

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-515076

(P2011-515076A)

(43) 公表日 平成23年5月19日(2011.5.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B 0 2 4
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	4 B 0 6 3
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-548893 (P2010-548893)
 (86) (22) 出願日 平成21年2月27日 (2009. 2. 27)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年10月26日 (2010. 10. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/035420
 (87) 国際公開番号 W02009/108837
 (87) 国際公開日 平成21年9月3日 (2009. 9. 3)
 (31) 優先権主張番号 61/032, 263
 (32) 優先日 平成20年2月28日 (2008. 2. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/059, 301
 (32) 優先日 平成20年6月6日 (2008. 6. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/146, 440
 (32) 優先日 平成21年1月22日 (2009. 1. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501149684
 ユニバーシティ オブ バージニア パテ
 ント ファウンデーション
 アメリカ合衆国 2 2 9 0 2 バージニア州シ
 ャーロットビル、スウィート 3 0 0、ウエ
 スト・メイン・ストリート 2 5 0 番
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セロトニン輸送体遺伝子およびアルコール中毒症の処置

(57) 【要約】

S E R Tコードを担う遺伝子は、5'調節プロモーター領域に機能的多型を有し、それにより、2つの形態である長い形態(L)および短い形態(S)が得られる。L L遺伝子型は、アルコール使用の初期の発症で重要な役割を果たすと仮定されている。本発明は、L遺伝子型または短い遺伝子型およびS E R T遺伝子の一塩基多型(3' UTR SNP rs1042173)に基づいた処置および診断の相違を開示する。本発明は、S E R T遺伝子多型の変動に基づいた処置のためのオンダンセトロン薬および類似の薬物の使用効率ならびにアルコール乱用、他の嗜癖関連疾患および障害に対する感受性の診断方法を証明する。

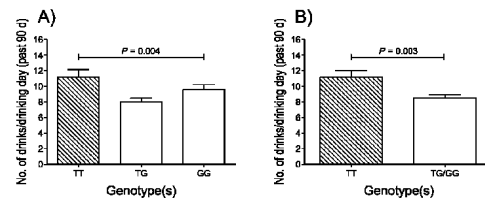


FIG. 2 Amounts of drinking in Caucasians

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試験被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因を予想する方法であって、該方法は、

該試験被験体から生物サンプルを得る工程、

該試験被験体由来のサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の発現レベルを測定し、該発現レベルをコントロール被験体から得たサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の発現レベルまたは既知のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の発現レベルを含む標準サンプルと比較する工程であって、

該コントロール被験体から得たサンプルまたは該標準サンプル中の発現レベルと比較してより高いかまたはより低い該試験被験体から得たサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の発現レベルが、嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因の指標である、比較する工程を含み、

それにより、被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因が予想される、方法。

【請求項 2】

S L C 6 A 4 の m R N A レベルを測定する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

S L C 6 A 4 のタンパク質レベルまたは活性を測定する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記被験体が非ヒスパニック系である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記被験体がヒスパニック系である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記被験体が白人である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害 (e l e c t r o n i c u s e r e l l a t e d d i s o r d e r) からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記試験被験体由来のサンプル中の発現レベルがより高いレベルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

セロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 のより高い発現レベルが、セロトニン輸送体関連多

10

20

30

40

50

型領域 5 - H T T L P R の L L 遺伝子型に関連する、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記 L L 遺伝子型によって若年時の飲酒が予想される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 L L 遺伝子型によって飲酒の持続時間が予想される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 L L 遺伝子型によって行動的脆弱性が予想される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

試験被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因を予想する方法であって、該方法は：

該試験被験体から生物サンプルを得る工程、

該被験体がセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の一塩基多型 r s 1 0 4 2 1 7 3 の G 対立遺伝子を有するか、T 対立遺伝子についてホモ接合性であるかどうかを決定する工程であって、

該 G 対立遺伝子の存在は、該試験被験体が T 対立遺伝子についてホモ接合性である被験体と比較して嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因がより低いことの指標であり、該試験被験体中の T 対立遺伝子のホモ接合性は、該試験被験体が G 対立遺伝子を有する被験体と比較して嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因がより高いことの指標である、決定する工程を含み、

それにより、被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因が予想される、方法。

【請求項 1 6】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害からなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記被験体が白人である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

試験被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因を予想する方法であって、該方法が、

該試験被験体から生物サンプルを得る工程、

該試験被験体のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 がセロトニン輸送体関連多型領域 5 - H T T L P R の L L 遺伝子型を有するかどうかを決定する工程であって、

該 L L 遺伝子型の存在は、該試験被験体が嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因を有する

10

20

30

40

50

ことの指標である、決定する工程を含み、

それにより、被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因が予想される、方法。

【請求項 2 1】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害からなる群より選択される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 LL 遺伝子型によって若年時の飲酒開始が予想される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記 LL 遺伝子型によって飲酒の持続時間が予想される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記 LL 遺伝子型によって行動的脆弱性が予想される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 LL 遺伝子型によって、LS または SS 遺伝子型と比較してセロトニン系を調節する少なくとも 1 つの薬物での処置に対する応答性の増加が予想される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記少なくとも 1 つの薬物がセロトニン受容体 5 - HT₃ のアンタゴニストである、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記セロトニン受容体 5 - HT₃ のアンタゴニストがオンダンセトロンである、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

試験被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答を予想する方法であって、

該試験被験体から生物サンプルを得る工程、

該試験被験体由来のサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子 SLC6A4 の発現レベルを測定し、該試験被験体由来のサンプル中の発現レベルを、コントロール被験体から得たサンプル中の発現レベルまたは既知のセロトニン輸送体遺伝子 SLC6A4 の発現レベルを含む標準サンプルと比較する工程であって、該コントロール被験体から得たサンプルまたは該標準サンプル中のセロトニン輸送体遺伝子 SLC6A4 の発現レベルと比較してより高いかまたはより低い該試験被験体から得たサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子 SLC6A4 の発現レベルは、該試験被験体がどのようにして処置に反応するのかについての指

10

20

30

40

50

標である、比較する工程を含み、それにより、被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答が予想される、方法。

【請求項 3 1】

前記コントロール被験体が嗜癮疾患または嗜癮障害を有さない、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記コントロール被験体が嗜癮疾患または嗜癮障害を有する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害からなる群より選択される、請求項 3 0 に記載の方法。

10

【請求項 3 4】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項 3 4 に記載の方法。

20

【請求項 3 6】

前記応答が飲酒の軽減を含む、請求項 3 0 に記載の方法。

30

【請求項 3 7】

前記飲酒の軽減が、大量飲酒、1日あたりの飲酒数 (drinks/day)、および飲酒日あたりの飲酒数 (drinks/drinking day) の軽減からなる群より選択される、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記方法が、セロトニン系を調節する少なくとも1つの薬物での処置に対する応答を予想する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記少なくとも1つの薬物がセロトニン受容体 5 - H T ₃ のアンタゴニストである、請求項 3 8 に記載の方法。

40

【請求項 4 0】

前記セロトニン受容体 5 - H T ₃ のアンタゴニストがオングンセトロンである、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

セロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の発現レベルを、³H - パロキセチン結合アッセイ、m R N A 発現分析、タンパク質発現および活性アッセイを使用して測定する、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

試験被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答を予想する方法であって、

50

該試験被験体から生物サンプルを得る工程、

該試験被験体のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 が機能的多型セロトニン輸送体関連多型領域 5 - H T T L P R の L L 遺伝子型を有するかどうかを決定する工程であって、

該 L L 遺伝子型の存在は、該試験被験体が L / S または S S 遺伝子型を有する被験体と処置に対する応答が異なることの指標である、決定する工程を含み、

それにより、嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答が予想される、方法。

【請求項 4 3】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害からなる群より選択される、請求項 4 2 に記載の方法。

10

【請求項 4 4】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項 4 4 に記載の方法。

20

【請求項 4 6】

前記応答が飲酒の軽減を含む、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記飲酒の軽減が、大量飲酒、1日あたりの飲酒数、および飲酒日あたりの飲酒数の軽減からなる群より選択される、請求項 4 6 に記載の方法。

30

【請求項 4 8】

前記方法が、セロトニン系を調節する少なくとも1つの薬物での処置に対する応答を予想する、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記少なくとも1つの薬物がセロトニン受容体 5 - H T ₃ のアンタゴニストである、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記セロトニン受容体 5 - H T ₃ のアンタゴニストがオンダンセトロンである、請求項 4 9 に記載の方法。

40

【請求項 5 1】

前記サンプルが、組織サンプル、生検、血液、唾液、糞便、脳脊髄液、精液、涙、および尿からなる群より選択される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記サンプルが血液である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

試験被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答を予想する方法であって、該方法が、

該試験被験体から生物サンプルを得る工程、

50

該被験体がセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の一塩基多型 r s 1 0 4 2 1 7 3 の G 対立遺伝子を有するか、T 対立遺伝子についてホモ接合性であるかどうかを決定する工程であって、

該 G 対立遺伝子の存在は、該試験被験体が T 対立遺伝子についてホモ接合性である被験体と比較して嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答がより低いことの指標であり、

該試験被験体中の T 対立遺伝子のホモ接合性は、該試験被験体が G 対立遺伝子を有する被験体と比較して嗜癮疾患または嗜癮障害の進展した処置 (d e v e l o p i n g t r e a t m e n t) に対してより高い素因を有することの指標であり、且つ該被験体のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の発現レベルが減少したことの指標である、決定する工程を含み、

それにより、被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答が予想される、方法。

【請求項 5 4】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害からなる群より選択される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記被験体が白人である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 8】

T 対立遺伝子を有する被験体が、処置に対する応答がより高いと予想される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記処置により、S L C 6 A 4 遺伝子もしくはタンパク質の発現、S L C 6 A 4 遺伝子もしくはタンパク質のレベル、または S L C 6 A 4 遺伝子もしくはタンパク質の活性が増加する、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記処置によってセロトニンレベルまたは活性が減少する、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記応答が飲酒の軽減を含む、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記飲酒の軽減が、大量飲酒、1日あたりの飲酒数、および飲酒日あたりの飲酒数の軽減からなる群より選択される、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

10

20

30

40

50

前記方法が、セロトニン系を調節する少なくとも1つの薬物での処置に対する応答を予想する、請求項52に記載の方法。

【請求項64】

前記少なくとも1つの薬物がセロトニン受容体5-HT₃のアンタゴニストである、請求項63に記載の方法。

【請求項65】

前記セロトニン受容体5-HT₃のアンタゴニストがオランダセトロンである、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

前記サンプルが、組織サンプル、生検、血液、唾液、糞便、脳脊髄液、精液、涙、および尿からなる群より選択される、請求項52に記載の方法。

10

【請求項67】

前記サンプルが血液である、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

試験被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因を予想する方法であって、試験被験体由来の生物サンプルを得る工程、および以下：

a) 該試験被験体由来のサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルを測定し、該発現レベルをコントロール被験体から得たサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルまたは既知のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルを含む標準サンプルと比較する方法であって、

20

該コントロール被験体から得たサンプルまたは該標準サンプル中の発現レベルと比較してより高いかまたはより低い該試験被験体から得たサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルが、嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因の指標である、方法、

b) 該被験体がセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の一塩基多型rs1042173のG対立遺伝子を有するか、T対立遺伝子についてホモ接合性であるかどうかを決定する方法であって、

該G対立遺伝子の存在は、該試験被験体がT対立遺伝子についてホモ接合性である被験体と比較して嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因がより低いことの指標であり、該試験被験体中のT対立遺伝子のホモ接合性は、該試験被験体がG対立遺伝子を有する被験体と比較して嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因がより高いことの指標である、方法、および

30

c) 該試験被験体のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4がセロトニン輸送体関連多型領域5-HTTLPRのLL遺伝子型を有するかどうかを決定する方法であって、

該LL遺伝子型の存在は、該試験被験体が嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因を有することの指標である、方法、

のうちの少なくとも2つに該サンプルを供する工程、

該少なくとも2つのアッセイ方法の結果を相関させる工程を含み、

それにより、被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因が予想される、方法。

【請求項69】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害からなる群より選択される、請求項68に記載の方法。

40

【請求項70】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコー

50

ル中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

試験被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答を予想する方法であって、試験被験体由来の生物サンプルを得る工程、および以下：

a) 該試験被験体由来のサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルを測定し、該試験被験体由来のサンプル中の発現レベルを、コントロール被験体から得たサンプル中の発現レベルまたは既知のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルを含む標準サンプルと比較するアッセイ方法であって、該コントロール被験体から得たサンプルまたは該標準サンプル中のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルと比較してより高いかより低い該試験被験体から得たサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルは、該試験被験体がどのようにして処置に反応するのかについての指標である、アッセイ方法、

b) 該試験被験体のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4が機能的多型セロトニン輸送体関連多型領域5-HTTLPRのLL遺伝子型を有するかどうかを決定するアッセイ方法であって、

該LL遺伝子型の存在は、該試験被験体がL/SまたはSS遺伝子型を有する被験体と処置に対する応答が異なることの指標である、アッセイ方法、および

c) 該被験体がセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の一塩基多型rs1042173のG対立遺伝子を有するか、T対立遺伝子についてホモ接合性であるかどうかを決定するアッセイ方法であって、

該G対立遺伝子の存在は、該試験被験体がT対立遺伝子を有する被験体と比較して嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答がより低いことの指標であり、

該試験被験体中のT対立遺伝子の存在は、該試験被験体がG対立遺伝子を有する被験体と比較して嗜癮疾患または嗜癮障害の進展した処置に対してより高い素因を有することの指標であり、且つ該被験体のセロトニン輸送体遺伝子SLC6A4の発現レベルが減少したことの指標である、決定するアッセイ方法、

のうちの少なくとも2つに該サンプルを供する工程、

該少なくとも2つのアッセイ方法の結果を相関させる工程を含み、それにより、被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に対する応答が予想される、方法。

【請求項73】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害からなる群より選択される、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコー

10

20

30

40

50

ル誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記被験体が白人である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記処置によってセロトニンレベルまたは活性が減少する、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記応答が飲酒の軽減を含む、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記飲酒の軽減が、大量飲酒、1日あたりの飲酒数、および飲酒日あたりの飲酒数の軽減からなる群より選択される、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記方法が、セロトニン系を調節する少なくとも1つの薬物での処置に対する応答を予想する、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記少なくとも1つの薬物がセロトニン受容体 5 - H T ₃ のアンタゴニストである、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記セロトニン受容体 5 - H T ₃ のアンタゴニストがオンダンセトロンである、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

嗜癮疾患または嗜癮障害を有する被験体を処置する方法であって、該方法が、
該被験体から生物サンプルを得る工程、

試験被験体由来のサンプル中のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の発現レベルを測定し、該試験被験体由来のサンプル中の発現レベルをコントロール被験体から得たサンプル中の発現レベルまたは既知のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の発現レベルを含む標準サンプルと比較するアッセイ、該試験被験体のセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 が機能的多型セロトニン輸送体関連多型領域 5 - H T T L P R の L L 遺伝子型を有するかどうかを決定するアッセイ、および該被験体がセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の一塩基多型 r s 1 0 4 2 1 7 3 の G 対立遺伝子を有するか、T 対立遺伝子についてホモ接合性であるかどうかを決定するアッセイからなるアッセイ群から選択される少なくとも1つのアッセイを該サンプルに対して行う工程、

該少なくとも1つのアッセイの結果に基づいて処置レジメンをデザインする工程、

該処置レジメンを使用して該被験体を処置する工程、を含み、

それにより、嗜癮疾患または嗜癮障害を有する被験体が処置される、方法。

【請求項 8 4】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害が、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、コンピュータ使用関連障害、および電子機器使用関連障害からなる群より選択される、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記嗜癮疾患または嗜癮障害がアルコール関連疾患または障害である、請求項 8 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 86】

前記アルコール関連疾患または障害が、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、大量飲酒、過剰飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連双極性障害、アルコール誘発性または関連心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連賭博障害、アルコール誘発性または関連性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱からなる群より選択される、請求項 85 に記載の方法。

10

【請求項 87】

SLC6A4 の mRNA レベルを測定する、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 88】

SLC6A4 のタンパク質レベルまたは活性を測定する、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 89】

前記試験被験体由来のサンプル中の発現レベルがより高いレベルである、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 90】

前記試験被験体由来のサンプル中の発現レベルまたは活性レベルがより高いレベルである、請求項 88 に記載の方法。

20

【請求項 91】

セロトニン輸送体遺伝子 SLC6A4 のより高い発現レベルが、セロトニン輸送体関連多型領域 5 - HTTLPR の LL 遺伝子型に関連する、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 92】

前記 LL 遺伝子型によって若年時の飲酒が予想される、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 93】

前記 LL 遺伝子型によって飲酒の持続時間が予想される、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 94】

前記 LL 遺伝子型によって行動的脆弱性が予想される、請求項 91 に記載の方法。

30

【請求項 95】

前記 LL 遺伝子型によって、LS または SS 遺伝子型と比較してセロトニン系を調節する少なくとも 1 つの薬物での処置に対する応答性の増加が予想される、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 96】

前記少なくとも 1 つの薬物がセロトニン受容体 5 - HT₃ のアンタゴニストである、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 97】

前記セロトニン受容体 5 - HT₃ のアンタゴニストがオンダンセトロンである、請求項 96 に記載の方法。

40

【請求項 98】

嗜癮疾患または嗜癮障害を有する被験体の処置のための前記処置レジメンが、薬学的に許容可能なキャリアおよび有効量の該嗜癮疾患または嗜癮障害の処置に有用な少なくとも 1 つの化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を含む、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 99】

前記処置によって、該処置前の頻度と比較するか該処置を受けていないコントロール被験体と比較してアルコール消費頻度が軽減する、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

前記アルコール消費が大量飲酒または過剰飲酒を含む、請求項 99 に記載の方法。

【請求項 101】

50

前記処置によって、該処置前に消費されたアルコール量と比較するか該処置を受けていないコントロール被験体と比較してアルコール消費量が軽減する、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記アルコール消費が大量飲酒または過剰飲酒を含む、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記処置によって、該処置を受けていないコントロール被験体と比較してアルコール消費に関連する身体的または心理学的な続発症が改善される、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

前記処置によって、該処置を受けていないコントロール被験体と比較して前記被験体の禁酒率が増加する、請求項 9 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 0 5】

前記処置によって、該処置前のレベルと比較するか該処置を受けていないコントロール被験体と比較して平均アルコール消費レベルが軽減する、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

前記処置によって、該処置前のアルコール消費および禁酒と比較するか該処置を受けていないコントロール被験体と比較してアルコール消費が軽減し、禁酒が増加する、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記被験体が早発型アルコール中毒症または遅発型アルコール中毒症の素因を含む、請求項 9 8 に記載の方法。

20

【請求項 1 0 8】

さらに、前記被験体を心理社会的管理プログラムに供する、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

前記心理社会的管理プログラムが、短期行動遵守強化処置、認知行動対処能力療法、動機付け強化療法、1 2 ステップ促進療法、組み合わせ行動介入、医学的管理、精神分析、精神力学的処置、および生物心理社会的な報告、共感、要求、直接的アドバイス、および評価からなる群より選択される、請求項 1 0 8 に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記被験体を催眠または鍼療法にさらに供する、請求項 9 8 に記載の方法。

30

【請求項 1 1 1】

前記化合物のうちの少なくとも 1 つを 1 週間に少なくとも 1 回投与する、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記化合物のうちの少なくとも 1 つを 1 日に少なくとも 1 回投与する、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

前記化合物のうちの少なくとも 1 つがセロトニン受容体アンタゴニストである、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

前記セロトニン受容体がセロトニン - 3 受容体である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

40

【請求項 1 1 5】

前記処置レジメンが、有効量の少なくとも 1 つの化合物、またはその生物学的に活性なアナログ、誘導體、修飾物、または薬学的に許容可能な塩を前記被験体に投与する工程であって、該少なくとも 1 つの化合物のうちの少なくとも 1 つが、セロトニン作動薬、セロトニンアンタゴニスト、選択的セロトニン再取り込みインヒビター、セロトニン受容体アンタゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、ドーパミン作動薬、ドーパミン放出インヒビター、ドーパミンアンタゴニスト、ノルエピネフリンアンタゴニスト、 α -アミノ-酪酸アゴニスト、 α -アミノ-酪酸インヒビター、 α -アミノ-酪酸受容体アンタゴニスト、 α -アミノ-酪酸チャンネルアンタゴニスト、グルタミン酸アゴニスト、グルタミン酸アンタ

50

ゴニスト、グルタミンアゴニスト、グルタミンアンタゴニスト、抗痙攣剤、N - メチル - D - アスパラギン酸遮断薬、カルシウムチャンネルアンタゴニスト、炭酸脱水酵素インヒビター、ニューロキニン、小分子、ペプチド、ビタミン、補因子、およびコルチコステロイド放出因子アンタゴニストからなる群より選択される、工程、および少なくとも1つのさらなる治療的に活性な化合物を任意選択的に投与する工程を含み、それにより、被験体における嗜癮疾患または嗜癮障害が処置または予防される、請求項83に記載の方法。

【請求項116】

少なくとも1つの化合物を、経口、局所、直腸、筋肉内、粘膜内、および静脈内からなる群より選択される経路を介して投与する、請求項115に記載の方法。

【請求項117】

少なくとも1つの化合物を経口経路を介して投与する、請求項116に記載の方法。

【請求項118】

有効量の少なくとも2つの化合物を投与する、請求項98に記載の方法。

【請求項119】

有効量の少なくとも3つの化合物を投与する、請求項118に記載の方法。

【請求項120】

前記処置レジメンがオndanセトロンを投与する工程を含む、請求項98に記載の方法。

【請求項121】

オndanセトロンを約0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /適用~約100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /適用の範囲の投薬量で投与する、請求項120に記載の方法。

【請求項122】

オndanセトロンを約0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /適用~約10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /適用の範囲の投薬量で投与する、請求項121に記載の方法。

【請求項123】

オndanセトロンを約1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /適用~約5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /適用の範囲の投薬量で投与する、請求項122に記載の方法。

【請求項124】

オndanセトロンを約4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /適用または約3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /適用の投薬量で投与する、請求項123に記載の方法。

【請求項125】

オndanセトロンを少なくとも週1回投与する、請求項120に記載の方法。

【請求項126】

オndanセトロンを少なくとも1日1回投与する、請求項120に記載の方法。

【請求項127】

オndanセトロンを1日1回投与する、請求項126に記載の方法。

【請求項128】

さらに、前記被験体にアドバイスする、請求項115に記載の方法。

【請求項129】

さらに、前記アドバイスが、書面によるアドバイス、電子的アドバイス、または対人的アドバイスからなる群より選択される形式で行われる、請求項128に記載の方法。

【請求項130】

さらに、アドレナリン作動薬、副腎皮質ステロイド、副腎皮質抑制薬、アルドステロンアンタゴニスト、アミノ酸、興奮薬、鎮痛薬、食欲抑制化合物、食欲抑制薬、抗不安剤、抗鬱薬、抗高血圧薬、抗炎症薬、制吐薬、抗好中球減少薬、抗強迫症薬、抗パーキンソン病薬、抗精神病薬、食欲減衰薬、血糖値調節薬、炭酸脱水酵素インヒビター、強心薬、心血管系薬剤、胆汁分泌薬、コリン作動薬、コリン作動性アゴニスト、コリンエステラーゼ不活性化剤、認識補助剤、認識増強剤、ホルモン、記憶補助剤、精神能力増強剤、気分調節薬、神経遮断薬、神経保護薬、向精神薬、弛緩薬、睡眠鎮静薬、刺激薬、甲状腺ホルモン、甲状腺インヒビター、甲状腺ホルモン様物質、脳虚血薬、血管収縮薬、および血管拡張薬からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を前記被験体に投与する、請求項1

10

20

30

40

50

15に記載の方法。

【請求項131】

少なくとも2つの化合物を投与する場合、該少なくとも2つの化合物の効果が相加的である、請求項115に記載の方法。

【請求項132】

少なくとも2つの化合物を投与する場合、該少なくとも2つの化合物の効果が相乗的である、請求項115に記載の方法。

【請求項133】

前記処置によって中脳皮質辺縁系ドーパミン活性が減少する、請求項115に記載の方法。

10

【請求項134】

前記処置によってグルタミン酸機能が阻害される、請求項115に記載の方法。

【請求項135】

前記処置によって - アミノ - 酪酸活性が促進される、請求項115に記載の方法。

【請求項136】

前記被験体が非ヒスパニック系である、請求項115に記載の方法。

【請求項137】

前記被験体がヒスパニック系である、請求項115に記載の方法。

【請求項138】

前記被験体が白人である、請求項136に記載の方法。

20

【請求項139】

さらに、前記被験体に投与される少なくとも1つの化合物が、ナルトレキソン、トピラメート、ジスルフィラム、アカンプロサート、セルトラリン、ガランタミン、ナルメフェン、ナロキソン、デソキシペガニン、ベンゾジアゼピン、神経遮断薬、リスペリドン、リモナパン、トラゾドン、およびアリピプラゾールからなる群より選択される、請求項115に記載の方法。

【請求項140】

前記被験体中のLLおよびTT遺伝子型の決定によってオングンセトロンに対する応答性の増加が予想される、請求項83に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、米国特許法§119(e)にしたがって、2008年2月28日に出願された米国仮特許出願第61/032,263号、2008年6月6日に出願された同第61/059,301号、および2009年1月22日に出願された同第61/146,440号への優先権を得る権利がある。上記仮特許出願の全体の開示は、参考として本明細書に援用される。

【0002】

連邦政府によって資金援助を受けた研究または開発に関する声明

40

本発明は、部分的に、the National Institutes of Healthによって授与された助成金第U10AA011776-10号、同第1N01AA001016-000号、同第7R01AA010522-12号、同第5R01AA012964-06号、同第5K23AA000329-06号、同第3R01DA012844号および同第5R01DA013783号の下で米国政府の支援を受けてなされた。したがって、米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0003】

発明の分野

本発明は、一般に、嗜癮関連疾患および障害ならびに衝動調節障害、特にアルコール関

50

連疾患および障害に対する感受性の診断分野ならびにこれらのモニタリングおよび処置分野に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

アルコール依存症に対する脆弱性は遺伝性を示し、遺伝率は0.52~0.64の範囲である(Kendler, 2001)。この高い遺伝率にもかかわらず、たった1つのマーカー対立遺伝子(アルコール代謝アルデヒドデヒドロゲナーゼ遺伝子)のみがアルコール中毒症に関連すると一貫して同定されている(Kranzlerら, 2002)。アルコールがその影響を媒介する種々の神経伝達物質系のうち、セロトニン作動系がアルコールの嗜好性および消費に重要な役割を果たすことが示されている(Johnson, 2004)。セロトニン作動性シナプス神経伝達は、セロトニン(5-HT)が5-HT輸送体(5-HTT)によってシナプス前ニューロンに戻される場合に終了する(Talvenheimo and Rudnick, 1980)。したがって、セロトニン作動系の機能的能力の大部分は、5-HTTによって調節される。間欠的な大量飲酒は、多数の精神医学的および全身性の病状に関連し、これらが主な健康保険負担となっている(Cargiulo, 2007)。いくつかの研究では、大量飲酒者の大量飲酒の範囲とアルコールに関連する罹患率および死亡率のリスクとの間の用量-応答関係が報告されている(Makela and Mustonen, 2007; Gastfriendら, 2007)。結果的に、大量飲酒の軽減を、アルコール依存症処置を目的とした臨床試験における処置応答の指標として使用する。

【0005】

アルコールがその影響を媒介する種々の神経伝達物質系のうち、セロトニン作動系がアルコールの嗜好性および消費に重要な役割を果たすことが示されている(Johnson, 2004)。セロトニン作動性シナプス神経伝達は、セロトニン(5-HT)が5-HT輸送体(5-HTT)によってシナプス前ニューロンに戻される場合に終了し(Talvenheimo and Rudnick, 1980)、5-HT再取り込みの程度はシナプス前表面上の5-HTTの密度に依存する。5-HTTに対して直接作用する選択的5-HT再取り込みインヒビターは、ラットにおけるアルコール消費を軽減することが示されている(Gill and Amit, 1989)。しかし、ヒトでは、SSRIは、アルコール中毒者のいくつかのサブタイプ(より具体的には、A型アルコール中毒者)のみで大量飲酒の軽減に有効であるが、生物学的によりアルコール依存症を発症しやすいと考えられるB型アルコール中毒者には有効でなかった(Dundonら, 2004; Pettinatiら, 2000)。したがって、SLC6A4遺伝子の発現レベルを変化させる対立遺伝子変異が飲酒強度に対して重要な影響を及ぼすと予想することができる。と提案することが合理的である。

【0006】

ヒト5-HTTは、17q11.1-q12染色体上にマッピングされた単一遺伝子(SLC6A4)によってコードされる(Ramamoorthyら, 1993)。SLC6A4遺伝子は約35kbに及び、14個のエクソンを有する。この遺伝子によってコードされるタンパク質5-HTTは、630個のアミノ酸を含む膜貫通タンパク質である(Heilsら, 1996)。SLC6A4の発現レベルは、少なくとも3つの以下の機構によって調節される: プロモーター中の転写調節因子エレメント(Ramamoorthyら, 1993)、ディファレンシャルスプライシング(Bradley and Blakeley, 1997)、および異なる3'ポリアデニル化部位の使用(Battersbyら, 1999)。さらに、5-HTTのアミノ酸配列を変化させるいくつかの他の多型(Thr4Ala、Gly56Ala、Glu215Lys、Lys605Asn、およびPro612Ser)は、細胞培養物中の5-HT取り込み機能に影響を及ぼすことが示されている(Prasadら, 2003)。

【0007】

10

20

30

40

50

S L C 6 A 4 の 5 - H T T 連結多型領域 (5 - H T T L P R) の長い (L) および短い (S) 多型が広く研究され、文献に記載されているが、決定的な結果は得られていない。例えば、17 研究のメタ分析で、Feinnら (2005) は、S 対立遺伝子がセロトニン作動性異常を同時発症する被験体におけるアルコール依存症に有意に関連することが示された一方で、いくつかの他の研究は L 対立遺伝子とのアルコール依存症の関連が報告された (Kweonら, 2005, Hurら, 2005)。他方では、多数の研究 (本発明者らのグループによるレポートが含まれる) で、S L C 6 A 4 の L バリエーションおよび S バリエーションを保有するアルコール依存性被験体における慢性問題飲酒とセロトニン輸送体の密度および機能との間の差別的関連を明らかにしている (Littleら, 1998, Javorsら, 2005, Johnsonら, 2008)。遺伝子転写調節領域中に存在する 5 - H T T L P R は、bp - 1376 と bp - 1027 との間の 20 ~ 23 bp の (G + C) リッチ配列の 16 個の縦列反復を含む。この転写調節領域に以下の 2 つの共通する形態が見出されている：16 反復を有する長い 528 bp の対立遺伝子 (L) および bp - 1255 から bp - 1212 までにわたる 44 bp が欠失した短い 484 bp の対立遺伝子 (S)。

10

【0008】

セロトニン (5 - H T) 機能は、気分、衝動性、およびアルコール使用の調節に関与しており、この機能は飲酒の開始およびアルコール使用障害の発症の年齢でばらつきがある。縫線核に始まり、皮質、海馬、および皮質下脳領域に突出する 5 - H T 系は、アルコールの強化効果の調整および / または間接的な衝動性および感情を調節する過程によってアルコール使用障害の個体の飲酒行動に直接影響を及ぼすと考えられる。動物研究由来の所見により、5 - H T 活性の薬理的増強がアルコール取り込みを阻害することが示された。ヒト研究により、低 5 - H T 代謝回転が衝動性ならびにアルコール探索行動およびアルコール中毒症に関連することが示されている。中枢でのより低い 5 - H T 代謝回転 (例えば、脳脊髄液中の 5 - ヒドロキシインドール酢酸) は、遅発型アルコール依存性成体 (L O A) と比較して早発型アルコール依存性 (E O A) 成体で報告され、中枢での最も低い 5 - H T 代謝回転は両親がアルコール依存症である E O A 成体で生じる。まとめると、これらの所見は、5 - H T の利用可能性および機能が飲酒関連行動および飲酒歴を調節するという仮説を支持する。

20

【0009】

アルコール中毒症処置における選択的セロトニン再取り込みインヒビター (S S R I) の臨床的有効性を証明できないことが科学的なフラストレーションを起こしている。動物研究では種々のモデルおよび種間で S S R I がアルコール消費を軽減することが一貫して示されている (概説として、Johnson and Ait-Daoud 2000 を参照のこと)。S S R I は、持続性抑制によって中枢セロトニン作動性機能を増大させ、中脳皮質辺縁系ドーパミン (D A) 放出を減少させる。D A 活性化によってアルコールの報酬効果が媒介され、したがって、その減少は、乱用傾向の減少に関連するはずである。さらに、ヒトでは、典型的には、早期の疾患発症、家族歴、またはその両方を有することによってアルコール中毒症に対する最も高い生物学的素因を有する個体のセロトニン作動性機能が軽減したという確かな証拠が存在する (Buydens - Brancheysら 1989 ; Fils - Aimeら 1996 ; LeMarquandら 1994a ; LeMarquandら 1994b ; Swannら 1999)。したがって、アルコール中毒者は S S R I 処置から恩恵を受け、早発および / または家族歴を有する患者が最も恩恵を受けると予想傾向があるであろう。何故なら、S S R I はおそらくセロトニン作動性機能における既存の不均衡を改善するからであろう。

30

40

【0010】

以前の研究の有望な結果にもかかわらず、より厳格で十分に調節された技術水準の試験では、一般に、アルコール中毒症処置における S S R I の治療効果を見出すことができなかった (Gorelick and Paredes 1992 ; Kranzlerら 1996)。

50

【0011】

ヒトでは、セロトニン作動系の機能的調節もSERT発現の遺伝的相違によって調節されるようである(Meltzer and Arora 1988)。SERTは、セロトニン系を調節する唯一の公知の機能的多型を保有する(Heilsら1997; Heilsら1996; Leschら1997)。基本的に、17p12染色体上のSERT5'調節プロモーター領域(5'-HTTLPR)の多型は2つの型からなる(Heilsら1997; Heilsら1996; Leschら1997)。長い(LL)バリエーションは、短い(SS)形態またはヘテロ接合性(SL)形態と比較して、血小板由来(Greenbergら1999)およびリンパ芽球中(Leschら1996)の3倍を超える5-HT取り込みに関連する。それ故、5'-HTTLPRのLLバリエーションを有する個体は、SERTの数および機能が増加し、シナプス内5-HTレベルが減少したと予想することができる。

10

【0012】

最近の科学的証拠は、EOAの間で5'-HTTLPRのLLバリエーションが優先されるという仮説を支持するであろう(Ishiguroら1999; Schuckitら1999)。Turkerら(1998)は、高エタノール耐性は5'-HTTLPRのSS/SL形態に関連し得るが、それよりむしろ非公式な基準および飲酒歴が不確かな血液銀行由来のコントロールの使用が結論の実証を困難にし得ることを示唆した。さらに、Sanderら(1998)による研究では、SS/SL遺伝子型と反社会的人格障害を有するアルコール中毒者との間に有意な関係は認められなかった($p = 0.09$)。最終的に、5'-HTTLPRのSS/SL形態と一般的なアルコール中毒症との間の関係に関して矛盾したデータが存在する(Edenbergら1998; Hammoumiら1999; Jormら1998; Sanderら1997)。しかし、これらの研究にはサブタイプ同定情報は含まれていない。さらに、研究間の診断基準および民族間で対立遺伝子形態の集団内頻度が異なるので、これらの疫学的遺伝子型同定研究を比較することは困難である。おそらく最も重要には、これらの研究では、極めて重要なこれらのサブタイプとアルコール消費との間の相互作用であり得ることを考慮していない。すなわち、これらのSERTの対立遺伝子形態がアルコール中毒症自体に対する脆弱性を決定できなくても、対立遺伝子形態とアルコール消費との間の相互作用によって特に選択的セロトニン作動薬に対する処置応答を決定することができる。

20

30

【0013】

飲酒傾向が増加した者および反社会的行動を示すアルコール中毒者(すなわち、EOA)で5-HT神経伝達の軽減が報告されている(LeMarquandら1994a; LeMarquandら1994b)。これらの結果は、以下と一致する: 1) アルコール中毒者およびその子孫の脳内のセロトニン作動性シナプス前ニューロン、リンパ球、および血小板への5-HT取り込みの増加が証明されたこと(Boismareら1987; Ernoufら1993; Farajら1997)、および2) 早期環境ストレスを受けた非ヒト霊長類におけるSPECT研究において、セロトニン輸送体の結合の増加がより高い攻撃性およびエタノール中毒への感受性の軽減に関連することが示されたこと(Heinzら1998)。したがって、この低セロトニン作動状態によって個体が若年期のアルコールを使用した実験により高い脆弱性を示すようになり得ると推測される傾向があるであろう。

40

【0014】

急性のアルコール摂取は最初に脳内5-HTレベルの増加によっていくらかの一過性の安堵感をもたらし得るが、その残存効果はセロトニン機能を低下させ、それにより悪循環に陥る(概説については、LeMarquandら(LeMarquandら1994a; LeMarquandら1994b)を参照のこと)。慢性過剰飲酒により、5-HT神経伝達が持続的に増加しない(Brancheyら1981; Ledigら1982; Pohoreckyら1978)。縫線核中のSERT密度の軽減は、暴力的犯罪者における初期アルコール中毒症の発症(Tiihonenら1997)および死後脳(Lit

50

t l e r a 1 9 9 8) および生体 (H e i n z r a 2 0 0 0) の両方における 5 ' - H T T L P R の L L パリアントを有することと慢性飲酒との組み合わせに関連する。 H e i n z および同僚の研究 (H e i n z r a 2 0 0 0) は、 5 ' - H T T L P R の L L 形態を有する個体が慢性アルコール誘導性の S E R T 密度の軽減により高い脆弱性を示すが、その研究には 5 ' - H T T L P R の L L および S S / S L パリアントを有する同数の個体を含む十分に検出力のある前向きな研究での確認が必要であることを示した。これにより、これらの対立遺伝子形態の差次的表現型発現の確認が可能であろう。これは最初は逆説的に思えるかもしれないが (すなわち、 S E R T 密度を軽減し、且つセロトニン作動性機能を減少するために 5 ' - H T T L P R の L L パリアントを有する人)、縫線核中の S E R T が細胞発火率の調節に関連することに留意すべきである。

10

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【 0 0 1 5 】**

アルコール障害およびアルコール障害に対する感受性の診断、処置、およびモニタリングに有用な組成物および方法が当該分野で必要と長い間考えられている。本発明は、これらの要求を満たす。

【課題を解決するための手段】**【 0 0 1 6 】****発明の概要**

本発明は、被験体が嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因を有するかどうかの決定、被験体が特定の処置に応答性を示すかどうかの決定に有用なくつかの方法およびアッセイ、ならびに処置を必要とする被験体の処置に有用な組成物および方法を開示する。例えば、本発明は、飲酒強度の増加に感受性を示す被験体の予想および有用な処置の予想に有用な組成物および方法ならびにその組み合わせを含む。

