

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5647099号
(P5647099)

(45) 発行日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)

(24) 登録日 平成26年11月14日 (2014. 11. 14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/27	(2006. 01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 K 31/439	(2006. 01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 31/445	(2006. 01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/46	(2006. 01)	A 6 1 K 31/46
A 6 1 K 31/55	(2006. 01)	A 6 1 K 31/55

請求項の数 7 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-501792 (P2011-501792)
(86) (22) 出願日	平成21年3月17日 (2009. 3. 17)
(65) 公表番号	特表2011-518776 (P2011-518776A)
(43) 公表日	平成23年6月30日 (2011. 6. 30)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/001662
(87) 国際公開番号	W02009/120277
(87) 国際公開日	平成21年10月1日 (2009. 10. 1)
審査請求日	平成24年3月19日 (2012. 3. 19)
審判番号	不服2014-619 (P2014-619/J1)
審判請求日	平成26年1月14日 (2014. 1. 14)
(31) 優先権主張番号	08005750.8
(32) 優先日	平成20年3月27日 (2008. 3. 27)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	510257514
	チェイス・ファーマスーティカルズ・コー ポレーション アメリカ合衆国ワシントン、ディーシー 20006-1236、ケイ・ストリート ・ノースウエスト 1825
(74) 代理人	100140109
	弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100075270
	弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100101373
	弁理士 竹内 茂雄
(74) 代理人	100118902
	弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 認知症を治療するための使用及び組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非選択的末梢性ムスカリン抗コリン作用剤 (n s P A C h A) 並びにアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (A C h E I) の組み合わせを含む、アルツハイマー型認知症を伴う患者における前記 A C h E I の治療効果を増加させるための医薬組成物であって、

ここにおいて、前記 A C h E I は、前記 A C h E I の推奨最大用量レベルよりも 1 . 5 倍から 4 倍高い用量で投与される、

ここにおいて、推奨最大用量レベルは、経口投与されるドネペジルの 1 0 m g / 日、経口投与されるリバスチグミンの 1 2 m g / 日、経皮投与されるリバスチグミンの 9 . 5 m g / 2 4 時間、及び、経口投与されるガランタミンの 2 4 m g / 日から選択され、そして

10

ここにおいて、前記組み合わせは、リバスチグミン若しくはその医薬的に許容される塩とトロスピウム若しくはその医薬的に許容される塩、ガランタミン若しくはその医薬的に許容される塩とトロスピウム若しくはその医薬的に許容される塩、ドネペジル若しくはその医薬的に許容される塩とソリフェナシン若しくはその医薬的に許容される塩、並びに、ドネペジル若しくはその医薬的に許容される塩とプロピペリン若しくはその医薬的に許容される塩、からなる群から選択される、
前記組成物。

【請求項 2】

前記 A C h E I が、n s P A C h A と同時に又は n s P A C h A に次いで投与される、

20

請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

前記 n s P A C h A が、医薬担体と混合して製剤化され、抗コリン性治療のために現行で使用される組成物中で使用される用量の 20% ~ 200% の量で含まれる、ことを特徴とする、請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

前記 n s P A C h A が、前記 A C h E I も含む単位形態に製剤化される、ことを特徴とする、請求項 1 の組成物。

【請求項 5】

前記単位形態が I R 単位形態であり、ここにおいて、抗コリン性治療のために現行で投与される I R 用量単位形態中に含まれる前記 n s P A C h A の量の 20% ~ 200% の範囲の量で、前記 n s P A C h A が存在する、ことを特徴とする、請求項 4 の組成物。

10

【請求項 6】

前記単位形態が E R 単位形態であり、ここにおいて、抗コリン性治療のために現行で投与される E R 用量単位形態中に含まれる前記 n s P A C h A の量の 75% ~ 600% の範囲の量で、前記 n s P A C h A が存在する、ことを特徴とする、請求項 4 の組成物。

【請求項 7】

アルツハイマー型認知症の治療のためのドネペジル若しくはその医薬的に許容される塩の治療用量を増加させるための、ソリフェナシン若しくはその医薬的に許容される塩を含む、治療用医薬組成物であって、

20

ドネペジルは推奨最大用量レベルよりも 1 . 5 倍から 4 倍高い用量で投与され、推奨最大用量レベルは、経口投与されるドネペジルの 10 mg / 日である、
ことを特徴とする、前記組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルツハイマー型の認知症に罹患している患者において、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を非選択的末梢性抗コリン作用剤と組み合わせることによって、前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の最大効力及び最大耐薬量を高めるための方法、又は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (A C h E I) と組み合わせたアルツハイマー型認知症の治療用医薬組成物製造のための非選択的末梢性抗コリン作用剤 (n s P A C h A) の使用に関する。本発明はまた、ソリフェナシン、プロピペリン、オキシフェンシクリミン、及びトルテロジンからなる群より選択される、四級アンモニウム化合物又はスルホニウム化合物又は非四級アンモニウム化合物からなる非選択的末梢性抗コリン作用剤をアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とともに含んでなる、アルツハイマー型の疾患における認知症の治療薬など従来のコリン様治療薬の効力を増加及び延長させ、その毒性を減少させるための医薬組成物に関する。

