~cに示す。図4 aは、対照群と拮抗剤2.5mM投与群の代表的な行動リズムを示し、図4 bは各群における、8時間位相前進後の行動開始位相の推移を示す。また、図4 cは、各群の位相変位のPS50値(位相変位が50%完了した日時)を示す。

[0047] V1aとV1bのアンタゴニストカクテル(OPC-21268/SSR149415)の投与で用量依存的に時差再調整日数が減少されており、V1aとV1bを両方とも阻害する化合物、製剤ないし組成物は、時差の軽減ないし消失に有効であることが実証された。

請求の範囲

- [請求項1] バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bを阻害する阻害物質を有効成分とする、概日リズム調整剤。
- [請求項2] バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bを阻害する阻害物質を有効成分とする、概日リズムの乱れに起因する疾患又は状態の予防又は治療剤。
- [請求項3] 概日リズムの乱れに起因する疾患又は状態が、睡眠障害、不眠症、睡眠相遅延症候群、易疲労性、時差ぼけ、睡眠相後退症候群、自律神経失調、疲労、全身倦怠、代謝リズムの乱れ、内分泌障害、眠気、食欲不振、体調不良、集中力又は意欲の低下、鬱病、不安神経症、胃腸管の機能障害からなる群から選ばれるいずれかである、請求項2に記載の予防又は治療剤。
- [請求項4] バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質と賦形剤を含む概日リズム調整組成物。
- [請求項5] 医薬組成物または食品組成物である、請求項4に記載の組成物。
- [請求項6] バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質を含む概日リズム調整用製剤。
- [請求項7] 顆粒剤、散剤、タブレット、チュアブル錠、カプセル剤、シロップ剤、ドリンク剤、懸濁剤または注射剤である、請求項6に記載の製剤。
- [請求項8] バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質を検出することを特徴とする、概日リズム調整物質のスクリーニング方法。
- [請求項9] バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質の概日リズム調整のための使用。
- [請求項10] バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの阻害物質を哺乳動物に投与することを特徴とする概日リズム調整方法。
- [請求項11] 概日リズムの調整が睡眠障害、不眠、睡眠相遅延症候群、易疲労性、時差ぼけ、睡眠相後退症候群、自律神経失調、疲労、全身倦怠、代謝リズムの乱れ、内分泌障害、眠気、食欲不振、体調不良、集中力又は