20

【 0 0 1 7 】

本発明は、被験体が重篤な飲酒に陥る傾向があること、またはアルコール中毒症および問題飲酒により高い感受性を示すことを示す遺伝子マーカーの同定に基づいたアルコールを乱用する被験体の処置に有用な組成物および方法を含む。本アッセイは、セロトニン系、特にセロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4、その発現、およびその遺伝子の種々の多型に重点を置いている。1つの態様では、マーカーは、ヌクレオチド多型の測定に基づく。1つの態様では、多型は一塩基多型 (S N P) である。本発明は、さらに、嗜癮疾患または嗜癮障害の発症素因のさらなる予想を補助するアッセイとこのアッセイの結果に基づいた処置の予想を補助するアッセイとの組み合わせの使用を提供する。1つの態様では、セロトニン系の一部を調節する少なくとも1つの薬物を被験体に投与する。別の態様では、さらなる薬物の投与によって併用療法を使用することができる。

30

【 0 0 1 8 】

セロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の S N P 多型 r s 1 0 4 2 1 7 3 の G 対立遺伝子を含む被験体は、 T 対立遺伝子についてホモ接合性の被験体と比較して有意に低い飲酒強度に関連することが本明細書中に見出された。これは白人については当てはまるが、ヒスパニック人については当てはまらない。さらに、本出願は、セロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の S N P 多型 r s 1 0 4 2 1 7 3 の G 対立遺伝子でトランスフェクトした細胞が、 T 対立遺伝子でトランスフェクトした細胞と比較して m R N A およびセロトニン輸送体タンパク質の両方のレベルが有意に高かったことを開示している。 r s 1 0 4 2 1 7 3 のアルコール依存性 G 対立遺伝子キャリアの間でさえも、 T 対立遺伝子についてホモ接合性であったアルコール依存性被験体と比較して飲酒強度が低かった。本出願は、さらに、 T T 遺伝子型を有するアルコール依存性被験体が T G / G G 遺伝子型を有する類似の被験体よりもオンダンセトロン処置に対してより良好に応答することを開示する。したがって、本発明は、嗜癮疾患または嗜癮障害の素因およびこれらの障害の重症度の予想に有用な組成物および方法ならびに被験体に適切な処置および処置レジメンの予想に有用な組成物および方法を提供する。本発明では、 T についてホモ接合性の被験体のために、 S L C 6 A

40

50

4 遺伝子もしくはそのタンパク質の発現またはそのレベルもしくは活性が増加するように処置をカスタマイズすることができ、処置はセロトニンのレベルまたは活性の減少に有用な組成物および方法をさらに含む。

【0019】

本出願は、³H-パロキセチン結合によって測定した場合にSERT遺伝子の5'調節プロモーター領域の機能的多型(5-HTTLPR)のLL遺伝子型を有する若年者のSERTレベルがより高く、飲酒開始年齢が有意により早かったことを開示する。したがって、本発明は、飲酒の早期開始素因を有する被験体の予想方法およびこれらの被験体の処置方法(SERTの発現およびその活性を軽減する処置が含まれる)を含む。

【0020】

本出願は、さらに、処置(オンダンセトロンとの)と遺伝子型(LS対LS/SS)との「相互作用」が非常に有意であり、飲酒開始年齢に有意な影響が認められることを開示する。本出願は、LL-遺伝子型対S-キャリア(SSまたはSL遺伝子型)における有意により高いパロキセチン結合(SERT密度)を開示する。本出願は、さらに、LL群が有意により早期の飲酒開始年齢およびより長い飲酒持続時間を有することを開示する。これらの有望なデータにより、LL遺伝子型を有するアルコール中毒者はLS/SS対応のアルコール中毒者と比較してオンダンセトロン処置後の飲酒重症度を有意により軽減させるといった証拠が最初に得られる。

【0021】

1つの実施形態では、本発明は、アルコール中毒者および他の嗜癮疾患および嗜癮障害の被験体の少なくとも1つの薬物での処置を提供する。1つの態様では、被験体は遺伝子型LLを有する。1つの態様では、少なくとも1つの薬物はオンダンセトロンである。1つの態様では、処置によってDDDが減少する。本発明は、さらに、本明細書中に記載の被験体を処置するための複数の薬物および薬物の組み合わせの使用を含む。

【0022】

さらに、本発明は、嗜癮疾患または嗜癮障害の発症に対する感受性をより良好に予想または診断するためのアッセイの組み合わせの使用ならびに1つまたは複数の予想アッセイの使用に基づいた個別化処置を予想する方法を提供する。被験体における1つまたは複数のアッセイの結果に基づいて、被験体に特異的に処置をデザインすることができる。

【0023】

本発明は、アルコール依存症などの嗜癮障害の処置または予防のための薬物を組み合わせるアプローチを含む。ほとんどの乱用された薬物の影響の強化もCMDAニューロンによって媒介されるので、本発明は、嗜癮障害(アルコール、摂食、コカイン、メタンフェタミン、マリファナ、タバコの乱用および嗜癮が含まれるがこれらに限定されない)および他の嗜癮行動(賭博および性交が含まれるが、これらに限定されない)の有効な処置として薬物(トピラメート、オンダンセトロン、およびナルトレキソンなど)との併用療法を提供する。本明細書中に記載の予想外の発見に基づいて、当業者は、ここで、併用薬物療法に有用な本発明の化合物を、いくつかの例では、組み合わせの一部の代わりに単独で使用できると認識するであろう。さらに、本出願に基づいて、当業者は、併用薬物療法に有用な本発明の化合物を、いくつかの例では、任意の組み合わせで使用することができるとも認識するであろう。

【0024】

1つの実施形態では、本発明は、治療有効量の少なくとも2つの抗アルコール薬または化合物、および任意選択的な他の治療薬を被験体に投与する工程を含む、アルコール関連疾患または障害の処置または予防のための組成物および方法を提供する。好ましくは、少なくとも3つの抗アルコール薬または化合物を併用療法で使用する。本発明は、さらに、心理社会的管理技術の付随的使用を含む。1つの態様では、薬物併用療法は、心理社会的管理技術と組み合わせた場合よりも単独で有効である。別の態様では、心理社会的管理技術と組み合わせた薬物併用療法は、薬物併用療法のみよりも有効である。1つの態様では、本発明は、有効量のセロトニン作動薬、セロトニンアンタゴニスト、選択的セロトニン

10

20

30

40

50

再取り込みインヒビター、セロトニン受容体アンタゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、ドーパミン作動薬、ドーパミン放出インヒビター、ドーパミンアンタゴニスト、ノルエピネフリンアンタゴニスト、GABAアゴニスト、GABAインヒビター、GABA受容体アンタゴニスト、GABAチャンネルアンタゴニスト、グルタミン酸アゴニスト、グルタミン酸アンタゴニスト、グルタミンアゴニスト、グルタミンアンタゴニスト、抗痙攣剤、NMDA遮断薬、カルシウムチャンネルアンタゴニスト、炭酸脱水酵素インヒビター、ニューロキニン、小分子、ペプチド、ビタミン、補因子、抗オレキシン薬、カンナビノイド受容体-1の制御因子、およびコルチコステロイド放出因子アンタゴニストからなる群より選択される少なくとも2つの化合物、好ましくは少なくとも3つの化合物、またはそのアナログ、ホモログ、誘導体、修飾物、および薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、被験体におけるアルコール関連疾患または障害を処置または予防する方法を提供する。1つの態様では、ニューロキニンはNPYである。本発明は、さらに、他の小分子およびペプチドを投与する工程を含む。

【0025】

1つの実施形態では、処置されるアルコール関連疾患または障害には、早発型アルコール症(early onset alcoholic)、遅発型アルコール症(late onset alcoholic)、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、過剰飲酒、大量飲酒、問題飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連性双極性障害、アルコール誘発性または関連性心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連性賭博障害、アルコール誘発性または関連性性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱が含まれるが、これらに限定されない。1つの態様では、アルコール関連疾患または障害は早発型アルコール症である。別の態様では、アルコール関連疾患または障害は遅発型アルコール症である。

【0026】

1つの実施形態では、本発明は、処置前のアルコール消費頻度と比較してアルコール消費頻度を軽減させるための組成物および方法を提供する。当業者は、頻度を、被験体による以前の消費または処置を受けていないコントロール被験体による消費と比較することができることを認識するであろう。1つの態様では、アルコール消費型は大量飲酒である。別の態様では、アルコール消費型は過剰飲酒である。

【0027】

1つの実施形態では、本発明は、処置前のアルコール消費量と比較するか処置を受けていないコントロール被験体によるアルコール消費と比較して被験体におけるアルコール消費量を軽減させるための組成物および方法を提供する。

【0028】

当業者は、いくつかの場合、嗜癖障害の処置を受ける被験体は必ずしも依存症でないことを認識するであろう。かかる被験体には、例えば、アルコールを乱用する被験体、大量飲酒する被験体、過剰飲酒する被験体、問題飲酒者である被験体、または薬物大量使用者である被験体が含まれる。本発明は、非依存性被験体におけるこれらの行動の処置または予防のための組成物および方法を提供する。

【0029】

本発明の1つの実施形態では、本発明は、処置を受けていないコントロール被験体と比較してアルコール消費に関連する身体的または心理学的な続発症を改善するための組成物および方法を提供する。

【0030】

1つの実施形態では、本発明は、処置を受けていないコントロール被験体と比較して被験体の禁酒率を増加させるための組成物および方法を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

1つの実施形態では、本発明は、処置前のアルコール消費レベルと比較するか、治療を受けていないコントロール被験体によるアルコール消費レベルと比較して被験体における平均アルコール消費レベルを軽減させるための組成物および方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

1つの実施形態では、本発明は、処置前の被験体または処置を受けていないコントロール被験体によるアルコール消費と比較してアルコール消費を軽減し、禁断を増加するための組成物および方法を提供する。

【 0 0 3 3 】

1つの実施形態では、本発明は、早発型アルコール中毒症の素因を有する被験体を処置するための組成物および方法を提供する。

10

【 0 0 3 4 】

1つの実施形態では、本発明は、遅発型アルコール中毒症の素因を有する被験体を処置するための組成物および方法を提供する。

【 0 0 3 5 】

当業者は、アルコール関連疾患または障害に苦しんでいる被験体を特徴づけることができるアルコール消費の複数のパラメータまたは特徴が存在すると認識するであろう。併用療法が1つを超えるパラメータの処置で有用であり得ること、および処置有効性を分析するための方法が複数存在することも認識するであろう。アルコール消費またはアルコール消費の頻度を測定する場合に分析されるパラメータには、大量飲酒日、大量飲酒日数、平均飲酒日数、1日あたりの飲酒数、禁断日数、個体が所与の期間にわたって大量飲酒しないか禁酒した数、および渴望が含まれるが、これらに限定されない。主観的および客観的な両測定を使用して、処置の有効性を分析することができる。例えば、被験体は、かかる報告のために確立されたガイドラインおよび手順にしたがって自己報告することができる。処置前、処置中、および処置後の種々の時点で手順を行うことができる。さらに、アッセイは、アルコール消費の測定のために利用可能である。これらのアッセイには、呼気中アルコール計の読み取り、血清CDTおよびGGTレベルの測定、および尿中5-HTOLレベルの測定が含まれる。

20

【 0 0 3 6 】

本発明は、さらに、併用薬物療法と併せて使用すべき補助療法を提供する。本発明は、さらに、被験体が心理社会的管理プログラムにも供される補助療法または処置を提供する。心理社会的管理プログラムは当該分野で公知であり、短期行動遵守強化処置 (Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment)、認知行動対処能力療法 (Cognitive Behavioral Coping Skills Therapy)、動機付け強化療法 (Motivational Enhancement Therapy)、12ステップ促進療法 (Twelve-Step Facilitation Therapy) (アルコール患者匿名会)、組み合わせ行動介入 (Combined Behavioral Intervention)、医学的管理 (Medical Management)、精神分析、精神力学的処置、ならびに生物心理社会的な報告、共感、要求、アドバイス、直接的アドバイス、および評価が含まれるが、これらに限定されない。本発明は、さらに、さらなる補助的療法および処置 (催眠および鍼療法が含まれる) の使用を含む。

30

40

【 0 0 3 7 】

本発明は、さらに、薬物併用療法と併せて被験体に行うべきアドバイスを提供する。アドバイスは、過剰飲酒の可能性のある結果に関する一連の指示、飲酒を監視するためのカレンダーまたは他の方法、および飲酒の軽減または停止方法に関する指示または提案から構成される。単独または任意の組み合わせのこれらのストラテジーのいずれかは、その長短にかかわらず、アドバイスを構成することができる。アドバイスは、書面によるアドバイス、電子的アドバイス、または対人的アドバイスなどの形式で行うことができる。1つの実施形態では、薬物併用療法は、単なる偽薬の投与およびアドバイス、薬物投与なしで

50

アドバイスのみ、または薬物投与もアドバイスもなしよりも処置または予防に有効である。1つの態様では、併用薬物療法は、心理社会的管理プログラムと組み合わせて使用した薬物療法よりも処置または予防で有効である。

【0038】

1つの実施形態では、投与される少なくとも1つの化合物を少なくとも1日1回投与する。1つの態様では、少なくとも1日2回投与する。別の実施形態では、少なくとも週1回投与する。さらに別の実施形態では、少なくとも月1回投与する

1つの実施形態では、少なくとも1つの化合物はセロトニン受容体アンタゴニストである。1つの態様では、セロトニン受容体はセロトニン-3受容体である。1つの態様では、化合物はオンダンセトロンである。

10

【0039】

本発明の種々の態様および実施形態を以下により詳細に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】Hapl oviewによって本研究で試験した5つのSNPおよびSLC6A4遺伝子の5-HTTLPR対立遺伝子についてのLDプロットを作成した。プールしたサンプルは、白人およびヒスパニック人起源の被験体からなる。各ボックス中の数字は、各SNP対についてのD'値を示す。

【図2】165人の白人の男性および女性のアルコール中毒者における飲酒量。(A)rs1042173のTT、TG、およびGG遺伝子型の関数としての飲酒量(各群内の被験体数は以下である:TTは47人、TGは77人、およびGGは41人)。TT、TG、およびGG被験体についての飲酒日あたりの平均飲酒数(±SEM)は、それぞれ、11.17±0.98対8.05±0.47および9.58±0.67であった(F=5.63;p=0.004)。(B)TTおよびGキャリアの関数としての飲酒日あたりの飲酒数のばらつき(各遺伝子型中の被験体数は以下である:TTキャリアは47人、Gキャリアは118人)。Tホモ接合体およびGキャリアについての飲酒日あたりの平均飲酒数(±SEM)は、それぞれ、11.17±0.98対8.58±0.39であった(t=2.97;p=0.003)。

20

【図3】(A)定量リアルタイムPCRアッセイによって定量したHeLa細胞培養物中のセロトニン輸送体(5-HTT)mRNA発現レベル。ここに示すデータは、別の時間に行った3つの別の実験(Exp.)におけるTおよびG対立遺伝子によって発現された5-HTT mRNAについての4回の繰り返しの平均±SEMである。GAPDH=グリセルアルデヒド3リン酸デヒドロゲナーゼ。(B)3つの細胞培養物中のTおよびG対立遺伝子特異的発現についてのHeLa細胞培養物中のセロトニン輸送体(5-HTT)タンパク質発現の免疫プロットで見出されたバンドの光学密度の平均差(G:1.23+0.07;T:0.28+0.05;N=4)。

30

【図4】図4は、LLおよびS-キャリア遺伝子型(5-HTTLPR遺伝子型)についての血小板パロキセチン結合(Bmax)のグラフ図である。縦軸は、血小板結合(Bmax)を示し、横軸は遺伝子型を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0041】

詳細な説明

略語、一般名、および頭字語

5-HT-セロトニン

5-HT₃-セロトニン受容体のサブタイプ(セロトニン-3受容体)

5-HTOL-5-ヒドロキシトリプトフォール

5-HTT-セロトニン輸送体(SERT、5HTT、HTT、およびOCD1とも呼ばれる)

5-HTTLPR-セロトニン輸送体関連多型領域

ADE-アルコール欠乏効果

50

A D I - 青年期診断面接	
A S P D - 反社会性人格障害	
A U D - アルコール使用障害	
B B C E T - 短期行動遵守強化治療	
B E D - 気晴らし食い障害 (binge eating disorder)	
b . i . d . - 1日2回	
B _{m a x} - 最大特異的パロキセチン結合密度	
B R E N D A - 生物心理社会的な報告、共感、要求、直接的アドバイス、および評価	
C B I - 組み合わせ行動介入	
C B T - 認知行動対処能力療法 (認識行動療法とも呼ばれる)	10
C D T - 炭水化物欠乏トランスフェリン	
C h I P S - 児童に対する精神医学的症候群についての面接	
C M D A - 皮質 - 中脳辺縁系ドーパミン	
D A - ドーパミン	
D D D - 飲酒日あたりの飲酒数	
D S M - 精神障害の診断と統計の手引き	
E O A - 早発型アルコール症	
G 2 6 5 1 T - 共通で使用した S L C 6 A 4 遺伝子の 3' ポリアデニル化部位の推定ポリ アデニル化シグナル内の部位 (National Center for Biotech nology Information の GenBank ウェブサイトの参照識別番号 r s 1 0 4 2 1 7 3 も有する)	20
G A B A - - アミノ - 酪酸 (- アミノ酪酸および - アミノ酪酸とも呼ばれる)	
G G T - - グルタミルトランスフェラーゼ	
I C D - 衝動調節障害	
I P - 腹腔内	
K _d - 親和定数	
K _m - 平衡定数	
L - 長い	
L O A - 遅発型アルコール症	
M E T - 動機付け強化療法	30
m i R N A - ミクロRNA	
M M - 医学的管理	
N A c - 側坐核	
ナルトレキソン - μ オピオイド受容体アンタゴニスト	
n c R N A - 非コードRNA	
N M D A - N - メチル - D - アスパラギン酸	
N O S - 特定不能	
オンダンセトロン (ゾフラン (登録商標)) - セロトニン受容体アンタゴニスト	
P - アルコール選択性ラット	
S - 短い	40
S E R T - セロトニン輸送体 (5 - H T T と呼ばれる)	
S L C 6 A 4 - ヒト 5 - H T 輸送体遺伝子	
S N P - 一塩基多型	
S S R I - 選択的セロトニン再取り込みインヒビター	
トピラメート (トパマックス (登録商標)) - 抗痙攣薬	
T S F - 12ステップ促進療法 (例えば、アルコール患者匿名会)	
V _{m a x} - 最大セロトニン取り込み速度	
V T A - 腹側被蓋領域。	
【 0 0 4 2 】	
定義	50

本発明の説明および主張において、以下の用語を、下記の定義にしたがって使用するであろう。他で定義しない限り、本明細書中で使用した全ての技術用語および科学用語は、本発明に属する当業者によって一般的に理解される意味を有する。本明細書中に記載のものに類似するか等価な任意の方法および材料を本発明の実施または試験で使用する事ができるにもかかわらず、好ましい方法および材料を本明細書中に記載する。本明細書中で使用する場合、以下の各用語は、この節中の意味に関連する意味を有する。ラジカル、置換基、および範囲について以下に列挙した特定且つ好ましい値は例示のみを目的とし、これらの値は、ラジカルおよび置換基についての他の定義した値または定義した範囲内の他の値を排除しない。

【0043】

本明細書中で使用する場合、冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法上の対象の1つ以上（すなわち、少なくとも1つ）をいう。例として、「an element」は、1つ以上の要素を意味する。

【0044】

本明細書中で使用する場合、用語「約」は、およそ、～の領域中、おおよそ、または～前後を意味する。用語「約」を数値の範囲と併せて使用する場合、記載の数値を超えるかそれ未満の境界を拡大することによってこの範囲を修正する。一般に、用語「約」を、記載の値が上下20%変動するように数値を修正するために本明細書中で使用する。

【0045】

「嗜癮障害」には、摂食障害、肥満関連障害、衝動調節障害、アルコール関連障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、賭博、性的障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、およびオピオイド関連障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0046】

嗜癮障害（アルコールまたは薬物に関連する障害など）は、明確に定義しない限り、被験体が依存性を示すことを意味しないと当業者は認識するであろう。

【0047】

用語「さらなる治療的に活性化化合物」は、本発明の文脈において、処置される特定の障害のみ以外のさらなる治療的使用のための化合物の使用または投与をいう。かかる化合物には、例えば、無関係の疾患もしくは障害または処置される嗜癮疾患または嗜癮障害の一次処置に応答しないかもしれない疾患もしくは障害を処置するために使用される化合物が含まれ得る。さらなる治療的に活性化薬剤によって処置される疾患および障害には、例えば、高血圧症および糖尿病が含まれる。

【0048】

本明細書中で使用する場合、用語「エアゾール」は、懸濁液を含む気体をいう。特に、エアゾールは、本発明の処方物の粒子化または微粒化およびその懸濁液を含む気体をいう。

【0049】

本明細書中で使用する場合、用語「罹患細胞」は疾患または障害を罹患した被験体の細胞をいい、この罹患細胞は疾患、容態、または障害を罹患していない被験体と比較して変化した表現型を有する。

【0050】

細胞または組織が、疾患、容態、または障害を罹患していない被験体中の同一の細胞または組織と比較して変化した表現型を有する場合、細胞または組織は、疾患または障害を「罹患している」。

【0051】

本明細書中で使用する場合、「アゴニスト」は、ヒトなどの哺乳動物に投与した場合に目的の生物学的活性を増強または拡大する物質の組成物である。かかる影響は直接的または間接的であり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

本明細書中で使用する場合、用語「アルコール乱用者」は、アルコール乱用の D S M I V 基準（すなわち、「再発性有害事象にもかかわらず使用を繰り返す」）を満たすが、アルコール依存性を示さない被験体をいう。

【 0 0 5 3 】

本明細書中で使用する場合、「アルコール関連障害」は、アルコール消費に関連する疾患および障害をいい、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害；アルコール乱用；過剰飲酒；大量飲酒；問題飲酒；アルコール中毒；アルコール離脱；アルコール中毒性せん妄；アルコール離脱性せん妄；アルコール誘発性持続性認知症；アルコール誘発性持続性健忘障害；アルコール依存症；幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害；アルコール誘発性気分障害；アルコール誘発性または関連性双極性障害；アルコール誘発性または関連性心的外傷後ストレス障害；アルコール誘発性不安障害；アルコール誘発性性機能障害；アルコール誘発性睡眠障害；および特定不能の（N O S）アルコール関連障害が含まれるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 5 4 】

本明細書中で使用する場合、「アミノ酸」を、以下の表に示すように、そのフルネーム、対応する三文字表記、またはそれに対応する一文字表記で示す。

【 0 0 5 5 】

【化1】

フルネーム	三文字表記	一文字表記
アスパラギン酸	A s p	D
グルタミン酸	G l u	E
リジン	L y s	K
アルギニン	A r g	R
ヒスチジン	H i s	H
チロシン	T y r	Y
システイン	C y s	C
アスパラギン	A s n	N
グルタミン	G l n	Q
セリン	S e r	S
トレオニン	T h r	T
グリシン	G l y	G
アラニン	A l a	A
バリン	V a l	V
ロイシン	L e u	L
イソロイシン	I l e	I
メチオニン	M e t	M
プロリン	P r o	P
フェニルアラニン	P h e	F
トリプトファン	T r p	W

20

30

本明細書中で使用する場合、表現「アミノ酸」は、天然および合成のアミノ酸の両方ならびに D 型および L 型のアミノ酸の両方が含まれることを意味する。「標準アミノ酸」は、天然に存在するペプチド中に一般的に見出される 20 種の標準 L - アミノ酸のいずれかを意味する。「非標準アミノ酸残基」は、合成によって調製されるか天然供給源に由来するかと無関係の標準アミノ酸以外の任意のアミノ酸を意味する。本明細書中で使用する場合、「合成アミノ酸」は、化学修飾したアミノ酸（塩、アミノ酸誘導体（アミドなど）、および置換物が含まれるが、これらに限定されない）も含む。本発明のペプチド内、特にカルボキシ末端またはアミノ末端に含まれるアミノ酸を、その活性に悪影響を及ぼすことなくペプチドの循環半減期を変化させることができるメチル化、アミド化、アセチル化、または他の化学基との置換によって修飾することができる。さらに、ジスルフィド結合は、本発明のペプチド中に存在しても不在でもよい。

40

【 0 0 5 6 】

50

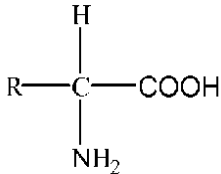
用語「アミノ酸」を、「アミノ酸残基」と交換可能に使用し、アミノ酸は、遊離アミノ酸およびペプチドのアミノ酸残基をいうことができる。この用語が使用される文脈から、遊離アミノ酸またはペプチドの残基をいうかどうかは明らかであろう。

【0057】

アミノ酸は、以下の一般的構造：

【0058】

【化2】



10

を有する。

【0059】

アミノ酸を、側鎖Rに基づいて以下の7つの群に分類することができる：(1)脂肪族側鎖；(2)ヒドロキシル(OH)基を含む側鎖；(3)硫黄原子を含む側鎖；(4)酸性基またはアミド基を含む側鎖；(5)塩基性基を含む側鎖；(6)芳香環を含む側鎖；および(7)プロリン(側鎖がアミノ基に融合するイミノ酸)。

【0060】

本明細書中で使用する場合、用語「保存的アミノ酸置換」を、本明細書中で、以下の5つの群のうちの1つの群内の交換と定義する。

20

【0061】

I. 小さな脂肪族、非極性、またはわずかに極性の残基：

Ala、Ser、Thr、Pro、Gly；

II. 極性で負電荷の残基およびそのアミド：

Asp、Asn、Glu、Gln；

III. 極性で正電荷の残基：

His、Arg、Lys；

IV. 巨大な脂肪族の非極性残基：

Met、Leu、Ile、Val、Cys

30

V. 巨大な芳香族残基：

Phe、Tyr、Trp。

【0062】

本発明のペプチド化合物を説明するために使用される命名法は、各アミノ酸残基の左側にアミノ基が存在し、右側にカルボキシ基が存在する従来の実務に従う。本発明の選択された特定の実施形態を示す式では、アミノ末端基およびカルボキシ末端基は、具体的に示していないが、他で特定しない限り、生理学的pH値で想定される形態であると理解されるであろう。

【0063】

本明細書中で使用する場合、用語「塩基性」または「正電荷の」アミノ酸は、R基がpH7.0で正味の正電荷を持つアミノ酸をいい、標準的なアミノ酸であるリジン、アルギニン、およびヒスチジンが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0064】

本明細書中で使用する場合、化合物の「アナログ」は、例として、構造が別の化合物に類似しているが、必ずしも異性体ではない化合物(例えば、5-フルオロウラシルはチミンのアナログである)。

【0065】

「アンタゴニスト」は、ヒトなどの哺乳動物に投与した場合に哺乳動物中の内因性化合物のレベルまたは存在に寄与する生物学的活性を阻害または妨害する物質の組成物である。かかる影響は、直接または間接的であり得る。

50

【0066】

本明細書中で使用する場合、用語「抗アルコール薬」は、アルコール嗜癖、アルコール乱用、アルコール中毒、および/またはアルコール離脱の1つまたは複数の症状を処置または予防する活性を示す任意の活性薬物、処方物、または方法（哺乳動物被験体におけるアルコール消費を有意に軽減、制限、または防止する薬物、処方物、および方法が含まれる）をいう。

【0067】

本明細書中で使用する場合、用語「食欲抑制」は、過剰な食品消費の軽減、減少、または食欲の改善である。この抑制により、食品に対する欲求または渴望が軽減する。食欲抑制により、必要に応じて体重が減少するか、体重を管理することができる。

10

【0068】

本明細書中で使用する場合、用語「平均飲酒」は、1週間に消費される平均飲酒数をいう。用語、「平均飲酒」を、用語「平均飲酒レベル」と交換可能に使用する。

【0069】

「バイオマーカー」は、疾患の進行または処置効果の測定または目的の過程の測定を有用にする特定の分子上の特徴を有する体内の特異的生化学物質である。

【0070】

本明細書中で使用する場合、「化合物」は、一般に薬物、薬物として使用するための候補、ならびに上記の組み合わせおよび混合物とみなされる任意の物質型または薬剤型をいう。

20

【0071】

「コントロール」被験体は、試験被験体と同一の特徴（類似の依存型など）を有する被験体である。コントロール被験体を、例えば、試験被験体が処置または試験されると正確に同時またはほぼ同時に試験することができる。コントロール被験体を、例えば、試験被験体が試験される時期と異なる時期に試験することもでき、記録された結果を試験被験体の試験によって得られた結果と比較できるようにコントロール被験体の試験結果を記録することができる。

【0072】

「試験」被験体は、処置される被験体である。

【0073】

本明細書中で使用する場合、化合物の「誘導体」は、1つまたは複数の工程（Hのアルキル基、アシル基、またはアミノ基への置換など）で類似の構造の別の化合物から生成することができる化合物をいう。

30

【0074】

本明細書中で使用する場合、用語「診断」は、嗜癖関連疾患または障害のリスクまたは傾向の検出をいう。いくつかの診断方法では偽陽性および偽陰性を示す。任意の1つの診断方法では100%正確ではない。

【0075】

「疾患」は、被験体がホメオスタシスを維持できず、疾患が改善されない場合に被験体の健康が悪化し続ける被験体の健康状態である。対照的に、被験体における「障害」は、被験体がホメオスタシスを維持することができるが、被験体の健康状態が障害が存在しない場合よりも好ましくない健康状態である。しかし、上記の「疾患」および「障害」の定義は、特定の嗜癖疾患または嗜癖障害に関連する定義または一般的使用に取って代わることを意味しない。

40

【0076】

疾患または障害の症状の重症度、患者がかかると経験する頻度、またはその両方が軽減する場合、疾患、容態、または障害が「緩和」する。

【0077】

本明細書中で使用する場合、「有効量」は、選択された効果（疾患または障害の症状の緩和など）を得るのに十分な量を意味する。2つ以上の化合物を投与する状況では、各化

50

化合物の量は、別の化合物と組み合わせて投与する場合、化合物を単独で投与する場合と異なり得る。用語「より有効な」は、比較される第2の治療と比較して1つの治療によってより広い範囲に選択された効果が緩和されることを意味する。

【0078】

本明細書中で使用する場合、用語「エリキシル」は、一般に、矯味剤および時折有効薬剤を含む、透明な加糖のアルコールを含有する通常は水アルコール性の液体をいう。

【0079】

「民族および人種のカテゴリー」を、本明細書中で、NIHガイドラインにしたがって定義する(1997 OMB Directive 15)。

【0080】

民族カテゴリー：

ヒスパニック系またはラテンアメリカ系：人種と無関係のキューバ、メキシコ、プエルトリコ、南アメリカまたは中央アメリカ、または他のスペイン文化圏または起源のヒト。用語「スペイン起源」を、「ヒスパニック系またはラテンアメリカ系」に加えて使用することもできる。

【0081】

非ヒスパニック系または非ラテンアメリカ系

人種カテゴリー：

アメリカンインディアンまたはアラスカ原住民：北アメリカ、中央アメリカ、または南アメリカの任意の原住民を起源とし、部族に所属しているか、共同体に所属しているヒト。

【0082】

アジア人：極東、東南アジア、またはインド亜大陸（例えば、カンボジア、中国、インド、日本、韓国、マレーシア、パキスタン、フィリピン諸島、タイ、およびベトナムが含まれる）の任意の原住民を起源とするヒト。（注釈：フィリピン諸島由来の個体は、以前のデータ収集カテゴリーでは太平洋諸島系として記録されていた）

黒人またはアフリカ系アメリカ人：任意のアフリカ系黒人を起源とするヒト。「黒人またはアフリカ系アメリカ人」に加えて、「ハイチ人」または「ニグロ」などの用語を使用することができる。

【0083】

ハワイまたは他の太平洋諸島系の原住民：ハワイ、グアム、サモア、または他の太平洋諸島の任意の原住民を起源とするヒト。

【0084】

白人：ヨーロッパ、中東、または北アフリカの任意の原住民を起源とするヒト。

【0085】

本明細書中で使用する場合、用語「過剰飲酒者」は、1週間あたり21アルコール単位を超えて飲酒する男性および1週間あたり14アルコール単位を超えて消費する女性をいう。1回の標準的飲酒は0.5オンスの無水アルコールであり、これは、10オンスのビール、4オンスのワイン、または1オンスの100度のリキュールと等しい。これらの個体はアルコールに依存していないが、アルコール乱用のDSM-IV基準を満たしても満たさなくても良い。

【0086】

本明細書中で使用する場合、「機能的」分子は、特徴づけられる性質または活性を示す形態の分子である。機能的酵素は、例えば、酵素が特徴づけられる特徴的な触媒活性を示す酵素である。

【0087】

本明細書中で使用する場合、用語「大量飲酒者」は、1週間あたり14アルコール単位を超えて飲酒する男性および1週間あたり7アルコール単位を超えて消費する女性をいう。1回の標準的飲酒は0.5オンスの無水アルコールであり、これは、10オンスのビール、4オンスのワイン、または1オンスの100度のリキュールと等しい。これらの個体

10

20

30

40

50

はアルコールに依存していないが、アルコール乱用のDSM-IV基準を満たしても満たさなくても良い。

【0088】

実施例1のアルコール依存集団に関して使用する場合、用語「大量飲酒」は、研究組み入れ前の90日間に、女性については少なくとも標準飲酒21回/週をいい、男性については少なくとも標準飲酒30回/週をいい、本明細書中により完全に記載する。

【0089】

本明細書中で使用する場合、「大量飲酒日」は、それぞれ、男性または女性による飲酒日あたり約5回または4回を超える標準飲酒の消費をいう。

【0090】

本明細書中で使用する場合、用語「大量薬物使用」は、通常を超える間隔または量の任意の乱用薬物（コカイン、メタンフェタミン、他の刺激薬、フェンシクリジン、他の幻覚剤、マリファナ、鎮静剤、精神安定薬、睡眠薬、アヘン薬）の使用をいう。使用間隔には、少なくとも月1回、少なくとも週1回、および少なくとも1日1回などの間隔が含まれる。「大量薬物使用」は、試験期間の少なくとも2日を使用して任意の所与の週の少なくとも2回についての薬物使用試験結果が「陽性」であることと定義する。

【0091】

本明細書中で使用する場合、用語「吸入器」は、例えば、溶液および粉末などの薬物の鼻および肺への投与のためのデバイスの両方をいう。例えば、用語「吸入器」は、噴射剤によって駆動される吸入器（急性喘息発作のための抗ヒスタミン投与のために使用される吸入器など）およびプラスチック製のスプレーボトル（鬱血除去薬投与のために使用されるスプレーボトルなど）を含むことを意図する。

【0092】

本明細書中で使用する場合、用語「阻害する」は、用語「阻害する」が使用される文脈に基づいて、化合物または任意の薬剤が記載の機能、レベル、活性、合成、放出、結合などを軽減または妨害する能力をいう。好ましくは、少なくとも10%、より好ましくは少なくとも25%、さらにより好ましくは少なくとも50%が阻害され、最も好ましくは、少なくとも75%の機能が阻害される。用語「阻害する」を、「軽減する」および「遮断する」と交換可能に使用する。

【0093】

本明細書中で使用する場合、用語「複合体を阻害する」は、2つ以上のタンパク質の複合体の形成または相互作用の阻害、および複合体の機能または活性の阻害をいう。この用語は、形成された複合体の破壊も含む。しかし、この用語は、これらの機能のそれぞれおよび全てが同時に阻害されなければならないことを意味しない。

【0094】

本明細書中で使用する場合、用語「タンパク質を阻害する」は、タンパク質の合成、レベル、活性、または機能を阻害する任意の方法または技術および目的のタンパク質の合成、レベル、活性、または機能の誘導または刺激を阻害する方法をいう。この用語はまた、目的のタンパク質の合成、レベル、活性、または機能を調節することができる任意の代謝経路または調節経路をいう。この用語には、他の分子を使用した結合および複合体形成が含まれる。したがって、用語「タンパク質インヒビター」は、その適用によってタンパク質機能またはタンパク質経路の機能が阻害される任意の薬剤または化合物をいう。しかし、この用語は、これらの機能のそれぞれおよび全てが同時に阻害されなければならないことを意味しない。

【0095】

本明細書中で使用する場合、「説明書」には、本明細書中に引用された種々の疾患または障害の緩和のためのキット中の本発明の化合物の有用性を伝達するために使用することができる刊行物、記録物、図表、または任意の他の表示媒体が含まれる。任意選択的にまたはあるいは、説明書は、被験体の疾患または障害を緩和するための1つまたは複数の方法を記載することができる。本発明のキットの説明書を、例えば、同定された本発明の化

10

20

30

40

50

合物を含む容器に添付することができるか、同定された化合物を含む容器と共に輸送することができる。あるいは、説明書を、説明書および化合物がレシピエントによって共に使用されるように容器と個別に輸送することができる。

【0096】

「飲酒強度」は飲酒数をいい、1日あたりの飲酒数、飲酒日あたりの飲酒数などの値と同等であり得る。したがって、より高い飲酒強度は、1日あたりの飲酒数または飲酒日あたりの飲酒数などがより多いことを意味する。

【0097】

本明細書中で使用する場合、「リガンド」は、標的化合物または分子に特異的に結合する化合物である。異種化合物のサンプル中の化合物の存在を決定づける結合反応においてリガンドが機能する場合、リガンドは、化合物に「特異的に結合する」か、「特異的に反応する」。

10

【0098】

「受容体」は、リガンドに特異的に結合する化合物または分子である。

【0099】

本明細書中で使用する場合、用語「結合」は、2つの基の間の連結をいう。連結は、共有結合性または非共有結合性のいずれかであり得る（イオン結合、水素結合、および疎水性/親水性相互作用が含まれるが、これらに限定されない）。

【0100】

本明細書中で使用する場合、用語「リンカー」は、例えば、イオン結合もしくは水素結合またはファンデルワールス相互作用を介した共有結合性または非共有結合性に2つの他の分子を連結させる分子をいう。

20

【0101】

本明細書中で使用する場合、用語「発現レベルの測定」または「発現レベルの決定」は、アッセイの結果を目的の遺伝子またはタンパク質の発現レベルと相関させるために使用することができる任意の測定またはアッセイをいう。かかるアッセイには、mRNAレベル、タンパク質レベルなどの測定が含まれ、ノーザンブロット分析およびウェスタンブロット分析、結合アッセイ、免疫ブロットなどのアッセイによって行うことができる。発現レベルには発現率が含まれ得、mRNAまたはタンパク質の実際の存在量に関して測定することができる。

30

【0102】

全てのその文法上の形態における用語「鼻腔投与」は、少なくとも1つの本発明の化合物の全身投与のための鼻粘膜を介した血流への少なくとも1つの本発明の化合物の投与をいう。送達についての鼻腔投与の利点は、シリンジおよび針を使用した注射を必要としないこと、薬物の筋肉内投与に付随し得る壊死が回避されること、薬物の経粘膜投与は自己投与が非常に受け入れやすいことである。