30

【0002】

定義

「 A C h E I (s) 」：アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (群) 。

40

「 n s P A C h A (s) 」：非選択的末梢性抗コリン作用剤 (群) 。

【0003】

「非選択的」： n s P A C h A s に関連して、現在同定されているムスカリン M 受容体の様々なサブタイプ、即ち M 1 ~ M 5 受容体、に広く渡って阻害活性を示す抗コリン作用剤へ適用される。

【0004】

「末梢性」： n s P A C h A s に関連して、全身投与後に中枢神経系に入ることがほとんどできない (限定された能力を有する) ので、臨床的に明らかな度合いほどは脳機能に影響を及ぼさない抗コリン作用剤へ適用される。これらの薬物には、四級と三級の両方のアンモニウム抗コリン作用剤、特に、低い脂質溶解性を有するものが含まれる。

50

【 0 0 0 5 】

「 C N S 」：中枢神経系。

「 C S F 」：脳脊髄液。

「 P N S 」：末梢神経系。

【 0 0 0 6 】

「 I R 」：有効成分の組成物からの即時放出。

「 E R 」：有効成分の組成物からの持続放出 (e x t e n d e d r e l e a s e)。

【 背景技術 】

【 0 0 0 7 】

アルツハイマー型の認知症には、限定されないが、アルツハイマー病、パーキンソン病
認知症、及びレビー小体認知症のような、認知及び行動の機能不全を伴うヒトの関連疾病
が含まれる。ほとんどは、進行性の認知障害、多様な神経行動及び／又は神経精神医学系
の障害、及び日常生活の活動における制約を特徴とする、ヒトの中枢神経系 (C N S) の
慢性の神経変性障害である。

10

【 0 0 0 8 】

アルツハイマー病は、最も一般的な認知症の形態である。罹患率の研究は、2000年
度に全世界で約2500万人のアルツハイマー病患者がいて、この数字は、有効な予防又
は神経保護療法が現れなければ、2050年までに1億1400万へ増加すると予測され
ることを示した。発症は、通常、65歳をすぎた人々において起こる。臨床徴候には、日
常生活の諸活動を行う能力の低下を伴う、進行性の認知損失と他の関連した神経行動上の
障害が含まれる。

20

【 0 0 0 9 】

おそらくはこの疾患が不均質性であり (h e t e r o g e n o u s)、遺伝及び環境上
の危険因子の複雑な相互作用に相俟った加齢関連の変化を伴うために、孤発性アルツハイ
マー病の根本原因は知られていない。アルツハイマー病の病態生理を説明すべく進展した
現行の仮説は、2つのミスホールドし凝集したタンパク質である細胞外βアミロイドと細
胞内タウの推定上の有害な作用に注目する。おそらくは、この選択的な神経変性プロセス
の結果として、神経伝達物質のアセチルコリンの合成が低下する。この低減は、疑いなく
、脳内の正常なシナプス伝達を妨げる。従って、このアセチルコリン不足を正すように作
用する薬物が現行の療法の主軸を構成するのである。

30

【 0 0 1 0 】

アルツハイマー型の認知症には、パーキンソン病に関連した認知障害も含まれる。1例
はパーキンソン病認知症であり、相対的に晩年に発症する、やはり慢性の進行性中枢神経
系 (C N S) 変性障害である。パーキンソン病それ自体は、主として運動機能に影響を及
ぼす。しかし、二次症状には、認知の悪化、特に、実行機能不全が含まれる。

【 0 0 1 1 】

パーキンソン病とよく結び付けられる、別のアルツハイマー型認知症は、レビー小体
を伴う認知症、又はレビー小体認知症として知られている。今日、レビー小体認知症は、一
般的には別の疾患とみなされているが、アルツハイマー病やパーキンソン病認知症からの
識別は、臨床的に難しい場合がある。従って、レビー小体認知症は、診断されないか又は
アルツハイマー病又はパーキンソン病認知症と誤診されがちである。レビー小体認知症の
臨床症状は、典型的には、皮質及び皮質下の認知障害の1つであり、視空間及び実行機能
不全がアルツハイマー病より顕著である。レビー小体認知症の中核的な臨床特徴は、パー
キンソニズムに加えて、認知低下に注意変動と再発性の視覚性幻覚が加わることである。

40

【 0 0 1 2 】

パーキンソン病認知症もレビー小体認知症も、神経病理学的には、皮質レビー小体の病
理とシヌクレインタンパク質の沈積の存在を特徴とする。この病因には、遺伝因子がある
役割を担うらしい。パーキンソン病認知症とレビー小体認知症の病理が不均質で重複して
いて、アルツハイマー型及び血管型の諸変化としばしば混同されるのも、驚くことではな
い。脳アセチルコリン媒介性神経伝達の減少は、上記障害のいずれにも見出される主要な