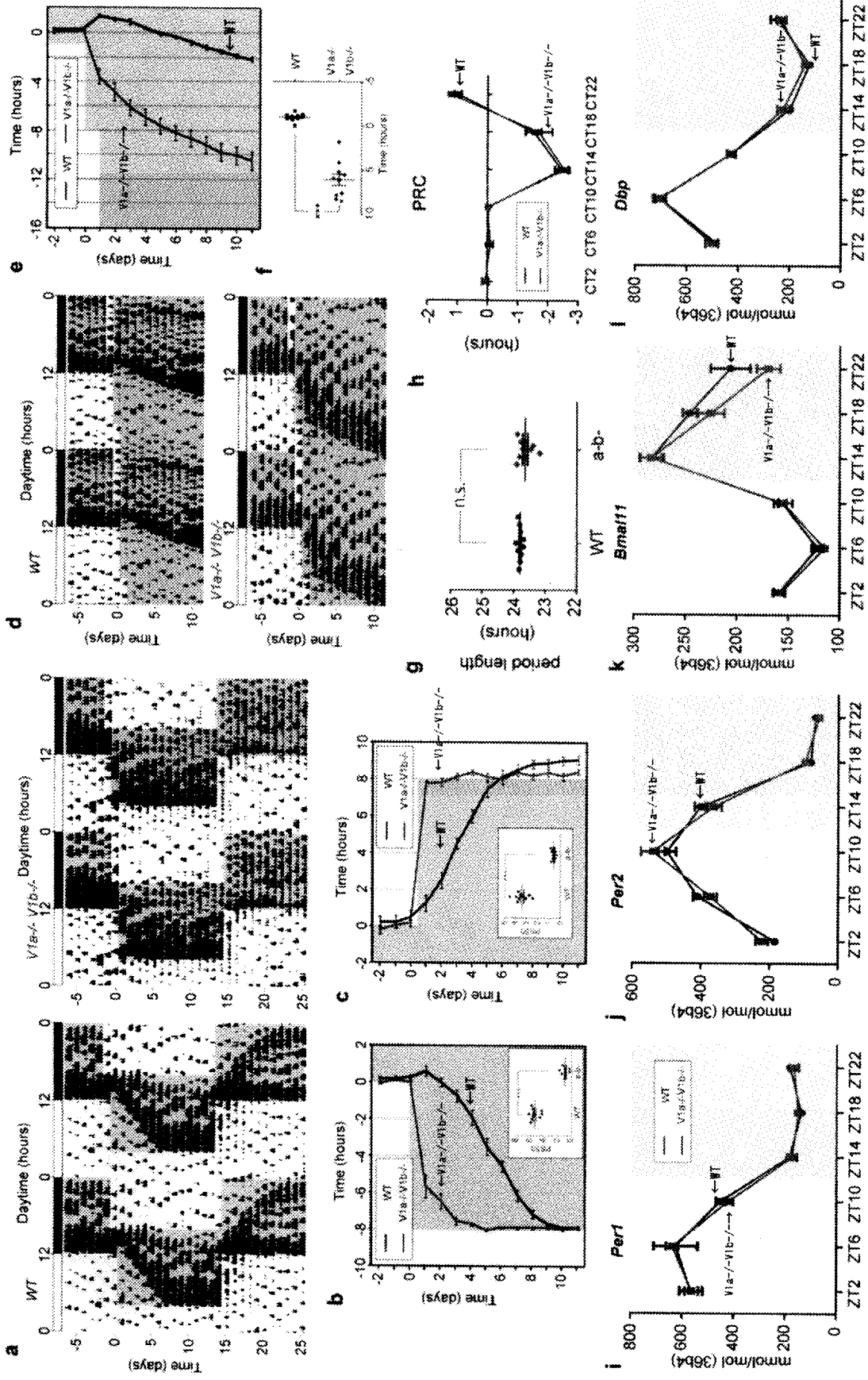
意欲の低下、鬱病、不安神経症、胃腸管の機能障害からなる群から選ばれるいずれかの改善である請求項 1 に記載の概日リズム調整剤、請求項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、請求項 7 に記載の製剤、請求項 8 に記載のスクリーニング方法、請求項 9 に記載の使用又は請求項 10 に記載の方法。

[請求項12] V1a及びV1bの阻害物質が、バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bを阻害し、V2を阻害しない、請求項 1 に記載の概日リズム調整剤、請求項 2 又は 3 に記載の予防又は治療剤、請求項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、請求項 7 に記載の製剤、請求項 8 に記載のスクリーニング方法、請求項 9 に記載の使用又は請求項 10 に記載の方法。