【0103】

本明細書中で使用する場合、用語「核酸」は、RNAならびに一本鎖および二本鎖のDNAおよびcDNAを含む。さらに、用語「核酸」、「DNA」、「RNA」、および類似の用語には、核酸アナログ（すなわち、ホスホジエステル骨格以外を有するアナログ）も含まれる。例えば、当該分野で公知であり、且つ骨格中のホスホジエステル結合の代わりにペプチド結合を有するいわゆる「ペプチド核酸」は、本発明の範囲内であると見なされる。「核酸」はまた、デオキシリボヌクレオシドまたはリボヌクレオシドのいずれかから構成され、且つホスホジエステル結合または修飾結合（ホスホトリエステル、ホスホルアミダート、シロキサソ、カーボナート、カルボキシメチルエステル、アセトアミダート、カルバマート、チオエーテル、架橋ホスホルアミダート、架橋メチレンホスホナート、架橋ホスホルアミダート、架橋ホスホルアミダート、架橋メチレンホスホナート、ホスホロチオアート、メチルホスホナート、ホスホロジチオアート、架橋ホスホロチオアート、またはスルホン結合、およびかかる結合の組み合わせなど）のいずれかから構成される任意の核酸を意味する。用語「核酸」には、特に、生物学的に存在する5つの塩基（アデニ

40

50

ン、グアニン、チミン、シトシン、およびウラシル)以外の塩基から構成される核酸も含まれる。ポリヌクレオチド配列を記載するために本明細書中で以下の従来の表示法を使用する:一本鎖ポリヌクレオチド配列の左端は5'末端であり、二本鎖ポリヌクレオチド配列の左手方向は5'方向という。新生RNA転写物へのヌクレオチドの5'→3'方向への付加を、転写方向という。mRNAと同一の配列を有するDNA鎖を、「コード鎖」という。DNAの基準点に対して5'側に存在するDNA鎖上の配列を「上流配列」という。DNAの基準点に対して3'側に存在するDNA鎖上の配列を「下流配列」という。

【0104】

他で特定しない限り、「アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列」には、相互に縮重バージョンであり、且つ同一のアミノ酸配列をコードする全てのヌクレオチド配列が含まれる。タンパク質およびRNAをコードするヌクレオチド配列は、イントロンを含むことができる。

10

【0105】

「肥満」は、一般に、過剰な脂肪に起因する体重増加容態をいう。肥満の処置薬は、一般に、以下の3つの群に分類される:(1)食物摂取を減少させる薬物(モノアミン受容体(ノルアドレナリン作動性受容体、セロトニン受容体、ドーパミン受容体、およびヒスタミン受容体など)を干渉する薬物など);(2)代謝を増加させる薬物;および(3)腓リパーゼ阻害によって熱発生を増加させるか吸収を減少させる薬物(Bray, 2000, Nutrition, 16:953-960およびLeonhardtら, 1999, Eur. J. Nutr., 38:1-13)。肥満は、体型指数(BMI)によって定義される。BMIを体重(kg)/[身長(m)]²として計算する。米国疾病予防管理センター(CDC)のガイドラインおよび世界保健機関(WHO)(Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1995. WHO Technical Report Series)によれば、20歳を超える成人の場合、BMIは、以下のカテゴリーのうちの1つに含まれる。18.5未満は低体重と見なされ、18.5~24.9は正常と見なされ、25.0~29.9は過体重と見なされ、30.0以上は肥満と見なされる。

20

【0106】

用語「オリゴヌクレオチド」は、典型的には、短いポリヌクレオチド、一般に、50ヌクレオチドほどをいう。ヌクレオチド配列をDNA配列(すなわち、A、T、G、C)で示す場合、これには「T」を「U」に置換するRNA配列(すなわち、A、U、G、C)も含まれると理解されるであろう。

30

【0107】

用語「ペプチド」は、典型的には、短いポリペプチドをいう。

【0108】

「ポリペプチド」は、アミノ酸残基、関連する天然に存在する構造バリエーション、およびペプチド結合によって連結されたその天然に存在しない合成アナログ、関連する天然に存在する構造バリエーション、およびその天然に存在しない合成アナログから構成されるポリマーをいう。合成ポリペプチドを、例えば、自動化ポリペプチド合成機を使用して合成することができる。

40

【0109】

用語「タンパク質」は、典型的には、巨大なポリペプチドをいう。

【0110】

「組換えポリペプチド」は、組換えポリヌクレオチド発現の際に産生される組換えポリペプチドである。

【0111】

ペプチドは、アミノ酸が天然に存在するアミノ酸または合成(天然に存在しない)アミノ酸である2つ以上のアミノ酸の配列を含む。ペプチド模倣物には、1つまたは複数の以

50

下の修飾を有するペプチドが含まれる。

【0112】

1. 1つまたは複数のペプチジル - - C (O) N R - - 結合 (結合) が非ペプチジル結合 (- - C H 2 - カルバマート結合 (- - C H 2 O C (O) N R - -)、ホスホナート結合、 - C H 2 - スルホンアミド (- C H 2 - - S (O) 2 N R - -) 結合、尿素 (- - N H C (O) N H - -) 結合、 - - C H 2 - 第二級アミン結合など) で置換されているか、またはアルキル化ペプチジル結合 (- - C (O) N R - -) (式中、R は C 1 ~ C 4 アルキルである) を有するペプチド。

【0113】

2. N末端が - - N R R 1 基、 - - N R C (O) R 基、 - - N R C (O) O R 基、 - - N R S (O) 2 R 基、 - - N H C (O) N H R 基 (式中、R および R 1 は水素または C 1 ~ C 4 アルキルであり、但し、R および R 1 は共に水素ではない) に誘導体化されたペプチド。

10

【0114】

3. C末端が - - C (O) R 2 (式中、R 2 は C 1 ~ C 4 アルコキシからなる群より選択される) および - - N R 3 R 4 (式中、R 3 および R 4 は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルからなる群から独立して選択される) に誘導体化されたペプチド。

【0115】

本明細書中で使用する場合、用語「適用あたり」は、被験体への薬物または化合物の投与をいう。

20

【0116】

本明細書中で使用する場合、用語「薬学的に許容可能なキャリア」には、任意の標準的な薬学的キャリア (リン酸緩衝化生理食塩水、水、乳濁液 (油 / 水型または水 / 油型乳濁液など)、および種々の型の湿潤剤など) が含まれる。この用語はまた、米国連邦政府の規制当局によって承認されているか、動物 (ヒトが含まれる) で用いる米国薬局方に列挙された任意の薬剤を含む。

【0117】

本明細書中で使用する場合、用語「薬学的に許容可能な」エステルまたは塩は、薬学的組成物の任意の他の成分と適合し、且つ組成物が投与される被験体に有毒ではない有効成分のエステルまたは塩の形態を意味する。

30

【0118】

嗜癮疾患または嗜癮障害の「素因」は、アルコールまたは薬物などの物質の乱用、またはアルコールまたは薬物に耽溺するようになるか他の嗜癮疾患または嗜癮障害になる被験体の機会が増加した状況をいう。

【0119】

本明細書中で使用する場合、用語「防止する」は、何かが起こるか、何かが起こる可能性または確率の基準の増加を停止させることを意味する。医薬の文脈では、「防止」は、一般に、疾患または容態を発症する機会を減少させるために取られる作用をいう。

【0120】

本明細書中で使用する場合、用語「問題飲酒者」は、過剰に飲酒し、そのアルコール消費によって問題を引き起こすことが報告されている個体を含む。かかる問題には、例えば、酩酊状態での運転、過剰飲酒によって引き起こされる就労中の問題、および被験体による過剰飲酒によって引き起こされる人間関係の問題が含まれる。

40

【0121】

末端アミノ基に関して本明細書中で使用する場合、「保護基」は、ペプチド合成で伝統的に使用される任意の種々のアミノ末端保護基と末端アミノ基がカップリングしたペプチドの末端アミノ基をいう。かかる保護基には、例えば、アシル保護基 (ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、スクシニル、およびメトキシスクシニルなど) ; 芳香族ウレタン保護基 (ベンジルオキシカルボニルなど) ; および脂肪族ウレタン保護基 (例えば、t e r t - ブトキシカルボニルまたはアダマンチルオキシカルボニル) が含

50

まれる。適切な保護基については、Gross and Mienhofer, eds., The Peptides, vol. 3, pp. 3 - 88 (Academic Press, New York, 1981)を参照のこと。

【0122】

末端カルボキシ基に関して本明細書中で使用する場合、「保護基」は、末端カルボキシル基が種々のカルボキシル末端保護基のいずれかとカップリングするペプチドの末端カルボキシル基をいう。かかる保護基には、例えば、エステル結合またはエーテル結合を介して末端カルボキシル基に連結したtert-ブチル、ベンジル、または他の許容可能な基が含まれる。

【0123】

本明細書中で使用する場合、用語「心理社会的管理プログラム」は、嗜癖およびアルコール関連疾患および障害の併用薬物処置を捕捉するために使用される種々の型のカウンセリング技術および管理技術の使用に関する。

【0124】

本明細書中で使用する場合、用語「精製された」および類似の用語は、天然環境下で分子または化合物に標準的に会合した他の成分と比較して分子または化合物が豊富なことに関する。用語「精製された」は、この過程の間に特定の分子が完全に精製されることを必ずしも示さない。本明細書中で使用する場合、「高度に精製された」化合物は、純度が90%を超える化合物をいう。

【0125】

「軽減する」 - 「阻害する」を参照のこと。

【0126】

本明細書中で使用する場合、用語「飲酒の軽減」は、1つまたは複数の飲酒の測定値（大量飲酒、1日あたりの飲酒数、飲酒日あたりの飲酒数など）による飲酒の減少をいう。

【0127】

用語「調節する」は、目的の機能または活性の刺激または阻害のいずれかをいう。

【0128】

本明細書中で使用する場合、「サンプル」は、被験体由来の生物サンプル（正常組織サンプル、罹患組織サンプル、生検、血液、唾液、糞便、精液、涙、および尿が含まれるが、これらに限定されない）をいう。サンプルはまた、特許請求の範囲およびこのサンプルを使用して行われるアッセイ型の文脈から解釈される目的の細胞、組織、または流動物を含む被験体から得た材料の任意の他の供給源であり得る。

【0129】

「低分子干渉RNA (siRNAs)」は、とりわけ、センス鎖およびアンチセンス鎖の両方を含む単離dsRNA分子を意味する。1つの態様では、これは10ヌクレオチド長を超える。siRNAはまた、標的遺伝子（例えば、ヘアピン）由来のセンス配列および相補的アンチセンス配列の両方を有する単一転写物をいう。siRNAには、さらに、任意のdsRNA形態（より大きなdsRNAのタンパク質分解的に切断された産物、部分精製RNA、本質的に純粋なRNA、合成RNA、組換えによって産生されたRNA）および1つまたは複数のヌクレオチドの付加、欠失、置換、および/または変化によって天然に存在するRNAと異なる変化したRNAが含まれる。

【0130】

本明細書中で使用する場合、用語「特異的に結合する」は、特定の分子を認識して結合するが、サンプル中の他の分子は本質的に認識や結合しない分子を意味するか、分子がサンプル中の他の分子を実質的に認識や結合しない場合の細胞調節過程の一部としての2つ以上の分子の間の結合を意味する。

【0131】

本明細書中で使用する場合、用語「標準」は、比較のために使用される物をいう。例えば、標準は、投与または添加し、試験化合物を添加した場合の結果との比較のために使用される既知の標準の薬剤または化合物であり得るか、パラメータまたは機能に及ぼす薬剤

10

20

30

40

50

または化合物の影響の測定の際にコントロール値を得るために測定される標準パラメータまたは機能であり得る。標準はまた、「内部標準」(既知量でサンプルに添加し、目的のマーカを測定する前にサンプルを処理するか精製または抽出手順に供した場合の精製率または回収率などの事象の決定で有用な薬剤または化合物など)をいうことができる。内部標準は、しばしば、放射性同位体などで標識されて内因性マーカと区別可能な目的の精製マーカである。

【0132】

本明細書中で使用する場合、用語「1回の標準飲酒」は0.5オンスの無水アルコールであり、これは、10オンスのビール、4オンスのワイン、または1オンスの100度のリキュールと等しい。

10

【0133】

診断または処置の「被験体」は、哺乳動物(ヒトが含まれる)である。

【0134】

本明細書中で使用する場合、用語「被験体が早発型アルコール中毒症の素因を含む」は、早発型アルコール中毒症の素因を有するかこれによって特徴づけられる被験体をいう。

【0135】

本明細書中で使用する場合、用語「症状」は、患者によって経験され、且つ疾患を示す、構造、機能、または感覚における任意の病的現象または正常からの逸脱をいう。対照的に、徴候は、疾患の客観的証拠である。例えば、血が出ている鼻は徴候である。これは、患者、医師、看護師、および他の観察者に明らかである。

20

【0136】

本明細書中で使用する場合、用語「処置する」には、特定の疾患、障害、または容態の予防または特定の疾患、障害、または容態に関連する症状の緩和、および/またはかかる症状の防止もしくは消失が含まれ得る。「予防的」処置は、疾患に関連する病態発症リスクを減少させるために疾患の徴候を示さないか疾患の初期徴候のみを示す被験体に施す処置である。「処置する」を、本明細書中で「処置」と交換可能に使用する。

【0137】

「治療上の」処置は、徴候の減少または消失のために病態の徴候を示す被験体に施される処置である。

【0138】

化合物の「治療有効量」は、化合物が投与される被験体が有利な効果を得るのに十分な化合物の量である。

30

【0139】

化学的定義

本明細書中で使用する場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」には、ブromo、クロロ、フルオロ、およびヨードが含まれる。

【0140】

本明細書中で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、少なくとも1つのハロゲン置換基を保有するアルキルラジカル(例えば、クロロメチル、フルオロエチル、またはトリフルオロメチルなど)をいう。

40

【0141】

本明細書中で使用する場合、用語「 $C_1 \sim C_n$ アルキル」(式中、 n は整数である)は、1つから指定した数までの炭素原子を有する分岐または直鎖のアルキル基を示す。典型的には、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、およびヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0142】

本明細書中で使用する場合、用語「 $C_2 \sim C_n$ アルケニル」(式中、 n は整数である)は、2つから指定した数までの炭素原子および少なくとも1つの二重結合を有するオレフィン系の不飽和分岐または直鎖の基を示す。かかる基の例には、1-プロペニル、2-ブ

50

ロペニル、1,3-ブタジエニル、1-ブテニル、ヘキセニル、およびペンテニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0143】

用語「 $C_2 \sim C_n$ アルキニル」(式中、 n は整数である)は、2つから指定した数までの炭素原子および少なくとも1つの三重結合を有する不飽和の分岐または直鎖の基をいう。かかる基の例には、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および1-ペンチニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0144】

用語「 $C_3 \sim C_n$ シクロアルキル」(式中、 $n=8$)は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを示す。

10

【0145】

本明細書中で使用する場合、用語「任意選択的に置換された」は、置換基がそれぞれ独立して選択される、0~4つの置換基をいう。独立して選択された各置換基は、他の置換基と同一でも異なっていてもよい。

【0146】

本明細書中で使用する場合、用語「アリール」は、1つまたは2つの芳香環を有する任意選択的に置換された単環または二環式の炭素環系をいい、フェニル、ベンジル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびインデニルなどが含まれるが、これらに限定されない。「任意選択的に置換されたアリール」には0~4つの置換基を有するアリール化合物が含まれ、「置換アリール」には1つまたは複数の置換基を有するアリール化合物が含まれる。用語($C_5 \sim C_8$ アルキル)アリールは、アルキル基によって親部分に結合した任意のアリール基をいう。

20

【0147】

用語「複素環基」は、ヘテロ原子が酸素、硫黄、および窒素からなる群より選択される1~3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された単環式または二環式の炭素環系をいう。本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、1~3つのヘテロ原子を含む1つまたは2つの芳香環を有する任意選択的に置換された単環式または二環式の炭素環系をいい、フリル、チエニル、およびピリジルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0148】

用語「二環式」は、不飽和または飽和の安定な7員~12員の架橋または融合した二環式炭素環のいずれかを示す。二環式の環を任意の炭素原子で結合して安定な構造を得ることができる。この用語には、ナフチル、ジシクロヘキシル、およびジシクロヘキセニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0149】

本発明の化合物は、分子中の1つまたは複数の不斉中心を含む。本発明によれば、立体化学を示さない構造が全ての種々の光学異性体およびそのラセミ混合物を含むと理解すべきである。

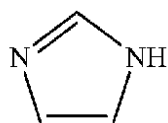
【0150】

本発明の化合物は互変異性体で存在することができ、本発明は混合物および個別の互変異性体を含む。例えば、以下の構造：

40

【0151】

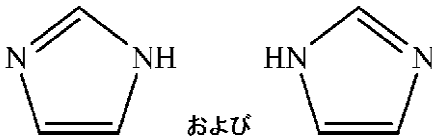
【化3】



は構造：

【0152】

【化 4】



の混合物を示すと理解される。

【0153】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性および性質を保持し、生物学的またはその他の点で望ましくないわけではない塩をいう。多数の場合、本発明の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基またはその類似の基の存在によって酸および/または塩基の塩を形成することができる。

実施形態

細胞中のセロトニン輸送体タンパク質分子数は、この細胞中で発現される成熟（二次）セロトニン輸送体 mRNA 分子の量に影響を受ける。mRNA の発現レベルは、2 つの異なる機構を介した SLC6A4 遺伝子の 5' - HTTLPR および 3' - UTR によって調節される。5' - HTTLPR 領域は SLC6A4 の転写率を調節する一方で (Heilsら, (1996) J. Neurochem. 66: 2621 - 2624)、SLC6A4 の 3' - UTR 中の rs1042173 SNP は転写後機構を介して成熟 mRNA レベルに影響を及ぼす (Battersbyら, (1999), J. Neurochem. 72: 1384 - 1388; Beaudoingら, (2000), Genome Res. 10: 1001 - 1010; Chenら, (2006), Nat. Genet. 38: 1452 - 1455)。

【0154】

5' - HTTLPR は、転写開始の調節に必要な異なる転写因子分子のためのいくつかの結合部位を保有することが見出されている (Huら, (2005), Alcohol Clin. Exp. Res. 29: 8 - 16)。したがって、SLC6A4 遺伝子によって転写された新生（一次）mRNA コピーおよびその後の成熟 mRNA コピーの数は、5' - HTTLPR 多型の影響を受ける。rs1042173 対立遺伝子の相違は、rs1042173 部位/付近へのマイクロ RNA (miRNA) 結合 (例えば、miR-15a および miR-16 結合)、一次 mRNA 分子の分解、および差次的ポリアデニル化、ならびにそれによる成熟 mRNA レベルの変化によって調節されると報告されている。したがって、5' - HTTLPR および rs1042173 多型の複合効果は、セロトニン輸送体タンパク質分子への翻訳のための成熟 mRNA の全ての利用可能性の決定に及ぼす相互の影響を個別に調整することができる。

【0155】

いかなる特定の理論にも拘束されることを望まないが、これらの要因を考慮して、5' - HTTLPR および rs1042173 多型の遺伝的影響の組み合わせにより、セロトニン作動性の機能および調節に差異が生じ得ると本明細書中で仮定する。アルコール消費がセロトニン作動性機能に影響を及ぼすので、この遺伝子 - 遺伝子相互作用 (5' - HTTLPR および rs1042173) により、さらなる飲酒行動およびアルコール中毒症を誘発するか、悪化させるか、維持するセロトニン作動性調節障害を生じ得る。本発明の組成物および方法 (セロトニン作動薬 (セロトニン-3 (5-HT-3) アンタゴニストであるオンダンセトロンが含まれる) の投与など) によって過剰飲酒集団またはアルコール中毒者におけるこれらのセロトニン作動性の機能の調節障害または変化の状態を安定化または改善することができる。

【0156】

1 つの実施形態では、5-HT-3 受容体アンタゴニスト (オンダンセトロンが含まれる) は、5' - HTTLPR の一定の多型および/または rs1042173 を単独または組み合わせて有する者の飲酒結果を改善することができる。乱用薬が類似の機構によっ

10

20

30

40

50

て作用すると予想されるので、本発明は、これらのセロトニン作動性状態を改善または安定化し、これらの障害および疾患についての臨床結果を改善する治療効果を得るための5-HT₃アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）の使用を含む。本発明の組成物および方法によって克服される嗜癮疾患および嗜癮障害には、アルコール関連疾患および障害、肥満関連疾患および障害、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、メタンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、オピオイド関連障害、賭博、およびコンピュータまたは電子機器嗜癮が含まれるが、これらに限定されない。

【0157】

セロトニン系が密接に関連し、このセロトニン系は他の神経伝達物質（特に、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）によって脳内で調整されるので、本発明は、任意のセロトニン作動薬（オンダンセトロンが含まれる）と組み合わせた場合にこれらの他の神経伝達物質の構造および機能に影響を及ぼす薬物療法および薬物の使用を含む。1つの態様では、組み合わせは、本明細書中に記載の5-HTTLPRおよびrs1042173またはセロトニン作動系の他の場所に多型を有する個体に有効である。別の態様では、本発明は、これらの同時調整神経伝達物質（すなわち、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）に関連する組成物、化合物、および方法（トピラメート、バクロフェン、ガバペンチン、ナルトレキソン、ナルメフェン、およびリモナパンが含まれるが、これらに限定されない）を提供する。本発明は、任意のセロトニン作動薬（オンダンセトロン、選択的セロトニン再取り込み遮断薬、および他のセロトニン受容体または部分の他のアゴニストまたはアンタゴニストが含まれるが、これらに限定されない）と組み合わせ、アルコールを使用するか、乱用するか、誤用するか、依存性を示す個体の臨床結果を改善する治療結果を得ることができる。乱用薬が類似の機構によって作用すると予想されるので、本発明は、さらに、5-HTTLPRおよびrs1042173またはセロトニン作動性もしくは同時調整神経伝達物質系（すなわち、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）のどこか他の場所での多型を単独または組み合わせで有す任意の物質を使用、乱用、または誤用するか、依存性を示すか、または習慣性に行動する個体を処置するために使用される任意の他のセロトニン作動薬とのこれらの同時調整薬物の組み合わせを提供する。

【0158】

本発明は、5-HTTLPR多型が脆弱性に関連するか、アルコール消費を維持、誘発、または支配することができる場合の処置または予防のための組成物および方法を含む。5-HTTLPR多型または関連するmiRNA、mRNA、タンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、アルコール消費のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。かかるバイオマーカー（すなわち、血液検査）を使用して、アルコールが個体によって消費されたかどうかおよびその量を決定するための手段または試験を得ることができる。5-HTTLPR多型または関連するmiRNA、mRNA、タンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、アルコールの使用、誤用、または依存性のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。かかるバイオマーカー（すなわち、血液検査）を使用して、アルコールの使用、誤用、または依存の診断を決定するか、評価するか、支持するための手段または試験を得ることができる。

【0159】

本発明は、rs1042173多型が脆弱性に関連するか、アルコール消費を維持、誘発、または支配することができる場合の処置または予防のための組成物および方法を含む。rs1042173多型または関連するmiRNA、mRNA、タンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、アルコール消費のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。かかるバイオマーカー（

10

20

30

40

50

すなわち、血液検査)を使用して、アルコールが個体によって消費されたかどうかおよびその量を決定するための手段または試験を得ることができる。rs1042173多型または関連するmiRNA、mRNA、タンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、アルコールの使用、誤用、または依存性のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。かかるバイオマーカー(すなわち、血液検査)を使用して、アルコールの使用、誤用、または依存の診断を決定するか、評価するか、支持するための手段または試験を得ることができる。

【0160】

本発明は、5'-HTTLPRおよびrs1042173多型の組み合わせが脆弱性に関連するか、アルコール消費を維持、誘発、または支配することができる場合の処置または予防のための組成物および方法を含む。5'-HTTLPRおよびrs1042173多型の組み合わせまたは関連するmiRNA、mRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、アルコール消費のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。かかるバイオマーカーを使用して、アルコールが個体によって消費されたかどうかおよびその量を決定するための手段または試験を得ることができる。5'-HTTLPRおよびrs1042173多型の組み合わせまたは関連するmiRNA、mRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、アルコールの使用、誤用、または依存性のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。かかるバイオマーカーを使用して、アルコールの使用、誤用、または依存の診断を決定するか、評価するか、支持することができる。

10

20

【0161】

本発明は、さらに、アルコールの使用、乱用、もしくは依存、または物質の使用、乱用、もしくは依存を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができる5'-HTTLPR多型を有する個体への任意の用量または投薬形態での任意の5-HT-3アンタゴニスト(オンダンセトロンが含まれる)の使用を提供する。

【0162】

本発明は、アルコールの使用、乱用、または依存を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができる5'-HTTLPR多型を有する個体への直接または間接的な任意の用量または投薬形態でのセロトニン系に影響を及ぼす任意の薬剤または薬物を投与する工程を含む。

30

【0163】

本発明は、アルコールの使用、乱用、もしくは依存、または物質の使用、乱用、もしくは依存を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができるrs1042173多型を有する個体への任意の用量または投薬形態での任意の5-HT-3アンタゴニスト(オンダンセトロンが含まれる)を投与する工程を含む。

【0164】

本発明は、物質の使用、誤用、乱用、もしくは依存または任意の習慣性の行動を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができるrs1042173多型を有する個体への直接または間接的な任意の用量または投薬形態でのセロトニン系に影響を及ぼす任意の薬剤または薬物を投与する工程を含む。

40

【0165】

本発明は、アルコールの使用、乱用、または依存を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができるrs1042173と5'-HTTLPR多型との組み合わせを有する個体への任意の用量または投薬形態での任意の5-HT-3アンタゴニスト(オンダンセトロンが含まれる)を投与する工程を含む。

【0166】

本発明は、物質の使用、乱用、もしくは依存または習慣性の行動を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができるrs1042173および5'-HTTLPR多型を有する個体への直接または間接的な任意の用量または投薬形態でのセロトニン系に影

50

響を及ぼす任意の薬剤または薬物を投与する工程を含む。

【0167】

本発明は、アルコールの使用、乱用、または依存を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができる *rs1042173* および *5' - HTTLPR* 多型の単独または組み合わせの構造、機能、分子、または生化学的影響を調整、調節、または変化させる効果を直接または間接的に任意の用量または投薬形態で有する任意の薬剤、薬物、または化学物質を投与する工程を含む。

【0168】

本発明は、物質の使用、乱用、もしくは依存または習慣性の行動を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができる *rs1042173* および *5' - HTTLPR* 多型の単独または組み合わせの構造、機能、分子、または生化学的影響を調整、調節、または変化させる効果を直接または間接的に任意の用量または投薬形態で有する任意の薬剤、薬物、または化学物質を投与する工程を含む。

10

【0169】

5' - HTTLPR および *rs1042173* 多型の単独もしくは組み合わせ、またはセロトニン系内の任意の他の多型との組み合わせ、またはその関連する *miRNA*、*mRNA*、*ncRNA*、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、アルコール消費のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。1つの態様では、*5' - HTTLPR* および *rs1042173* をバイオマーカーとして使用して、アルコールが個体によって消費されたかどうかおよびその量を決定するための手段または試験を得ることができる。

20

【0170】

5' - HTTLPR および *rs1042173* 多型の単独もしくは組み合わせ、またはセロトニン系内の任意の他の多型との組み合わせ、またはその関連する *miRNA*、*mRNA*、*ncRNA*、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、アルコールの使用、誤用、または依存性のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。1つの態様では、*5' - HTTLPR* および *rs1042173* をバイオマーカーとして使用して、アルコールの使用、誤用、乱用、または依存の診断を決定するか、評価するか、支持するための手段または試験を得ることができる。

30

【0171】

5' - HTTLPR および *rs1042173* 多型の単独もしくは組み合わせ、またはセロトニン系内の任意の他の多型との組み合わせ、またはその関連する *miRNA*、*mRNA*、*ncRNA*、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、物質の使用または習慣性の行動のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。1つの態様では、*5' - HTTLPR* および *rs1042173* をバイオマーカーとして使用して、個体によって物質が消費されたか、習慣性の行動が行われたかどうかおよびその量を決定するための手段または試験を得ることができる。

40

【0172】

5' - HTTLPR および *rs1042173* 多型の単独もしくは組み合わせ、またはセロトニン系内の任意の他の多型との組み合わせ、またはその関連する *miRNA*、*mRNA*、*ncRNA*、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態または他の生化学的産物もしくは化学的会合自体が、物質の使用、乱用、誤用、依存、または任意の習慣性の行動のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。1つの態様では、*5' - HTTLPR* および *rs1042173* をバイオマーカーとして使用して、個体によって物質が消費されたか、習慣性の行動が行われたかどうかおよびその量を決定するための手段または試験を得ることができる。

【0173】

1つの態様では、セロトニン系の構造、機能、分子、または生化学的な影響を調整、調

50

節、または変化させるための任意の薬剤、薬物、または化学物質の任意の用量または投薬形態での直接または間接的な投与を使用して、任意の遺伝子多型の単独または組み合わせに対する処置効果の応答を予想し、アルコールの使用、乱用、または依存、物質の使用、乱用、もしくは依存、または任意の習慣性の行動を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができる。

【0174】

別の態様では、セロトニン系内の任意の多型の単独または組み合わせの構造、機能、分子、または生化学的影響を調整、調節、または変化させるための任意の5-HT-3アンタゴニスト(オンダンセトロンが含まれる)の任意の用量または投薬形態での直接または間接的な投与により、アルコールの使用、乱用、もしくは依存、または物質の使用、乱用、もしくは依存を改善、改良、処置、またはその回復を支援することができる。

10

【0175】

本発明は、さらに、遺伝子スクリーニングを使用してセロトニン系内の多型、またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を同定する方法を含み、この方法は、アルコール消費のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。かかるバイオマーカー(血液検査が含まれる)を使用して、アルコールが個体によって消費されたかどうかおよびその量を決定するための手段または試験を得ることができる。

【0176】

本発明は、さらに、遺伝子スクリーニングを使用してセロトニン系内の多型、またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を同定する方法を含み、この方法は、アルコールの使用、誤用、乱用、または依存の診断を決定するか、評価するか、支持するためのバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。

20

【0177】

本発明は、さらに、遺伝子スクリーニングを使用してセロトニン系内の多型、またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を同定する方法を含み、この方法は、任意の物質の消費または乱用または依存形成能を有する任意の物質のバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。かかるバイオマーカー(血液検査が含まれる)を使用して、個体によって任意の物質(常習性物質が含まれる)が消費されたか、習慣性の行動が行われたかどうかおよびその量を決定するための手段または試験を得ることができる。

30

【0178】

本発明は、さらに、遺伝子スクリーニングを使用してセロトニン系内の多型、またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を同定する方法を含み、この方法は、物質の使用、誤用、乱用、もしくは依存または任意の習慣性の行動の診断を決定するか、評価するか、支持するためのバイオマーカーとしての機能を果たすことができる。

40

【0179】

本発明は、さらに、アルコールもしくは任意の他の物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、習慣性の行動を行う個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用してセロトニン系内の多型、またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を同定する方法を含み、この方法は、処置を同定するための基本であり得る。かかる試験(血液検査が含まれる)により、任意の処置(すなわち、薬理的処置、行動処置、遺伝子処置、生化学的処置、または任意の他の組み合わせ)に応答する個体が決定されると予想され得る。

【0180】

50

本発明は、さらに、任意の物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、または習慣性の行動を有する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用してセロトニン系内の任意の多型、またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を同定する方法を含み、この方法は、任意の用量、投薬形態、または処置レジメンでの有害事象または副作用の同定または任意の処置（すなわち、薬理的処置、行動処置、遺伝子処置、生化学的処置、または任意の他の組み合わせ）の至適化のための基本であり得る。かかる試験により、処置に応答しない個体または任意の処置（すなわち、薬理的処置、行動処置、遺伝子処置、生化学的処置、または任意の他の組み合わせ）を最も効果的に成功させるためにさらなる基準が必要な個体が決定されると予想され得る。

10

【0181】

本発明は、さらに、アルコールまたは任意の他の物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、または習慣性の行動（肥満、賭博、またはコンピュータもしくは電子機器嗜癖が含まれるが、これらに限定されない）を有する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用してセロトニン系内の任意の多型、またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を同定する方法を含み、この方法は、有害事象もしくは副作用の同定または任意の用量または投薬形態の任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置の至適化のための基本であり得る。かかる試験により、任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に

20

【0182】

本発明は、さらに、アルコールまたは任意の他の物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、または習慣性の行動を有する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型もしくはその関連するmiRNA、mRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、有害事象もしくは副作用の同定または任意の用量または投薬形態の任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置の至適化のための基本であり得る。かかる試験（血液検査が含まれる）により、5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に

30

【0183】

本発明は、さらに、アルコールまたは任意の他の物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、または習慣性の行動（肥満、賭博、またはコンピュータもしくは電子機器嗜癖が含まれるが、これらに限定されない）を有する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型またはその関連するmiRNA、mRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、任意の用量または投薬形態の任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に

40

【0184】

本発明は、さらに、アルコールを使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型もしくはその関連するmiRNA、mRNA、またはタンパク質の発現、

50

レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、任意の用量または投薬形態の任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に応答する者の同定のための基本であり得る。かかる試験（血液検査が含まれる）により、5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に応答するアルコールを使用、乱用しているか、依存性障害の個体が決定されると予想され得る。かかる個体を、遺伝子スクリーニングを用いて同定し、次いで、オンダンセトロンを投与することができる。

【0185】

本発明は、さらに、アルコールまたは任意の他の物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、または習慣性の行動（肥満、賭博、またはコンピュータもしくは電子機器嗜癖が含まれるが、これらに限定されない）を有する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用してセロトニン系内の任意の多型、またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、任意の用量または投薬形態の任意のセロトニン作動薬、化合物、または薬物での処置に応答する個体の同定のための基本であり得る。かかる試験（血液検査が含まれる）により、任意のセロトニン作動薬、化合物、または薬物での任意の嗜癖行動の処置に応答する個体が決定されると予想される。

10

【0186】

本発明は、さらに、アルコールまたは任意の他の物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、または習慣性の行動（肥満、賭博、またはコンピュータもしくは電子機器嗜癖が含まれるが、これらに限定されない）を有する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型またはその関連するmiRNA、mRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、有害事象または副作用に感受性を示す者の同定または任意の用量または投薬形態の任意のセロトニン作動薬、化合物、または薬物での処置の最適化のための基本であり得る。かかる試験（血液検査が含まれる）により、セロトニン作動薬、化合物、または薬物での処置に反応しない個体または任意のセロトニン作動薬、化合物、または薬物での処置を最も効果的に成功させるためにさらなる基準が必要な個体が決定されると

20

30

【0187】

本発明は、さらに、アルコールを使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型、または同時調整神経伝達物質系（すなわち、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）の任意の他の多型またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、任意の用量または投薬形態のこれらの同時調整系に影響を及ぼす任意の薬物（トピラメート、バクロフェン、ガバペンチン、ナルトレキソン、ナルメフェン、およびリモナバンが含まれるが、これらに限定されない）と組み合わせた任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に反応する者の同定のための基本であり得る。かかる試験（血液検査が含まれる）により、5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）およびこれらの同時調整剤または同時調整薬のいずれかでの処置に反応するアルコールの使用、乱用、または依存性障害を有する個体が決定されると予想され得る。次いで、この遺伝子スクリーニングによって同定されたこれらの多型を有するアルコールを使用、乱用するか、またはこれに依存する個体にオンダンセトロンおよび同時調整薬を投与し、これらの組み合わせが有効であると期待されるかを予想することができる。

40

【0188】

50

本発明は、さらに、アルコールを使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存する個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型、または同時調整神経伝達物質系（すなわち、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）の任意の他の多型またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、有害事象に感受性を示すか、任意の用量または投薬形態のこれらの同時調整系に影響を及ぼす任意の薬物（トピラメート、バクロフェン、ガバペンチン、ナルトレキソン、ナルメフェン、およびリモナバンが含まれるが、これらに限定されない）と組み合わせた任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に应答しない者の同定のための基本であり得る。かかる試験（血液検査が含まれる）により、5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）およびこれらの同時調整剤または同時調整薬のいずれかでの処置に应答しないか、これらの化合物での処置を最適にするためにさらなる基準が必要な個体が決定されると予想され得る。この遺伝子スクリーニングによって同定されたこれらの多型を有する、物質を使用、乱用するか、これに依存するか、任意の習慣性の行動を有する個体を、提供された組み合わせ処置からスクリーニングするか、その処置を最適化するためのさらなる基準に供することができる。

10

【0189】

本発明は、さらに、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型、または同時調整神経伝達物質系（すなわち、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）の任意の他の多型またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法を使用して、アルコールの消費レベルまたはアルコールの使用、乱用、誤用、または依存の診断を決定、確認、または評価するためのバイオマーカー（血液検査が含まれる）を産生する。

20

【0190】

本発明は、さらに、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型、または同時調整神経伝達物質系（すなわち、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）の任意の他の多型またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法を使用して、物質の消費レベルまたは物質の使用、乱用、誤用、もしくは依存、または習慣性の行動の診断を決定、確認、または評価するためのバイオマーカー（血液検査が含まれる）を産生する。

30

【0191】

本発明は、さらに、物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、任意の習慣性の行動を行う個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型、または同時調整神経伝達物質系（すなわち、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）の任意の他の多型またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、任意の用量または投薬形態のこれらの同時調整系に影響を及ぼす任意の薬物（トピラメート、バクロフェン、ガバペンチン、ナルトレキソン、ナルメフェン、およびリモナバンが含まれるが、これらに限定されない）と組み合わせた任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に应答する者の同定のための基本であり得る。かかる試験（血液検査が含まれる）により、5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）およびこれらの同時調整剤または同時調整薬のいずれかでの処置に应答する、物質の使用、誤用、乱用、もし

40

50

くは依存または任意の習慣性障害を有する個体が決定されると予想され得る。次いで、この遺伝子スクリーニングによって同定されたこれらの多型を有する、物質の使用、乱用、もしくは依存または任意の習慣性の行動を有する個体にオンダンセトロンおよび同時調整薬を投与し、これらの組み合わせが有効であると期待されるかを予想することができる。