50

臨床異常と結び付けられてきて、今日、コリン作用性の伝達を刺激するように作用する薬物が治療の主要アプローチを構成する。

【 0 0 1 3 】

上記に言及した障害に加えて、中枢神経系のコリン作用性伝達を強める薬物を他の様々な認知障害のために適応外投与することは、普及している。この使用の中には、コリン作用性の機能不全の明確な証拠が現行では相対的にほとんど存在しない認知障害も含まれる。それでも、ますます多くの臨床試験によって、限定されないが、血管型認知症、ダウン症候群、外傷性脳損傷、及び軽度認知障害が含まれる、様々な追加の認知機能障害へ AChE I 治療を合理的に広げることが今や裏付けられている。

【 0 0 1 4 】

上記に注目したように、アルツハイマー型の認知症と関連障害では、アセチルコリンが含まれる神経伝達物質のレベル低下が報告されてきた。特に、アセチルコリン媒介性伝達の欠損は、これらの障害に関連した認知異常とある種の神経行動異常に寄与すると考えられている。従って、中枢神経系におけるコリン作用性の伝達を強めることが知られている薬物が広く治療に使用されている。

【 0 0 1 5 】

今日、AChE I s は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の標準治療法の一部であり、他の様々な慢性・進行性の認知機能障害に広く適応外使用されている。AChE I s には、一般的な作用機序として、アセチルコリン媒介性神経伝達の増強がある。いずれも、ヒトの中枢神経系において、アセチルコリンの分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼを阻害することによって、そのアセチルコリンの利用可能量 (a v a i l a b i l i t y) を増加して持続するように作用する。4種のAChE I s がアルツハイマー病の治療とパーキンソン病認知症のために米国FDAによって承認されている：タクリン、ドネベジル [A r i c e p t (登録商標)]、リバスチグミン [E x e l o n (登録商標)]、及びガランタミン [R a z a d y n e (登録商標)]。AChE I s は、錠剤、カプセル剤、及び溶液剤のような即時放出型、並びに経口投与用の迅速溶解及び持続放出型、並びに非経口 (例、経皮) 投与用の放出型が含まれる様々な製剤で利用可能である。

【 0 0 1 6 】

例えば、タクリンは、10、20、30、40 mg / カプセルを含有するカプセル剤において提示されて、40 ~ 160 mg (4用量へ分割) の推奨1日投与量で使用され；ドネベジルは、5、10 mg / 錠を含有する口腔内崩壊錠剤において塩酸塩として提示されて、5 ~ 10 mg の推奨1日投与量で使用される；リバスチグミンは、1.5、3、4.5、及び6 mg のリバスチグミン塩基に相当する量で酒石酸塩を含有するカプセル剤において、2 mg のリバスチグミン塩基に相当する酒石酸塩を含有する経口溶液剤として、そしてリバスチグミンを4.6 mg / 24時間又は9.5 mg / 24時間で放出する経皮パッチ剤の形態において提示されて、IR型の推奨1日投与量は、6 ~ 12 mg (2用量へ分割) であり、最大推奨パッチ用量は、9.5 mg / 24時間である；そして、ガランタミンは、それぞれ8 mg、16 mg、及び24 mg のガランタミン塩基と同等の、臭化水素酸ガランタミンを含む、8 mg、16 mg、及び24 mg のERカプセル剤において、あるいは、それぞれ4 mg、8 mg、及び12 mg のガランタミン塩基に相当する5.126、10.253、及び15.379 mg の臭化水素酸ガランタミンをそれぞれ含有するIR錠剤において、そして4 mg / mL の経口溶液剤として利用可能であり、その推奨1日投与量は16 mg ~ 32 mg であるが、米国では、最大推奨1日用量が24 mg (2用量へ分割) へ抑えられた。

【 0 0 1 7 】

AChE I s のリバスチグミン、ドネベジル、及びガランタミンの認知症疾患の治療への効果に関する概説が Angelescu et al . によって、MMW-Fortschr. Med. Sonderheit, 2007, 149, 76-78 (「Angelescu 2007」) に公表されている。

【 0 0 1 8 】

他のAChE I s、特にイピダクリンのようなタクリン類似体；フェンセリンとその類

10

20

30

40

50

似体；イコペジル；及び、ザナペジルについては、評価中である。

AChEIsは、それらの薬理的プロファイルにおいて、そしてアセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼに対するそれらの親和性において様々である。ドネペジルとガラントミンは、ブチリルコリンエステラーゼよりアセチルコリンエステラーゼに対してそれぞれ1000倍と50倍選択的であり、一方、リバスチグミンは両酵素を同様の親和性で阻害して(Thomsen et al., Life Scie. 1990, 46, 1553-58)、そして、フェンセリンのある種の類似体はブチリルコリンエステラーゼに対してより選択的である(例えば、Qian-sheng Yu et al., J Med Chem, 1997, 40(18), 2895-2898 及びUS 6, 683, 105を参照のこと)。