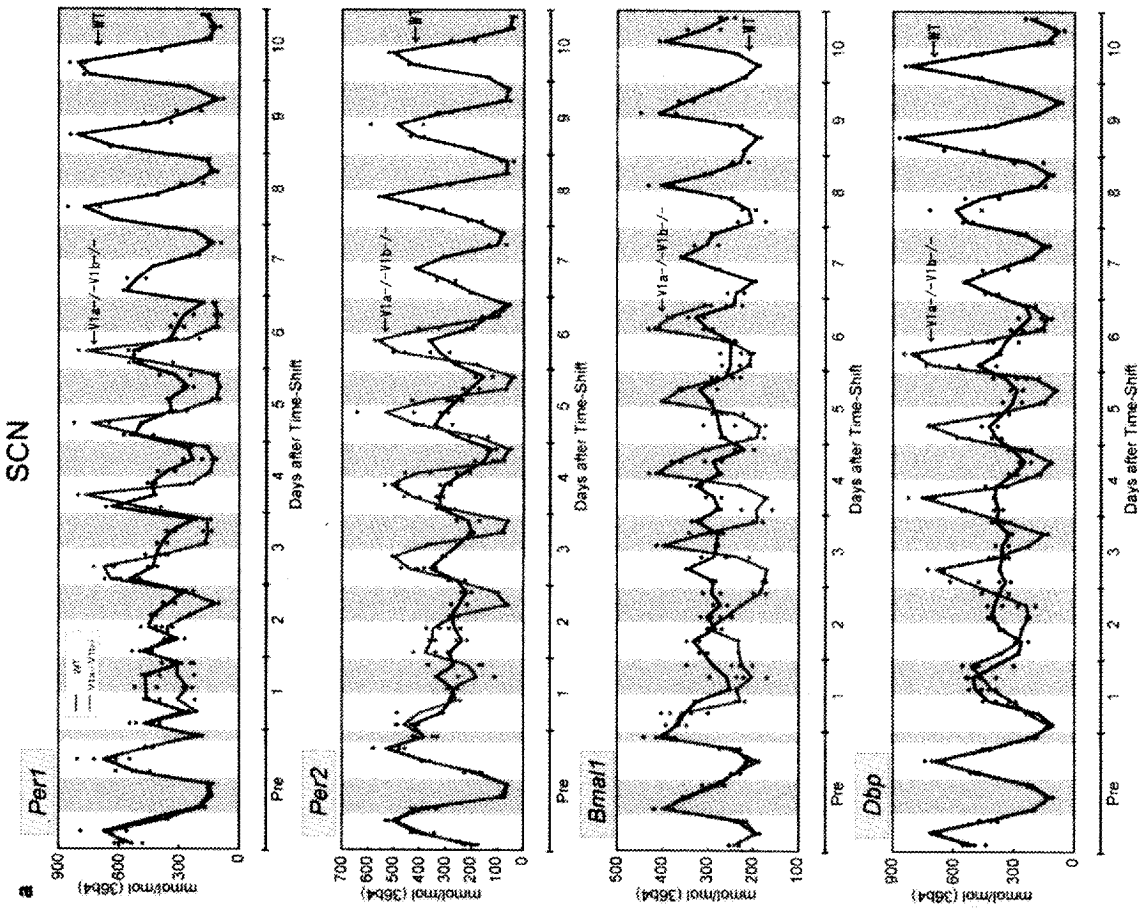
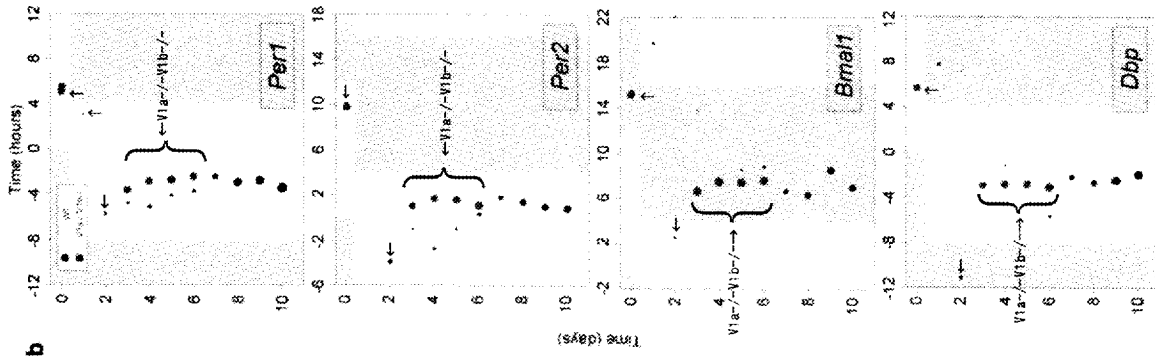
[請求項13] V1a及びV1bの阻害物質が、バゾプレッシン受容体であるV1a及びV1bの拮抗薬である、請求項 1 に記載の概日リズム調整剤、請求項 2 又は 3 に記載の予防又は治療剤、請求項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、請求項 7 に記載の製剤、請求項 8 に記載のスクリーニング方法、請求項 9 に記載の使用又は請求項 10 に記載の方法。