【0192】

本発明は、さらに、物質を使用、乱用、誤用するか、またはこれに依存するか、任意の習慣性の行動を行う個体を同定するために、遺伝子スクリーニングを使用して5'-HTTLPRおよびrs1042173多型、または同時調整神経伝達物質系（すなわち、ドーパミン、GABA、グルタミン酸塩、オピオイド、およびカンナビノイド）の任意の他の多型またはその関連するmiRNA、mRNA、ncRNA、またはタンパク質の発現、レベル、もしくは機能の状態、または他の生化学的産物もしくは化学的会合を単独または組み合わせて同定する方法を含み、この方法は、有害事象または副作用に感受性を示すか、任意の用量または投薬形態のこれらの同時調整系に影響を及ぼす任意の薬物（トピラメート、パクロフェン、ガバペンチン、ナルトレキソン、ナルメフェン、およびリモナバンが含まれるが、これらに限定されない）と組み合わせた任意の5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）での処置に应答しない者の同定のための基本であり得る。かかる試験（血液検査が含まれる）により、5-HT-3アンタゴニスト（オンダンセトロンが含まれる）およびこれらの同時調整剤または同時調整薬のいずれかでの処置に应答しないか、処置を最適にするためにさらなる基準が必要な、物質の使用、誤用、乱用、もしくは依存または任意の習慣性障害を有する個体が決定されると予想され得る。この遺伝子スクリーニングによって同定されたこれらの多型を有する、物質の使用、乱用、もしくは依存または任意の習慣性の行動を有する個体を、提供された組み合わせ処置からスクリーニングするか、その処置を至適化するためのさらなる基準に供することができる。

10

20

【0193】

本発明は、オンダンセトロンおよび他の薬物の使用を含む。1つの態様では、薬物の組み合わせを使用する。本発明は、嗜癮性および強迫性の疾患および障害、特にアルコール関連疾患および障害を処置するための薬物または化合物の組み合わせの使用を含む。本発明は、さらに、補助処置および補助療法（心理社会的管理レジメン、催眠、および鍼療法など）の使用を含む。

30

【0194】

1つの実施形態では、本発明は、有効量のオンダンセトロン、トピラメート、および/またはナルトレキソンを含む薬学的組成物を使用したアルコール関連疾患および障害の処置のための組成物および方法を提供する。

【0195】

投与される活性化合物の投薬量は、処置される容態、特定の化合物、および他の臨床学的因子（処置される被験体の年齢、性別、体重、および健康状態など）、化合物の投与経路、および投与される組成物の型（錠剤、ジェルキャップ、カプセル、溶液、懸濁液、吸入器、エアゾール、エリキシル、ロゼンジ、注射液、パッチ、軟膏、クリームなど）に依存するであろう。本発明がヒトおよび動物への使用の両方のために適用されると理解すべきである。

40

【0196】

例えば、ヒトへの経口投与に関する1つの実施形態では、およそ0.1mg/kg/日と300mg/kg/日との間、およそ0.5mg/kg/日と50mg/kg/日との間、またはおよそ1mg/kg/日と10mg/kg/日との間の投薬量で一般に十分であるが、処置される障害、処置期間、被験体の年齢、性別、体重、および/または健康状態などの事項に応じて変化するであろう。薬物を、使用される全ての薬物を含む処方物で投与することができるか、薬物を個別に投与することができる。いくつかの場合、複数の投与/投与回数を必要とするか有用であると認識される。本発明は、さらに、処置期間の変更を提供する。

50

【0197】

併用薬物療法で有用な薬物としてトピラメートを本明細書中に開示する。1つの実施形態では、トピラメートを、約15mg/日～約2500mg/日の範囲の投薬量で投与する。1つの態様では、トピラメートを、約25mg/日～約1000mg/日の範囲の投薬量で投与する。さらに別の態様では、トピラメートを、約50mg/日～約500mg/日の範囲の投薬量で投与する。1つの態様では、トピラメートを、約400mg/日の投薬量で投与する。別の態様では、トピラメートを、400mg/日の投薬量で投与する。さらなる態様では、トピラメートを、約300mg/日の投薬量で投与する。なおさらなる態様では、トピラメートを、約275mg/日の投薬量で投与する。1つの態様では、トピラメートを、約1mg/日の用量で投与する。1つの態様では、約300mg/日までを投与する。

10

【0198】

1つの実施形態では、トピラメートを約1mg/kgの用量で投与する。1つの態様では、トピラメートを約10mg/kgの用量で投与する。1つの態様では、トピラメートを約100mg/kgの用量で投与する。1つの実施形態では、トピラメートを、約0.1mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲の投薬量で投与する。

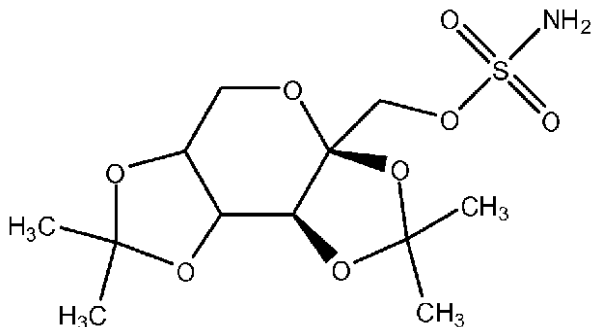
【0199】

トピラメート(C₁₂H₂₁NO₈S; IUPAC名: 2,3:4,5-ビス-O-(1-メチルエチリデン)-D-フルクトピラノーススルファマート; CAS登録番号97240-79-4)は以下の構造を有する。

20

【0200】

【化5】



30

向精神剤の重要な態様は、体重増加することである。これらの体重増加の進行は、一定範囲の代謝上の問題(糖、脂肪、および炭水化物の異常代謝が含まれる)を誘導し得る。トピラメートが体重を減少させて内分泌機能を改善することができるので、トピラメートを使用して、組み合わされた他の向精神剤ならびにアルコールおよび任意の他の乱用薬物に起因する体重増加を改善することができることを本明細書中で提案する。

【0201】

トピラメートの重要な有害事象は、認識機能障害である。一般集団では、これは、トピラメートを服用した個体の2.4%で報告されている(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Investigator's Brochure: Topiramate (RWJ-17021-000), 10th ed.; December 2005)。物質乱用分野では、認識機能障害の出現率は約18.7%である(Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CLら Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. Lancet 2003, 361: 1677-1685)。トピラメート関連認識作用は、その抗グルタミン作動性に起因する。したがって、オンダンセトロン(セロトニン-3受容体アンタゴニスト)が認識機能障害のこれらの病訴を緩和するかは明らかでない。オンダンセトロンはコリン作動性効果を有するようであり、おそらくGABA系との相互作用にもかかわらず、トピラメート関連

40

50

認識機能障害を改善するようである。それ故、この3つの組み合わせによって報告された認識機能障害の比率はトピラメート自体についての比率よりも低いと期待される。

【0202】

オンダンセトロンを、単独で有用な薬物または併用薬物療法の一部として本明細書中で開示する。オンダンセトロンは5-HT₃受容体アンタゴニストであり、SSRIと機能的に逆の効果をもたらし、5-HT₃受容体でセロトニンアゴニズムを遮断する。併用療法の1つの化合物として使用される場合のオンダンセトロン投与のための投薬量および処置レジメンは、投与される他の薬物または他の基準（被験体の年齢、性別、健康状態、および体重など）に基づいて変化し得る。したがって、本発明は、約0.01 μg/kg、約0.1 μg/kg、約1.0 μg/kg、約5.0 μg/kg、約10.0 μg/kg、約0.1 mg/kg、約1.0 mg/kg、約5.0 mg/kg、および約10.0 mg/kgなどの種々の用量でのオンダンセトロンの使用を提供する。別の実施形態では、オンダンセトロンを、約0.01 μg/kg ~ 約100 μg/kg / 適用の範囲の投薬量で投与する。1つの態様では、オンダンセトロンを、約0.1 μg/kg ~ 約10.0 μg/kg / 適用の範囲の投薬量で投与する。さらに別の態様では、オンダンセトロンを、約1.0 μg/kg ~ 約5.0 μg/kg / 適用の範囲の投薬量で投与する。さらなる態様では、オンダンセトロンを、約4.0 μg/kg / 適用の投薬量で投与する。別の態様では、オンダンセトロンを、約3.0 μg/kg / 適用の投薬量で投与する。1つの態様では、オンダンセトロンを、約4 μg/kgの用量で1日2回投与する（約50 kgと150 kgとの間の体重について約0.25 ~ 0.6 mgで1日2回）。

10

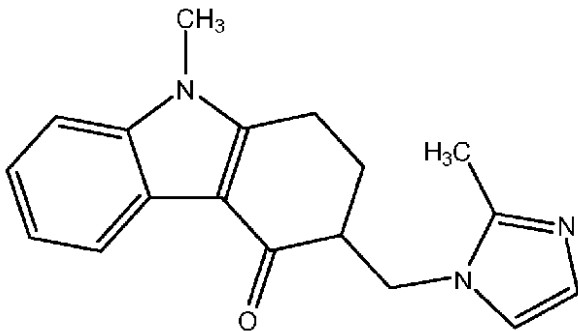
20

【0203】

オンダンセトロン（C₁₈H₁₉N₃O；CAS登録番号99614-02-5；IUPAC名：9-メチル-3-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1,2,3,9-テトラヒドロカルバゾール-4-オン）は以下の構造を有する。

【0204】

【化6】



30

本発明は、さらに、本明細書中に開示の薬物併用療法の一部としてのナルトレキソンなどの他の薬物の使用を提供する。1つの実施形態では、ナルトレキソンを、約10 mg/日の用量で投与する。1つの態様では、ナルトレキソンを、約50 mg/日の投薬量で投与する。1つの態様では、ナルトレキソンを、約100 mg/日の投薬量で投与する。1つの態様では、ナルトレキソンを、約1 mg ~ 約300 mg / 適用の範囲の投薬量で投与する。別の態様では、ナルトレキソンを、約10 mg ~ 約50 mg / 適用の範囲の投薬量で投与する。本発明のさらなる態様では、ナルトレキソンを、約25 mg / 適用の投薬量で投与する。1つの実施形態では、ナルトレキソンを少なくとも月1回投与する。さらなる実施形態では、ナルトレキソンを月1回投与する。1つの実施形態では、ナルトレキソンを少なくとも週1回投与する。別の実施形態では、ナルトレキソンを少なくとも1日1回投与する。さらなる実施形態では、ナルトレキソンを少なくとも1日2回投与する。1つの態様では、ナルトレキソンを1日2回投与する。

40

【0205】

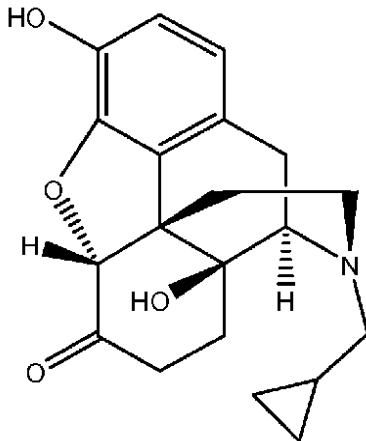
ナルトレキソン（C₂₀H₂₃NO₄；17-(シクロプロピルメチル)-4,5a-エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルフィナン-6-オンヒドロクロリド；CAS登録

50

番号 16590 - 41 - 3) は以下の構造を有する。

【 0 2 0 6 】

【 化 7 】



ナルトレキソンは重要な有害事象である嘔気および嘔吐も有し、これにより、服薬遵守が軽減する。実際、アルコール試験を受けた個体の約 15% が 50 mg / 日のナルトレキソン用量を許容できない。これにより、ナルトレキソンをゆっくり放出して嘔気および嘔吐の発生率が軽減されるデポ-処方物が開発された。それにもかかわらず、これらのデポ-処方物は、経口形態の薬物に類似の服薬遵守率を有するようである。重要には、オndanセトロンは、腸運動性の遅延によって嘔気が軽減され、且つ嘔吐が減少する。したがって、オndanセトロンをナルトレキソンに添加する組み合わせは、ナルトレキソンによって生じる嘔気および嘔吐を減少させるであろう。服薬遵守の増加によってより多数の患者が処置を許容でき、典型的に投与されるナルトレキソン用量である 50 mg / 日より高い用量によって治療応答を改善することができるので、これは重要な治療上の利点である。

【 0 2 0 7 】

1つの実施形態では、処置されるアルコール関連疾患または障害には、早発型アルコール症、遅発型アルコール症、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、過剰飲酒、大量飲酒、問題飲酒、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性または関連性双極性障害、アルコール誘発性または関連性心的外傷後ストレス障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、アルコール誘発性または関連性賭博障害、アルコール誘発性または関連性性的障害、特定不能のアルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱が含まれるが、これらに限定されない。1つの態様では、アルコール関連疾患または障害は早発型アルコール症である。別の態様では、アルコール関連疾患または障害は遅発型アルコール症である。

【 0 2 0 8 】

1つの実施形態では、本発明は、処置前のアルコール消費頻度と比較してアルコール消費頻度を軽減するための組成物および方法を提供する。当業者は、頻度を被験体による消費前または処置を受けていないコントロール被験体による消費と比較することができることを認識するであろう。1つの態様では、アルコール消費型は大量飲酒である。別の態様では、アルコール消費型は過剰飲酒である。

【 0 2 0 9 】

1つの実施形態では、本発明は、処置前のアルコール消費量と比較するか、処置を受けていないコントロール被験体によるアルコール消費と比較して被験体のアルコール消費量を軽減するための組成物および方法を提供する。

【 0 2 1 0 】

当業者は、いくつかの場合、嗜癖障害を処置する被験体は必ずしも依存症でないと認識

10

20

30

40

50

するであろう。かかる被験体には、例えば、アルコールを乱用しているか、大量飲酒するか、過剰に飲酒するか、問題飲酒者であるか、大量薬物使用者である被験体が含まれる。本発明は、非依存性被験体におけるこれらの行動を処置または予防するための組成物および方法を提供する。

【0211】

本発明の1つの実施形態では、本発明は、処置を受けていないコントロール被験体と比較したアルコール消費に関連する身体的または心理学的な続発症の改善のための組成物および方法を提供する。

【0212】

1つの実施形態では、本発明は、処置を受けていないコントロール被験体と比較して被験体の禁酒率を増加させるための組成物および方法を提供する。

10

【0213】

1つの実施形態では、本発明は、処置前のアルコール消費レベルと比較するか、処置を受けていないコントロール被験体によるアルコール消費レベルと比較して被験体の平均アルコール消費レベルを軽減するための組成物および方法を提供する。

【0214】

1つの実施形態では、本発明は、処置前の被験体によるアルコール消費または処置を受けていないコントロール被験体と比較してアルコール消費を軽減し、禁断を増加させるための組成物および方法を提供する。

【0215】

1つの実施形態では、本発明は、早発型アルコール中毒症の素因を有する被験体を処置するための組成物および方法を提供する。

20

【0216】

1つの実施形態では、本発明は、遅発型アルコール中毒症の素因を有する被験体を処置するための組成物および方法を提供する。

【0217】

当業者は、アルコール関連疾患または障害に苦しんでいる被験体を特徴づけることができるアルコール消費の複数のパラメータまたは特徴が存在すると認識するであろう。併用療法が1つを超えるパラメータの処置で有用であり得ること、および処置有効性を分析するための方法が複数存在することも認識するであろう。アルコール消費またはアルコール消費の頻度を測定する場合に分析されるパラメータには、大量飲酒日、大量飲酒日数、平均飲酒日数、1日あたりの飲酒数、禁断日数、個体が所与の期間にわたって大量飲酒しないか禁酒した数、および渴望が含まれるが、これらに限定されない。主観的および客観的な両測定を使用して、処置の有効性を分析することができる。例えば、被験体は、かかる報告のために確立されたガイドラインおよび手順にしたがって自己報告することができる。処置前、処置中、および処置後の種々の時点で手順を行うことができる。さらに、アッセイは、アルコール消費の測定のために利用可能である。これらのアッセイには、呼気中アルコール計の読み取り、血清CDTおよびGGTレベルの測定、および尿中5-HTOLレベルの測定が含まれる。

30

【0218】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。3つ以上の化合物を投与する場合、当業者は、3つ以上の化合物を同時または種々の順序で投与できると認識するであろう。

40

【0219】

本明細書中に開示の一定の実施形態では、嗜癮関連疾患または障害または衝動調節関連疾患または障害を処置または予防するための2つ以上の化合物の組み合わせを含む薬学的組成物を個体に投与する。これらの実施形態のいくつかでは、各化合物は個別の化学物質である。しかし、他の実施形態では、少なくとも2つの化合物を、少なくとも2つの異な

50

る化合物が同一分子の個別の部分形成するように、化学結合（共有結合など）によって相互に連結することができる。1つの態様では、体内への侵入後に酵素作用、酸加水分解、または塩基加水分解などによって結合が破壊され、次いで2つの個別の化合物が形成されるように化学結合を選択する。

【0220】

分野内の以前の構造活性相関（SAR）研究由来のデータをガイドとして使用して、化合物の力価および選択性が高いままであるようにどの化合物を使用するかおよびテザーに結合するのに最適な分子上の位置を決定することができる。テザーまたはリンカー部分を、生体活性分子の連結について有用性が証明されたものから選択する。異なる組み合わせで相互に結合してヘテロ二価治療分子を形成することができる代表的化合物を本明細書中に開示する。

10

【0221】

科学文献で報告されたリンカーの例には、以下が含まれる：メチレン（ CH_2 ）_nリンカー（Husseyら, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 3692 - 3693; Tamizら, J. Med. Chem., 2001, 44: 1615 - 1622）、ナルトレキサミンを他のオピオイドに連結させるために使用されるオリゴエチレンオキシド（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ）_n単位、オピオイドアンタゴニストおよびアゴニストを共に連結させるために使用される式 $-\text{NH}- (\text{COCH}_2\text{NH})_n \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ （NHCH₂CO）_nNH- のグリシンオリゴマー（(a) Portogheseら, Life Sci., 1982, 31: 1283 - 1286. (b) Portogheseら, J. Med. Chem., 1986, 29: 1855 - 1861）、オピオイドペプチドを共に連結させるために使用される疎水性ジアミン（Stepinskiら, Internat. J. of Peptide & Protein Res., 1991, 38: 588 - 92）、強固な二本鎖DNAスパーサー（Paarら, J. Immunol., 2002, 169: 856 - 864）、および生分解性リンカーであるポリ（L-乳酸）（Klokら, Macromolecules, 2002, 35: 746 - 759）。化合物へのテザーの付着により、好ましい結合配向を達成した化合物を得ることができる。リンカー自体は生分解性であっても生分解性でなくてもよい。リンカーはプロドラッグの形態をとることができ、連結した薬物が至適な放出速度が得られるように調整可能である。リンカーはその全長にわたって高次構造的に柔軟であり得るか、テザーのセグメントを高次構造的に制限されるようにデザインすることができる（Portogheseら, J. Med. Chem., 1986, 29: 1650 - 1653）。

20

30

【0222】

アルコール関連障害（アルコール乱用およびアルコール依存症が含まれるが、これらに限定されない）に関して、トピラメート、オンダンセトロン、およびナルトレキソン、ならびにそのアナログ、誘導体、修飾物、およびその薬学的に許容可能な塩からなる群より選択される少なくとも2つの化合物を使用して、かかるアルコール関連障害に関連するエタノール消費を減少させることができる。1つの態様では、トピラメートおよびオンダンセトロンを使用する。したがって、本発明は、有効量のトピラメート、オンダンセトロン、およびナルトレキソン、ならびにそのアナログ、誘導体、および修飾物、またはその薬学的に許容可能な塩からなる群より選択される少なくとも2つの化合物をかかる処置または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、エタノール消費に基づいてアルコール関連障害を処置または予防する方法を提供する。さらなる態様では、併用薬物処置を、行動修正または行動療法と併せて使用する。

40

【0223】

さらなる化合物型を投与して、さらなる嗜癮関連疾患および障害を処置するか、他の疾患および障害を処置することができる。さらなる化合物型には、アドレナリン作動薬、副腎皮質ステロイド、副腎皮質抑制薬、アルドステロンアンタゴニスト、アミノ酸、興奮薬、鎮痛薬、食欲抑制化合物、食欲抑制薬、抗不安剤、抗鬱薬、抗高血圧薬、抗炎症薬、制吐薬、抗好中球減少薬（antineutropenic）、抗強迫症薬（antiobsessional agent）、抗

50

パーキンソン病薬、抗精神病薬、食欲減衰薬、血糖値調節薬、炭酸脱水酵素インヒビター、強心薬、心血管系薬剤 (cardiovascular agent)、胆汁分泌薬、コリン作動薬、コリン作動性アゴニスト、コリンエステラーゼ不活性化剤、認識補助剤 (cognition adjuvant)、認識増強剤 (cognition enhancer)、ホルモン、記憶補助剤 (memory adjuvant)、精神能力増強剤 (mental performance enhancer)、気分調節薬 (mood regulator)、神経遮断薬、神経保護薬、向精神薬、弛緩薬、睡眠鎮静薬、刺激薬、甲状腺ホルモン、甲状腺インヒビター、甲状腺ホルモン様物質、脳虚血薬 (cerebral ischemia agent)、血管収縮薬、および血管拡張薬が含まれるが、これらに限定されない。

【0224】

1つの実施形態では、本発明は、中脳皮質辺縁系ドーパミン活性 (mesocorticolimbic dopamine activity) の減少に有用な方法および組成物を提供する。

10

【0225】

1つの実施形態では、本発明は、中脳皮質辺縁系ドーパミン活性の調節に有用な方法および組成物を提供する。

【0226】

1つの実施形態では、本発明は、グルタミン酸機能の阻害に有用な方法および組成物を提供する。

【0227】

1つの実施形態では、本発明は、 α -アミノ-酪酸活性の促進に有用な方法および組成物を提供する。

20

【0228】

1つの実施形態では、本発明は、 α -アミノ-酪酸活性の調節に有用な方法および組成物を提供する。

【0229】

本発明は、本発明の化合物の送達のための複数の方法を提供する。化合物を、例えば、複数の形態の薬学的組成物として同様に投与することができる (錠剤、カプセル、丸薬、ロゼンジ、シロップ、軟膏、クリーム、エリキシル、座剤、懸濁液、吸入剤、注射液 (デポー調製物が含まれる)、および溶液などが含まれるが、これらに限定されない)。

【0230】

本発明は、さらに、本発明の化合物の生物学的に活性なアナログ、ホモログ、誘導体、および修飾物を含む。かかる化合物の調製方法は当該分野で公知である。1つの態様では、化合物は、トピラメート、ナルトレキソン、およびオンダンセトロンである。

30

【0231】

アルコール関連疾患および障害の処置または予防のための本明細書中に記載の組成物および方法はまた、他の嗜癮関連疾患および障害ならびに衝動調節障害の処置または予防に有用である。1つの態様では、組成物および方法は、CMDAニューロンに対する直接的な影響を誘発する。かかる影響を、例えば、セロトニン作動性受容体、オピエート受容体、グルタミン酸受容体、または α -アミノ-酪酸受容体の調節によって誘発することができる。1つの態様では、嗜癮疾患および嗜癮障害には、摂食障害、衝動調節障害、ニコチン関連障害、メタンフェタミン関連障害、アンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、ベンゾジアゼピン乱用または依存関連障害、およびオピオイド関連障害が含まれる。

40

【0232】

本発明の範囲内に含まれるカテゴリー内の薬物および特定の薬物の型のリストを以下に示す。

【0233】

アドレナリン作動薬：アドレナロン；メシル酸アミデフリン；塩酸アブラクロニジン；酒石酸プリモニジン；塩酸ダピプラゾール；塩酸デテレノール；ジピベフリン；塩酸ドーパミン；硫酸エフェドリン；エピネフリン；重酒石酸エピネフリン；ホウ酸エピネフリル；塩酸エスプロキン；塩酸エタフェドリン；臭化水素酸ヒドロキシアンフェタミン；レボ

50

ノルデフリン；硫酸メフェンテルミン；重酒石酸メタラミノール；塩酸メチゾリン；塩酸ナファドリル；重酒石酸ノルエピネフリン；オキシドーパミン；塩酸オキシメタゾリン；塩酸フェニレフリン；塩酸フェニルプロパノールアミン；フェニルプロパノールアミンポリスチレックス；塩酸プレナルテロール；プロピルヘキサドリン；塩酸プソイドエフェドリン；塩酸テトラヒドロゾリン；塩酸トラマゾリン；塩酸キシロメタゾリン。

【0234】

副腎皮質ステロイド：シプロニノシド；酢酸デスオキシコルチコステロン；ビルビン酸デスオキシコルチコステロン；酢酸デキサメタゾン；酢酸フルドロコルチゾン；フルモキシソニド；ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン；ヘミコハク酸メチルプレドニゾン；ナフロコルト；プロシノニド；酢酸チモベソン；チプレダン。

10

【0235】

副腎皮質抑制薬：アミノグルテチミド；トリロスタン。

【0236】

嫌酒薬：ジスルフィラム。

【0237】

アルドステロンアンタゴニスト：カンレノ酸カリウム；カンレノン；ジシレノン；メキスレノ酸カリウム；プロレノアートカリウム；スピロノラクトン。

【0238】

アミノ酸：アラニン；アスパラギン酸；塩酸システイン；シスチン；ヒスチジン；イソロイシン；ロイシン；リジン；酢酸リジン；塩酸リジン；メチオニン；フェニルアラニン；プロリン；セリン；トレオニン；トリプトファン；チロシン；バリン。

20

【0239】

興奮薬：モダフィニル。

【0240】

鎮痛薬：アセトアミノフェン；塩酸アルフェンタニル；アミノ安息香酸カリウム；アミノ安息香酸ナトリウム；アニドキシム；アニレリジン；塩酸アニレリジン；塩酸アニロバム；アニロラク；アンチピリン；アスピリン；ベノキサプロフェン；塩酸ベンジダミン；塩酸ビシファジン；塩酸プリフェンタニル；マレイン酸プロマドリン；プロムフェナクナトリウム；塩酸ブプレノルフィン；ブタセチン；ブチキシラート；ブトルファノール；酒石酸ブトルファノール；カルバマゼピン；カルバスピリンカルシウム；塩酸カルピフェン；クエン酸カルフェンタニル；コハク酸シプレファドール；シラマドール；塩酸シラマドール；クロニキセリル；クロニキシン；コデイン；リン酸コデイン；硫酸コデイン；塩酸コノルホン；シクラゾシン；塩酸デキソキサドロール；デクスペドラック；デゾシン；ジフルニサル；重酒石酸ジヒドロコデイン；ジメファダン；ジピロン；塩酸ドキシピコミン；ドリニデン；塩酸エナドリン；エピリゾール；酒石酸エルゴタミン；塩酸エトキサゼン；エトフェナマート；オイゲノール；フェノプロフェン；フェノプロフェンカルシウム；クエン酸フェンタニル；フロクタフェニン；フルフェニサル；フルニキシン；フルニキシンメグルミン；マレイン酸フルピルチン；フルプロクアゾン；塩酸フルアドリン；フルルビプロフェン；塩酸ヒドロモルフォン；イブフェナック；インドプロフェン；ケタゾシン；ケトルファノール；ケトロラクトロメタミン；塩酸レチミド；酢酸レボメタジル；酢酸レボメタジル塩酸塩；塩酸レボナントラドール；酒石酸レボルファノール；塩酸ロフェミゾール；シュウ酸ロフェンタニル；ロルシナドール；ロモキシカム；サリチル酸マグネシウム；メフェナム酸；塩酸メナビタン；塩酸メペリジン；塩酸メブタジノール；塩酸メタドン；酢酸メタジル；メトホルリン；メトトリメブラジン；酢酸メトケファミド；塩酸ミンパン；塩酸ミフェンタニル；モリナゾン；硫酸モルヒネ；モキサゾシン；塩酸ナビタン；塩酸ナルブフィン；塩酸ナルトメキソン；ナモキシラート；塩酸ナントラドール；ナプロキセン；ナプロキセンナトリウム；ナプロキソール；塩酸ネホパム；塩酸ネキセリジン；塩酸ノルアシメタドール；塩酸オクフェンタニル；オクタザミド；オルバニル；フマル酸オキシエトロン；オキシコドン；塩酸オキシコドン；テレフタル酸オキシコドン；塩酸オキシモルホン；ペメドラック；ペンタモルホン；ペンタゾシン；塩酸ペンタゾシン；乳

30

40

50

酸ペンタゾシン；塩酸フェナゾピリジン；塩酸フェニラミドール；塩酸ピセナドール；ピナドリン；ピルフェニドン；ピロキシカムオラミン；マレイン酸プラバドリン；塩酸プロジリジン；塩酸プロファドール；フマル酸プロピラルン；塩酸プロボキシフェン；ナブシル酸プロボキシフェン；プロキサゾール；クエン酸プロキサゾール；酒石酸プロキソルファン；塩酸ピロリフェン；塩酸レミフェンタニル；サルコレックス；マレイン酸サレタミド；サリチルアミド；サリチラートメグルミン；サルサラート；サリチル酸ナトリウム；メシル酸スピラドリン；スフェンタニル；クエン酸スフェンタニル；タルメタシン；タルニフルマート；タロサラート；コハク酸タザドレン；テブフェロン；テトリダミン；チフラックナトリウム；塩酸チリジン；チオピナック；メシル酸トナゾシン；塩酸トラマドール；塩酸トレフェンタニル；トロラミン；塩酸バラドリン；塩酸ベリロパム；ボラゾシン；メシル酸キソルファノール；塩酸キシラジン；メシル酸ゼナゾシン；ゾメピラックナトリウム；ズカブサイシン。

10

【0241】

食欲抑制化合物（デクスフェンフルラミンが含まれる）。

【0242】

食欲抑制薬：アミノレックス；アンフェクロラル；塩酸クロルフェンテルミン；クロミノレックス；塩酸クロルテニン；塩酸ジエチルプロピオン；塩酸フェンフルラミン；フェニソレックス；フルドレックス；フルミノレックス；コハク酸レバムフェタミン；マジンドール；塩酸メフェノレックス；塩酸フェンメトラジン；フェンテルミン；塩酸シブトラミン。

20

【0243】

抗不安剤：塩酸アダタンセリン；アルピデム；メシル酸ビノスピロン；プレタゼニル；グレマンセリン；塩酸イプサピロン；マレイン酸ミリセトロン；オシナブロン；塩酸オランダセトロン；パナジブロン；パンコプリド；バジナクロン；塩酸セラザピン；クエン酸タンドスピロン；塩酸ザロスピロン。

【0244】

抗カンナビス剤：リモナバンおよび他の有用な薬物（カンナビノイド受容体を調節する薬物が含まれる）。

【0245】

抗鬱薬：塩酸アダタンセリン；アジナゾラム；メシル酸アジナゾラム；アラプロクラート；塩酸アレタミン；塩酸アメダリン；塩酸アミトリプチリン；アモキサピン；マレイン酸アプタザピン；フマル酸アザロキサソール；アゼピンドール；塩酸アジブラミン；塩酸ビペナルノール；塩酸ブプロピオン；ブタセチン；塩酸ブトリプチリン；カロキサゾン；カルタゾラート；シクラジンドール；塩酸シドキセピン；メシル酸シロバミン；塩酸クロダゾン；塩酸クロミプラミン；フマル酸コチニン；シクリンドール；塩酸シペナミン；塩酸シプロリドール；シプロキシミド；ダレダリントシラート；塩酸ダボキセチン；マレイン酸ダザドロール；塩酸ダゼピニル；塩酸デシプラミン；デキサミソール；デキシマフェン；塩酸ジベンゼピン；塩酸ジオキサドロール；塩酸ドチエピン；塩酸ドキセピン；塩酸デュロキセチン；マレイン酸エクラナミン；エンシブラート；塩酸エトペリドン；塩酸ファントリドン；塩酸フェメトゾール；フェンメトラミド；フマル酸フェゾラミン；塩酸フルオトラセン；フルオキセチン；塩酸フルオキセチン；塩酸フルパロキサソール；ガムフェキシン；硫酸グアノキシフェン；塩酸イマフェン；塩酸イミロキサソール；塩酸イミプラミン；塩酸インデロキサジン；塩酸イントリプチリン；イプリンドール；イソカルボキサジド；フマル酸ケチプラミン；塩酸ロフェプラミン；ロルタラミン；マプロチリン；塩酸マプロチリン；塩酸メリトラセン；塩酸ミラセミド；塩酸ミナブリン；ミルトラザピン；モクロベミド；硫酸モダリン；塩酸ナパクタジン；塩酸ナパメゾール；塩酸ネファゾドン；ニソキセチン；塩酸ニトラフダム；マレイン酸ノミフェンシン；塩酸ノルトリプチリン；リン酸オクトリプチリン；塩酸オピプラモール；塩酸オキサプロチリン；オキシペルチン；パロキセチン；硫酸フェネルジン；塩酸ピランダミン；ピゾチリン；塩酸プリデフィン；塩酸プロリントラン；塩酸プロトリプチリン；マレイン酸キバジン；ロリシプリン；塩酸セプロキ

30

40

50

セチン；塩酸セルトラリン；塩酸シブトラミン；スルピリド；スリトゾール；塩酸タメトラリン；フマル酸タンブラミン；塩酸タンダミン；塩酸チアゼシム；トザリノン；塩酸トモキセチン；塩酸トラゾドン；塩酸トレベンゾミン；トリミブラミン；マレイン酸トリミブラミン；塩酸ベンラファキシン；塩酸ピロキサジン；塩酸ジメルジン；ゾメタピン。

【0246】

抗高血圧薬：塩酸アフリゾシン；アリパミド；アルチアジド；塩酸アミキンシ；ベシル酸アムロジピン；マレイン酸アムロジピン；酢酸アナリチド；マレイン酸アチプロシン；ベルホスジル；ベミトラジン；メシル酸ベンダカロール；ベントロフルメチアジド；ベンズチアジド；塩酸ベタキソロール；硫酸ベタニジン；塩酸ベバントロール；塩酸ピクロジル；ピソプロロール；フマル酸ピソプロロール；塩酸ブシンドロール；ブピコミド；ブチアジド；カンドキサトリル；カンドキサトリラート；カプトプリル；カルベジロール；セロナプリル；ナトリウムクロロチアジド；シクレタニン；シラザプリル；クロニジン；塩酸クロニジン；クロパミド；シクロペンチアジド；シクロチアジド；ダロジピン；硫酸デプリソキン；塩酸デラプリル；ジアパミド；ジアゾキシド；塩酸ジレバロール；リンゴ酸ジルチアゼム；ジテキレン；ドキサゾシンメシラート；エカドトリル；マレイン酸エナラプリル；エナラプリラート；エナルキレン；メシル酸エンドララジン；エピチアジド；エプロサルタン；メシル酸エプロサルタン；メシル酸フェノルドパム；マレイン酸フラボジロール；フロルジピン；フロセキナン；ホシノプリルナトリウム；ホシノプリラート；グアナベンズ；酢酸グアナベンズ；硫酸グアナクリン；硫酸グアナドレル；グアンシジン；モノ硫酸グアナネチジン；硫酸グアナネチジン；塩酸グアンファシン；硫酸グアニソキン；硫酸グアノクロル；塩酸グアノクチン；グアノキサベンズ；硫酸グアノキサン；硫酸グアノキシフェン；塩酸ヒドララジン；ヒドララジンポリスチレックス；ヒドロフルメチアジド；インダクリノン；インダパミド；塩酸インドラプリフ；インドラミン；塩酸インドラミン；塩酸インドレナート；ラシジピン；レニキンシン；レブクロマカリム；リシノプリル；塩酸ロフェキシジン；ロサルタンカリウム；塩酸ロストラジン；メブタマート；塩酸メカミルアミン；メドロキサロール；塩酸メドロキサロール；メタルチアジド；メチクロチアジド；メチルドーパ；塩酸メチルドーパート；メチプラノロール；メトラゾン；フマル酸メトプロロール；コハク酸メトプロロール；メチロシン；ミノキシジル；マレイン酸モナテピル；ムゾリミン；ネビボロール；ニトレンジピン；オホルニン；塩酸パーギリン；パゾキシド；塩酸ペランセリン；ペリンドプリルエルブミン；塩酸フェノキシベンズアミン；ピナシジル；ピボプリル；ポリチアジド；塩酸ブラゾシン；プリミドロール；塩酸ブリジジロール；塩酸キナプリル；キナプリラート；塩酸キナゾシン；塩酸キネロラン；塩酸キンピロール；キヌクリウムプロミド；ラミプリル；ラウウォルフィアセルペンチナ；レセルピン；サプリサルタンカリウム；酢酸サララシン；ニトロブルシドナトリウム；塩酸スルフィナロール；タソサルタン；塩酸テルジピン；塩酸テモカプリル；塩酸テトラゾシン；テルラキレン；チアメニジン；塩酸チアメニジン；チクリナフェン；チナビノール；チオダゾシン；塩酸チペントシン；トリクロルメチアジド；塩酸トリマゾシン；カンシル酸トリメタファン；塩酸トリモキサミン；トリパミド；キシパミド；塩酸ザンキレン；アルギニンゾフェノプリラト。

【0247】

抗炎症薬：アルクロフェナク；ジプロピオン酸アルクロメタゾン；アルゲストンアセトニド；アミラーゼ；アムシナファル；アムシナフィド；アンフェナクナトリウム；塩酸アミプリロース；アナキンラ；アニロラク；アニトラザフェン；アバゾン；バルサラジドニナトリウム；ベンダザック；ベノキサプロフェン；塩酸ベンジダミン；プロメライン；プロペラモール；ブデソニド；カルプロフェン；シクロプロフェン；シントゾン；クリプロフェン；プロピオン酸クロベタゾール；酪酸クロベタゾン；クロピラック；プロピオン酸クロチカソン；酢酸コルメタソン；コルトドキソン；デフラザコルト；デソニド；デスオキシメタゾン；ジプロピオン酸デキサメタゾン；ジクロフェナックカリウム；ジクロフェナックナトリウム；ジフロラゾンジアセタート；ジフルミドンナトリウム；ジフルニサル；ジフルブレドナート；ジフタロン；ジメチルスルホキシド；ドロシノニド；エンドリ

10

20

30

40

50

ソン；エンリモマブ；エノリカムナトリウム；エピリゾール；エトドラク；エトフェナマート；フェルピナク；フェナモール；フェンブフェン；フェンクロフェナック；フェンクロラック；フェンドサール；フェンピパロン；フェンチアザク；フラザロン；フルアザコート；フルフェナム酸；フルミゾール；酢酸フルニソリド；フルニキシム；フルニキシムメグルミン；フルオコルチンブチル；酢酸フルオロメトロン；フルクアゾン；フルルピフロフェン；フルレトフェン；プロピオン酸フルチカゾン；フラプロフェン；フロブフェン；ハルシノニド；プロピオン酸ハロベタソール；酢酸ハロブレドン；イブフェナック；イブプロフェン；イブプロフェンアルミニウム；イブプロフェンピコノール；イロニダップ；インドメタシン；インドメタシンナトリウム；インドプロフェン；インドキソール；イントラゾール；酢酸イソフルブレドン；イソキセバック；イソキシカム；ケトプロフェン；塩酸ロフェミゾール；ロルノキシカム；ロテブレドノールエタボナート；メクロフェナム酸ナトリウム；メクロフェナム酸；メクロリソンジブチラート；メフェナム酸；メサラミン；メセクラゾン；スレプタン酸メチルブレドニゾロン；モミフルマート；ナブメトン；ナプロキセン；ナプロキセンナトリウム；ナプロキソール；ニマゾン；オルサラジンナトリウム；オルゴテイン；オルパノキシム；オキサプロジン；オキシフェンブタゾン；塩酸パラニリン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；グリセリン酸フェンブタゾンナトリウム；ピルフェニドン；ピロキシカム；桂皮酸ピロキシカム；ピロキシカムオラミン；ピルプロフェン；プレドナザート；プリフェロン；プロドール酸；プロクアゾン；プロキサゾール；クエン酸プロキサゾール；リメキシロン；ロマザリット；サルコレックス；サルナセジン；サルサラート；サンギナリンクロリド；セクラゾン；セルメタシン；スドキシカム；スリンダク；スプロフェン；タルメタシン；タルニフルマート；タロサラート；テブフェロン；テニダップ；テニダップナトリウム；テノキシカム；テシカム；テシミド；テトリダミン；チオピナック；ピパリン酸チキソコルトール；トルメチン；トルメチンナトリウム；トリクロニド；トリフルミダート；ジドメタシン；ゾメピラックナトリウム。