【0019】

現在利用可能なAChEIsによる、中枢神経系中のコリン作用性伝達の増強は、アルツハイマー型認知症の患者へ治療利益を付与する。治療効力は、標準化された尺度を使用して、認知機能不全とこれらの障害に関連した他の神経行動異常の改善の度合いによって測定可能である。

【0020】

しかしながら、残念なことに、現在利用可能な医薬品の中で、これらの医薬品をその最大の安全及び耐薬量で投与するときでも、上記に言及した認知障害のいずれかに罹患している患者に対してわずかな臨床利益以上のものをもたらすものはない。このことがアルツハイマー型認知症への現行のAChEI療法の成功を制限している第一の問題である。

【0021】

アルツハイマー型の認知症がある患者を対象にした、ドネペジル(Rogers et al., Neurology 1998, 50, 136-45; Winblad et al. Neurology. 2001 Aug 14; 57(3): 489-95)、リバスチグミン(Rosler et al., Brit. Med. J. 1999, 318, 633-38; Farlow et al. Eur. Neurol., 2000, 44, 236-41)、及びガラントミン(Raskind et al., Neurology, 2000, 54, 2261-68; Tariot et al., Neurology, 2000, 54, 2269-76)の慎重に実施された臨床試験では、認知症に関連した認知測定値と全般測定値に関して、わずかではあるが統計学的には有意な利益が実証された。主要臨床試験(pivotal clinical trial)における効果の大きさは、プラセボと6ヶ月にわたり比較して、アルツハイマー病評価スケール(ADAS-Cog)の70ポイント認知サブスケールに対して2.8ポイントの改善、又は30ポイント・ミニメンタルステータス検査(MMSE)に対して1~1.5ポイントの改善というオーダーであった。7ポイントの臨床医問診に基づく変化の印象スケール(CIBIC)によって評価した全般測定値の差は、プラセボを服用している患者と比較して、AChEIを服用している患者において0.3~0.5ポイントのオーダーであった。この一般的に使用されている3種のAChEIsでは、効力が同様であった。AChEIsはまた、アルツハイマー型認知症の患者において、行動及び神経精神医学系の症状に対して有益な効果を有するようである。

【0022】

アルツハイマー型認知症への現行のAChEI療法の成功を制限している第二の問題は、推奨量であっても、これらの薬物がいずれも、主にムスカリン型の末梢性コリン作用性受容体を過剰刺激することによって、投薬制限性の副作用をもたらすことである。結果として、やっかいな胃腸系、呼吸器系、心臓血管系、泌尿器系、及び他の器官系の機能不全の徴候及び症状が出現する。上記のAChEIs、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、及びガラントミンでは、これらの副作用に、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、体重減少；気管支分泌物の増加、呼吸困難、気管支れん縮、及び気管支痙攣；徐脈、上室性心臓伝導異常、血管拡張、低血圧、眩暈、及び失神；膀胱痙攣、排尿頻度の増加、及び失禁；発赤及び発汗；疲労、頭痛、流涙、縮腫、及び両眼視覚の喪失が通常含まれる(Physicians Desk Reference 2008, Thomson PDR, ニュージャージー州モントベール)。

【0023】

最も頻繁に報告されるリバスチグミンの有害作用は、例えば、胃腸系の有害作用、特に悪心である。この薬物を6~12mg/日の推奨治療の経口用量範囲で服用する患者の約

10

20

30

40

50

半数が吐気を催して、約 1 / 3 が少なくとも 1 回嘔吐する。嘔吐は、リバスチグミン処置患者の 2 % で重篤であり、14 % で軽度又は中等度であった。プラセボ群の患者での 1 % 未満に対し、5 % の患者が嘔吐のためにリバスチグミンを中止した。17 % の患者で食欲の喪失が報告されて、リバスチグミン治療の間に 25 % で体重が低下（平均して 7 ~ 10 ポンド）した。おそらくは、この観察された体重減少には、薬物誘発性の食欲不振、悪心、及び嘔吐が寄与する。これらのやっかいな胃腸系の有害作用は、AChEI 治療で生じる他の有害作用とともに、ほとんどの患者においてリバスチグミン投与量を 1 日 6 mg 以上に増やすことを困難にしている。

【0024】

AChEI の使用に付随する有害事象は、主に末梢性コリン作用性受容体、特にムスカリン型の受容体 (mAChR) の過剰刺激を反映するようである。今日、ムスカリン受容体の 5 つのサブタイプ、M1 ~ M5 が同定されている。進行中の研究は、これらの受容体に対する薬物の結合親和性を同定することだけでなく、それらの分布と生理学上の役割を対応づけることにも着手している。例えば、M1 受容体は、交感神経節後ニューロン（自律神経節）、胃組織、及び筋間神経叢に見出されるので、それらは、唾液腺と胃腸管からの分泌に関与している。M2 受容体は、心筋と平滑筋に存在して、心房心筋の収縮力と房室結節の伝導速度、即ち心拍数の調節との関連が示唆されてきた。M2 受容体はまた、胃腸平滑筋、並びに膀胱壁内の排尿平滑筋細胞や他の構造上にも存在している。M3 受容体は、胃底、膀胱、及び気管の収縮を媒介する、主要なムスカリン受容体サブタイプである。それらは、胃壁細胞が含まれる腺細胞と血管平滑筋、並びに膀胱壁内の排尿平滑筋細胞や他の構造上でも発現している。M3 受容体は、外分泌腺分泌、平滑筋収縮、嘔吐、瞳孔拡張、食物摂取、及び体重増加に関与している。