[請求項14] V1a及びV1bの阻害物質が、V1aの阻害物質とV1bの阻害物質の組み合わせである、請求項 1 に記載の概日リズム調整剤、請求項 2 又は 3 に記載の予防又は治療剤、請求項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、請求項 7 に記載の製剤、請求項 8 に記載のスクリーニング方法、請求項 9 に記載の使用又は請求項 10 に記載の方法。

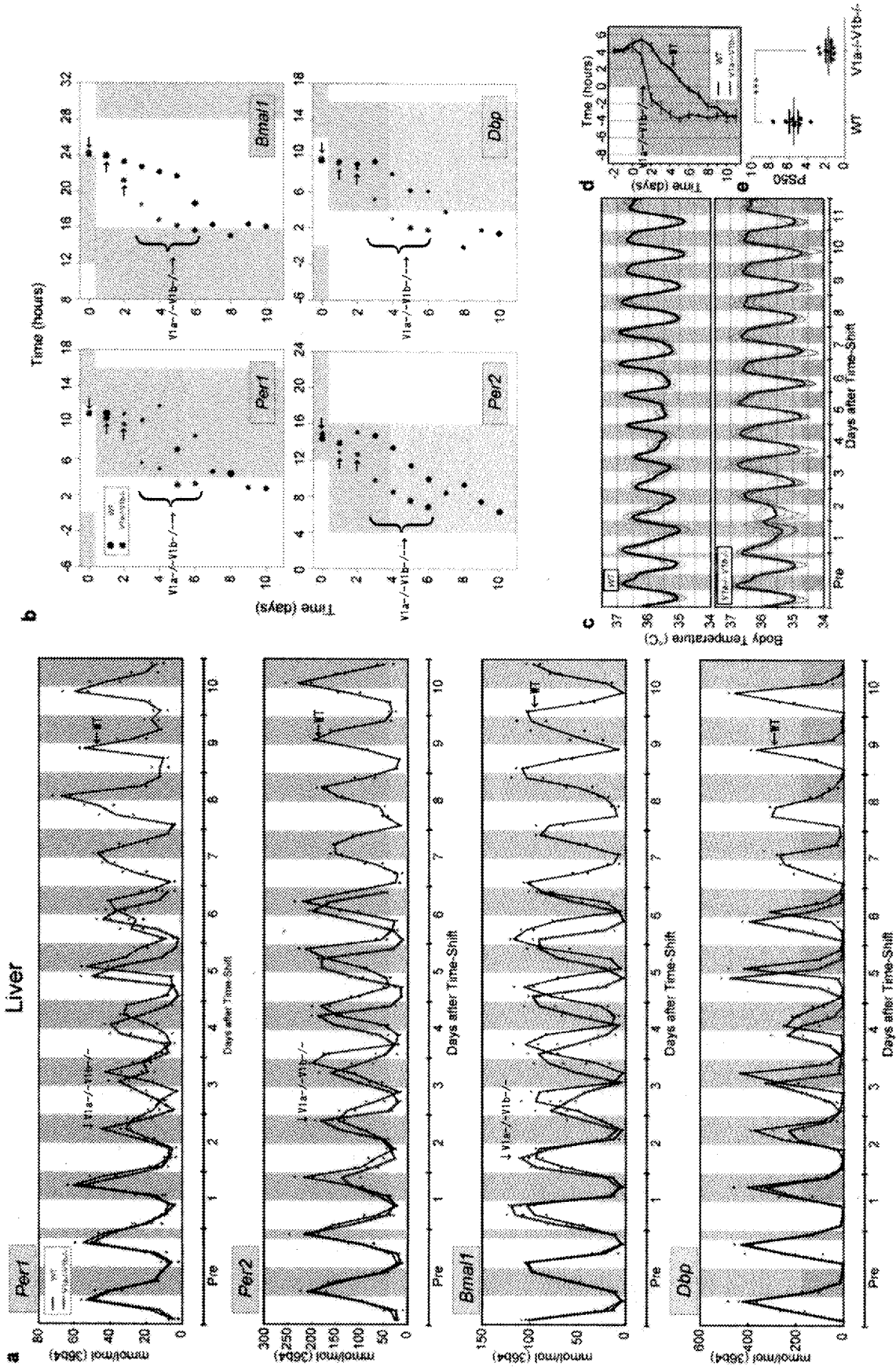
[請求項15] V1a及びV1bの阻害物質が、V1aとV1bの両方を阻害する少なくとも 1 種の物質である、請求項 1 に記載の概日リズム調整剤、請求項 2 又は 3 に記載の予防又は治療剤、請求項 4～6 のいずれかに記載の概日リズム調整組成物、請求項 7 に記載の製剤、請求項 8 に記載のスクリーニング方法、請求項 9 に記載の使用又は請求項 10 に記載の方法。