【0248】

制嘔吐剤：塩酸ブクリジン；乳酸シクリジン；塩酸ナボクタート。

【0249】

抗好中球減少薬：フィルグラスチム；レノグラスチム；モルグラモスチム；レグラモスチム；サルグラモスチム。

【0250】

抗強迫症薬：マレイン酸フルボキサミン。

【0251】

抗パーキンソン病薬：メシル酸ベンズトロピン；ビペリデン；塩酸ビペリデン；乳酸ビペリデン；カルマンタジン；塩酸シラドパ；ドーバマンチン；塩酸エトプロバジン；ラザベミド；レポドパ；塩酸ロメトラリン；塩酸モフェギリン；塩酸ナキサゴリド；硫酸パレブチド；塩酸プロシクリジン；塩酸キネトラン；塩酸ロピニロール；塩酸セレギリン；トルカポン；塩酸トリヘキシフェニジル。抗蠕動薬：塩酸ジフェノキシミド；ジフェノキシム；塩酸ジフェノキシラート；フルベラミド；塩酸リダミジン；塩酸ロベラミド；マレタマー；ヌフェノキソール；パレゴリック。

【0252】

抗精神病薬：マレイン酸アセトフェナジン；臭化水素酸アレンテモール；アルペルチン；アザペロン；マレイン酸パテラピン；ベンペリドール；塩酸ベンズインドピリン；プロフピキシム；プロムペリドール；デカン酸プロムペリドール；塩酸ブタクラモール；ブタペラジン；マレイン酸ブタペラジン；マレイン酸カルフェナジン；塩酸カルボトロリン；クロルプロマジン；塩酸クロルプロマジン；クロルプロチキセン；シンペレン；シントリアミド；リン酸クロマクラン；クロペンチキソール；クロピモジド；メシル酸クロピバザン；塩酸クロロペロン；クロチアピン；マレイン酸クロチキサミド；クロザピン；塩酸シクロフェナジン；ドロペリドール；塩酸エタゾラート；フェミニド；フルシンドール；フルメザピン；デカン酸フルフェナジン；エナント酸フルフェナジン；塩酸フルフェナジン；フルスピペロン；フルスピリレン；フルトロリン；塩酸ゲボトロリン；ハロペミド；ハ

ロペリドール；デカン酸ハロペリドール；イロペリドン；塩酸イミドリン；レンペロン；コハク酸マザペルチン；メソリダジン；ベシル酸メソリダジン；メチアピン；ミレンペロン；ミリペルチン；塩酸モリンドン；塩酸ナラノール；塩酸ネフルモジド；オカペリドン；オランザピン；オキシペロミド；ペンフルリドール；マレイン酸ペンチアピン；ペルフェナジン；ピモジド；塩酸ピノキセピン；ピバンペロン；ピペラセタジン；バルミチン酸ピポチアジン（Pipotiazine Palmitate）；塩酸ピキンドン；エジシル酸プロクロルペラジン；マレイン酸プロクロルペラジン；塩酸プロマジン；レモキシプリド；塩酸レモキシプリド；塩酸リムカゾール；塩酸セペリドール；セルチンドール；セトペロン；スピペロン；チオリダジン；塩酸チオリダジン；チオチキセン；塩酸チオチキセン；塩酸チオペリドン；塩酸チオスピロン；塩酸トリフルオペラジン；トリフルペリドール；トリフルプロマジン；塩酸トリフルプロマジン；塩酸ジブラシドン。

10

【0253】

食欲減衰薬：塩酸デクスフェンフルラミン；酒石酸フェンジメトラジン；塩酸フェンテルミン。

【0254】

血糖値調節薬：ヒトインスリン；グルカゴン；トラザミド；トルブタミド；クロロプロパミド；アセトヘキサミド、およびグリピジド。

【0255】

炭酸脱水酵素インヒビター：アセタゾラミド；アセタゾラミドナトリウム、ジクロルフェナミド；塩酸ドルゾラミド；メタゾラミド；塩酸セゾラルミド。

20

【0256】

心抑制薬：塩酸アセカイニド；アセチルコリンクロリド；アクチソミド；アデノシン；アミオダロン；アプリンジン；塩酸アプリンジン；フマル酸アルチリド；アジミリドジヒドロクロリド；ピジソミド；マレイン酸ブカイニド；ブクロマロン；塩酸プトプロジン；カポベン酸ナトリウム；カポベン酸；シフェリン；コハク酸シフェリン；リン酸クロフィリウム；ジソブタミド；ジソピラミド；リン酸ジソピラミド；ドフェチリド；ドロプリン；酢酸エジホロン；エミリウムトシラート；塩酸エンカイニド；酢酸フレカイニド；フマル酸イブチリド；塩酸インデカイニド；フマル酸イバジリド；塩酸ロラジュミン；塩酸ロルカイニド；硫酸メオベンチン；塩酸メキシレチン；モデカイニド；モリシジン；オキシラミド；塩酸ピルメノール；ピロラザミド；プラノリウムクロリド；塩酸プロカインアミド；塩酸プロパフェノン；ピリノリン；キンドニウムプロミド；グルコン酸キニジン；硫酸キニジン；塩酸レカイナム；レカイナムトシラート；塩酸リソチリド；塩酸ロピトイン；塩酸セマチリド；マレイン酸スリカイニド；トカイニド；塩酸トカイニド；トランスカイニド。

30

【0257】

強心薬：アクトジギン；アムリノン；ベモラダン；ブトパミン；カルバゼラン；コハク酸カルサトリン；デスラノシド；ジギタリス；ジギトキシニン；ジゴキシニン；ドブタミン；塩酸ドブタミン；ラクトピオン酸ドブタミン；酒石酸ドブタミン；エノキシモン；塩酸イマゾダン；インドリダン；塩酸イソマゾール；ラクトピオン酸レブドブタミン；硫酸リキサジノン；メドリノン；ミルリノン；塩酸ペルリノン；ピモベンダン；ピロキシモン；プリノキソダン；プロシラリジン；クアジノン；塩酸タゾロール；ベスナリノン。

40

【0258】

心血管系薬剤：ドベキサミン；塩酸ドベキサミン。

【0259】

胆汁分泌薬：デヒドロコール酸；フェンシブチロール；ヒメクロモン；ピプロゾリン；シンカリド；トカンフィル。

【0260】

コリン作動薬：アセクリジン；塩化ベタネコール；カルバコール；デメカリウムプロミド；デクспанテノール；エコチオフアートヨージド；イソフルロファート；メタコリンクロリド；ネオスチグミンプロミド；ネオスチグミンメチルスルファート；フィゾスチグ

50

ミン；サリチル酸フィゾスチグミン；硫酸フィゾスチグミン；ピロカルピン；塩酸ピロカルピン；硝酸ピロカルピン；ピリドスチグミンプロミド。

【0261】

コリン作動性アゴニスト：キサノメリン；酒石酸キサノメリン。

【0262】

コリンエステラーゼ不活性化剤：オビドキシムクロリド；プラリドキシムクロリド；プラリドキシムヨージド；メシル酸プラリドキシム。

【0263】

抗コクシジウム薬：アルプリノシド；ナラシン；セムズラマイシン；セムズラマイシンナトリウム。

【0264】

認識補助剤：メシル酸エルゴロイド；ピラセタム；塩酸プラミラセタム；硫酸プラミラセタム；塩酸タクリン。

【0265】

認識増強剤：塩酸ベシピルジン；リノピルジン；シボピルジン。

【0266】

ドーパミン受容体アゴニスト：カベルゴリン（ドスチネックス）。

【0267】

ホルモン：ジエチルstilbestrol；プロゲステロン；17-ヒドロキシプロゲステロン；メドロキシプロゲステロン；ノルゲストレル；ノルエチノドレル；エストラジオール；メゲストール（メガス）；ノルエチンドロン；レボノルゲストレル；エチンジオール；エチニルエストラジオール；メストラノール；エストロン；エキリン；17-ジヒドロエキリン；エキレニン；17-ジヒドロエキレニン；17-エストラジオール；17-エストラジオール；ロイプロリド（リュープロン）；グルカゴン；テストラクトン；クロミフェン；ハン閉経期ゴナドトロピン；ヒト絨毛性ゴナドトロピン；ウロホリトロピン；プロモクリプチン；ゴナドレリン；黄体形成ホルモン形成ホルモンおよびアナログ；ゴナドトロピン；ダナゾール；テストステロン；デヒドロエピアンドロステロン；アンドロステンジオン；ジヒドロテストステロン（dihydroesterone）；リラキシン；オキシトシン；バソプレシン；濾胞スタチン；濾胞調節タンパク質；ゴナドクトリニン；卵母細胞成熟インヒビター；インスリン成長因子；濾胞刺激ホルモン；黄体形成ホルモン；タモキシフェン；コルチコレリンオーバイントリフッター；コシントロピン；メトゲスト；下垂体後側；酢酸セラクチド；ソマラポール；ソマトレム；ソマトロピン；ソメノポール；ソミドボブ。

【0268】

記憶補助剤：塩酸ジモキサミン；リバミノール。

【0269】

精神能力増強剤：アニラセタム。

【0270】

気分調節薬：フェンガピン。

【0271】

神経遮断薬：フマル酸デュペロン；リスペリドン。

【0272】

神経保護薬：マレイン酸ジゾシルピン。

【0273】

向精神薬：ミナプリン。

【0274】

弛緩薬：塩酸アジフェニン；アルクロニウムクロリド；アミノフィリン；アズモレンナトリウム；バクロフェン；塩酸ベンゾクタミン；カリソプロドール；カルバミン酸クロルフェネシン；クロルゾキサゾン；シンフルミド；シンナメドリン；クロダノレン；塩酸シクロベンザプリン；ダントロレン；ダントロレンナトリウム；フェナルアニド；塩酸フェ

10

20

30

40

50

ニリポール；塩酸フェトキシラート；塩酸フラボキサート；フレタゼパム；フルメトラミド；塩酸フルラゼパム；ヘキサフルオレニウムブロミド；塩酸イソミラミン；ロルバマート；塩酸メベベリン；塩酸メスプリン；メタキサロン；メトカルバモール；塩酸メチキセン；リンゴ酸ナホミン；マレイン酸ネレザプリン；塩酸パパベリン；塩酸ピボキサラン；キンクトラート；リトドリン；塩酸リトドリン；ロロジン；テオフィリンナトリウムグリシナート；塩酸チフェナミル；キシロバム。

【0275】

睡眠鎮静薬：アロバルピタール；アロニミド；アルブラゾラム；アモバルピタールナトリウム；ベンタゼパム；プロチゾラム；ブタバルピタール；ブタバルピタールナトリウム；ブタルピタール；カプリド；カルボクロラール；クロラールベタイン；抱水クロラール；塩酸クロルジアゼポキシド；塩酸クロペリドン；クロレタート；シブラゼパム；塩酸デクスラモール；ジアゼパム；ジクロラルフェナゾン；エスタゾラム；エトクロルピノール；エトミデート；フェノバム；フルニトラゼパム；ホサゼパム；グルテチミド；ハラゼパム；ロルメタゼパム；メクロクアロン；メプロバマート；メタカロン；ミダフルル；パラアルデヒド；ペントバルピタール；ペントバルピタールナトリウム；ペルラピン；ブラゼパム；クアゼパム；レクラゼパム；ロレタミド；セコバルピタール；セコバルピタールナトリウム；スプロクロン；サリドマイド；トラカゾラート；マレイン酸トレピバム；トリアゾラム；トリセタミド；トリクロホスナトリウム；トリメトジン；ウルダゼパム；ザレプロン；塩酸ゾラゼパム；酒石酸ゾルピデム。

10

【0276】

セロトニンアンタゴニスト：酒石酸アルタンセリン；アメセルギド；ケタンセリン；リタンセリン。

20

【0277】

セロトニンインヒビター：塩酸シナンセリン；フェンクロニン；メシル酸ホナジン；キシラミジントシラート。

【0278】

セロトニン受容体アンタゴニスト：塩酸トロパンセリン。

【0279】

刺激薬：アンホネリン酸；硫酸アンフェタミン；硫酸アンピジン；塩酸アルプタミン；アザポン；カフェイン；セルレチド；セルレチドジエチルアミン；シサプリド；フマル酸ダゾプリド；デキストロアンフェタミン；硫酸デキストロアンフェタミン；塩酸ジフルアニン；塩酸ジメフリン；塩酸ドキサプラム；酢酸エトリプタミン；エタミバン；塩酸フェネチリン；塩酸フルバニラート；フルロチル；リン酸ヒスタミン；塩酸インドリリン；メフェキサミド；塩酸メタンフェタミン；塩酸メチルフェニデート；ペモリン；塩酸ピロバレロン；キサモテロール；フマル酸キサモテロール。協力剤：塩酸プロアジフェン。

30

【0280】

甲状腺ホルモン：レボチロキシナトリウム；レオチロニンナトリウム；リオトリックス。

【0281】

甲状腺インヒビター：メチマゾール；プロピルチオウラシル（Propylthiouracil）。

40

【0282】

甲状腺ホルモン様物質：塩酸チロメダン。

【0283】

脳虚血薬：塩酸デキストロルファン。

【0284】

血管収縮薬：アンギオテンシンアミド；フェリプレシン；メチセルジド；マレイン酸メチセルジド。

【0285】

血管拡張薬：アルプロスタジル；塩酸アザクロルジン；硫酸バメタン；塩酸ペプリジル

50

；ブテリジン；クエン酸セチエジル；塩酸クロモナール；クロニトラート；塩酸ジルチアゼム；ジピリダモール；ドロプレニルアミン；四硝酸エリスリチル；フェロジピン；塩酸フルナリジン；ホステジル；ヘキソベンジン；ナイアシン酸イノシトール；塩酸イプロキサミン；二硝酸イソソルビド；一硝酸イソソルビド；塩酸イソクスプリン；リドフラジン；メフェニジル；フマル酸メフェニジル；二塩酸ミベフラジル；塩酸ミオフラジン；ミキシジン；シュウ酸ナフロニル；塩酸ニカルジピン；ニセルゴリン；ニコランジル；ニコチニルアルコール；ニフェジピン；ニモジピン；ニソルジピン；オクスフェニシン；塩酸オクスプレノロール；四硝酸ペンタエリスリトール；ペントキシフィリン；ペントリニトロール；マレイン酸ペルヘキシリン；ピンドロール；ピルシドミン；プレニラミン；硝酸プロパチル；スロクチジル；塩酸テロジリン；塩酸チプロビジル；塩酸トラゾリン；ニコチン酸キサンチノール。

10

【0286】

本発明の化合物を試験するためのアッセイおよび方法は、本明細書中に記載されているか当該分野で公知である。例えば、2006年8月3日公開のLippaらの米国特許出願公開第2006/0173-64号を参照のこと。

【0287】

本発明は、さらに、肥満の防止および予防（すなわち、体重減少および体重増加の防止）を含む。肥満は、体内の過剰な脂肪の蓄積によって特徴づけられる障害である。肥満は、疾患の主な原因の1つとして認識されており、世界的問題として明らかとなっている。高血圧症、非インスリン依存性真性糖尿病、動脈硬化、異常脂質血症、一定の形態の癌、睡眠時無呼吸、および骨関節炎などの合併症の症例の増加は、一般的集団における肥満症例の増加に関連している。1つの態様では、本発明は、体重減少を誘導するための併用療法を必要とする被験体に施す工程を含む。例えば、BMIが約25を超える（25.0～29.9を化体重と見なす）被験体を処置のために同定する。1つの態様では、個体のBMIは30を超える（30以上は肥満と見なされる）。別の態様では、被験体を、体重増加を防止するための処置の標的にすることができる。1つの実施形態では、個体に、少なくとも1つの本発明の化合物を少なくとも1日1回および少なくとも1つの本発明の第2の化合物を少なくとも1日1回服用するように指導する。化合物は、例えば、錠剤、ロゼンジ、液体などの形態であり得る。1つの態様では、第3の化合物も毎日服用する。1つの実施形態では、化合物を1日に1回を超えて服用することができる。別の実施形態では、化合物を1日1回未満服用する。投薬量を、当該分野で知られていることまたは被験体（その年齢、性別、健康状態、体重など）にとって最良であると決定されたものに基づいて決定することができる。本発明の方法にしたがった肥満の処置に有用な化合物には、トピラメート、ナルトレキソン、およびオンダンセトロンが含まれるが、これらに限定されない。肥満、嗜癪障害、および衝動調節障害の処置に有用な薬物の投与ならびに投薬スキームの決定のためのさらなる情報および技術については、Weber（米国特許出願公開第20070275970号）およびMcElroy（米国特許第6,323,236）を参照のこと。

20

30

【0288】

薬学的に許容可能な塩基付加塩を、無機塩基および有機塩基から調製することができる。無機塩基由来の塩には、本の一例として、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩が含まれる。無機塩基由来の塩には、以下が含まれるが、これらに限定されない：第一級、第二級、および第三級アミンの塩（アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロア

40

50

ルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環アミン、二環複素環アミン、三環複素環アミン、ジアミンとトリアミンとの混合物（アミン上の少なくとも2つの置換基が異なり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、および複素環などからなる群より選択される）など。2つまたは3つの置換基がアミノ窒素と共に複素環基またはヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。適切なアミンの例には、例示のみを目的として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、*N*-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ペペラジン、ペペリジン、モルホリン、および*N*-エチルペペリジンなどが含まれる。他のカルボン酸誘導体が本発明の実施で有用であるとも理解すべきである（例えば、カルボン酸アミド、（カルボキシアミド、低級アルキルカルボキシアミド、およびジアルキルカルボキシアミドが含まれる）など）。

【0289】

薬学的に許容可能な酸付加塩を、無機酸および有機酸から調製することができる。無機酸由来の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などが含まれる。有機酸由来の塩には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエン-スルホン酸、およびサリチル酸などが含まれる。

心理社会的な介入および管理

本発明の薬物併用処置を、心理社会的な介入および/または管理形態（短期行動遵守強化処置（BBCET）など）を被験体に施すことによってさらに補足することができる。BBCET（標準化されたマニュアルで指導する簡潔な（すなわち、約15分間で伝授される）、心理社会的に指示順守度を増強させる手順）は、薬物治療遵守が参加者の飲酒行動の変化に極めて重要であると強調している（Johnsonら, Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment (BBCET) manual. In: Johnson BA, Ruiz P, Galanter M, eds. Handbook of clinical alcoholism treatment. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 282-301)。簡潔な介入（Edwardら, J. Stud. Alcohol. 1977, 38: 1004-1031）（BBCETなど）は、アルコール依存症の処置に有利であることが示されている。BBCETは、National Institute of Mental Health collaborative depression trialにおける臨床管理条件に基づいてモデル化され、この研究のための薬物療法条件に付随させて使用した（Fawcettら Psychopharmacol Bull. 1987, 23: 309-324）。BBCETは、アルコール依存症処置のためのトピラメートの単施設および多施設での有効性試験における心理社会的処置プラットフォームとして首尾よく使用されている（Johnsonら, Lancet. 2003, 361: 1677-1685; Johnsonら, JAMA, 2007, 298: 1641-1651）。BBCETは、訓練を受けた臨床従事者（看護師および他の非専門家が含まれる）によって伝達される。BBCET伝達の均一性および一貫性を、進行中の訓練および監督によって確実にする。BBCETは、著作権のある資料である（Johnsonら, Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment (BBCET) manual. In: Johnson BA, Ruiz P, Galanter M, eds. Handbook of clinical alcoholism treatm

10

20

30

40

50

ent. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 282-301)。

【0290】

本発明は、さらに、BCE T以外の心理社会的管理レジメン（認知行動対処能力療法（CBT）（Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J Stud Alcohol. 1997; 58: 7-29）、動機付け強化療法（MET）（Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J. Stud. Alcohol. 1997, 58: 7-29）、12ステップ促進療法（TSF）（Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J. Stud. Alcohol. 1997, 58: 7-29）、組み合わせ行動介入（CBI）（Antonら, JAMA, 2006, 295: 2003-2017）医学的管理（MM）（Antonら, JAMA, 2006, 295: 2003-2017）、または生物心理社会的な報告、共感、要求、直接的アドバイス、および評価（BR ENDA）モデル（Garbuttら, JAMA, 2005, 293: 1617-1625）が含まれるが、これらに限定されない）の使用を含む。本発明は、さらに、嗜癮疾患または嗜癮障害の処置を補助するための催眠または鍼療法などの別の介入の使用を含む。

10

20

【0291】

心理社会的管理プログラムを、本発明の併用薬物療法を使用した被験体の処置前、処置中、および処置後に使用することができる。

【0292】

当業者は、心理社会的管理手順および催眠または鍼療法などの別の介入を併用薬物療法と併せて使用して、アルコール関連疾患および障害以外の嗜癮および衝動関連障害を処置することもできると認識するであろう。

30

【0293】

本発明は、さらに、他の嗜癮および/または衝動調節障害を処置するための薬物療法および行動（心理社会的）介入または訓練の組み合わせの使用を含む。

【0294】

例えば、気晴らし食い障害（BED）は、分散した期間中に大量の食品を消費し、過食の調節感覚が存在しない、分散した期間の大食によって特徴づけられる。神経性過食症患者は、脳波異常を有し、抗癲癇薬フェニトインに応答して大食が軽減することが報告されている。さらに、癲癇患者における対照試験では、トピラメートは、食欲の抑制および大食に無関係の体重減少に関連していた。オンダンセトロンは大食を軽減することが示されている。

40

【0295】

BEDは、抵抗不能な衝動に反応して実施される有害な行動によって特徴づけられる衝動調節障害（ICD）として広く定義される精神障害の大分類のうちの小集団である。ICDが強迫性障害に関連し得るか、同様に、強迫性障害形態であり得ると示唆されている。ICDが気分障害に関連し得るか、情動スペクトル障害（大鬱病と少なくとも1つの共通の生理学的異常を共有する仮定上の障害のファミリー）の形態であり得るとも仮定されている。精神障害の診断と統計の手引き（DSM-IV）では、ICDの本質的特徴は、本人または他者に有害な活動を行う衝動、意欲、または誘惑に抵抗することができないことである。ほとんどのICDについて、個体は行動を起こす前に緊張感または覚醒の高まりを感じ、次いで、行動を起こしている間に喜び、満足感、または開放感を経験する。行

50

動後、後悔または罪悪感を持つかもしれないし、持たないかもしれない。ICDは、その他のカテゴリー（他に分類されないICD（間欠性爆発性障害（IED）、窃盗癖、病的賭博、放火癖、抜毛癖、および特定不能の（NOS）ICDが含まれる））に列挙される。特定不能のICDの例は、衝動買い、反復性の自傷行為、制欲倒錯性（nonparaphilic）性的嗜癖、重症爪かみ、強迫性の皮膚つつき、衝動性を伴う人格障害、注意欠陥／多動性障害、大食によって特徴づけられる摂食障害、および物質使用障害である。

【0296】

多くの薬物は、身体的および／または心理学的な嗜癖を生じ得る。最も周知の薬物には、アヘン薬（ヘロイン、アヘン、およびモルヒネなど）；交感神経刺激薬、（コカインおよびアンフェタミンが含まれる）；睡眠鎮静薬（アルコール、ベンゾジアゼピン、およびバルビツール薬が含まれる）；ニコチン（オピオイドおよび交感神経刺激薬に類似の効果を有する）が含まれる。薬物耽溺は、薬物摂取の渴望または強迫およびその摂取を制限することができないことによって特徴づけられる。さらに、薬物依存は、薬物耐性、反復投与後の薬物効果の喪失、離脱症状、薬物が消費されない場合の身体症状および行動症状の出現に関連する。薬物の反復投与によって各用量に対する応答が増加する場合に感作が起こる。耐性、感作、および離脱症状は、薬物の継続使用に起因する中枢神経系の変化を証明する現象である。この変化により、深刻な社会的、法的、身体的、および／または専門的な結果を生じるにもかかわらず、常習者を継続的な薬物消費に駆り立てる。

【0297】

注意欠陥障害には、注意欠陥多動障害（不注意優位型）；注意欠陥多動障害（多動・衝動優位型）；注意欠陥多動障害（混合型）；注意欠陥多動障害（特定不能型（NOS））；行為障害；反抗挑戦性障害；および特定不能（NOS）の破壊的行動障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0298】

抑鬱性障害には、大鬱病性障害、再発性；気分変調性障害；特定不能（NOS）の抑鬱性障害；および大鬱病性障害（単回エピソード）が含まれるが、これらに限定されない。

【0299】

パーキンソン病には、神経遮断誘発性パーキンソニズムが含まれるが、これらに限定されない。

【0300】

嗜癖障害には、摂食障害、衝動調節障害、アルコール関連障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、カンナビス関連障害、コカイン関連障害、賭博、性的障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、およびオピオイド関連障害（その全てが以下に列挙するようにさらに下位分類される）が含まれるが、これらに限定されない。

【0301】

摂食障害には、神経性過食症（非排出型）；神経性過食症（排出型）；および特定不能（NOS）の摂食障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0302】

衝動調節障害には、間欠性爆発性障害、窃盗癖、放火癖、病的賭博、抜毛癖、および特定不能（NOS）の衝動調節障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0303】

ニコチン関連障害には、ニコチン依存症、ニコチン離脱、および特定不能（NOS）のニコチン関連障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0304】

アンフェタミン関連障害には、アンフェタミン依存、アンフェタミン乱用、アンフェタミン中毒、アンフェタミン離脱、アンフェタミン中毒性せん妄、妄想を伴うアンフェタミン誘発性精神病性障害、幻覚を伴うアンフェタミン誘発性精神病性障害、アンフェタミン誘発性気分障害、アンフェタミン誘発性不安障害、アンフェタミン誘発性性機能障害、アンフェタミン誘発性睡眠障害、特定不能（NOS）のアンフェタミン関連障害、アンフェ

10

20

30

40

50

タミン中毒、およびアンフェタミン離脱が含まれるが、これらに限定されない。

【0305】

カンナビス関連障害には、カンナビス依存；カンナビス乱用；カンナビス中毒；カンナビス中毒性せん妄；妄想を伴うカンナビス誘発性精神病性障害；幻覚を伴うカンナビス誘発性精神病性障害；カンナビス誘発性不安障害；特定不能（NOS）のカンナビス関連障害；およびカンナビス中毒が含まれるが、これらに限定されない。

【0306】

コカイン関連障害には、コカイン依存、コカイン乱用、コカイン中毒、コカイン離脱、コカイン中毒性せん妄、妄想を伴うコカイン誘発性精神病性障害、幻覚を伴うコカイン誘発性精神病性障害、コカイン誘発性気分障害、コカイン誘発性不安障害、コカイン誘発性機能障害、コカイン誘発性睡眠障害、特定不能（NOS）のコカイン関連障害、コカイン中毒、およびコカイン離脱が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0307】

幻覚剤使用障害には、幻覚剤依存、幻覚剤乱用、幻覚剤中毒、幻覚剤離脱、幻覚剤中毒性せん妄、妄想を伴う幻覚剤誘発性精神病性障害、幻覚を伴う幻覚剤誘発性精神病性障害、幻覚剤誘発性気分障害、幻覚剤誘発性不安障害、幻覚剤誘発性機能障害、幻覚剤誘発性睡眠障害、特定不能（NOS）の幻覚剤関連障害、幻覚剤中毒、および幻覚剤持続性知覚障害（フラッシュバック）が含まれるが、これらに限定されない。

【0308】

吸入剤関連障害には、吸入剤依存；吸入剤乱用；吸入剤中毒；吸入剤中毒性せん妄；妄想を伴う吸入剤誘発性精神病性障害；幻覚を伴う吸入剤誘発性精神病性障害；吸入剤誘発性不安障害；特定不能（NOS）の吸入剤関連障害；および吸入剤中毒が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0309】

オピオイド関連障害には、オピオイド依存、オピオイド乱用、オピオイド中毒、オピオイド中毒性せん妄、妄想を伴うオピオイド誘発性精神病性障害、幻覚を伴うオピオイド誘発性精神病性障害、オピオイド誘発性不安障害、特定不能（NOS）のオピオイド関連障害、オピオイド中毒、およびオピオイド離脱が含まれるが、これらに限定されない。

【0310】

チック障害には、トゥレット障害、慢性運動または発生チック障害、一過性チック障害、特定不能（NOS）のチック障害、吃音症、自閉症性障害、および身体化障害が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0311】

本発明は、さらに、少なくとも2つの嗜癮疾患もしくは嗜癮障害または衝動調節障害の同時処置を含む。例えば、本発明は、アルコール関連障害および体重管理の同時処置を提供する（実施例を参照のこと）。

【0312】

本発明はまた、強制的処置を適用することができる環境下での本発明の化合物および併用療法の使用を提供する。例えば、アルコール乱用、過剰飲酒、薬物使用などに関連する強制療法の一部として本発明の化合物または併用療法を使用した処置プログラムで法的に被験体を処置するか参加させる必要があり得る。より具体的には、本発明は、飲酒運転で有罪判決を受けた被験体に、保釈、保護観察、処置条件などの一部として本発明の方法に法的に供する必要がある場合の法医学的使用を含む。

40

【0313】

本発明はまた、本発明の方法を実施するための本発明の化合物を含む薬学的組成物（少なくとも1つの適切な化合物および薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物）の使用を含む。

【0314】

本発明の実施に有用な他の方法を、例えば、米国特許出願公開第2006/0173064号（Lippaら）、米国特許第6,323,236号（McElroy）、米国特

50

許出願公開第2007/0275970号、2008年1月31出願のPCT出願PCT/US/2008/052628号(Johnsonら)、および2007年12月19日出願のPCT出願PCT/US/2007/088100号(Johnson and Tiouririne)で見出すことができる。

【0315】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、1つの本発明の化合物を含むことができる。別の実施形態では、本発明の組成物は、1つを超える本発明の化合物を含むことができる。1つの実施形態では、他の障害の処置に有用なさらなる薬物または化合物が組成物の一部であり得る。1つの実施形態では、たった1つの本発明の化合物を含む組成物を、少なくとも1つの本発明の他の化合物を含む別の組成物と同時に投与することができる。1つの実施形態では、異なる組成物を相互に異なる時間に投与することができる。本発明の組成物がたった1つの本発明の化合物を含む場合、少なくとも1つのさらなる化合物を含むさらなる組成物も使用する必要がある。

10

【0316】

本発明の実施に有用な薬学的組成物を、例えば、1ng/kg/日と100mg/kg/日との間の用量が送達されるように投与することができる。

【0317】

本発明の方法で有用な薬学的組成物を、例えば、経口固体処方物で全身投与するか、眼科、座剤、エアゾール、局所、または類似の処方物として投与することができる。適切な化合物に加えて、かかる薬学的組成物は、薬物投与を強化および促進することが公知の薬学的に許容可能なキャリアおよび他の成分を含むことができる。他の可能な処方物(ナノ粒子、リポソーム、再封入赤血球、および免疫学ベースの系など)も使用して、適切な化合物またはそのアナログ、修飾物、もしくは誘導体を本発明の方法にしたがって投与することができる。

20

【0318】

本明細書中に記載の任意の方法を使用して同定された化合物を処方し、本明細書中に開示の疾患の処置のために被験体に投与することができる。当業者は、これらの方法が他の疾患、障害、および容態にも有用であると認識するであろう。

【0319】

「プロドラッグ」は、*in vivo*で親薬物に変換される薬剤をいう。プロドラッグは、しばしば、いくつかの状況で親化合物よりも投与が容易であり得るので有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るのに対して、親化合物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物より薬学的組成物中での溶解性が改善され得るか、嗜好性が向上し得るか処方が容易であり得る。プロドラッグの制限されない例は、水溶性であることが移動に害を及ぼす細胞膜の通過を容易にするためにエステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後一旦水溶性が有利である細胞の内側に侵入するとカルボン酸(活性物質)に代謝的に加水分解される本発明の化合物であろう。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合した短ペプチド(ポリアミノ酸)であり得、このペプチドが代謝されて活性部分が得られる。

30

【0320】

本発明は、有効成分として本明細書中に開示の疾患の処置に有用な化合物を含む薬学的組成物の調製および使用を含む。かかる薬学的組成物は被験体への投与に適切な形態の有効成分のみからなり得るか、薬学的組成物は有効成分および1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリア、1つまたは複数のさらなる成分、またはこれらのいくつかの組み合わせを含むことができる。有効成分は、当該分野で周知のように、薬学的に許容可能なエステルまたは塩の形態(薬学的に許容可能な陽イオンまたは陰イオンとの組み合わせなど)の薬学的組成物中に存在し得る。

40

【0321】

本明細書中に記載の薬学的組成物の処方物を、公知であるか、その後薬学分野で開発された任意の方法によって調製することができる。一般に、かかる調製方法は、有効成分

50

をキャリアまたは1つまたは複数の他の副成分と組み合わせ、次いで、必要であるか望ましい場合、生成物を所望の単回用量単位または複数回用量単位に成形またはパッケージングする工程を含む。

【0322】

本明細書中に提供した薬学的組成物の説明は主にヒトへの倫理的投与に適切な薬学的組成物に関するにもかかわらず、かかる組成物は一般にあらゆる種類の動物への投与に適切であることが当業者に理解されるであろう。組成物を種々の動物への投与に適切にするためのヒトへの投与に適切な薬学的組成物の修飾は十分に理解されており、通常の技術を有する獣医薬理学者は、たとえ必要であったとしても日常的な実験のみを使用してかかる修飾をデザインし、行うことができる。本発明の薬学的組成物の投与が意図される被験体には、ヒトおよび他の霊長類、哺乳動物（商業的に関連する哺乳動物（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、およびイヌなど）が含まれる）、および鳥類（商業的に関連する鳥類（ニワトリ、アヒル、ガチョウ、およびシチメンチョウなど）が含まれる）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0323】

本発明の方法に含まれる1つの投与型は非経口投与である。非経口投与には、組成物の注射、外科的切開による組成物の適用、および組織透過性の非外科的創傷による組成物の適用などによる薬学的組成物の投与が含まれるが、これらに限定されない。特に、非経口投与は、皮下注射、腹腔内注射、筋肉内注射、および胸骨内注射、ならびに腎臓透析注入技術が含まれるが、これらに限定されないことが意図される。

20

【0324】

本発明の方法で有用な薬学的組成物を、経口、直腸、膺、非経口、局所、肺、鼻腔内、吸入、口内、眼、髄腔内、または他の投与経路に適切な処方物で調製するか、パッケージングするか、販売することができる。他の意図する処方物には、突出ナノ粒子、リポソーム調製物、有効成分を含む再封入赤血球、および免疫学ベースの処方物が含まれる。

【0325】

本発明の薬学的組成物を、ばらで、単一の単位用量として、または複数の単一の単位用量として調製、パッケージング、または販売することができる。本明細書中で使用する場合、「単位用量」は、所定量の有効成分を含む薬学的組成物の個別の量である。有効成分の量は、一般に、被験体に投与される有効成分の投薬量またはかかる投薬量の都合のよい画分（例えば、かかる投薬量の半分または1/3など）に等しい。

30

【0326】

本発明の薬学的組成物中の有効成分、薬学的に許容可能なキャリア、および任意のさらなる成分の相対量は、処置を受ける被験体の同一性、サイズ、および条件に依存し、組成物が投与される経路にさらに依存して変化するのである。例として、組成物は、0.1%と100%（w/w）との間の有効成分を含むことができる。

【0327】

有効成分に加えて、本発明の薬学的組成物は、1つまたは複数のさらなる薬学的に活性な薬剤をさらに含むことができる。特に意図されるさらなる薬剤には、制吐薬および捕捉薬（シアン化物およびシアン酸捕捉薬など）が含まれる。

40

【0328】

本発明の薬学的組成物の制御放出处方物または徐放処方物を、従来のテクノロジーを使用して作製することができる。

【0329】

経口投与に適切な本発明の薬学的組成物の処方物を、それぞれ所定量の有効成分を含む個別の固体用量単位の形態（錠剤、硬カプセルまたは軟カプセル、カシェ、トローチ、または口ゼンジが含まれるが、これらに限定されない）で調製するか、パッケージングするか、販売することができる。経口投与に適切な他の処方物には、粉末または顆粒の処方物、水性または油性の懸濁液、水性または油性の溶液、または乳濁液が含まれるが、これらに限定されない。

50

【0330】

本明細書中で使用する場合、「油性の」液体は、炭素含有液体分子を含み、水より極性が低い液体である。

【0331】

有効成分を含む錠剤を、例えば、任意選択的に1つまたは複数のさらなる成分と共に有効成分を圧縮または成形することによって作製することができる。圧縮錠を、適切なデバイス中で1つまたは複数の結合剤、潤滑剤、賦形剤、界面活性剤、および分散剤と任意選択的に混合した有効成分を粉末または顆粒の調製物などの自由に流動する形態に圧縮することによって調製することができる。すりこみ錠剤を、適切なデバイス中で有効成分、薬学的に許容可能なキャリア、および少なくとも混合物を湿らせるのに十分な液体の混合物を成形することによって作製することができる。錠剤の製造で使用される薬学的に許容可能な賦形剤には、不活性の希釈剤、造粒剤および崩壊剤、結合剤、および潤滑剤が含まれるが、これらに限定されない。公知の分散剤には、ジャガイモデンプンおよびデンプングリコール酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。公知の界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウムが含まれるが、これに限定されない。公知の希釈剤には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、およびリン酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。公知の造粒剤および崩壊剤には、トウモロコシデンプンおよびアルギン酸が含まれるが、これらに限定されない。公知の結合剤には、ゼラチン、アカシア、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれるが、これらに限定されない。公知の潤滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリカ、およびタルクが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

【0332】

錠剤をコーティングしないか、被験体の胃腸管中での崩壊が遅延し、それにより有効成分が徐放されて吸収するための公知の方法を使用してコーティングすることができる。例として、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの材料を使用して、錠剤をコーティングすることができる。さらなる例として、米国特許第4,256,108号；同第4,160,452号；および同第4,265,874号に記載の方法を使用して錠剤をコーティングして、浸透圧的に制御放出された錠剤を形成することができる。錠剤は、さらに、薬学的に上質且つ美味な調製物を得るための甘味剤、香味物質、着色剤、防腐剤、またはこれらのいくつかの組み合わせを含むことができる。

30

【0333】

有効成分を含む硬カプセルを、生理学的に分解可能な組成物（ゼラチンなど）を使用して作製することができる。かかる硬カプセルは有効成分を含むことができ、さらなる成分（例えば、不活性な固体希釈剤（炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリンなど）が含まれる）をさらに含むことができる。