【0025】

ムスカリン受容体サブタイプ、特により最近同定された M4 及び M5 受容体に関しての特性の同定は、依然として不完全であり、現在では、当初想定されたよりずっと複雑であるとみられている。特定のムスカリン受容体サブタイプと具体的な身体機能、又は過剰刺激の特定の症状との間の正確な関連は、まだ十分に知られていない。同様に、多くの薬物がそのムスカリン受容体結合プロフィールに関しての特性の同定は不完全なままである。それでも、現在使用されている AChEIs の推奨用量レベルの投与にて生じる有害事象の多くを、現在認められている末梢性ムスカリン受容体サブタイプに対する刺激と関連付けることが可能であることを、利用可能な証拠は示している。従って、ある特定の被験者にて、最も重篤な AChEI 起因性の有害作用を誘発するムスカリン受容体サブタイプに非常に高い親和性で結合するムスカリンアンタゴニストがその個体に最適であることが証明しうる。しかしながら、実際問題として、アセチルコリンはすべてのムスカリン受容体サブタイプと相互作用するので、サブタイプ非選択的なムスカリンアンタゴニストが、臨床療法への最良のアプローチとして概して好ましい。

【0026】

有害事象は、AChEI 療法の安全性及び忍容性を有意に低下させる。臨床現場においてそれらを制限しようとする試みは、今のところ、AChEI を低用量で開始し、その用量をゆっくり増加させることに依っている。それでもやはり、現行の臨床現場では、神経精神医学系疾患の治療におけるほとんどの薬物とは対照的に、AChEI 投与量は、治療効果によってではなく、主に副作用によって決められる。推奨用量より高い用量の投与は、これらの副作用の頻度及び重篤性を高めるだけでなく、追加の種類の有害反応を招く傾向がある。これらには、コリン様作用薬の高用量投与で通常見出されるものが含まれる。これらの高用量有害作用の頻度と潜在的な重篤性を考慮して、臨床現場では、AChEIs の最大推奨経口用量が意図的に超えられることはほとんどない。

【0027】

AChEIs がこの酵素の活性を中枢神経系中で弱めることができる度合いは、中枢神経系中のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性及び関連タンパク質レベルの測定によって評価可能である。これら薬物の推奨最大用量レベルでも、典型的には、アルツハ

10

20

30

40

50

イマー病患者の中樞神経系において AChE 阻害 (AChE タンパク質レベルの同時増加を伴わない) は約 45% にしか至らない (Brannan S et al. ACNP 第 46 回年次会合、プログラム番号 4、フロリダ州ボカトン、2007 年 12 月 10 日 - 「Brannan 2007」; Farlow M et al AAN Poster 2008; Davidsson P et al Neurosci Lett 2001; 300: 157-60; Amici S et al Mech Ageing Dev 2001; 122: 2057-62)、AChE 活性の阻害と認知改善が有意に相関していること (Giacobini et al. J Neural Transm. 2002 Jul; 109 (7-8): 1053-65; Darreh-Shori T et al, J Neural Trans 2006; 113: 1791-801)、そして、通常は、最大の機能効果のためにはより高い度合いの酵素遮断を達成しなければならないこと (Jann et al., Clin Pharmacokinet. 2002; 41(10): 719-39 - 「Jann 2002」) が報告されている。

10

【0028】

一方、リバスチグミンの用量を 2 倍にすること (このことは、臨床現場では、即時放出錠剤による AChE I 投与を、ピーク血液レベルを緩やかにすることによって副作用を減らす皮膚パッチ剤に置き換えることにより実践された) は、アルツハイマー病の患者において、副作用を増やすことなく、認知改善の量を有意に高めた。

【0029】

これらの有害作用はまた、用量制限性であるために、AChE I 療法の効力を制約する。ヒト認知機能不全の動物モデルでの諸研究は、アセチルコリンエステラーゼ阻害の量と認知改善の度合いの間に正の 用量反応関係 があることを示している (Bennett BM et al., Neuropsychopharmacology. 2007 Mar; 32(3): 505-13)。アルツハイマー病のヒト患者における認知及び行動症状に対する AChE I の効果に関しても、同様の結論が導かれてきた (Jann 2002; Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 May; 22(5): 456-67)。