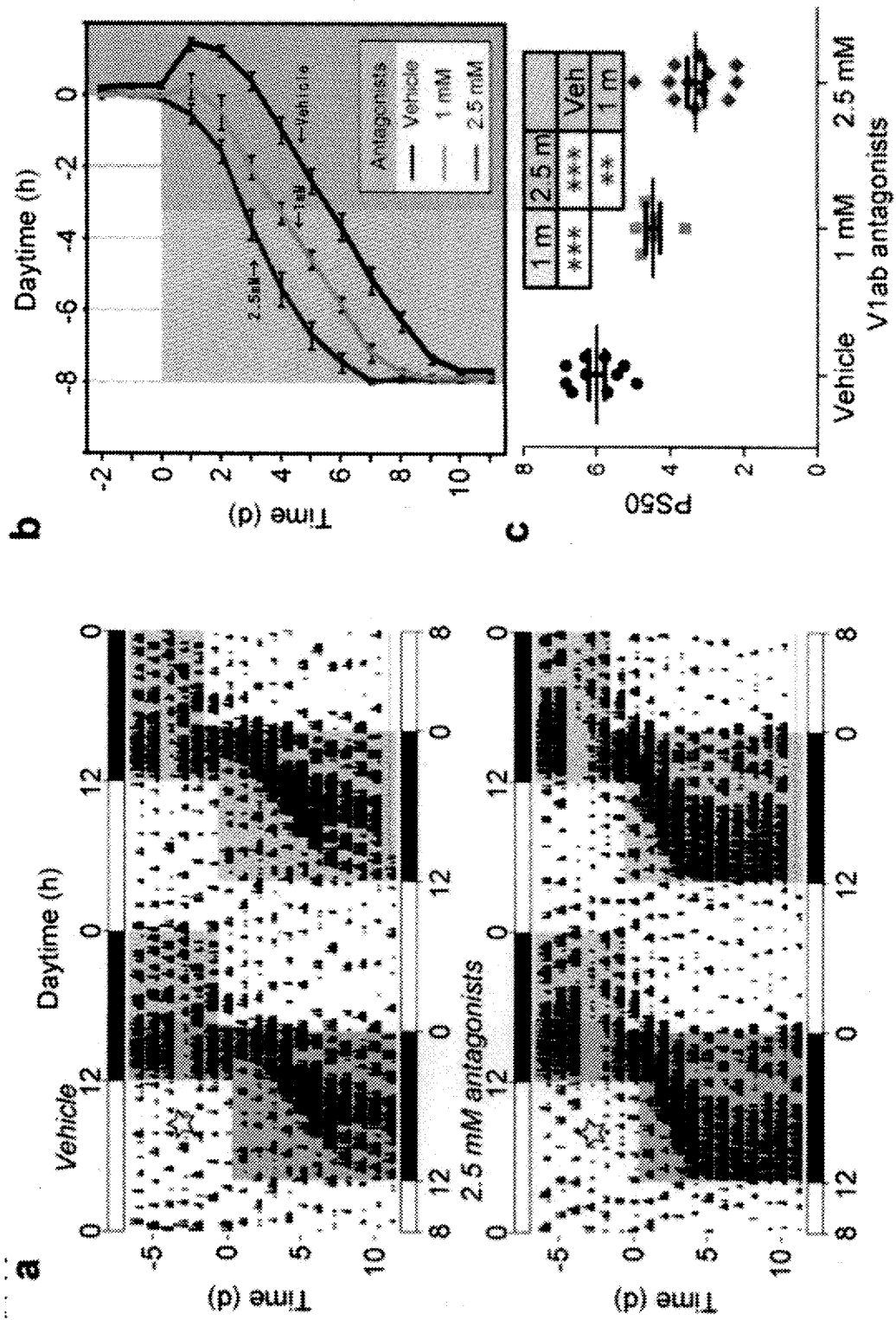
[2]