【0334】

有効成分を含む軟ゼラチンカプセルを、生理学的に分解可能な組成物（ゼラチンなど）を使用して作製することができる。かかる軟カプセルは、水または油性媒質（ラッカセイ油、流動パラフィン、またはオリーブ油など）と混合することができる有効生物を含む。

40

【0335】

ラクツロースを自由に侵食する充填剤として使用することもでき、これは、本発明の化合物をカプセル形態に調製する場合に有用である。

【0336】

経口投与に適切な本発明の薬学的組成物の液体処方物を、液体形態または使用前に水または別の適切なビヒクルでの再構成を意図する乾燥生成物の形態で調製するか、パッケージングするか、販売することができる。

【0337】

液体懸濁液を、有効成分を含む水性または油性のビヒクルの懸濁液を得るための従来の方法を使用して調製することができる。水性ビヒクルには、例えば、水および等張生理食

50

塩水が含まれる。油性ビヒクルには、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、植物油（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、またはココナッツ油など）、分留植物油、および鉱物油（流動パラフィンなど）が含まれる。液体懸濁液は、さらに、1つまたは複数のさらなる成分（懸濁剤、分散剤または湿潤剤、乳化剤、緩和薬、防腐剤、緩衝液、塩、香味料、着色剤、および甘味剤が含まれるが、これらに限定されない）を含むことができる。油性懸濁液は、さらに、増粘剤を含むことができる。公知の懸濁剤には、ソルビトールシロップ、硬化食用脂、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アカシアゴム、およびセルロース誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）が含まれるが、これらに限定されない。公知の分散剤または湿潤剤には、天然に存在するホスファチド（レシチンなど）、脂肪酸、長鎖脂肪族アルコール、脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステル、または脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとのアルキレンオキシドの縮合生成物（例えば、それぞれ、ポリオキシエチレンステアレート、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート、およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート）が含まれるが、これらに限定されない。公知の乳化剤には、レシチンおよびアカシアが含まれるが、これらに限定されない。公知の防腐剤には、メチル、エチル、またはn-プロピルパラヒドロキシベンゾアート、アスコルビン酸、およびソルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。公知の甘味剤には、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロース、およびサッカリンが含まれる。油性懸濁液用の公知の増粘剤には、例えば、蜜蝋、固形パラフィン、およびセチルアルコールが含まれる。

10

20

【0338】

1つの態様では、シロップまたはエリキシルの形態の調製物またはドロップ形態での投与のための調製物は、好ましくはノンカロリーの甘味料と共に有効成分を含むことができ、さらに、防腐剤としてのメチルパラベンまたはプロピルパラベン、香味料、および適切な色素を含むことができる。

【0339】

有効成分を含む水性または油性溶媒の溶液を、実質的に液体懸濁液と同一の様式で調製することができる。その主な相違は、有効成分が溶媒に懸濁されるよりも溶解されることである。本発明の薬学的組成物の溶液は、液体懸濁液に関して記載された各成分を含むことができ、懸濁剤が必ずしも溶媒中の有効成分の溶解を補助しないと理解される。水性溶媒には、例えば、水および等張生理食塩水が含まれる。油性溶媒には、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、植物油（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、またはココナッツ油など）、分留植物油、および鉱物油（流動パラフィンなど）が含まれる。

30

【0340】

本発明の薬学的調製物の粉末および顆粒の処方物を、公知の方法を使用して調製することができる。かかる処方物を、被験体に直接投与することができるか、処方物を使用して、例えば、錠剤を形成するか、カプセルに充填するか、水性または油性のビヒクルへの添加によって水性または油性の懸濁液または溶液を調製することができる。これらの各処方物は、さらに、1つまたは複数の分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および防腐剤を含むことができる。さらなる賦形剤（充填剤および甘味剤、香味料、または着色剤など）もこれらの処方物中に含めることができる。

40

【0341】

本発明の薬学的組成物を、水中油滴型乳濁液または油中水滴型乳濁液の形態で調製するか、パッケージングするか、販売することもできる。油性相は、植物油（オリーブ油またはラッカセイ油など）、鉱物油（流動パラフィンなど）、またはこれらの組み合わせであり得る。かかる組成物は、さらに、1つまたは複数の乳化剤（天然に存在するゴム（アカシアゴムまたはトラガカントゴムなど）、天然に存在するホスファチド（ダイズホスファチドまたはレシチンホスファチドなど）、脂肪酸およびヘキシトール無水物との組み合わせ

50

せ由来のエステルまたは部分エステル（ソルビタンモノオレアートなど）、およびエチレンオキシドとのかかる部分エステルの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなど）が含まれる）を含むことができる。これらの乳濁液はまた、さらなる成分（例えば、甘味剤または香味物質が含まれる）を含むことができる。

【0342】

本発明の薬学的組成物を、直腸投与に適切な処方物で調製するか、パッケージングするか、販売することができる。かかる組成物は、例えば、座剤、停留浣腸調製物、および直腸または結腸の洗浄液の形態であり得る。

【0343】

座剤処方物を、常温（すなわち、約20℃）で固体であり、被験体の直腸の温度（すなわち、健康なヒトで約37℃）で液体である非刺激性の薬学的に許容可能な賦形剤と有効成分を組み合わせることによって作製することができる。適切な薬学的に許容可能な賦形剤には、カカオバター、ポリエチレングリコール、および種々のグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。座剤処方物は、さらに、種々のさらなる成分（抗酸化剤および防腐剤が含まれるが、これらに限定されない）を含むことができる。

10

【0344】

直腸または結腸の洗浄のための停留浣腸の調製物または溶液を、有効成分を薬学的に許容可能な液体キャリアと組み合わせることによって作製することができる。当該分野で周知のとおり、浣腸調製物を、被験体の直腸の解剖学的形態に適合した送達デバイスを使用して投与し、送達デバイス内にパッケージングすることができる。浣腸調製物は、さらに、種々のさらなる成分（抗酸化剤および防腐剤が含まれるが、これらに限定されない）を含むことができる。

20

【0345】

本発明の薬学的組成物を、膣投与に適切な処方物で調製するか、パッケージングするか、販売することができる。かかる組成物は、例えば、座剤、含浸またはコーティングした膣挿入可能な材料（タンポン、灌注調製物、またはゲルもしくはクリームなど）または膣洗浄液の形態であり得る。

【0346】

化学的組成物での材料の含浸またはコーティング方法は当該分野で公知であり、化学的組成物を表面上に沈着または結合させる方法、材料（すなわち、生理学的に分解可能な材料など）の合成中に材料の構造物に化学的組成物を組み込む方法、およびその後乾燥させるか乾燥させないで吸収性材料に水性または油性の溶液または懸濁液を吸収させる方法が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0347】

膣洗浄用の灌注調製物または灌注溶液を、有効成分を薬学的に許容可能な液体キャリアと組み合わせることによって作製することができる。当該分野で周知のとおり、灌注調製物を、被験体の膣の解剖学的形態に適合した送達デバイスを使用して投与し、送達デバイス内にパッケージングすることができる。灌注調製物は、さらに、種々のさらなる成分（抗酸化剤、抗生物質、抗真菌薬、および防腐剤が含まれるが、これらに限定されない）を含むことができる。

40

【0348】

本明細書中で使用する場合、薬学的組成物の「非経口投与」には、被験体の組織の物理的切り裂きによって特徴づけられる任意の投与経路および組織の裂け目を介した薬学的組成物の投与が含まれる。したがって、非経口投与には、組成物の注射、外科的切開による組成物の適用、および組織透過性の非外科的創傷による組成物の適用などによる薬学的組成物の投与が含まれるが、これらに限定されない。特に、非経口投与は、皮下注射、腹腔内注射、筋肉内注射、および胸骨内注射、ならびに腎臓透析注入技術が含まれるが、これらに限定されないことが意図される。

【0349】

非経口投与に適切な薬学的組成物の処方物は、薬学的に許容可能なキャリア（滅菌水ま

50

たは滅菌等張生理食塩水など)と組み合わせた有効成分を含む。かかる処方物を、ポーラス投与または継続投与に適切な形態で調製、パッケージング、または販売することができる。注射処方物を、単位投薬形態(防腐剤を含むアンプルまたは多用量容器など)で調製、パッケージング、または販売することができる。非経口投与用処方物には、懸濁液、溶液、乳濁液(油性または水性ビヒクル)、ペースト、および埋め込み可能な徐放性または生分解性の処方物が含まれるが、これらに限定されない。かかる処方物は、さらに、1つまたは複数のさらなる成分(懸濁剤、安定剤、または分散剤が含まれるが、これらに限定されない)を含むことができる。非経口投与の処方のための1つの実施形態では、再構成した組成物の非経口投与前に適切なビヒクル(例えば、発熱物質を含まない滅菌水)で再構成するための乾燥(すなわち、粉末または顆粒)形態で有効成分を提供する。

10

【0350】

薬学的組成物を、滅菌した注射用の水性または油性の懸濁液または溶液の形態で調製、パッケージング、または販売することができる。この懸濁液または溶液を公知の技術にしたがって処方することができ、有効成分に加えて、さらなる成分(本明細書中に記載の分散剤、湿潤剤、または懸濁剤など)を含むことができる。かかる滅菌注射処方物を、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒(例えば、水または1,3-ブタンジオールなど)を使用して調製することができる。他の許容可能な希釈剤および溶媒には、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液、および固定油(合成モノグリセリドまたはジグリセリドなど)が含まれるが、これらに限定されない。有用な他の非経口投与可能な処方物には、微結晶性形態中、リポソーム調製物中、または生分解性ポリマー系の成分として有効成分を含む処方物が含まれる。徐放または埋め込みのための組成物は、薬学的に許容可能な高分子または疎水性の材料(乳濁液、イオン交換樹脂、やや難溶性のポリマー、またはやや難溶性の塩など)を含むことができる。

20

【0351】

局所投与に適切な処方物には、液体または半液体調製物(塗布剤、ローションなど)、水中油滴型または油中水滴型の乳濁液(クリーム、軟膏、またはペーストなど)、および溶液または懸濁液が含まれるが、これらに限定されない。局所投与可能な処方物は、例えば、約1%~約10%(w/w)の有効成分を含むことができるが、有効成分の濃度は溶媒中の有効成分の溶解度限度ほどの高濃度であってよい。局所投与用処方物は、1つまたは複数の本明細書中に記載のさらなる成分をさらに含むことができる。

30

【0352】

本発明の薬学的組成物を、口腔前庭を介した肺投与に適切な処方物で調製、パッケージング、または販売することができる。かかる処方物は、有効成分を含み、且つ直径が約0.5~約7ナノメートル、好ましくは約1~約6ナノメートルの範囲である乾燥粒子を含むことができる。かかる組成物は、噴射剤流によって粉末を分散させることができる乾燥粉末リザーバを含むデバイスまたは自己推進溶媒/粉末分散容器(密封容器中に低沸点噴射剤に溶解または懸濁された有効成分を含むデバイスなど)を使用した投与のための乾燥粉末形態であることが都合が良い。好ましくは、かかる粉末は、重量ベースで少なくとも98%の粒子の直径が0.5ナノメートルを超え、数ベースで少なくとも95%の粒子の直径が7ナノメートル未満である粒子を含む。より好ましくは、重量ベースで少なくとも95%の粒子の直径が1ナノメートルを超え、数ベースで少なくとも90%の粒子の直径が6ナノメートル未満である。乾燥粉末組成物には、好ましくは、固体の微粉末希釈剤(糖など)が含まれ、単位用量形態で都合よく提供される。

40

【0353】

低沸点噴射剤には、一般に、大気圧で沸点が65°F未満の液体噴射剤が含まれる。一般に、噴射剤は、組成物の約50%~約99.9%(w/w)を構成することができ、有効成分は組成物の約0.1%~約20%(w/w)を構成することができる。噴射剤は、さらに、さらなる成分(液体の非イオン性もしくは固体のイオン性界面活性剤または固体希釈剤(好ましくは、有効成分を含む粒子と同一桁数の粒径を有する)など)を含むことができる。

50

【0354】

肺送達のために処方された本発明の薬学的組成物はまた、有効成分を溶液または懸濁液の液滴の形態で提供することができる。かかる処方物を、有効成分を含む任意選択的に無菌の水性または希釈アルコールの溶液または懸濁液として調製、パッケージング、または販売することができる。これを、任意の噴霧または微粒化デバイスを使用して都合よく投与することができる。かかる処方物は、さらに、1つまたは複数のさらなる成分（香味物質（サッカリンナトリウムなど）、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、または防腐剤（メチルヒドロキシベンゾアートなど）が含まれるが、これらに限定されない）を含むことができる。この投与経路によって得られる液滴は、好ましくは約0.1～約200ナノメートルの範囲の平均直径を有する。

10

【0355】

肺送達に有用である本明細書中に記載の処方物はまた、本発明の薬学的組成物の鼻腔内送達に有用である。

【0356】

鼻腔内投与に適切な別の処方物は、有効成分を含み、且つ約0.2～約500マイクロメートルの平均粒子を有する粗末である。かかる処方物を、嗅剤を服用する様式で（すなわち、鼻道を介した鼻の近くに保持した粉末の容器からの急速な吸入によって）投与する。

【0357】

鼻腔投与に適切な処方物は、例えば、わずか約0.1%（w/w）から約100%（w/w）もの有効成分を含むことができ、1つまたは複数の本明細書中に記載のさらなる成分をさらに含むことができる。

20

【0358】

本発明の薬学的組成物を、口内投与に適切な処方物で調製、パッケージング、または販売することができる。かかる処方物は、例えば、従来の方法を使用して作製した錠剤または口ゼンジの形態であり得、例えば、約0.1%～約20%（w/w）の有効成分を含むことができ、残部は経口で溶解または分解可能な組成物および任意選択的に1つまたは複数の本明細書中に記載のさらなる成分を含むことができる。あるいは、口内投与に適切な処方物は、有効成分を含む粉末またはエアゾール化または噴霧化された溶液または懸濁液を含むことができる。かかる粉末状、エアゾール化、または噴霧化された処方物は、分散された場合、好ましくは、約0.1～約200ナノメートルの範囲の平均粒子サイズまたは液滴サイズを有し、1つまたは複数の本明細書中に記載のさらなる成分をさらに含むことができる。

30

【0359】

本発明の薬学的組成物を、眼内投与に適切な処方物で調製、パッケージング、または販売することができる。かかる処方物は、例えば、例えば、0.1%～1.0%（w/w）の有効成分を含む水性または油性液体キャリアの溶液または懸濁液を含む点眼薬の形態であり得る。かかる点眼薬は、さらに、緩衝剤、塩、1つまたは複数の本明細書中に記載の他のさらなる成分を含むことができる。有用な他の眼科的に投与可能な処方物には、微結晶性形態またはリポソーム調製物中に有効成分を含む処方物が含まれる。

40

【0360】

本発明の薬学的組成物を、粘膜内投与に適切な処方物で調製、パッケージング、または販売することができる。本発明は、粘膜を介して化合物を通過または吸収させる化合物の粘膜内投与を提供する。かかる投与型は、経口（歯肉、舌下、口内など）、直腸、膣、肺、鼻腔内などの吸収に有用である。

【0361】

いくつかの態様では、舌下投与は、いくつかの場合、経口投与された場合に肝臓を介して実質的に最初に代謝および酵素分解され、それによって急速に代謝し、分子が不活性代謝産物に変換する肝臓酵素の活性またはこの生物変換によって減少した活性と比較して治療活性が喪失される有効成分に有利である。

50

【0362】

いくつかの場合、舌下投与経路は、頬粘膜の高い透過性および血管新生によって急速に作用を開始することができる。さらに、舌下投与はまた、経口投与後の胃粘膜または消化管粘膜のレベルで通常は吸収されないか、例えば、錠剤の服用後に酸性媒質中で部分的または完全に分解される有効成分を投与することができる。

【0363】

当該分野で公知の調製技術による舌下錠を、通常、有効成分および打錠用の賦形剤（希釈剤、結合剤、崩壊剤、およびアジュバントなど）を含む粉末の混合物の直接打錠によって調製する。別の調製方法では、有効成分および打錠賦形剤を、事前に乾式または湿式で造粒することができる。1つの態様では、有効成分は、錠剤の至るところに分布している。W000/16750号は、急速に崩壊する舌下錠を記載している。この舌下錠は、有効成分が微粒子の形態である均一な混合物を含み、活性微粒子の支持体を構成する実質的により大きなサイズの水溶性粒子の表面にこの微粒子が接着する。この組成物は粘膜接着剤も含む。W000/57858号は、吸収促進を意図する起泡系と組み合わせ、pH調整剤とも組み合わせた有効成分を含む舌下錠を記載している。

10

【0364】

本発明の化合物を、粘膜を介した吸収を可能にするか増強する投与に適切な処方物または薬学的組成物で調製することができる。粘膜吸収促進剤には、胆汁酸塩、脂肪酸、界面活性剤、またはアルコールが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、透過促進剤は、コール酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコラート、グリコール酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、またはエタノールであり得る。さらなる実施形態では、本発明の化合物を、化合物の送達を容易にするための粘膜浸透促進剤を使用して処方することができる。処方物を、溶解性、薬物安定性、および粘膜（鼻粘膜、口腔粘膜、膈粘膜、呼吸粘膜、および腸粘膜など）を介した吸収を最適にするpHで調製することもできる。

20

【0365】

本発明の範囲内の医薬品の粘膜送達をさらに増強するために、活性薬剤を含む処方物はまた、基剤または賦形剤として親水性の低分子量化合物を含むことができる。かかる親水性の低分子量化合物から通過媒質が得られ、この通過媒質は、水溶性活性薬剤（生理学的に活性なペプチドまたはタンパク質など）が基剤を介して体表に拡散し、体表で活性薬剤が吸収される。親水性低分子量化合物は、任意選択的に、粘膜または投与した大気から水分を吸収し、水溶性活性ペプチドを溶解する。親水性低分子量化合物の分子量は、一般に、せいぜい10000、好ましくはせいぜい3000である。親水性低分子量化合物の例には、ポリオール化合物（オリゴサッカリド、ジサッカリド、およびモノサッカリド（スクロース、マンニトール、ラクトース、L-アラビノース、D-エリトロース、D-リボース、D-キシロース、D-マンノース、D-ガラクトース、ラクツロース、セロピオース、ゲンチピオース、グリセリン、およびポリエチレングリコールなど）など）が含まれる。本発明の範囲内のキャリアとして有用な親水性低分子量化合物の他の例には、N-メチルピロリドン、およびアルコール（例えば、オリゴビニルアルコール、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコールなど）が含まれる。これらの親水性低分子量化合物を、単独で使用するか、相互に組み合わせるか、鼻腔内処方物の他の活性または不活性組成物と組み合わせ使用することができる。

30

40

【0366】

本発明の制御放出薬学的調製物が親水性基剤をさらに含む場合、以下の多種の親水性基剤を含めることができる。親水性ポリマー（ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなど）、糖アルコール（D-ソルビトールおよびキシリトールなど）、サッカリド（スクロース、マルトース、ラクツロース、D-フルクトース、デキストラン、およびグルコースなど）、界面活性剤（ポリオキシエチレン-硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、およびポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステルなど）、塩（塩化ナトリウムおよび塩化マグネシウムなど）、有機酸（クエン酸お

50

よび酒石酸など)、アミノ酸(グリシン、 -アラニン、および塩酸リジンなど)、アミノサッカリド(メグルミンなど)を、親水性基剤の例として挙げる。ポリエチレングリコール、スクロース、およびポリビニルピロリドンが好ましく、ポリエチレングリコールがさらに好ましい。1つの親水性基剤または2つ以上の親水性基剤の組み合わせを本発明で使用することができる。

【0367】

本発明は、吸入器を介した肺、鼻、または経口投与を意図する。1つの実施形態では、吸入器由来の送達は一定用量であり得る。

【0368】

吸入器は、少なくとも1つの本発明の化合物および薬学的に許容可能な分散剤の噴霧処方物を含む噴霧吸入器(例えば、鼻、経口、または肺噴霧吸入器)を含む少なくとも1つの本発明の化合物の患者が自己投与するためのデバイスである。1つの態様では、デバイスは、本発明に含まれる疾患または障害の処置に有効な一定量の少なくとも1つの本発明の化合物を含む噴霧の形成によって一定量のエアゾール処方物を定量して分散する。分散剤は、界面活性剤(ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸アルコール、およびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルなどが含まれるが、これらに限定されない)であり得る。リン脂質ベースの界面活性剤を使用することができる。

【0369】

他の実施形態では、エアゾール処方物を、本発明の化合物が微粉として存在する乾燥粉末エアゾール処方物として提供する。乾燥粉末処方物は、さらに、増量剤(ラクトース、ソルビトール、スクロース、およびマンニトールなどが含まれるが、これらに限定されない)を含むことができる。

【0370】

別の特定の実施形態では、エアゾール処方物は、薬学的に許容可能な希釈剤(滅菌水、生理食塩水、緩衝化生理食塩水、およびデキストロース溶液などが含まれるが、これらに限定されない)さらに含む液体エアゾール処方物である。

【0371】

さらなる実施形態では、少なくとも第1または第2の本発明の化合物と組み合わせて使用した場合に本明細書中に開示の疾患または障害の症状の改善に有効な一定量のさらなる化合物をデバイスによって分散される定量のエアゾール処方物が含むような濃度で、エアゾール処方物は少なくとも1つの本発明のさらなる化合物をさらに含む。

【0372】

したがって、本発明は、嗜癮関連疾患または障害(アルコール関連疾患または障害など)の外來患者処置のための自己投与方法を提供する。かかる投与を、自己投与のために非医療従事者によって病院、診療所、または病院外もしくは診療所外で使用することができる。

【0373】

本発明の化合物を、鼻腔投与に適切な処方物または薬学的組成物中に調製するであろう。さらなる実施形態では、本発明の化合物を、薬物送達を容易にするための粘膜浸透促進剤を使用して処方することができる。処方物を、溶解性、薬物安定性、鼻粘膜を介した吸収、および他の検討材料を最適にするpHで調製することもできる。

【0374】

吸入器または注入器で用いるカプセル、プリスター、およびカートリッジを、本明細書中に提供した薬学的組成物;適切な粉末基剤(ラクトースまたはデンプンなど);および性能調節剤(1-ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなど)の粉末混合物を含むように処方することができる。ラクトースは、無水または一水和物の形態であり得る。他の適切な賦形剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。吸入/鼻腔内投与のための本明細書中に提供した薬学的組成物は、さらに、適切なフレーバー(メントールおよびレボメントールなど)、または甘味料(サッカリンまたはサッカリン

10

20

30

40

50

ナトリウムなど)を含むことができる。

【0375】

吸入による投与のために、本発明の方法で使用される化合物を、適切な噴射剤(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または適切な気体)を使用して、加圧バックまたは噴霧器からエアゾールスプレーの形態で都合よく送達する。加圧エアゾールの場合、投薬単位を、一定量を送達させるための弁を準備することによって決定することができる。例えば、薬物および適切な粉末基剤(ラクトースまたはデンプンなど)の粉末混合物を含む吸入器または注入器で用いるゼラチンのカプセルおよびカートリッジを処方することができる。

【0376】

本明細書中で使用する場合、「さらなる成分」には、1つまたは複数の以下が含まれるが、これらに限定されない：賦形剤；界面活性剤；分散剤；不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤；結合剤；潤滑剤；甘味剤；香味物質；着色剤；防腐剤；生理学的に分解可能な組成物(ゼラチンなど)；水性ビヒクルおよび溶媒；油性ビヒクルおよび溶媒；懸濁剤；分散剤または湿潤剤；乳化剤、緩和薬；緩衝液；塩；増粘剤；充填剤；乳化剤；抗酸化剤；抗生物質；抗真菌薬；安定剤；および薬学的に許容可能な高分子または疎水性材料。本発明の薬学的組成物中に含めることができる他の「さらなる成分」は当該分野で公知であり、例えば、Genaro, ed., 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA (本明細書中で参考として援用される)に記載されている。

【0377】

典型的には、動物、好ましくはヒトに投与することができる本発明の化合物の投薬量は、動物の体重1kgあたり約1.0μg~約100gの範囲の量である。正確な投薬量は、多数の要因(処置される動物の型および病状の型、動物の年齢、および投与経路が含まれるが、これらに限定されない)に応じて変化するであろう。好ましくは、化合物の投薬量は、動物の体重1kgあたり約1mgから約10gまで変化するであろう。より好ましくは、投薬量は、動物の体重1kgあたり約10mgから約1gまで変化するであろう。

【0378】

化合物を、1日数回の頻度で被験体に投与することができるか、より低い頻度で(1日1回、1週間に1回、2週間毎に1回、月1回など)またはさらにより低い頻度で(数ヵ月毎に1回または1年毎に1回、またはそれ未満など)投与することができる。投与頻度は当業者に容易に自明であり、多数の要因(処置を受ける疾患の型および重症度、動物の型および年齢などが含まれるが、これらに限定されない)に依存するであろう。

【0379】

本発明はまた、本発明の化合物および化合物の投与を説明する説明書を含むキットを含む。別の実施形態では、このキットは、哺乳動物への化合物の投与前に本発明の組成物を溶解または懸濁するのに適切な(好ましくは無菌の)溶媒を含む。

【0380】

本明細書中で使用する場合、「説明書」には、本明細書中に引用された種々の疾患または障害の緩和のためのキット中の本発明の化合物の有用性を伝達するために使用することができる刊行物、記録物、図表、または任意の他の表示媒体が含まれる。任意選択的にまたはあるいは、説明書は、疾患または障害を緩和するための1つまたは複数の方法を記載することができる。本発明のキットの説明書を、例えば、本発明の化合物を含む容器に添付することができるか、化合物を含む容器と共に輸送することができる。あるいは、説明書を、説明書および化合物がレシピエントによって共に使用されるように容器と個別に輸送することができる。

【0381】

本発明に含まれる関連する核酸配列およびアミノ配列には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

【0382】

配列番号 1 - ヒトセロトニン輸送体 (S L C 6 A 4) , 核酸配列 (G e n b a n k 受
入番号 NM_001045 - 2775 bp mRNA) -

【 0 3 8 3 】

【 化 8 - 1 】

acagccagcgcgcccgggtgcctcgagggcgcgaggccagcccgcctgcccagecccggga
ccagcctccccgcgcagcctggcaggtctcctggaggcaaggcgacctgcttgcctct
cttcagaataacaagggcttagccacaggagttgctggcaagtggaaagaagaacaaa
tgagtcaatcccgcgtgtcaatcccgcgatagagagctcggaggtgatccacaaatcc
aagcaccagagatcaattgggatccttggcagatggacatcagtgtcatttactaacca
gcaggatggagacgacgcccttgaattctcagaagcagctatcagcgtgtgaagatggag
aagattgtcaggaaaacggagttctacagaaggttgtccaccccaggggacaaagtgg

10

【 0 3 8 4 】

【化 8 - 2】

agtccgggcaaatatccaatgggtactcagcagttccaagtctgtgcgggagatgaca
 cacggcactctatcccagcaccaccaccacctagtggctgagcttcatcaaggggaac
 gggagacctggggcaagaagggtgatttccttctcagtgattggctatgctgtggacc
 tgggcaatgtctggcgcttcccctacatattgtaccagaatggagggggggcattcctcc
 tcccctacaccatcatggccatftttgggggaatcccgctcttttcatggagctcgcac
 tgggacagtaccaccgaaatggatgcatttcaatatggaggaaaatctgcccgatttca
 aagggtggttatgccatctgcatcattgccttttaccattgcttctactacaacacca
 tcatggcctgggcctatactacctcctcctccttcacggaccagctgccctggacca
 gctgcaagaactcctggaacactggcaactgcaccaatacttctccgaggacaacatca
 cctggaccctccatccacgtcccctgctgaagaftttacacgcgccacgtcctgcaga
 tccaccggtctaaggggtccaggacctggggggcaccagctggcagctggcctctgca
 tcatgctgatcttactgttatctactcagcatctggaaggcgtcaagacctctggca
 aggtggtgtgggtgacagccaccttccctatacatcctttctgctgctggtgaggg
 gtgccaccctccctggagcctggaggggtgttctcttactgaaaccaattggcaga
 aactcctggagacaggggtgtggatagatgcagccgctcagatcttctctcttggtc
 cgggctttggggtcctgctggttttctagctacaacaagtcaacaacaactgctacc
 aagatgccctggtgaccagcgtggtgaactgcatgacgagcttcgttcgggatttgc
 tctcacagtctcggttacatggctgagatgaggaatgaagatgtctctgaggtggcca
 aagacgcaggtcccagcctccttctcatcacgtatgcagaagcagatagccaacatgccag
 cgtccactttcttgccatcatcttctctgatgtaacacgctgggcttggacagca
 cgtttcaggcttggaggggggtgatcacggctgtgctggatgagttccacacgctctggg
 ccaagcgcgggagcgggtcgtgctcgcctggtcaccctgcttcttggatccctgg
 tcacctgacttttggaggggcctacgtggtgaagctgctggaggagtatgccacggggc
 ccgagtgctcactgtcgcgtgatcgaagcagtcgctgtcttggttctatggcatca
 ctcagttctgcaggagcgtgaaggaaatgctcggcttcagcccggggtggttctggagga
 tctgctgggtggccatcagccctctgttctctgttcatcattgcagtttctgatga
 gcccgcacaactacgactttccaatataafttacttactggagtatcatcttgggtt
 actgcataggaacctcatcttctcatttgcacccccacatataatagcttctcgttgc
 tcaactcaggggacatttaaagagcgtattattaaaagtattaccacagaaacaccaacag
 aaftccttgggggacatccgctgaatgctgtgtaacacactaccgagaggaaaaag
 gettctccacaacctcctcctccagttctgatgaggcaegcctgcttctcccctccaag
 tgaatgagttccagctaagcctgatgatggaaggccttctccacagggacacagtctg
 gtgcccagactcaaggctccagccacttatttccatggattcccctggacatattcca
 tggtagactgtgacacagctgagctggcclattttggacgtgtgaggatgtggatggagg

10

20

30

40

【 0 3 8 5 】

50

【化 8 - 3】

tgatgaaaaccacccatcatcagttaggattaggtttagaatcaagtctgtgaaagtct
 cctgtatcattcttggatgatcattggatctgatatctgttgcctctaaaggttc
 actgttcataatacgtaaactgcgtaggagagaacagggatgctatctcgttagccata
 tttttctgagtagcatatataatatttattgctggaatctactagaaccttctaatccat
 gtgctgctgtggcatcaggaaagggaagatgtaagaagctaaaatgaaaaatagtgtgtcc
 atgcaaaaaaaaaa

10

配列番号 2 - ヒトセロトニン輸送体 (S L C 6 A 4) , アミノ酸配列 (G e n b a
 n k 受入番号 N P _ 0 0 1 0 3 6 ; 6 3 0 残基) -

【 0 3 8 6 】

【化 9】

mettplnsqkqlsacedgedcengvlqkvvptpgdkvesgqisngysavpspgagddtr
 hsipttttlvaelhqgeretwgkkvdfllsvigyavdlgnvwrpfyicyqngggafllp
 ytimaifggiplyfymelalgqyhngcisiwrkicpifkgigyaiciafyiasyntim
 awalyylissftdqlpwtscnswntgnetnyfscdnitwllhstspacefytrhvlqih
 rskglqdlggiswqlalcimlftviyfsiwkgvktsgkvvwtatfpyiilsvllvrga
 tlpkawrgvlfylkpnwqkllletgvwidaaaqifflgpgfgvllafasykfnncyqd
 alvtsvncmstfsvsgfivftlgyaemrnedvsevakdagpsllfityaeaianmpas
 tffaiifflmlitlgldstfaglegvitavldefphvwakrrerfvlavvitcfftglvt
 ltfggayvkvllleeyatgpavltvalieavavswfygitqfcrdvkemlgfsgpwfwric
 wvaisplflfiicsflmsppqlrlfqynypywsilgycigtssficiptyaiarliit
 pgtfkcriksitpctpteicpgdirlnav

20

30

配列番号 3 - SNP rs 2 5 5 3 1 順方向プライマー - 5' - T C C T C C G
 C T T T G G C G C C T C T T C C - 3' (順方向)

配列番号 4 - SNP rs 2 5 5 3 1 逆方向プライマー - 5' - T G G G G G T T
 G C A G G G G A G A T C C T G - 3' (逆方向)

配列番号 5 - rs 2 8 9 1 4 8 3 順方向プライマー - G C A G A A G C G A T A G C C
 A A C A T G

40

配列番号 6 - rs 2 8 9 1 4 8 3 逆方向プライマー - C A A G C C C A G C G T G A
 T T A A C A T C

配列番号 7 - rs 2 8 9 1 4 8 3 プローブ - C T T T C T T T G C C [C / A] T C
 A T C T (配列表中では C T T T C T T T G C C N T C A T C T と示す)

配列番号 8 - 5' - H T T L P R 4 4 b p プロモーター領域反復多型の増幅のための第
 1 のプライマー - 5' - C G T T G C C G C T C T G A A T G C C A G -
 3'

50

配列番号 9 - 5' - H T T L P R 4 4 b p プロモーター領域反復多型の増幅のための第 2 のプライマー - 5' - G G A T T C T G G T G C C A C C T A G A C G C C - 3'

配列番号 10 - S L C 6 A 4 r s 1 0 4 2 1 7 3 の S N P 多型部位 - G C C A T A T A T T T T C T G A G T A G C A T A T A [G / T] A A T T T T A T T G C T G G A A T C T A C T A G A -

(配列表中では G C C A T A T A T T T T C T G A G T A G C A T A T A N A A T T T T A T T G C T G G A A T C T A C T A G A と示す)

記載されていない本発明の実施に有用な他の方法および技術が当該分野で公知であり、例えば、国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 8 / 0 6 4 2 3 2 号を参照のこと。

【0387】

さらに記載しないが、当業者は、前述の説明および以下の実施例を使用して、本発明の化合物を作製および使用し、特許請求の範囲に記載の方法を実施することができると思われる。したがって、以下の実施例は、本発明の実施形態を具体的に指摘しており、本開示の残部を制限すると決して解釈すべきではない。

【実施例】

【0388】

実施例 1 - セロトニン輸送体遺伝子 S L C 6 A 4 の 3' U T R 中の機能的多型とその飲 20
酒行動との関連との相関

S L C 6 A 4 (セロトニン輸送体遺伝子)の一般的に使用される 3' ポリアデニル化部 30
位 G 2 6 5 1 T S N P (国立バイオテクノロジー情報センターの参照 I D 番号 r s 1 0 4 2 1 7 3) の推定ポリアデニル化シグナル内の一塩基多型 (S N P) での対立遺伝子変異が処置を求めるアルコール中毒者間の飲酒重症度の相違と関連するかどうかを決定した。 G 2 6 5 1 T / r s 1 0 4 2 1 7 3 S N P の機能的異議を決定するために、この部位での対立遺伝子変異が m R N A 発現レベルおよび 5 - H T T タンパク質発現の定量可能な変化に関連するかどうかを試験した。セロトニン輸送体遺伝子 (S L C 6 A 4) は、第 1 7 染色体の染色体位置 1 7 q 1 1 . 1 - q 1 2 に見出される。 G 2 6 5 1 T / r s 1 0 4 2 1 7 3 は、エクソン 1 5 中の染色体位置 2 5 , 5 4 9 , 1 3 7 中に存在する。さらに、 5 - H T T L P R はプロモーター中の染色体位置約 2 5 , 5 8 8 , 5 0 0 に存在する。遺 30
伝子の 5' 隣接領域の配列は、 G e n B a n k 受入番号 X 7 6 7 5 3 に対応する (H e i l s ら , J . N e u r o c h e m . , 6 6 : 2 6 2 1 , 1 9 9 6 を参照のこと)。

【0389】

材料と方法

被験体

1 8 歳 ~ 6 6 歳の合計 2 7 5 人のアルコール依存症の被験体 (男性 7 8 . 5 %) を本研 40
究で使用した。そのうちの 1 9 8 人は本発明者らの以前の研究に含まれていた (J o h n s o n ら , 2 0 0 8) 。全被験体は、アルコール依存症と見なされ (詳細については下記を参照のこと) 、テキサス大学サンアントニオ健康化学センターおよびバージニア大学の両方におけるアルコール依存症処置のための薬物療法試験の一部に参加していた。参加者を、新聞またはラジオの公告によって採用し、全ての参加施設の審査委員会によって承認された書類によるインフォームド・コンセントを全参加者から得た。

【0390】

アルコール依存症を、訓練した心理学者によって、精神障害の診断と統計の手引き第 4 版 (A m e r i c a n P s y c h i a t r i c A s s o c i a t i o n , 1 9 9 4) A x i s I 障害についての構造化臨床面接を使用して診断した。全被験体は、アルコール使用および関連する問題を有する個体がスクリーニングされるアルコール使用障害同定試験 (A U D I T) (B a b o r ら , 1 9 9 2) で 8 以上のスコアを有していた。この試験では、組み入れ前の 9 0 日間に、女性については標準飲酒 2 1 回以上 / 週、男性につい 50

ては標準飲酒30回以上/週の飲酒と定義される大量飲酒を報告した。組み入れ時の麻酔剤、アンフェタミン、または鎮静睡眠薬の尿毒物学的スクリーニングで陰性であることによって他の物質を使用していないことを確認した。以下の基準を満たす被験体を、研究から排除した：アルコール依存症またはニコチン依存症以外の現在のaxis I 精神科診断；アルコールスケールについての改訂臨床研究所離脱評価（Sullivanら, 1989）に基づく有意なアルコール離脱症状（スコア15超）；身体検査、心電図の記録、血液学的評価、生化学（血清ビリルビン濃度が含まれる）、および尿検査に基づいた臨床的に有意な身体的異常；妊娠および授乳状態；組み入れ前30日以内のアルコール依存症の処置、アルコール処置を受け入れなかったことによる強制投獄または失業。

【0391】

飲酒の測定

研究組み入れ前の90日間の自己報告した飲酒（標準飲酒で測定）を、時間軸後ろ向き研究を使用して定量した。1回の標準飲酒を、0.35Lのビール、0.15Lのワイン、または0.04Lの80度のリキュールと定義した。飲酒強度を、飲酒日あたりの平均飲酒数および1日あたりの平均飲酒数の測定によって評価した。飲酒日あたりの飲酒数を、総飲酒数/90日以内の飲酒日数と定義した。1日あたりの飲酒数を、総飲酒数/90日と定義した。