20

【0030】

先行技術

AChE I のタクリンでのアルツハイマー病の治療に末梢性コリン作用性の胃腸の副作用 (具体的には、激しい腹痛、悪心、嘔吐、及び下痢) を併発した 4 名の患者に関する報告には、AChE I の副作用を軽減することの利益が記載されている (Faber et al. Am J Psychiatry 156: 1, 1999, 156 頁 - 「Faber 1999」)。これらの有害事象は、1 日 4 回、7.5 ~ 15 mg を服用する抗コリン作用薬、プロパンテリン (Pro-Banthine (登録商標)) の併用によって改善された。これらの結果に基づいて、著者たちは、コリンエステラーゼ阻害剤による やっかいな胃腸のコリン性 (作用を有する患者でのプロパンテリンの併用を推奨した。

30

【0031】

それでも、このアルツハイマー型認知症の治療を改善するための上記の一般的なコンセプトの適用は、これらの障害に罹患している患者に対して限られた利益しか提供しない。プロパンテリンには、本適用における臨床有用性を不可能にする欠点がある。このように、この抗コリン作用薬と臭化メタンテリンのようなこの種の他剤は、このアプローチの治療ポテンシャルの 実現しえない のである。Faber et al. による、使用に選択されたこの抗コリン作用薬に関しては 4 つの主要な問題がある: (1) 有効なムスカリン受容体遮断の範囲が胃腸の副作用を軽減するものにのみ 限定されていること; (2) きわめて服薬履行性が悪い認知症の患者における現行の 使用実情としては、抗コリン作用薬の作用時間が短すぎたこと; (3) 最大推奨用量で投与される抗コリン作用薬それ自体が、AChE I の有害作用に付加して現れる有害作用をもたらす可能性があること; そして (4) この報告では、有害事象を抑えることによって、AChE I 用量をし、それによって効力を高めることが可能であり得ることが開示も示唆もされていないこと。

40

【0032】

特に、上記の問題 (1) に関しては、プロパンテリンが胃腸の分泌及び運動機能を標的にする、及び / 又、胃腸管中の M1 受容体をかなり選択的に遮断するという点で、

50

他のムスカリン受容体サブタイプ、特に、中枢神経系の外側の様々な部位に位置しているM2及びM3サブタイプのAChEI起因性の刺激の効果を阻害能力が限られている故に、コリンエステラーゼ阻害剤療法の副作用の多くを軽減する効力を欠くであろう。

【0033】

AChEI治療の間に起こるような末梢性M2サブタイプムスカリン受容体の過剰刺激は、徐脈、低血圧、動悸、心房細動、及び他の上室性の心伝導異常といった、頻繁に生じる心臓血管系の副作用に寄与する。これらの異常のいずれも、AChEIでの眩暈及び失神の発生に寄与する可能性がある。同様に、AChEI治療の間に生じるような末梢性M3サブタイプムスカリン受容体の過剰刺激はまた、低血圧、眩暈、及び失神（血管拡張による）のような、頻繁に生じるAChEIsの副作用だけでなく、呼吸困難（肺の気管支収縮による）、食欲不振、消化不良、体重減少、及び腹部の激痛（腸運動の増加による）；尿失禁（括約筋の拡張による）；及び発汗（外分泌腺の過剰分泌による）にも寄与する可能性がある。最大推奨用量を使用した、Faber 1999 による上記に引用した論文によって注目されたように、プロバンテリンの有害作用には、一般に、頻脈、便秘、かすみ目、口渇、及び尿閉を含めることができる。これらのいずれも安全性及び忍容性の課題を提起して、日常的にアルツハイマー型認知症を明示する高齢者の生活の質を悪化させる。

【0034】

残念ながら、短い作用時間を有する、この種のいくつかの薬物の問題以外に、コリン作用性の伝達を遮断するように作用する薬物は、コリン作用性の副作用を概して軽減するかもしれないが、同時に、中枢のコリン作用性受容体を遮断するそれらの能力によって、AChEI療法の治療利益を減らしてしまうのである。実際、中枢神経系に入る抗コリン作用薬は、一般に、認知機能不全を増悪させるそのポテンシャルを考慮して、アルツハイマー型認知症の患者に禁忌である。さらに、それらは、高齢者で特に認められる様々な有害作用の中でも、口渇、視覚障害を伴う瞳孔拡張と急性の閉塞隅角緑内障のリスク、肺感染症の危険を高める気管支分泌低下、食物吸収障害を伴う胃酸分泌減少、麻痺性イレウスを伴う胃運動低下、偽性閉塞及び便秘、尿閉、見当識障害、激昂、幻覚及び譫妄、心伝導障害及び上室性頻拍性不整脈、狭心症悪化及び鬱血性心不全、並びに体温調節障害を引き起こす場合がある。

【0035】

US 5,837,724は、抗コリン作用性のダリフェナシン、化学的には2-[1-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-2,2-ジフェニル-アセトアミドの投与を含んでなる認知を増強するための方法を開示して、ダリフェナシンとAChEIを含んでなる組成物（それによると、組合せ療法におけるAChEIの使用は、特に有益であり得て、相乗効果を有し得る）も開示する。しかしながら、この文献では、切迫性尿失禁のある患者でのオキシブチニン（AChEIを伴わない）とダリフェナシンの比較しか提供されていない。さらに、ダリフェナシンは、M3選択的な抗ムスカリン剤である（C. R Chappie et al. Expert Opin Investig Drugs. 2004 Nov; 13(11): 1493-500）ので、AChEIsのコリン作用性の副作用の緩和は、中枢神経系の外部に位置するM1及びM2サブタイプ受容体をそれぞれ刺激する胃腸及び心臓への作用を阻害することに関するその限られた能力のために、不完全でしかないと言える。