[3]



[圖4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064376

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/00, A23L1/30, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K9/68, A61P1/00, A61P1/14, A61P3/00, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C12Q1/68, G01N33/15, G01N33/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MURPHY, H.M. et al, Vasopressin antagonists and circadian rhythms, Society for Neuroscience Abstracts, 1997, Vol.23, No.1, p.313	1-8, 11-15
Y	JP 2012-508225 A (Pfizer Ltd.), 05 April 2012 (05.04.2012), paragraph [0107] & US 2010/0120793 A1 & EP 2364296 A1 & WO 2010/052625 A1	1-7, 11-15
Y	JP 2009-538334 A (Vanda Pharmaceuticals, Inc.), 05 November 2009 (05.11.2009), paragraph [0029] & US 2009/0209638 A1 & EP 2029564 A1 & WO 2007/137247 A2	1-7, 11-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 June, 2013 (10.06.13)

Date of mailing of the international search report
18 June, 2013 (18.06.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064376

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BAKER, J. et al, Identification and optimization of novel sulfonamide, selective vasopressin V1B receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, Vol.21, No.12, p.3603-3607	1-8, 11-15
Y	HOWL, J. et al, Pharmacological characterization of linear analogs of vasopressin generated by the systematic substitution of positions 1 and 6 by L-amino acids, Biochemical Pharmacology, 1994, Vol.47, No.9, p.1497-501	1-8, 11-15
Y	GUILLOIN, C.D. et al, Azetidiones as vasopressin V1a antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, Vol.15, No.5, p.2054-2080	1-8, 11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064376

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K45/00(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i,
A61K9/10(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i,
A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K9/68(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i,
A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i,
G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064376

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 9, 10 and 11-15 (partial)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
(See extra sheet)

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064376

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

Claims 9 and 10 pertain to method for treatment of the human body or animal body by therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and [PCT Rule 39.1(iv)].

The above-said opinion may be also applied to the parts of the inventions of claims 11-15 which refer to claims 9 and 10.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

With respect to unity of invention:

Claims 1-7 and parts of claims 11-15 which refer to claims 1-7 relate to a circadian rhythm regulator and others each of which comprises, as an active ingredient, an inhibiting substance capable of inhibiting vasopressin receptors V1a and V1b, and claim 8 and parts of claims 11-15 which refer to claim 8 relate to a method for screening for a circadian rhythm regulating substance which is characterized by detecting an inhibiting substance for vasopressin receptors V1a and V1b.

Only the relationship between a method for screening and a substance obtained by the screening is not sufficient for fulfilling the requirement of unity of invention ("PCT INTERNATIONAL SEARCH AND PRELIMINARY EXAMINATION GUIDELINES, PCT/GL/ISPE/1", as in force from March 25, 2004, Chapter 10, Unity of Invention, 10.58, Example 38 (see <http://www.wipo.int/pct/en/texts/pdf/ispe.pdf>)). Therefore, there is no common matter that can be regarded as a special technical feature in the meaning within PCT Rule 13.2, second sentence, between these groups of invention, and there is found no technical relationship in the meaning within PCT Rule 13 between these different groups of inventions.

Consequently, these inventions have no technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features, and therefore, it cannot be considered that these inventions are so linked as to form a single general inventive concept.

With respect to the subject to be covered by this search:

Claims 1-7 and 11-15 relate to a circadian rhythm regulator comprising, as an active ingredient, a compound defined as a desired property "an inhibiting substance capable of inhibiting vasopressin receptors V1a and V1b".

Claims 1-7 and 11-15 include all of compounds having the property. However, it is considered that those compounds which are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the meaning within PCT Article 5 are just some of the claimed compounds.