【0392】

DNA抽出および遺伝子型同定

10mlの血液をベースライン時に各被験体から採血して、5-HTT遺伝子型決定のための白血球を得た。Gentra Puregene（登録商標）キット（QIAGEN Inc., Valencia, CA）を使用してDNAを抽出した。関連分析のためのSNPを、国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）のdbSNPデータベース（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>）を使用して、その機能的潜在性および低対立遺伝子頻度（MAF）（0.05以下）に基づいて選択した。平均SNP密度は約7kbである。SNPの位置、染色体位置、対立遺伝子バリエーション、MAF、およびプライマー/プローブ配列に関する詳細な情報を表1にまとめている。5つのSNPのうち4つ（rs6354、rs6355、rs28914832、およびrs1042173）を、TaqMan（登録商標）SNP 遺伝子型同定アッセイ（Applied Biosystems, Foster City, CA）を使用して遺伝子型同定を行った。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）条件は、50℃で2分間、95℃で10分間、95℃で25秒間を30サイクル、および60℃で1分間であった。各SNPの対立遺伝子を、ABI PRISM（登録商標）7900HT装置（Applied Biosystems）を使用して決定し、配列検出システム（SDS）ソフトウェアを使用して分析した。

【0393】

77人の被験体（本発明者らの以前の研究に含まれなかった）由来のDNAサンプルを、以前に記載のように（Johnsonら, 2008）5'-HTTLPR L/S対立遺伝子について遺伝子型同定を行った。

【0394】

Wendlandら（2006）に記載のようにSNP rs25531についてのアッセイを行った。各アッセイは、総アッセイ体積が20μlであり、PCR条件は、95℃で15分間、94℃で30秒間、65.5℃で90秒間、72℃で60秒間を35サイクル、72℃で10分間の最終伸長工程であった。その後、10μlのPCR産物を、NEBuffer 1およびウシ血清アルブミンを含む20μl反応アッセイ中でHpaIIおよびBccI（各5U；New England Biolabs, Ipswich, MA）にて37℃で5時間二重消化した。最後に、10μlの残存PCR産物および20μlの制限酵素アッセイ溶液を、3.5% UltraPure（商標）アガロースゲル（Invitrogen（商標）, Carlsbad, CA）を使用してトリス/ホウ酸/エチレンジアミン四酢酸緩衝液中にて100Vで1.5~2時間電気泳動し、臭化エチ

10

20

30

40

50

ジウム染色液 (Sigma - Aldrich, St Louis, MO) によって視覚化した。制限酵素消化 PCR 産物を使用してローディングしたレーン中の非切断 PCR 産物を rs 25531 の「A」対立遺伝子として検出し、402bp の切断産物を rs 25531 の「G」対立遺伝子として検出した。

【0395】

飲酒強度との関連分析

各 SNP の飲酒強度 (すなわち、飲酒日あたりの飲酒数および1日あたりの飲酒数) との関連を、SASバージョン9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC) の分散検定の分析を使用して分析した。共変量として性別および年齢を使用して、3つの遺伝子モデル (付加, 優性, および劣性) を試験した。6つ全ての多型の間の対連鎖不平衡 (LD) を、Haploviewプログラム (Barrettら, 2005) を使用して評価した。有意であることが見出された全ての関連を、有意水準を研究した多型数で割ることによるボンフェローニ補正にしたがって多重検定のために補正した。

10

【0396】

クローニング、細胞培養、およびトランスフェクション

飲酒強度との有意な関連を示した SNP (rs 1042173) の対立遺伝子発現の相違を、in vitro系を使用して研究した。pBluescript II KS (-) 中に rs 1042173 の G 対立遺伝子を含むヒト 5-HTT は、Randy D. Blakely 教授 (Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN) からのご厚意による譲渡であった。この 5-HTT cDNA / Bluescript 構築物は、遺伝子のコード領域および 5' および 3' の両非転写領域を含み、全長が 2508bp であった。Qianら (Qianら, 1997) に記載のように、ヒト 5-HTT 構築物を HindIII / XbaI で消化し、HindIII / XbaI で予め消化した pcDNA3.1 (-) (Invitrogen (商標)) にサブクローン化した。rs 1042173 の T 対立遺伝子を有するプラスミドを産生するために、G 対立遺伝子を保有する DNA プラスミドを、GeneTailor (商標) 部位特異的変異誘発系 (Invitrogen (商標)) を使用して変異させた。両構築物の DNA 配列を検証した。

20

【0397】

HeLa細胞を、完全培地 (ダルベッコ改変イーグル培地 (HyClone, Logan, UT)、10% GIBCO (登録商標) ウシ胎児血清 (Invitrogen (商標))、100U/ml ペニシリン、および100µg/ml ストレプトマイシン (Mediatech, Inc., Manassas, VA)) を含む6ウェルプレート中で培養し、37°C の5%CO₂下の加湿インキュベーター中で維持した。細胞がおよそ80%コンフルエンスに到達した後、製造者のガイダンスにしたがってリポフェクタミン (商標) 2000 (Invitrogen (商標)) を使用して、6ウェル培養プレート中で2つの対立遺伝子のうちの1つ (ウェルあたり4µgのプラスミド) で細胞をトランスフェクトした。RNA およびタンパク質を、トランスフェクション24時間後にHeLa細胞から抽出した。

30

【0398】

RNA単離、逆転写、および定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR)

総RNAを、TRIzol (登録商標) 試薬 (Invitrogen (商標)) を使用してHeLa細胞から抽出した。潜在的なDNA汚染を、RNaseフリーのDNアーゼIでの37°Cで30分間のRNAサンプルの処理によって除去した。各RNAサンプルを、SuperScript (登録商標) II RT (Invitrogen (商標)) を使用してin vitroで逆転写してcDNAを得た。これらのcDNAサンプルを、5-HTT mRNAに特異的なTaqMan (登録商標) 遺伝子発現アッセイ (Applied Biosystems) で転写し、得られた5-HTT mRNAをABI PRISM (登録商標) 7900HT配列検出システムによって定量した。グリセルアル

40

50

デヒド - 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ (G 3 P D H) の T a q M a n (登録商標) プライマー / プロブセットを内部標準として使用して、5 - H T T 発現を正規化した。各 q R T - P C R 実験について、G 対立遺伝子を有する 4 つのサンプル、T 対立遺伝子を有する 4 つのサンプル、および p c D N A 3 . 1 (-) ベクターのみを有する 4 つのコントロールを、異なる日に行ったトランスフェクション由来の細胞培養物中で使用した。

【 0 3 9 9 】

ウェスタンブロッティング分析

放射性免疫沈降アッセイ緩衝液 (トリス - H C l (p H 7 . 4) 、 1 % N P - 4 0 、 1 5 0 m M N a C l 、 0 . 2 5 % デオキシコール酸ナトリウム、および 1 m M E D T A) を、氷冷リン酸緩衝化生理食塩水で 1 回細胞を洗浄した後に H e L a 細胞に添加した。細胞溶解物のタンパク質濃度を、B i o - R a d アッセイ (B i o - R a d L a b o r a t o r i e s , H e r c u l e s , C A) を使用して決定した。1 5 μ g のサンプルを、1 0 % ドデシル硫酸ナトリウム - ポリアクリルアミドゲル (3 0 % アクリルアミド) を含むドデシル硫酸ナトリウム含有トリス - グリシン緩衝液上にローディングした。次いで、分離したタンパク質を、ニトロセルロースメンブレンに 2 5 m A で一晩電気泳動的に移した (P e r k i n E l m e r , W a l t h a m , M A) 。メンブレンを T w e e n (登録商標) 2 0 (T B S T) 緩衝液を含むトリス緩衝化生理食塩水で希釈した 2 % 脱脂粉乳にて室温で 1 時間ブロッキングし、T B S T 緩衝液中でそれぞれ 1 0 分間ずつ 3 回洗浄し、次いで、メンブレンを一次抗体 (1 : 2 0 0) (ヒト起源のナトリウム依存性 5 - H T T (2 0 0 μ g / m l ストック溶液) (S a n t a C r u z B i o t e c h n o l o g y , I n c . , S a n t a C r u z , C A) の C 末端に対応するウサギポリクローナル免疫グロブリン G (I g G)) と 4 で一晩インキュベートした。次いで、メンブレンを T B S T 緩衝液中でそれぞれ 1 0 分間ずつ 3 回洗浄し、二次抗体 (1 : 5 , 0 0 0) (西洋ワサビペルオキシダーゼ標識した抗ウサギ I g G (ヤギ) (P e r k i n E l m e r)) と室温で 1 . 5 時間インキュベートした。ハイブリッド形成したメンブレンを T B S T 緩衝液でそれぞれ 1 0 分間ずつ 4 回洗浄し、W e s t e r n L i g h t n i n g (登録商標) 化学発光試薬プラス (P e r k i n E l m e r) を使用してタンパク質の免疫反応性を検出し、X 線フィルムに露光した。チューブリンタンパク質を内部標準として使用して、各レーン中のタンパク質ローディングにおける矛盾を調節した。チューブリンについてのウェスタンブロッティングにおいて、モノクローナル抗体 (- チューブリンに対するマウスモノクローナル抗体) を一次抗体 (1 : 2 , 0 0 0) として使用し、抗マウス I g G を二次抗体として使用した。

【 0 4 0 0 】

濃度分析および統計分析

ウェスタンブロッティングフィルムを、A d o b e P h o t o s h o p (v . 6 . 0 ; A d o b e S y s t e m s I n c . , S a n J o s e , C A) を使用して U M A X スキャナ (T e c h v i l l e , I n c . , D a l l a s , T X) でスキャンし、G および T 対立遺伝子ならびにチューブリンの光学密度を N I H I m a g e s o f t w a r e (v . 1 . 6 1) を使用して測定した。G および T 対立遺伝子ならびにチューブリンのバンドの光学密度をデンシトリーを使用して定量した。バックグラウンド (各バンドの周囲領域) の光学密度値をタンパク質バンドと同一の方法で定量し、この値をタンパク質バンドについての光学密度の測定値から差し引いた。対応するサンプル中のチューブリンの光学密度値に対する G および T 対立遺伝子の光学密度値の比を計算して、5 - H T T の G および T 対立遺伝子の発現を正規化した。スチューデント t 検定を使用してタンパク質データを分析し、G 対立遺伝子と T 対立遺伝子との間の発現の相違の有意性を決定した。

【 0 4 0 1 】

結果

遺伝子型同定および L D 分析

本研究では、2 7 5 人のアルコール依存症被験体由来の D N A サンプルの遺伝子型同定

を行った。これらの被験体のうち、165人は白人（女性43人および男性122人）であり、110人はヒスパニック人であった（女性16および男性94人）。5つ全てのSNPおよび5-HTTLPR L/S対立遺伝子の遺伝子型分布を、ハーディ・ヴァインベルク平衡に適合させた（表1）。さらに、Haplviewを使用したLD分析により、白人、ヒスパニック人、またはプールした集団のそれぞれにおいて、Gabrielら（2002）の基準にしたがって5つのSNPおよび5-HTTLPR L/S多型の間にはハプロタイプの遮断は認められなかった（図1）。

【0402】

自己報告飲酒測定との関連

民族の相違に起因する飲酒強度の潜在的ばらつきを排除するために、民族性に基づいた被験体の亜群を、本明細書中で研究した全ての多型について個別に分析した。飲酒強度との関連についてSAS（バージョン9.1）プログラムを使用して個別に分析した多型のうち、SLC6A4の3'UTR中のSNP rs1042173のみが飲酒強度と有意に関連した。表2は、rs1042173関連研究のために分析したコホートの人口統計学的パラメータおよび飲酒パラメータを示す。白人、ヒスパニック人、またはプールした集団において他の遺伝子多型について飲酒強度との有意な関連は検出されなかった（データ示さず）。

10

【0403】

白人被験体の間で、飲酒日あたりの平均飲酒数は、TT、TG、およびGG遺伝子型の間で有意に異なっていた（ $F = 5.625$ ； $p = 0.004$ ）。Tukeyの事後多重比較検定を使用して、TGヘテロ接合体とTTホモ接合体との間の相違は統計的に有意であったが（ $d = 4.721$ ； $p = 0.002$ ）、TGヘテロ接合体とGGホモ接合体との間の相違は有意でなかった（ $d = 2.175$ ； $p = 0.20$ ）。TTおよびTGを組み合わせ、スチューデントt検定を使用してGGと比較した場合、平均は有意に異ならなかった（ $t = 0.32$ ； $p = 0.75$ ）。TGおよびGGの平均の組み合わせ（図2A）は、TTの平均より有意に低かった（ $t = 2.97$ ； $p = 0.003$ ）。これにより、T対立遺伝子を超えるG対立遺伝子の優位な影響が示唆される。GキャリアおよびTT遺伝子型群における飲酒日あたりの平均飲酒数の相違は、 $2.59 + 0.87$ （95%CI - 0.879 ~ 4.297）であった。

20

【0404】

エストロゲンは、5-HTの合成、放出、および代謝を調整することが示されている（Betheraら、2002；Frackiewiczら、2000；Pivacら、2004）。したがって、これらの関連に及ぼす性別の影響を試験するために、男性被験体のみについて分析を繰り返した。白人男性では、Gキャリア群とTT遺伝子型群との間の飲酒日あたり標準飲酒数の平均値の差は $2.89 + 1.07$ （95%CI - 0.771 ~ 5.009）であった。これは、白人の男性と女性の被験体の組み合わせにおける平均値の差に類似していた。したがって、rs1042173遺伝子型と飲酒日あたりの飲酒数との間の関連に及ぼす性別の有意差は見出されなかった。

30

【0405】

しかし、ヒスパニック人被験体では、飲酒強度、飲酒日あたりの飲酒数（ $F = 0.935$ ； $p = 0.397$ ）、および1日あたりの飲酒数（ $F = 0.299$ ； $p = 0.74$ ）の両測定に及ぼすrs1042173遺伝子型の有意な影響は検出されなかった。

40

【0406】

多数の報告された研究において5-HTTLPR L/S多型が機能するとされていることを考慮して、一般化多因子次元縮小（GMDR）法（Louら 2007）と呼ばれる遺伝子-遺伝子相互作用検出のための新規に開発されたアルゴリズムの使用によって、飲酒強度に及ぼす5-HTTLPR L/Sおよびrs1042173対立遺伝子の潜在的な相互作用の影響を試験した。本発明者らのGMDR分析により、これら2つの機能的SNP間に有意な相互作用は認められなかった（ $P = 0.623$ ）。

【0407】

50

TまたはG対立遺伝子のいずれかを保有するプラスミドでトランスフェクトした細胞における5-HTT mRNA発現

rs1042173のTおよびG対立遺伝子によって異なる発現レベルの5-HTTが得られるかどうかを研究するために、HeLa細胞にrs1042173のTおよびG対立遺伝子を保有するプラスミドをトランスフェクトし、qRT-PCRアッセイを使用してmRNAレベルを定量した。Winerら(1999)によって記載されたCt法を使用して、結果を対立遺伝子の相違について分析した。図3Aは、3つの独立したトランスフェクション実験由来のTおよびG対立遺伝子についての平均5-HTT mRNA発現レベルを示す。G対立遺伝子は、T対立遺伝子と比較してmRNA発現レベルが有意により高かった。3つの独立した試験では、G対立遺伝子をトランスフェクトしたHeLa細胞は、そのT対立遺伝子をトランスフェクトした対応物と比較して、常に5-HTT mRNAレベルが50%を超えて高かった。これは、統計的に有意な影響であった($p < 0.0001$)。

【0408】

rs1042173 SNPのTおよびG対立遺伝子における5-HTTタンパク質発現

対立遺伝子に関連するRNAの相違をタンパク質に翻訳することができるかどうかを決定するために、2対立遺伝子間の5-HTTタンパク質レベルの対立遺伝子特異的相違を測定した。チューブリンを使用した付加の相違の正規化後、G対立遺伝子の5-HTTタンパク質レベル(0.137 ± 0.006)がT対立遺伝子(0.104 ± 0.002)よりも有意に高いことが見出された($t = 5.53$; $p = 0.005$; 図3Bを参照のこと)。これらの結果は、いくつかの独立した反復由来のウェスタンブロットティング実験で再現された。特に、mRNAおよび5-HTTタンパク質の両方の発現は同方向であった - G対立遺伝子はT対立遺伝子よりも高いmRNAおよびタンパク質発現レベルに関連していた。

【0409】

考察

データは、rs1042173 (SLC6A4遺伝子の3' UTR中のSNP)がアルコール依存症の白人の間の飲酒強度に関連することを証明している。部位特異的変異誘発アプローチを使用して、rs1042173がHeLa細胞培養物において5-HTT発現レベルが相違する機能的な多型であることが示された。これはG対立遺伝子がT対立遺伝子よりも高い5-HTT mRNAおよびタンパク質発現レベルに関連している。多型が機能的な多型であるかどうかを決定するために使用された複数のアプローチのうち、本研究で使用された*in vitro*発現系による2対立遺伝子間の発現レベルの直接比較は、本分野で最も都合のよい分子技術の1つである。

【0410】

rs1042173のG対立遺伝子キャリアであったアルコール依存症の個体は、T対立遺伝子についてホモ接合性の個体と比較して飲酒強度が低かった。重要には、これらの両対立遺伝子群の平均飲酒強度は、大量飲酒の閾値を超えており(すなわち、男性および女性の1日あたりの標準飲酒数がそれぞれ5以上および4以上)、全員がアルコール依存症であった。参加時に、両対立遺伝子群の被験体は、平均暦年齢およびアルコール依存期間が統計的に有意に異ならなかった。したがって、TT遺伝子型を有するアルコール依存症の個体がヨーロッパ人の子孫の大量飲酒アルコール中毒者の間でより強い飲酒者のサブタイプを構成し得ると提案することが妥当である。

【0411】

これは、アルコール依存症集団におけるrs1042173 SNPの機能を調査した最初の研究である。rs1042173多型は、5-HTT遺伝子の3' UTR中の推定ポリアデニル化シグナル部位だけでなく、PicTarプログラムを使用したバイオフィオマテイクス予想によるミクロRNA miRNA-135の潜在的結合部位付近にも存在する(Chenら, 2006)。この位置でのバリエーションがmRNAの安定性に影

10

20

30

40

50

響を及ぼすことによって発現レベルを変化させることができると仮定されている (Battersbyら, 1999; Beaudoinら, 2000; Chenら, 2006)。本発明者らの所見は、以下の2つの最近の報告によってさらに支持されている。Vallenderら(2008)によって報告された第1の研究により、rs1042173のT対立遺伝子を含む機能的ハプロタイプがG対立遺伝子からなるハプロタイプと比較してHEK293細胞におけるより高いmRNAに関連することが明らかとなった。Limら(2006)によって報告された別の研究により、G対立遺伝子がエプスタイン・バーウイルスをトランスフェクトしたリンパ芽球における対立遺伝子発現不均衡(AEI)を増加させる一方で、ヒト脳橋はG対立遺伝子のAEIの減少を示すことが示された。rs1042173の各対立遺伝子に関連する発現レベルがこれらの研究間で相反するにもかかわらず(おそらく、これらの研究で使用されたレポーター遺伝子および/または細胞株の相違による)、これらの研究により、rs1042173が機能的であることが明らかである。

10

【0412】

白人およびヒスパニック人におけるTおよびG対立遺伝子の対立遺伝子頻度が有意に異なっていなかったにもかかわらず、ヒスパニック人におけるrs1042173遺伝子型と飲酒強度との間に関連がないという所見は、白人の間での関連と異なっていた。この所見により、民族による遺伝子発現の調節が異なる可能性が示唆される。コホートのサンプルサイズが比較的小さいので、かかる前提は予備試験として取り扱い、より大規模の研究によって確認する必要がある。

20

【0413】

データは、14~90日間(データ示さず)の範囲内の組み入れ前の飲酒期間を変化させた場合でさえも、飲酒強度と遺伝子型との間の関連が同一の様式で有意なままであることを示す。これらの結果の一貫性は、本発明者らの所見を強固にした。

【0414】

所見により、3'UTR SNP rs1042173の対立遺伝子が異なる処置を求めるアルコール中毒者の2つの異なる亜群のその飲酒強度が異なり得る可能性(5-HTT発現の潜在的な相違に関連し得る影響)が示唆される。

【0415】

【表 1】

表1. 本研究で試験した5つのSNPの生体情報

NCBI dbSNP ID	物理的位置	染色体位置	対立遺伝子	MAF	HWEからの偏差についてのp値 ^b			プライマーおよびプロローブ配列/ABIプライマーおよびプロローブのコンテキスト配列ID
					白人 ^b	ヒスパニック人 ^b	ヒスパニック人	
5-HTTLPR	プロモーター	25,588,500 ~ 25,588,500 bp	L (長い)	0.451	0.430	0.814	0.624	順方向: TCCT CCGCTTTGGCG CCTCTTCC 逆方向: TGGGGTTGCAGGGGA GATCCTG
rs25531	プロモーター	25,588,472 A/G	A/G	0.100	0.065	0.079	.999	順方向: TCCT CCGCTTTGGCG CCTCTTCC 逆方向: TGGGGTTGCAGGGGA GATCCTG 2つの対立遺伝子を制限酵素Hpa11およびbcl1を使用して決定した
rs6354	エクソン2 (5' UTR)	25,574,024 T/G	T/G	0.295	0.202	0.158	0.319	C_1841706_10
rs6355	エクソン3	25,572,936 C/G	C/G	0.025 (Ala/Gly)	0.022	0.026	1.000	C_11 14113_20
rs28914832	エクソン10	25,562,500 A/C	A/C	0.008 (Leu/Ile)	0.003	0.009	1.000	[Custom Taqman(R) SNP 遺伝子型同定アッセイ] 順方向: GCAGAAGCGATAGCCAACATG 逆方向: CAAGCCAGCGTGATTAACATC プロローブ: CTTTCTTTGCC [C/A]TCATCT
rs1042173	エクソン15 (3' UTR)	25,549,137 G/T	G/T	0.433	0.419	0.455	0.138	C_74 73190_10

MAF, 低対立遺伝子頻度; HWE, ハーディ・ヴァインベルク平衡; ABI, Applied Biosystems (Foster City, CA).

^a HapMap計画由来のヨーロッパ人サンプル

^b 本研究由来のデータ

【表 2】

表2. rs1042173について分析したコホートにおける人口統計学および飲酒パラメータ

白人		ヒスパニック人						
	TT	TG	GG	p 値	TT	TG	G	p 値
被験体数	47	77	41	—	26	56	28	—
性別 (男性の比率)	82.97	64.93	80.49	—	88.46	85.71	82.14	—
年齢 (歳)	41.6 ± 1.66	42.36 ± 1.23	40.98 ± 1.52	0.62	37.08 ± 2.01	40.05 ± 1.22	38.82 ± 1.76	0.33
問題飲酒開始年齢	29.74 ± 1.72	30.61 ± 1.25	28.37 ± 1.87	0.69	26.44 ± 1.67	26.82 ± 1.23	26.36 ± 1.87	0.91
飲酒日あたりのベースライン飲酒数	11.17 ± 0.98	8.05 ± 0.47	9.58 ± 0.67	0.0043	9.99 ± 0.71	10.66 ± 0.67	9.76 ± 0.58	0.65
1日あたりのベースライン飲酒数	8.99 ± 0.96	6.48 ± 0.44	7.72 ± 0.58	0.02	8.23 ± 0.75	7.52 ± 0.59	7.92 ± 0.55	0.74
生涯飲酒年数	11.86 ± 1.32	11.75 ± 1.04	12.6 ± 1.4	0.56	10.63 ± 1.68	13.23 ± 1.2	12.64 ± 1.5	0.35

値は平均 ± SEMである。多重検定の補正後の有意な p 値を太字で示す。「生涯飲酒年数」を、研究組み入れ時の年齢から被験体が入ルコ
ール依存の症状を経験し始めた年齢を差し引くことによって計算した。

10

20

30

40

実施例 1 のための参考文献一覧

【 0 4 1 7 】

【化 1 0 - 1】

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.

Babor T.F., de la Fuente J.R., Saunders J., Grant M. (1992) AUDIT: The alcohol use disorders identification test, World health organization, Geneva, Switzerland.

Barrett et al., *Bioinformatics*, 2005, 21:263-265.

Battersby et al., *J Neurochem*, 1999, 72:1384-1388.

Beaudoing et al., (2000), *Genome Res* 10:1001-1010. 10

Bethea et al. (2002), *Front Neuroendocrinol* 23:41-100.

Bradley et al. (1997), *J Neurochem* 69:1356-1367.

Cargiulo T. (2007) *Am J Health Syst Pharm* 64(5 Suppl 3):S5-11.

Chen et al. (2006) *Hum Genet* 120:1-21.

Chen et al. (2006) *Nature Genetics* 38: 1452 - 1456

Dundon et al. (2004) *Alcohol Clin Exp Res* 28(7):1065-73.

Feinn et al., (2005), *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133B(1):79-84. 20

Frackiewicz et al., (2000), *Ann Pharmacother* 34:80-88.

Gastfriend et al., (2007), *J Subst Abuse Treat* 33(1):71-80.

Goldman et al. (2005) *Nature Reviews/Genetics* 6:521-532.

Gill K, Amit Z. (1989) *Recent Dev Alcohol* 7:225-48.

Heils et al. (1996) *J Neurochem* 66:2621-2624.

Hu et al. (2005) *Alcohol Clin Exp Res* 29(1): 8-16.

Hu et al. (2006) *Am J Hum Genet* 78(5):815-26. 30

Johnson et al. (2004) *Alcohol Clin Exp Res* 28(2):295-301.

Javors et al. (2005) *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(1):7-13.

Johnson et al. (2008) Can serotonin transporter genotype predict serotonergic function, chronicity, and severity of drinking? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(1):209-16.

Kweon YS, Lee HK, Lee CT, Lee KU, Pae CU. (2005) Association of the serotonin transporter gene polymorphism with Korean male alcoholics. *Journal of Psychiatric Research* 39:371-376. 40

LeMarquand et al. (1994) *Biol Psychiatry* 36:326-337.

【 0 4 1 8 】

【化 1 0 - 2】

Lim et al. (2006) Allelic expression of serotonin transporter (SERT) mRNA in human pons: lack of correlation with the polymorphism SERTLPR. *Mol Psychiatry* 11(7): 649-662.

Little et al. (1998) *Am J Psychiatry* 155:207-213.

Lou et al. (2007) *Am J Hum Genet* 80(6):1125-1137.

Makela P, Mustonen H. (2007) *Alcohol Alcohol* 42(6):610-7.

Mynett-Johnson et al. (2000) *Am J Med Genet* 96(6):845-9.

Ozaki et al. (2003) *Mol Psychiatry* 8(11):933-6.

Pivac et al. (2004) *Life Sci* 76:521-531.

Prasad et al. (2005) Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. *PNAS* 102(32):11545-11550.

Qian et al. (1997) Protein kinase C activation regulates human serotonin transporters in HEK-293 cells via altered cell surface expression. *J Neurosci* 17:45-57.

Ramamoorthy et al. (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:2542-2546.

Sullivan et al. (1989) *Br J Addict* 84:1353-1357.

Talvenheimo et al. (1980). *J Biol Chem* 255:8606-8611.

Vallender et al. (2008) Functional variation in the 3' untranslated region of the serotonin transporter in human and rhesus macaque. *Genes, Brain Behav.* 2008 Aug;7(6):690-7

Wendland et al. (2006) Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psych.* 11:224-226.

Winer et al. (1999) *Anal Biochem* 270:41-49.

Wrase et al. (2006) *Cogn Affect Behav Neurosci* 6:53-61.

実施例 2 - アルコール使用障害の若年者における飲酒歴：血小板セロトニン輸送体発現とセロトニン輸送体の遺伝子型との関係 40

セロトニン系の機能制御は、SERT (5-HTT) 発現の相違によって一部調節されると仮定されている (15)。SERT 発現のコードを担う遺伝子は、5' 調節プロモーター領域に機能的多型を有する (16、17)。多型は、短い (S) バリエーション中に存在しない 44 塩基対を有する長い (L) バリエーションを有する挿入 / 欠失変異を含む。正常コントロールでは、LL 遺伝子型は、S キャリア (すなわち、SS および SL 遺伝子型) と比較して、ヒト血小板 (18)、リンパ芽球 (19) においてより多くの 5-HT を取り込み、ヒト縫線核 (20) 中の SERT 数がより多い (例えば、より高い発現またはより少ない代謝回転のいずれかを反映する)。LL 遺伝子型を有する個体の SERT 発現率がより高いと仮定すると、これらの個体は、5-HT 取り込みがより多く、シナプス内 5 - 50

HTレベルがより低く、したがって、*in vivo*および*in vitro*でのシナプス内5-HT神経伝達が減少するとの仮説が立てられるであろう(16、19)。

【0419】

セロトニン輸送体の発現差異は、慢性アルコール使用との相互作用において、アルコール中毒症、特に早発型アルコール中毒症の病因および病理発生で重要な役割を果たし得る(15、21)。例えば、LL遺伝子型を有する青年は、アルコール中毒症の発症リスクが増加する特定の脆弱性を有し得る(1、22)。家族のリスクおよび集団研究はこの仮説を支持する。アルコール依存症リスクのある男性サンプルでは、LL遺伝子型はアルコール依存症を発症した男性により多く見られた(23)。Ernoufら(24)は、同年齢のコントロールと比較してアルコール依存症の親およびその子供の血小板セロトニン(5-HT)取り込みが高いことを示した。Rauschら(25)は、アルコール依存症の父を持つ成人男性の血小板5-HT取り込みの平均VmaxがFHコントロールと比較して高いことを示した。日本人のサンプルでは、L対立遺伝子(例えば、LLおよびLS遺伝子型)を有するアルコール中毒者は、SS遺伝子型を有するアルコール中毒者と比較してアルコール依存症の発症が有意に早かった(26)。韓国人男性のサンプルでは、L対立遺伝子の頻度は、コントロールと比較して、アルコール依存症の個体で有意により高かった(27)。しかし、ヨーロッパ人およびメキシコ系アメリカ人のサンプルでは、SS遺伝子型は、反社会的アルコール中毒症型に関連していたが、LL遺伝子型は関連しなかった(28、29)、遺伝的リスクは、単一の対立遺伝子バリエーションがアルコール依存症リスクを増加させるほど明確に単純ではない。本発明者らのグループは、血小板への5-HT取り込みがLOAの男性および健康なコントロールと比較して、EOAの男性でより高いことを以前に報告していた(30)。成人の正常なサンプルでは、血小板5-HT取り込みがSS遺伝子型を有する個体と比較してLキャリアで多いにもかかわらず(18)、本発明者らは、慢性アルコール依存症の成人の間で、5-HT取り込みおよびSERTへの3H-パロキセチン結合の両方がSSホモ接合体と比較してLキャリア(例えば、LLおよびLS)の間で減少し[31]、これらの血小板5-HT機能の軽減が飲酒年数に関連することを最近見出した。まとめると、家族リスクおよび集団研究由来の上記所見は、慢性アルコール使用がSERTに「有毒」であり、Lキャリアである個体で発現したSERT活性を減少させ得るといふ仮説を支持する(15、20、22)。

【0420】

血小板におけるSERT密度および機能によって測定されるその飲酒パターンまたはそのセロトニン作動活性に関して、SERT遺伝子型(LL対Sキャリア)によってAUDを有する早発型の青年が識別されるかどうかを決定することが目的であった。現在および生涯の飲酒との血小板SERT測定値の関係も試験した。SERTの結合および機能の血小板測定値がSERT遺伝子型と関連し、この関連が比較的短いアルコール使用歴に一部起因すると仮定した。具体的には、AUDを有する青年がS遺伝子型(LS、SS)と比較してLL遺伝子型でより高いSERT機能およびSERT密度を示すと予想された。飲酒歴、現在の飲酒量、またはその両方についてSERT遺伝子型がアルコール使用障害を有する青年のSERT機能を変化させるかどうかを決定づけるかどうかについても試験した。

【0421】

材料と方法

参加者 - 参加者は処置を求めている現在アルコール使用障害を有する18~20歳の若年者であった。参加者は、精神障害の診断と統計の手引き第4版(DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994)由来の基準を使用して、アルコール乱用またはアルコール依存症と診断された。全てのボランティアの身体の状態は良好であり(完全な身体診察、正常範囲内の心電図(EKG)、および許容可能なパラメータ内でのスクリーニング臨床検査によって決定)、少なくとも3回の飲酒日あたりの標準飲酒数を消費し、スクリーニングにおいて呼気アルコールレベルがゼロであり、英語で読み書きができた。排除基準には、アルコールまたはカンナビス使

用障害以外の現在または生涯の *A x i s I D S M - I V* 物質使用障害が含まれた。過去 30 年以内のマリファナ使用以外の違法物質の使用を排除した。精神医学的排除基準には、過去 30 日以内に薬物治療を受けた現在の大鬱病性障害、双極性障害、心的心的外傷後ストレス障害、精神疾患、または注意欠陥多動障害 (*A D H D*) が含まれていた。医学的排除基準には、正常範囲の 4 倍を超える肝臓酵素の上昇および / またはビリルビンの上昇 (正常限界の 110% 超) ; 医学的介入または緻密な監督を必要とする重篤な医学的共存症 ; 臨床的に有意なアルコール離脱 ; 30 日以内のアルコールの乱用または依存の処置 ; または女性の場合の妊娠が含まれていた。全参加者には書面によるインフォームドコンセントを配布した。本研究は、テキサス大学健康化学センターの施設内審査委員会によって承認された。

10

【0422】

診断方法 - 訓練を受けた治療専門家は、児童に対する精神医学的症候群についての面接 (*C h I P S*) を使用した。これは、精神障害の *D S M - I V* 基準を厳守し、青年および 20 歳までの若年成人における精神障害の正確且つ有効な診断方法であることが示されている (32)。現在および生涯の物質使用障害を、青年診断面接 (*A D I*) を使用した構造化臨床面接で診断した (33、34)。主任調査官は、最良推定診断手順を使用して、面接の矛盾および確定信頼度を分類し (35、36)、研究を通して参加者の自己報告の一貫性を監視した。最近報告された飲酒および生涯飲酒を、時間軸後ろ向き手順を使用した患者面接によって決定した (37)。

【0423】

一般的なデザインおよび手順 - 実験デザインは、横断遡及研究であった。最初のスクリーニング後、血小板 5HT 機能アッセイおよび遺伝子型同定のために適格参加者に対して採血した。各参加者から 15 ml の血液を採血し、インタクトな血小板への 5-HT 取り込みおよび血小板細胞膜へのパロキセチン結合の測定のための血小板を得た。さらに、10 ml の血液サンプルを *S E R T* 遺伝子型の決定のために採血した。

20

【0424】

血小板懸濁液および血小板細胞膜の調製 - 15 ml の血液を、10 ml の酸 - クエン酸 - デキストロース (*A C D*) 緩衝液を含む 60 ml ポリプロピレンシリンジに入れた。次いで、血液を *B e c k m a n T J - 6* 遠心分離機中で 150 g にて 23 で 20 分間遠心分離して多血小板血漿 (*P R P*) を得た。*P R P* 中の血小板数を、*C o u l t e r* カウンターモデル *S - p l u s V I* を使用して決定し、血小板緩衝液 (137 mM *K C l*、1 mM *M g C l₂*、5.5 mM グルコース、5 mM *H E P E S* (pH 7.4)) を添加して 3×10^8 血小板 / ml に調整して、セロトニン取り込み実験のみのための調整 *P R P* を調製した。3 ml の調整 *P R P* を血小板セロトニン取り込み実験のために使用し、この実験を採血日に行った。パロキセチン結合実験のための血小板細胞膜を調製するために、残りの *P R P* を使用した。1 ml の *P R P* あたり 1 ml のプロスタグランジン I₂ 溶液 (300 ng / ml) を添加して遠心分離中の血小板の喪失を防止し、次いで、サンプルを 550 g で遠心分離した。得られた血小板ペレットを血小板緩衝液に再懸濁し、次いで、35,000 g で遠心分離した。血小板細胞膜ペレットを 1 ml の血小板緩衝液に再懸濁し、次いで、パロキセチン結合を測定するためのアッセイ実施日まで 80 で保存した。

30

40

【0425】

インタクトな血小板へのセロトニン取り込み - 血小板 5-HT 取り込み実験を 21 人の参加者に対して行った。調整 *P R P* 懸濁液を使用して、血小板 5-HT 取り込みを決定した。アッセイ管を二連で調製し、これは、6 つの異なる濃度 (62.5 nM ~ 2000 nM) の ³[H]5-HT および 100 μM パーギリンを含んでいた (50 μM フルオキセチンを含むか含まない)。これらの管を 37 で 5 分間インキュベートし、次いで、107 個の血小板を含む 100 μl の調整 *P R P* の添加によって反応を開始させた。アッセイ管を 37 でさらに 5 分間インキュベートし、次いで、*B r a n d e l* 細胞採取器を使用した *W h a t m a n G F / B* フィルターでの迅速なフィルタリングによって反応を停止

50

させた。フィルターを5 mlの氷冷洗浄緩衝液(50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、および20 mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA))で3回洗浄した。フィルターを5 mlのBeckman Ready Protein+シンチレーション測定液を含むシンチレーションバイアルに入れ、直後に計数した。非特異的取り込み(フルオキセチン管)から総取り込みを差し引くことによって特異的取り込みを計算した。血小板中の最大5-HT取り込み速度(V_{max})を、 $f\text{mol } 5\text{-HT}/\text{分} \cdot 10^7$ 血小板として示し、平衡定数(K_m)をnMとして示した。 K_m および V_{max} を、Graph Pad(商標)のPrism4ソフトウェアにおけるワンサイト双曲線関数を使用して計算した。

【0426】

血小板細胞膜へのパロキセチン結合 - 血小板細胞膜を使用して、血小板パロキセチン結合を決定した。アッセイ管を二連で調製し、これは、インキュベーション緩衝液(50 mM Tris-HCl、5 mM KCl、および120 mM NaCl)および6つの異なる濃度(0~2 nM)の $^3\text{[H]}$ パロキセチンを含んでいた(150 mMフルオキセチンを含むか含まない)。各管中のパロキセチンの実際の濃度を、血小板細胞膜の添加前の各管から採取した40 mlアリコートを使用して決定した。80 mgの血小板膜タンパク質の添加によって実験を開始し、次いで、アッセイ管を23で1時間インキュベートした。氷冷洗浄緩衝液(50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、20 mM EDTA)の添加およびBrandel細胞採取器を使用した0.3%ポリエチレンイミンで処理したWhatman GF/Bフィルターによる迅速なフィルタリングによって反応を停止させた。フィルターを氷冷洗浄緩衝液で3回洗浄し、一晚乾燥させ、5 mlのBeckman Ready Protein+シンチレーション測定液を含むシンチレーションバイアルに入れ、Beckman LS-6500液体シンチレーションカウンターにて計数した。40 mlアリコート由来の壊変毎分(DPM)をnMパロキセチンに変換して、各管内の実際の濃度を得た。パロキセチンの総結合および非特異的結合をそれぞれの実際の濃度に対してプロットした。総結合から非特異的結合を差し引くことによって特異的結合を計算した。パロキセチン結合の K_d および B_{max} を、Prism4ソフトウェア(Graph Pad)を使用して計算した。パロキセチン結合(B_{max})を、 $f\text{mol}/\text{mg}$ の血小板膜タンパク質として示し、 K_d をnMとして示した。タンパク質濃度を、BioRad法およびSPECTRAMAX PLUS 384マイクロプレート分光光度計を使用して測定した。