【0036】

WO 2004/069246は、AChEIsと血液脳関門を通過し得ない抗コリン作用性ムスカリン受容体遮断剤を含んでなる医薬組成物を開示し、前記組成物は、老人性認知症の治療を抑えることなく胃腸系の副作用を抑えることができるので、AChEIsの使用を老人性認知症の治療に広げることができることを示している。この文献は、抗コリン作用薬として、臭化プロバンテリン、臭化メチルスコポラミン、ヨウ化イソプロパミド、バレタメート、メト臭化及びメト硝酸スコポラミン、メト硝酸アトロピン、臭化ジボニウム、臭化ピペンゾレート、臭化ペンチエネート、メト臭化ベナクチジン、及び硫酸ジブトリンが引用されているが、具体的に記載されている組成物は、いずれも、臭化プロバン

テリンを抗コリン作用剤として作製されている、その短い作用時間のために、本発明に従って、アルツハイマー型の認知症に罹患している服薬履行性が悪い高齢者に必要とされる抗コリン作用剤の1日1回又は2回の投与とは対照的に、1日4回服用されている。特に、この引用文献は、ある種の抗コリン作用薬が副作用を少なくする点からだけでなく、認知症の症状に対する効力を高める点からアルツハイマー型認知症の治療を改善可能であることを開示も示唆もしていない。

【0037】

最後に、一連の文献において、A. K. Gunnar Aberg は、尿失禁 (US 2005 / 0043342, 現在は米国特許 6,974,820号)、心収縮障害に罹患している患者の平滑筋障害 (US 2007 / 0004766)、及び記憶障害に罹患している患者の平滑筋障害 (US 2006 / 0293356) を治療することへの抗コリン作用性トロスピウムの使用を開示している。この最後の文献によれば、記憶障害に罹患している患者の平滑筋障害は、薬物起因性の記憶障害又は既存の記憶障害の薬物起因性の悪化を回避しながら、トロスピウムで治療可能である。この文献は、その AChEIs に通常の抗コリン作用薬とは反対の効果があると述べているが、それは、AChEI とトロスピウムを組み合わせることによるアルツハイマー型認知症の症状を改善する可能性について言及も示唆もしていない。

【0038】

Faber 1999 の公表の後で、抗コリン作用剤の安全性と血液脳関門通過能力に関する他の研究成果が公表されてきた。

例えば、認知症及びアルツハイマー病の被検者の膀胱機能不全に関する概説において、Schultz-Lampel, Urologe (A), 2003, 42, 1579-1587 は、診断の合理的根拠と療法の可能性を例解している。他のあり得る薬物群の中でも、著者は、オキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、及び塩化トロスピウムを取り上げて、最後のものが中枢神経系合併症を回避することが可能であるとしている。この論文には、どの AChEI も引用されていない。

【0039】

前向き無作為化研究において、Takeda et al., 33rd Annu. Meet. Int. Continence Soc, 2003, 5-9 October, Abstract 166 (「Takeda 2003」) は、尿失禁のある高齢の認知症患者を対象として、認知機能、排尿症状、排尿機能、及び介護者の影響に対する、抗コリン作用薬の塩酸プロピペリン及び塩酸オキシブチニンの効果を報告している。この研究では、AChEIs が引用されていない。著者らは、塩酸プロピペリン及び塩酸オキシブチニンが認知機能と尿失禁の両方に対してだけでなく、介護者の負担や生活の質に対しても有益な効果があったと結んでいる。この文献には、どの AChEI も引用されていない。

【0040】

Scheifer et al., Clinical Therapeutics, 2004, 27(2), 144-153 は、高齢者の過活動膀胱の治療に使用される抗コリン作用薬の中枢神経系有害作用について記載している。この文献には、どの AChEI も引用されていない。

【0041】

過活動膀胱の患者に今日処方されている抗コリン作用薬の概説 (Der Urologe, 2006, 7, 830-833) において、H. Madersbacher は、あり得る中枢神経系副作用が含まれる有害事象プロフィールに対する、薬物動態 / 薬力学の影響へ特に注目を払った。特に、この著者によれば、トルテロジンは、AChEIs との組合せにおいて、譫妄状態を引き起こすことによって老人患者の認知状況を劇的に悪化させたが、この状態は、治療の中断後に消失した。

【0042】

経口トルテロジンを使用するマウスの薬理学的試験において、Cappon et al., Eur. J. Pharmacol., 2008, 579, 225-228 は、この試験薬がマウス受動回避モデルにおいて記憶に対して影響を及ぼさないことを観察して、トルテロジンがこの試験条件下では認知機能