Further, with respect to the term "an inhibiting substance capable of inhibiting vasopressin receptors V1a and V1b", even though the common technical knowledge at the time of filing the present application is taken into consideration, it is impossible to specify the scope of the compound having the property. Therefore, claims 1-7 and 11-15 do not comply with the requirement of clarity under PCT Article 6, either.

(Continued to next extra sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064376

Such being the case, the search was carried out mainly on the relationship between vasopressin receptors V1a and V1b and circadian rhythm and a circadian rhythm regulator comprising, as an active ingredient, each of OPC-21268 and SSR149415 which are specifically used in the examples of the present application.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K45/00, A23L1/30, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K9/68, A61P1/00, A61P1/14, A61P3/00, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C12Q1/68, G01N33/15, G01N33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2013年
日本国実用新案登録公報	1996-2013年
日本国登録実用新案公報	1994-2013年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)、JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	MURPHY, H. M. et al, Vasopressin antagonists and circadian rhythms, Society for Neuroscience Abstracts, 1997, Vol. 23, No. 1, p. 313	1-8、 11-15
Y	JP 2012-508225 A (ファイザー・リミテッド) 2012.04.05, 【0107】 & US 2010/0120793 A1 & EP 2364296 A1 & WO 2010/052625 A1	1-7、 11-15

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.06.2013

国際調査報告の発送日

18.06.2013

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松浦 安紀子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3336

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-538334 A (ヴァンダ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 2009.11.05, 【0029】 & US 2009/0209638 A1 & EP 2029564 A1 & WO 2007/137247 A2	1-7、 11-15
Y	BAKER, J. et al, Identification and optimization of novel sulfonamide, selective vasopressin V1B receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, Vol. 21, No. 12, p. 3603-3607	1-8、 11-15
Y	HOWL, J. et al, Pharmacological characterization of linear analogs of vasopressin generated by the systematic substitution of positions 1 and 6 by L-amino acids, Biochemical Pharmacology, 1994, Vol. 47, No. 9, p. 1497-501	1-8、 11-15
Y	GUILLON, C. D. et al, Azetidiones as vasopressin V1a antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, Vol. 15, No. 5, p. 2054-2080	1-8、 11-15

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 9,10及び11-15の一部 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項9、10は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及び[PCT規則39.1(iv)]の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。請求項11-15のうち請求項9、10を引用する部分についても同様である。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

別紙参照

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

A61K45/00(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i,
A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i,
A61K9/68(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i,
A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

<発明の単一性について>

請求項 1-7 及び請求項 11-15 のうちそれらを引用する部分はバゾプレッシン受容体である V1a 及び V1b を阻害する阻害物質を有効成分とする概日リズム調節剤等に関するものであるのに対して、請求項 8 及び請求項 11-15 のうちそれを引用する部分はバゾプレッシン受容体である V1a 及び V1b の阻害物質を検出することを特徴とする、概日リズム調節物質のスクリーニング方法に関するものである。

ここで、スクリーニング方法であることとスクリーニングによって得られたものであるという関係だけでは発明の単一性を満たすのに十分ではない（「PCT国際調査及び予備審査のためのガイドライン PCT/GL/ISPE/1」2004年3月25日施行、第10章単一性 10.58 事例 38 (<http://www.wipo.int/pct/en/texts/pdf/ispe.pdf> 参照) から、これらの発明には、PCT規則 13.2 の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる共通の事項が存在しないので、それらの相違する発明の間に PCT規則 13 の意味における技術的な関連を見いだすことはできない。

よって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

<調査の対象について>

請求項 1-7、11-15 は、「バゾプレッシン受容体である V1a 及び V1b を阻害する阻害物質」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする概日リズム調整剤に関するものである。そして、請求項 1-7、11-15 は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「バゾプレッシン受容体である V1a 及び V1b を阻害する阻害物質」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求項 1-7、11-15 は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、バゾプレッシン受容体である V1a 及び V1b と概日リズムとの関係について、及び、本願実施例において具体的に使用されている OPC-21268 及び SSR149415 を有効成分とする概日リズム調整剤について主に行った。