【0427】

遺伝子型同定 - SERT遺伝子型を決定するための血液サンプルを参加者から採血した。血漿から白血球を分離し、再懸濁し、製造者のプロトコールにしたがってPUREGENE(Gentra systems)を使用してDNAを単離した。5'-HTTLPR 44 bpプロモーター領域反復多型を、2つのプライマー: 5'-CGT TGC CGC TCT GAA TGC CAG-3'および5'-GGA TTC TGG TGC CAC CTA GAC GCC-3'を使用し、0.5 UのTfl DNAポリメラーゼ(Epicentre)、1xPCR緩衝液、1.5 ml MgCl_2 、200 μM dNTPs、1xエンハンサー、および0.6 μM の各プライマーからなる最終体積25 μl でのポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって約50 ngのDNAから増幅した。PCR条件は以下であった:(94で30秒間; 70で30秒間、および72で30秒間); 72で7分間の最終伸長および4での最終保持。4%のMetaPhorアガロース(Cambrex、Rockland、ME)を使用したゲル電気泳動によって分離し、SCL4A遺伝子のプロモーター領域(-1415~-951)の2つのバリエーション(それぞれ、長い(L)および短い(S): フラグメントサイズ=464 bpおよび420 bp)の臭化エチジウム/UV検出によって視覚化した(16)。

【0428】

統計分析 - 血小板変数(インタクトな血小板への5-HT取り込みの K_m および V_{max} ならびに血小板の原形質膜上のパロキセチン結合の K_d および B_{max})の結果変数の平

10

20

30

40

50

均および標準偏差を試験した。結果変数の非正規分布を変換した。計画された分析は、血小板変数の関係を試験するためのピアソン相加を含んでいた。t検定を使用して、血小板5HT機能についての従属変数(Bmax、Kd、Vmax、およびKM)について精神障害、現在の飲酒、および生涯飲酒におけるLL遺伝子型対Sキャリア遺伝子型の集団間の差が存在するかどうかを決定した。

【0429】

結果 - 遺伝子型の分布は以下であった：LLはn = 8、LSはn = 9、SSはn = 4。Sキャリア(LSおよびSS)がサンプルにおける優性遺伝子型であったので、LSおよびSSを、集団差分析(例えば、LL対Sキャリア)のためにプールした。

【0430】

LLキャリアとSキャリアとの間に年齢または民族性の統計学的有意差は存在しなかった(表1を参照のこと)。しかし、LL群は、有意に開始年齢が早く、且つアルコール使用期間がより長かったが、最近の飲酒の定量的測定に有意差はなかった。LL群はまた、衝動性の不注意および運動成分が有意により高く、総BIS-11衝動性に有意差を示す傾向があった。全参加者は、DSM-IV基準に基づいて現在のアルコール使用障害を有していた。他のDSM-IV精神医学群中の遺伝子型群の間に有意差は存在しなかった。

【0431】

表2および図4は、血小板研究の結果を示す。LL遺伝子型を有する参加者は、Sキャリアよりも有意に高いBmaxおよびKdを有していた。これは、パロキセチン結合に対してより低い親和性を有するSERT量がより多いことを示す。5HT取り込みの血小板機能測定において遺伝子型の集団差は存在しなかった。

【0432】

考察 - 主な所見は、SERT遺伝子型によってアルコール使用障害を有する青年被験体の間の飲酒開始年齢および飲酒継続期間ならびにSERTの血小板結合プロフィールの相違が予想されることであった。具体的には、LL遺伝子型を有する青年は、より若い年齢で飲酒を開始し、Sキャリアよりも低い親和性でより高い3H-パロキセチン結合を示した。

【0433】

両参加者群が青年期にアルコール使用障害を発症し、且つ現在の年齢が同一であったにもかかわらず(すなわち、平均 = 18.7歳)、LL-遺伝子型を有する参加者はSキャリアと比較して飲酒開始年齢が有意に早かった(すなわち、13.5歳対15.2歳)。この所見は、LL遺伝子型がより早い問題飲酒の開始年齢と関連すると予想したJohnson(22)によって記載された仮説と一致する。LL群もSキャリアより行動脆弱性(すなわち、衝動性)のレベルがより高いというJohnsonの仮説(1、15、22)とも一致した。LL-遺伝子型がより高い衝動性レベルに関連するシナプス間隙中のより低い5-HTおよび5-HTのより低い中枢代謝回転を示し得ることを示唆した文献(1、15、22)を考慮すると、この後者の所見は興味深い。興味深いことに、現在の飲酒レベルに有意な集団差は存在しなかった。これは、Sキャリアがより重篤な飲み騒ぎパターンを有していたことを示す大学生における報告(38)と対照的である。

【0434】

成人集団における以前の研究由来の結果は、一般に、ヨーロッパ人およびメキシコ系アメリカ人においてSS遺伝子型が反社会的アルコール中毒症型に関連することが示されている一方で(28)、アジア人集団では、LL-遺伝子型がアルコール中毒症リスクに関連していた(26、29)。本研究の青年集団は、白人、「白人」-ヒスパニック人、二人種または混血、およびアメリカンインディアンの血統の参加者を含んでいた。結果により、LL遺伝子型がより高い衝動性に関連し得、それにより、より早い(青年)年齢で問題飲酒に遭遇し始めるリスクが高いことが示唆される。SS-遺伝子型の不安およびストレス関連障害との関連を考慮して(15、39)、別の仮説は、白人の青年が大学生の年齢の若年成人に成熟するまでに、ストレスなどの他の環境因子がSキャリア遺伝子型と相互作用して不安または情動性の困難を発症し、それにより、より高い飲酒およびアルコール

10

20

30

40

50

中毒症のリスクパターンが得られるということである。

【 0 4 3 5 】

成人における以前の研究は、Sキャリアと比較して、LL-遺伝子型が健康な被験体の血小板中の中枢SERT結合の増加(20)および5-HT取り込みの増加(結合は増加しない)に関連することを示している(18)。しかし、この所見は、成人アルコール中毒者に当てはまらないようである。SSホモ接合体と比較してL対立遺伝子を有する成人アルコール中毒者の3H-パロキセチン結合および血小板への5-HT取り込みが実際に減少したことが公知であり、この影響が問題飲酒の年齢に關与すると仮定された(31)。現在の所見により、LL遺伝子型を有する青年問題飲酒者が最初は正常なSERT結合増加パターンを有するが、Sキャリアは正常なSERT結合を持たないことが示唆される。したがって、大量飲酒の継続により、より早く飲酒を開始し、且つ飲酒期間がより長い青年が成人アルコール中毒者よりもSERTの下方制御の開始がより早いと推測することが合理的である。

【 0 4 3 6 】

【表 3】

実施例 2 の表 1。人口統計、飲酒歴、および現在の精神障害

変数	遺伝子型		遺伝子型		P値
	LL (n =8)	(SD)	LS/SS (n=13)	(SD)	
年齢 (歳)	18.9	0.6	18.5	0.5	0.20
衝動性 (BIS-11)					
無計画	26.0	4.7	24.4	6.9	0.57
不注意	20.5	3.4	16.5	3.8	0.03
運動	27.8	3.2	23.9	3.2	0.02
合計	74.3	7.4	64.9	11.3	0.05
生涯飲酒					
アルコール使用 開始年齢(歳)	13.5	1.2	15.2	1.9	0.03
アルコール使用期 間 (年)	5.4	0.9	3.3	1.8	<0.01*
最近の飲酒					
DD	3.0	1.7	3.9	5.3	0.98
DDD	9.9	5.7	7.8	7.8	0.27
PDA	67.6	16.1	52.7	25.7	0.16
	数	(LL参加者の比 率)	数	(LS/SS参加者 の比率)	
性別					0.97
男性	5	62.5	8	61.5	
女性	3	37.5	5	38.5	
民族性					0.38
白人	2	25.0	3	23.1	
ヒスパニック人	3	37.5	9	69.2	
二人種または混 血	3	37.5	0	0.0	
アメリカインデ イアン	0	0.0	1	7.7	
ADHD	3	37.5	3	25.0	0.48
ODD	1	12.5	3	25.0	0.55
CD	6	75.0	9	75.0	0.92
気分障害	2	25.0	3	23.0	0.85
不安障害	0	0.0	4	44.0	0.81
アルコール使用障 害	8	100.0	13	100.0	+
アルコール依存症	8	100.0	10	83.3	0.14
アルコール乱用	0	0.0	3	16.7	**
カンナビス依存	1	12.5	6	50.0	0.11

(*) アルコール使用期間は共変量としてパラット衝動スケール (BIS) の合計を含めた後に有意なままである。DD: 過去90日間の1日あたりの平均飲酒数; DDD: 過去90日間の飲酒日あたりの平均飲酒数; PDA: 過去90日間の禁酒日の比率; (+) 全参加者は現在のアルコール使用障害の基準を満たしていた; (**) 3人の参加者はアルコール乱用のDSM-IV-TR基準を満たしていた。注意欠陥多動障害 (ADHD); 反抗挑戦性障害 (ODD), 行為障害 (CD)

【0437】

【表 4】

実施例 2 の表 2

5HT 取り込みおよびパロキセチン結合の測定における集団差

変数	遺伝子型				P値
	LL (n =8)		LS/SS (n=13)		
	平均	(SD)	平均	(SD)	
パロキセチン結合					
B _{max} (fmol/mg タンパク質)	802.0	254.2	504.3	199.8	0.02
K _d (nM)	0.7	0.5	0.4	.3	0.03
Bmax/Kd	1293.2	508.6	1861.4	1318.0	0.18
5HT取り込み					
V _{max} (fmol/ 分-10 ⁷ 血小板 s)	181.6	128.4	200.1	113.5	0.46
K _m (μM)	445.9	409.3	323.2	136.4	0.40
V _{max} /K _m	0.6	0.4	0.7	0.4	0.53

10

20

注釈： t 検定の分析のためにデータを自然対数スケールに変換した。

結論 - 本所見により、アルコール使用障害を有する現在飲酒している青年の間で、LL 遺伝子型を有する者がより高い衝動性を示し、より早い年齢で飲酒を開始し、血小板 SERT への ³H - パロキセチン結合が増加するという仮説が一部支持される。これらの所見により、AUD を有する青年における SERT 調節における SERT 遺伝子の 5' プロモーターの現在の理解が深められる。本研究により、SERT 機能の血小板および遺伝子の測定がアルコール中毒症の発症または毒性のいずれかの脆弱性およびリスクの病因における生物学的因子および環境因子の複雑な相互作用を追跡するための有用な基準でありうる

30

【0438】

実施例 2 参考文献一覧

【0439】

【化 1 1 - 1】

1. Johnson, B.A. and N. Ait-Daoud, *Psychopharmacology*, 2000. 149: p. 327-344.
2. LeMarquand et al., *Biological Psychiatry*, 1994. 36: p. 326-337.
3. LeMarquand et al., *American Journal of Psychiatry*, 1999. 156: p. 1771-1779.
4. Stoltenberg, S.F., *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 2003. 27: p. 1853-1859.
5. Linnoila et al., *Life Sciences*, 1983. 33: p. 2609-2614.
6. Fils-Aime, M.L., et al., *Archives of General Psychiatry*, 1996. 53(3): p. 211-216.
7. Cloninger, C., *Science*, 1987. 236: p. 410-416. 10
8. Virkkunen et al., *Archives of General Psychiatry*, 1987. 44: p. 241-247.
9. Virkkunen et al., *Archives of General Psychiatry*, 1996. 53: p. 523-529.
10. Swann et al., *Psychopharmacology*, 1999. 143: p. 380-384.
11. Grunbaum, J.A., et al., *Morb. Mort. Wkly Rpt., Surveil. Sum.* 2002. 51(4): p. 1-62.
12. McBride, et al., *Critical Reviews in Neurobiology*, 1998. 12: p. 339-369.
13. Virkkunen, et al., *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 1995. 20: p. 271-275.
14. Virkkunen, et al., *Epidemiology, Neurobiology, Psychology, Family Issues.*, M. Galanter, Editor. 1997, Plenum Press: New York. p. 173-189. 20
15. Heinz et al., *Psychopharmacology*, 2004. 174: p. 561-570.
16. Heil et al., *Journal of Neurochemistry*, 1996. 66: p. 2621-2624.
17. Heils et al., *Journal of Neural Transmission*, 1997. 104: p. 1005-1014.
18. Greenberg et al., *American Journal of Medical Genetics*, 1999. 88: p. 83-87.
19. Lesch, et al., *Science*, 1996. 274: p. 1527-1531.
20. Heinz, et al., *Biological Psychiatry*, 2000. 47: p. 643-649. 30
21. Meltzer, et al., *Psychiatry Research*, 1998. 24: p. 263-269.
22. Johnson, B.A., et al., *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 2000. 24(10): p. 1597-1601.
23. Schuckit, et al., *Biological Psychiatry*, 1999. 45: p. 647-651.
24. Ernouf, et al., *Life Sciences*, 1993. 52: p. 989-995.
25. Rausch, J.L., et al., *Neuropsychopharmacology*, 1991. 4(2): p. 83-6.
26. Ishiguro, et al., *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 1999. 23: p. 1281-1284.
27. Kweon, et al., *Journal of Psychiatric Research*, 2005. 39: p. 371-376.

【 0 4 4 0 】

【化 1 1 - 2】

28. Feinn, et al., American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics), 2005. 133B: p. 79-84.
29. Konishi, et al., Alcohol, 2004. 32: p. 45-52.
30. Javors, et al., Alcohol and Alcoholism, 2000. 35: p. 390-393.
31. Johnson, et al., Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, in press.
32. Rooney, et al., Administration manual of the ChIPS. 1999, Washington, D.C.: American Psychiatry Press. 10
33. Winters, et al., Adoles. Diagnostic Interview Schedule and Manual. 1993, Los Angeles: Western Psychological Services.
34. Winters, K.C., et al., Psychology of Addictive Disorders, 1993. 7: p. 185-196.
35. Leckman et al., Archives of General Psychiatry, 1982. 39: p. 879-883.
36. Kosten, et al., American Journal of Psychiatry, 1992. 149: p. 1225-1227.
37. Sobell, L.C., Sobell, M.B., Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption., in Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and biochemical methods, E.R. Litten, Allen, J., Editor. 1992, Humana Press Inc.: Totwa, N.J. p. 41-72. 20
38. Covault et al., Biological Psychiatry, 2007. 61(5): p. 609-16.
39. Lesch, K.P., European Journal of Pharmacology, 2005. 526: p. 113-124.
40. Dawes, et al., Alcohol and Alcoholism, 2004. 39(3): p. 166-177.
41. Pine, et al., Archives of General Psychiatry, 1997. 54: p. 839-846.
42. Soloff et al., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 2000. 24(11): p. 1609-1619. 30
43. Twitchell et al., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 2000. 24(7): p. 972-979.
44. Twitchell, et al., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 2001. 25(7): p. 953-959.

実施例 3 - LL アルコール中毒者はオンダンセトロン処置後に飲酒重症度が非常に減少する

5 - HT3 の上方制御により DA 機能 (Blandina ら 1989 ; Blandina ら 1988 ; De Deurwaerdere ら 1998) (主要神経伝達物質が媒介するアルコールの報酬効果) が増加する。この上方制御を飲み騒ぎ発作によって増加することができる。これは、5 - HT3 受容体が増強される範囲が基底 5 - HT 神経伝達レベルに逆相関するからである (Lovinger 1991 ; Lovinger 1999 ; Lovinger and Zhou 1994 ; Lovinger and Zhou 1998 ; Zhou and Lovinger 1996 ; Zhou ら 1998) 40。したがって、オンダンセトロンは、上方制御された 5 - HT3 受容体の遮断によって推定 LL パリアント優性の EOA において差次的に有効であり、それにより、セロトニン作動性機能障害を改善し、アルコールの報酬効果を減少させることができる。

【0441】

5' - HTTLPR での SERT の多型の変動はまた、推定 SS / SL 優性を有する A 型アルコール中毒者 (LOA に類似) の間の SSRI に対する治療上の処置の応答を説明することができる (Pettinati ら 2000)。しかし、この関連は、おそらく 5 - HT3 機構を介して媒介されない。本明細書中では、主に SS / SL 形態を有する Pe 50

t t i n a t iらのA型アルコール中毒者では、基本的なセロトニン作動性機能が正常であったと提案する。したがって、慢性SSRI処置によって5-HT神経伝達の中程度の促進およびドーパミン作動活性の長期阻害が得られ、それにより、慢性飲酒の間のアルコールの報酬効果が相殺された。5'-HTTLPRのSS/SL形態を有する個体は、慢性SSRI処置を受けながら急性アルコール摂取中に類似の中程度の抗報酬効果を経験すると予想され得る。対照的に、慢性SSRI処置はおそらく推定LL優性を有するB型アルコール中毒者の遅延性飲酒の減少には無効であった(Kranzlerら1996)。これは、セロトニン作動活性が非常に増加したためであり(この状態ではSEROT輸送体が比較的より少ないため)、次いで起こる顕著な低ドーパミン作動状態がおそらく開放飲酒を誘発してこの神経化学的狀態を標準化した。慢性SSRI処置では、おそらくLLバ

10

【0442】

オンダンセトロン処置の有効性が5'-HTTLPRのLLバリエーションの発現およびアルコール消費と相関し得るかどうかを決定するために本研究を行った。

【0443】

材料と方法

予め計画された中間解析では、12週間の無作為に調節された薬物療法試験に参加した226人のアルコール依存性個体(18~65歳)についてデータを試験して、5-HT遺伝子の対立遺伝子の相違およびアルコール中毒症の発症年齢が様々な個体における飲酒に及ぼすオンダンセトロンの影響を決定した。これらの全個体は、テキサス大学サンアントニオ健康化学センターに籍を置いた。簡潔に述べれば、研究デザインは、2(LL対LS/SS)×2(早発型対遅発型)×2(オンダンセトロン4μg/kgを1日2回対プラセボ)であった。以下の推測による結果は、飲酒重症度-飲酒日あたりの飲酒数(DDD)についての結果である。

20

【0444】

人口統計データは以下を示した。74%が男性であり26%が女性であった。48%が早発型アルコール症であり、52%が遅発型アルコール症であった。20%がヒスパニック人であり、80%が白人であった。処置群の間で人口統計に関する有意差は認められなかった($P > 0.05$)。ベースライン平均(SD)DDD(過去90日間)はまた、オンダンセトロン4μg/kg1日2回の群およびプラセボ群について類似していた-それぞれ、9.83(4.63)対9.85(4.49)。包括解析の原理にしたがって、全ての無作為に選択した被験体に対して推測分析を行った。分析計画は、最初に各週にDDDを計算した。次いで、反復測定として毎週のDDDとベースラインDDD(過去90日間)との間の相違を使用した。混合モデルアプローチ(SAS PROC MIXED)を使用して、処置、遺伝子型(LL対LS/SS)、処置と遺伝子型との相互作用、年齢、発症年齢(早発型対遅発型)、性別、および問題飲酒の開始年齢の影響をベースラインDDDレベルを調整して研究した。毎週のDDDの時間的傾向のばらつきを研究するための時間についてのランダム傾きも含まれる。

30

【0445】

結果 - 実施例3

オンダンセトロン群およびプラセボ群の両方についてのDDDがおおよそ直線的に減少する時間パターンを有することが認められた。したがって、全群はその飲酒結果が経時適に改善された($F = 32.96$; $P < 0.0001$)。以下の表(表1-実施例3)は、プラセボ群および処置(すなわち、オンダンセトロン)群についてのDDDに関する異なる遺伝子型のセルコントラストを示す。

40

【0446】

処置に主な影響ももたらした($F = 5.64$; $P = 0.02$)。処置と遺伝子型との相互作用は高度に有意であった($F = 6.99$; $P = 0.0083$)。開始年齢にもわずかに有意な影響をもたらした($F = 3.68$; $P = 0.06$)。LL群のDDDの減少に全

50

般的に有意な影響をもたらし ($F = 5.64$; $P = 0.02$)、時間に影響をもたらした ($F = 12.69$; $P = 0.0007$)。表から、セルコントラストは、オランダセトロン LL 群の DDD が他の対立遺伝子型と比較して有意により減少したという事実によって LL 群の DDD の減少が引き起こされたことを示す。実際、LL 個体における DDD を減少させるオランダセトロン効果についての効果量 (コーエンの d) は巨大であった (すなわち、 0.08)。異なる遺伝子型の処置期間および処置条件にわたるベースライン由来の平均 (SEM) DDD 減少は、オランダセトロン LL については 5.70 (0.64)、オランダセトロン LS/SS については 3.45 (0.44)、プラセボ LL については 3.54 (0.67)、およびプラセボ LS/SS については 4.25 (0.45) であった。二重盲検期に入った者の約 70% が試験を完了した。

10

【0447】

これらの有望なデータは、LL 遺伝子型を有するアルコール中毒者が、その LS/SS 対応物と比較して、オランダセトロン処置後の飲酒重症度を有意により軽減するという最初の証拠を提供する。

【0448】

【表5】

表1-実施例3

処置	遺伝子型	推定	下限CI	上限CI	P値	コーエンのd
プラセボ	LS/SS対LL	-0.71	-2.29	0.87	0.379	0.03
処置	LS/SS対LL	2.25	0.73	3.78	0.004	0.10
プラセボ対処置	LS/SS	-0.80	-2.03	0.43	0.203	0.04
プラセボ対処置	LL	2.16	0.35	3.98	0.020	0.08

20

批判的には、セロトニン作動性薬物療法に関するこれらの新規の所見は、アルコール中毒症が種々の神経化学的異常に関連する不均一な障害であるという概念を復活させる。したがって、これらの根本となる1つまたは複数の異常を特異的にターゲティングする薬物療法は、強力な処置法である見込みがあり、その試験は本発明者らの疾患の科学的理解を進展させるはずである。

30

【0449】

実施例4 - セロトニン輸送体遺伝子 SLC6A4 の 5' - HTTLPR および 3' - UTR の異なる遺伝子型に基づいた処置に対する応答を予想する方法および相違に基づいた処置方法

実施例1~3に記載の実験結果に基づいて、一連の研究を行って、5' - HTTLPR の LL 遺伝子型、rs1042173 の 3' - UTR の TT 遺伝子型、またはこの遺伝子型の組み合わせを有する者を差分的に処置するオランダセトロンの薬理遺伝学的影響が存在するかどうかを決定した。

40

【0450】

材料と方法

被験体：289人のアルコール依存症の男性および女性が、オランダセトロン ($4 \mu\text{g}/\text{kg}$) またはプラセボのいずれかを投与した12週間の処置試験に参加した。全被験体に、その標準化された心理社会的処置として認知行動療法も毎週受けさせた。全被験体に対して遺伝子型同定を行った。

【0451】

統計学的方法：混合効果モデルを使用して、処置および遺伝子型の影響ならびに各飲酒

50

主要結果項目についてのその相互作用を研究した。モデルは、変量切片およびランダム傾きを含み、研究前の参加者の90日間の平均飲酒レベル、年齢、性別、民族性（白人およびヒスパニック人）、および施設などの共変量について調整した。分散-成分の共分散行列を使用して、切片および勾配の異なる分散およびその間の共分散をモデリングした。処置、遺伝子型、年齢、および施設の相互作用がモデルに最初に含まれた。これらは、有意で無い場合、最終モデルから排除した。

【0452】

結果： 飲酒日あたりの飲酒数（DDD）の結果について、DDDにおける有意な r_s 1042173主効果（ $p = 0.003$ ）ならびに r_s 1042173 \times 5' - HTTLPR L/S対立遺伝子（LL、LS/SS）相互作用効果（ $p = 0.021$ ）および5' - HTTLPR L/S対立遺伝子 \times 処置相互作用効果（ $p = 0.028$ ）が存在することが見出された。TT遺伝子型を有する患者は、TG/GGを有する患者と比較して1-DDDを超えて減少した（平均値の差 = -1.16；95%CI：-1.93 ~ -0.39； $p = 0.003$ ）。予想外に、LLおよびTT遺伝子型の両方（LT）を有する患者では、 r_s 1042173および5' - HTTLPR L/S対立遺伝子の他の遺伝子型組み合わせを有する患者よりもはるかにDDDが減少し（ $p < 0.05$ ）、LLおよびTG/GGを有する個体と比較してLT個体で2-DDDを超える減少が認められた（LG；平均値の差 = -2.06；95%CI：-3.27 ~ -0.85； $p = 0.001$ ）。オランダセトロンで処置した場合、TT遺伝子型患者はTG/GG遺伝子型患者よりも有効に処置に应答するようであった（平均値の差 = -1.31；95%CI：-2.36 ~ -0.25； $p = 0.016$ ）。LL遺伝子型を有する被験体をLS/SSを有する被験体を比較した場合に類似の処置効果が認められ（平均値の差 = -1.41；95%CI：-2.46 ~ -0.36； $p = 0.009$ ）、LL遺伝子型を有する患者の間で、処置群中の患者はプラセボ群中の患者と比較して1.5-DDD減少した（平均値の差 = -1.50；95%CI：-2.70 ~ -0.31； $p = 0.013$ ）。他の飲酒測定について類似の結果が認められた。

【0453】

結論：オランダセトロンは、5' - HTTLPRのLL遺伝子型を有するアルコール依存症の個体間の重症飲酒を軽減する優先的な処置効果（ r_s 1042173の3' - UTR中にTT対立遺伝子も保有する被験体間で増加する効果）を発揮する。これらのデータは、アルコール依存症の個体におけるオランダセトロンの重要な薬理遺伝学効果を証明する。本研究により、これらの対立遺伝子のいずれかまたはその組み合わせを有すると同定されたアルコール依存症の個体をオランダセトロンを使用して有効に処置することができる方法が確認される。

【0454】

実施例1および4に示したデータは、G対立遺伝子を有するアルコール依存症の被験体と比較してTについてホモ接合性のアルコール依存症の被験体がより高い重症飲酒およびオランダセトロン処置に対する感受性に関連することを証明する。

【0455】

本明細書中に引用したあらゆる特許、特許出願、および刊行物の開示は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0456】

参考および一定の項目の位置づけを補助するために本明細書中には見出しが含まれる。これらの見出しは本明細書中に記載の概念の範囲を制限することを意図せず、これらの概念は、明細書を通して他の項目中に適用可能である。

【0457】

本発明を特定の実施形態に関して開示しているが、本発明の真の精神および範囲を逸脱することなく当業者は本発明の他の実施形態および変形形態を考案することができることが明らかである。

【 図 1 】

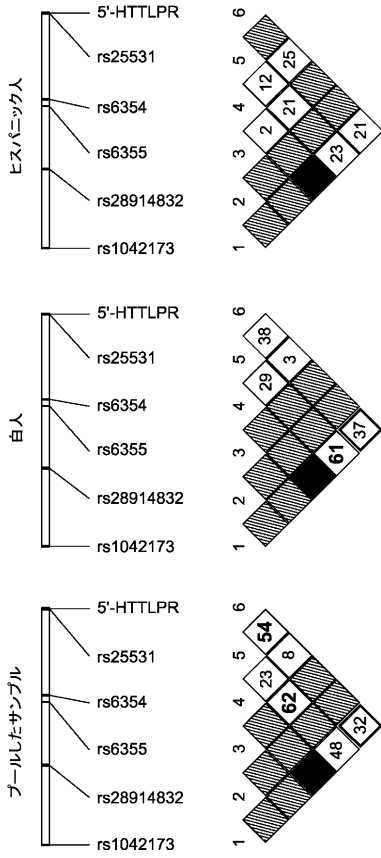


FIG. 1 Haploviewで作成したLDパターン

【 図 2 】

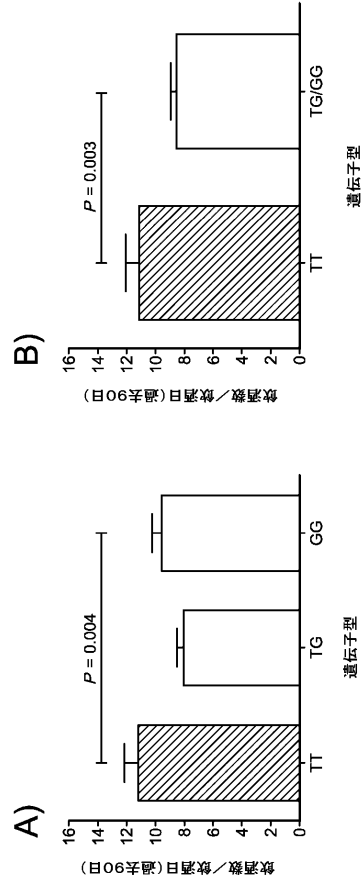


FIG. 2 白人における飲酒量

【 図 3 】

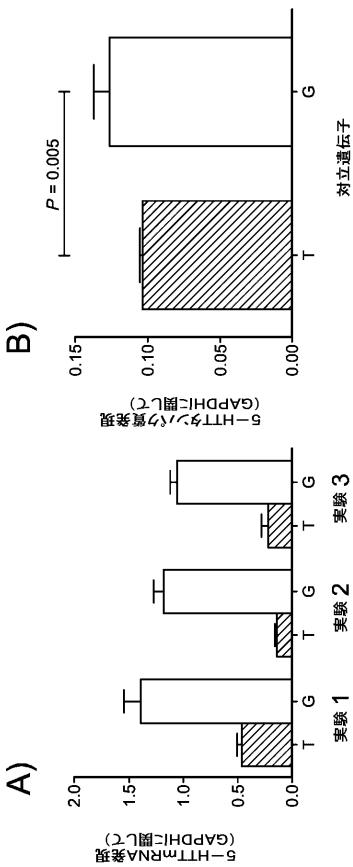


FIG. 3 5-HTT発現アッセイ

【 図 4 】

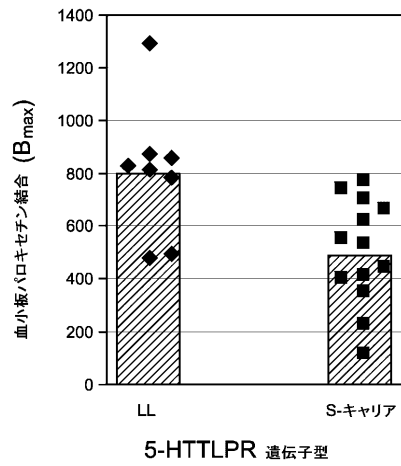


FIG. 4 Bmax 対 遺伝子型

【配列表】

2011515076000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/35420
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - G01N 33/48 (2009.01) USPC - 436/63 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) IPC(8) - G01N 33/48 (2009.01) USPC - 436/63 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - G01N 33/48 (2009.01) - see keyword below USPC - 436/63 - see keyword below Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); Medline, Google Search terms: alcohol, addictive, SLC6A4, SERT, 5HTT, expression, mRNA, activity, 5HTTLPR, serotonin, antagonist, Hispanic, White, LL, L/L, genotype, allele, drinking, rs1042173, paroxetine, 5-HT3, ondansetron, caucasian, hypnosis, acupuncture, TT, dopamine, GABA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/0292880 A1 (PHILIBERT et al.) 20 December 2007 (20.12.2007), para [0003], [0025], [0027], [0028], [0030], [0031], [0044], [0056], [0064], [0121], [0125], [0127], [0139], and [0144]	1-3, 7-9, 83-88
Y	US 2006/0286594 A1 (MUNDO et al.) 21 December 2006 (21.12.2006), Abstract, para [0003], [0005], [0023], [0051], [0055], [0057], and [0059]	4-6, 10-14, 30-41, 89-140
Y	CHORBOV et al. Relationship of 5-HTTLPR Genotypes and Depression Risk in the Presence of Trauma in a Female Twin Sample. Am. J Med Gen Part B (Neuropsych Genet), 2007, Vol. 144B, p. 83078. Abstract; pg 830, col 1; pg 831, col 2; and pg 832, Table II	10-14, 89-94
Y	US 2008/0004291 A1 (Singh) 03 January 2008 (03.01.2008), Abstract, para [0004], [0007], [0010], [0014], [0015], [0025], [0026], [0027], [0029], [0031], [0036], [0038], [0039], [0043], [0045], [0046], [0049], [0052], [0056], [0077], [0099], [0170], [0180], [0181], [0189], and [0191]	36-37, 96-140
Y	KONISHI et al. ADH1B*1, ADH1C*2, DRD2 (-141C Ins), and 5-HTTLPR are associated with alcoholism in Mexican American men living in Los Angeles. Alcohol Clin Exp Res. 2004, Vol. 28(8), p. 1145-52. pg 1145, Results	5, 137
Y	KAYSEN et al. Domestic Violence and Alcohol Use: Trauma-related Symptoms and Motives for Drinking. Addict Behav. 2007, Vol. 32(6), p. 1272?1283. pg 3 (in file), top para	12-13, 92-93
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 24 September 2009 (24.09.2009)		Date of mailing of the international search report 05 OCT 2009
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/35420

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 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:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: claims 1-14, and 30-41, and 83-140 (limited to the method comprising measuring the level of expression of SLC6A4), directed to a method of predicting a predisposition to developing or response to treatment of an addictive disorder comprising obtaining a biological sample and measuring the level of expression of the serotonin transporter gene SLC6A4 (also known as 5HTT or SERT) and comparing the level to the level of expression in a control sample.

Group II: claims 15-19, 53-60, 68-140 (wherein claims 83-140 are limited to the method comprising determining whether the subject has the G or T allele of the single nucleotide polymorphism of rs1042173); directed to a method of predicting a predisposition to developing or response to treatment of an addictive disorder comprising obtaining a biological sample and determining whether the subject has a G allele, or is homozygous for the T allele of the single nucleotide polymorphism rs1042173 (also identified as nucleotide 769 of X76762).
*****Continued in 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. 1-14, and 30-41, and 83-140, limited to the method comprising measuring the level of expression of SLC6A4

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/US 09/35420

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/0167423 A1 (BERGAUER et al.) 19 July 2007 (19.07.2007), Abstract, para [0140], [0142], and [0147]	39-41
Y	US 2004/0187164 A1 (Pozuelo) 26 August 2004 (26.08.2006), para [0003] and [0106]	110
Y	SZILAGYI et al. Combined effect of promoter polymorphisms in the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter genes in heroin dependence. <i>Neuropsychopharmacol Hung.</i> 2005, Vol.7(1), p.28-33. Abstract [online] [Retrieved on 2009.09.23]. Retrieved from the Internet: <URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez >. Abstract	140

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/35420

Continuation of:

Box No III (unity of invention is lacking)

Group III: claims 20-29, 42-52, and 61-140 (wherein claims 83-140 are limited to the method comprising determining whether the subject has the LL or S allele of the 5-HTTLPR promoter region of the serotonin transporter gene), directed to a method of predicting a predisposition to developing or response to treatment of an addictive disorder comprising obtaining a biological sample and determining whether the subject has the LL or the S genotype of the serotonin transporter 5' promoter region (5-HTTLPR).

The inventions listed as Groups I - III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical feature of the Group I claims is a method of predicting a predisposition to developing or response to treatment of an addictive disorder comprising obtaining a biological sample and measuring the level of expression of the serotonin transporter gene SLC6A4. The special technical feature of the Group II claims is a method of predicting a predisposition to developing or response to treatment of an addictive disorder comprising obtaining a biological sample and determining whether the subject has a G allele, or is homozygous for the T allele of the single nucleotide polymorphism rs1042173. The special technical features of the Group III claims is a method of predicting a predisposition to developing or response to treatment of an addictive disorder comprising obtaining a biological sample and determining whether the subject has the LL or the S genotype of the serotonin transporter 5' promoter region (5-HTTLPR).

The only common technical element shared by the above groups is that they are related to genetic tests associated with addictive disorders and the serotonin receptor. However, this common technical element does not represent an improvement over the prior art of US 20030100479 A1 to Dow et al. (see para [0071], [0075], [0137]) as well as NCBI reports for rs1042173 and X67672. Therefore, the inventions of Groups I-III lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/53 (2006.01) G 0 1 N 33/53 D

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジョンソン, バンコール エー.
 アメリカ合衆国 バージニア 22902, シャーロットビル, カーターズ, マウンテン
 ロード 2857

Fターム(参考) 4B024 AA11 BA80 CA02 CA12 DA03 EA04 GA13 HA14 HA15
 4B063 QA19 QQ02 QQ08 QQ53 QQ79 QR36 QR48 QR55 QR72 QR77
 QS33 QS34 QS38 QX01
 4C086 AA01 AA02 BC38 GA07 MA01 MA04 MA52 MA56 MA60 MA65
 MA70 NA14 ZC39

专利名称(译)	血清素转运蛋白基因与酒精中毒的治疗		
公开(公告)号	JP2011515076A	公开(公告)日	2011-05-19
申请号	JP2010548893	申请日	2009-02-27
[标]申请(专利权)人(译)	弗吉尼亚大学专利基金会		
申请(专利权)人(译)	弗吉尼亚专利大学基金会		
[标]发明人	ジョンソンバンコールエー		
发明人	ジョンソン, バンコール エー.		
IPC分类号	C12Q1/68 C12Q1/02 C12N15/09 A61K31/4178 A61P25/30 G01N33/53		
CPC分类号	A61K31/4178 A61K45/06 A61P25/30 A61P25/32 C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/156 C12Q2600/158 G01N33/6872 G01N33/942 G01N2800/307 G01N2800/50 G01N33/6893 C12Q2600/118		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12Q1/02 C12N15/00.A A61K31/4178 A61P25/30 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA02 4B024/CA12 4B024/DA03 4B024/EA04 4B024/GA13 4B024/HA14 4B024/HA15 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR36 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS38 4B063/QX01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC38 4C086/GA07 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/MA52 4C086/MA56 4C086/MA60 4C086/MA65 4C086/MA70 4C086/NA14 4C086/ZC39		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/032263 2008-02-28 US 61/059301 2008-06-06 US 61/146440 2009-01-22 US		
其他公开文献	JP2011515076A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

负责编码SERT的基因在5'-调节启动子区域具有功能多态性，其产生两种形式，长(L)和短(S)。假设LL基因型在酒精使用的早期发作中起关键作用。本发明公开了基于L或短基因型以及SERT基因的单核苷酸多态性3'-UTR SNP rs 1042173的治疗和诊断的差异。本发明证明了使用药物昂丹司琼和基于SERT基因多态性变异的类似治疗药物以及诊断滥用酒精和其他成瘾相关疾病和病症的易感性的方法。

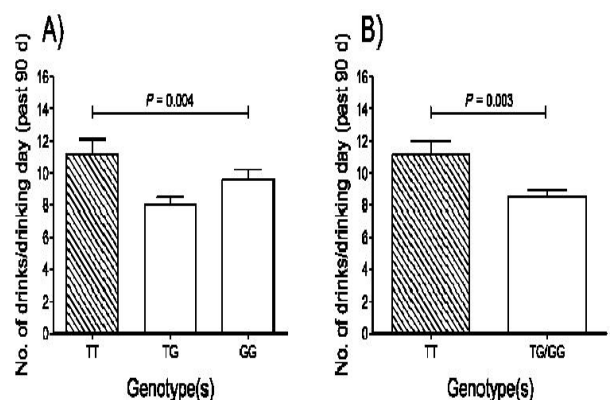


FIG. 2 Amounts of drinking in Caucasians