10

20

30

40

50

を損なわないと結論した。この文献には、どの A C h E I も引用されていない。

【 0 0 4 3 】

Siegler et al., Clin Pharmacol Ther 2004; 75, 484-488 (「Siegler et al. 2004」) は、コリンエステラーゼ阻害剤を認知症のために服用している患者において、尿失禁の抗コリン作用薬での治療について研究した。著者らは、排尿筋の不安定性の影響に患われている認知症の患者のために抗コリン作用薬とコリンエステラーゼ阻害剤と一緒に処方することが適正であり得て、この組合せは、真に臓器特異的な医薬品が存在しない時においては、部位指向性療法は不完全ではあるがしばしば有効な手段であると結んでいる。

【 0 0 4 4 】

要約すると、上記の文献は、プロパンテリンで達成されて、さらなる研究によって確かめられた、Faber 1999 によって発見された副作用軽減を利用して、前記 A C h E I の用量を高めると同時に神経行動機能と生活の質を改善することを可能にすることによって、他のやり方では不十分な A C h E I への治療応答の大きさ及び / 又は期間を改善し得ることを開示も示唆もしていない。これまでは、この方向での試みがなされなかったのである。

【 0 0 4 5 】

それでも、アルツハイマー型認知症の症状の実質的な改善を可能にするために A C h E I の用量レジメンを増強することの緊急ニーズがあったし、あり続けている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 4 6 】

【 特許文献 1 】 U S 6 , 6 8 3 , 1 0 5

【 特許文献 2 】 U S 5 , 8 3 7 , 7 2 4

【 特許文献 3 】 W O 2 0 0 4 / 0 6 9 2 4 6

【 特許文献 4 】 U S 2 0 0 5 / 0 0 4 3 3 4 2

【 特許文献 5 】 U S 2 0 0 7 / 0 0 0 4 7 6 6

【 特許文献 6 】 U S 2 0 0 6 / 0 2 9 3 3 5 6

【 非特許文献 】

【 0 0 4 7 】

【 非特許文献 1 】 MMW-Fortschr. Med. Sonderheit, 2007, 149, 76-78

【 非特許文献 2 】 Life Scie. 1990, 46, 1553-58

【 非特許文献 3 】 J Med Chem, 1997, 40(18), 2895-2898

【 非特許文献 4 】 Neurology 1998, 50, 136-45;

【 非特許文献 5 】 Neurology. 2001 Aug 14; 57(3): 489-95

【 非特許文献 6 】 Brit. Med. J. 1999, 318, 633-38

【 非特許文献 7 】 Eur. Neurol., 2000, 44, 236-41

【 非特許文献 8 】 Neurology, 2000, 54, 2261-68

【 非特許文献 9 】 Neurology, 2000, 54, 2269-76

【 非特許文献 1 0 】 ACNP 第 4 6 回年次会合、プログラム番号 4、フロリダ州ボカラトン、2007年12月10日 - 「Brannan 2007」

【 非特許文献 1 1 】 Farlow M et al AAN Poster 2008

【 非特許文献 1 2 】 Neurosci Lett 2001; 300: 157-60

【 非特許文献 1 3 】 Mech Ageing Dev 2001; 122: 2057-62

【 非特許文献 1 4 】 J Neural Transm. 2002 Jul; 109 (7-8): 1053-65

【 非特許文献 1 5 】 J Neural Trans 2006; 113: 1791-801

【 非特許文献 1 6 】 Clin Pharmacokinet. 2002; 41(10): 719-39 - 「Jann 2002」。

【 非特許文献 1 7 】 Neuropsychopharmacology. 2007 Mar; 32(3): 505-13

【 非特許文献 1 8 】 Int J Geriatr Psychiatry. 2007 May; 22(5): 456-67

【 非特許文献 1 9 】 Faber et al. Am J Psychiatry 156: 1, 1999, 156頁 - 「Faber 1999」

【非特許文献 2 0】Expert Opin Investig Drugs. 2004 Nov; 13(11): 1493-500

【非特許文献 2 1】Urologe (A), 2003, 42, 1579-1587

【非特許文献 2 2】33rd Annu. Meet. Int. Continence Soc, 2003, 5-9 October, Abstract 166 (「Takeda 2003」)

【非特許文献 2 3】Clinical Therapeutics, 2004, 27(2), 144-153

【非特許文献 2 4】Der Urologe, 2006, 7, 830-833

【非特許文献 2 5】Cappon et al., Eur. J. Pharmacol., 2008, 579, 225-228

【非特許文献 2 6】Clin Pharmacol Ther 2004; 75, 484-488 (「Siegler et al. 2004」)

【発明の概要】

10

【0048】

ヒト認知機能の動物モデルにて、AChEIsの量と臨床的に妥当な投与量範囲で得られる認知改善の度合いとの間に用量相関関係があることを示している、上記に引用した既報の諸研究の結果を考慮すると、AChEIsの用量制限性の副作用を抑制又は消失させることが可能であれば、より高い用量の投与により、安全性や忍容性に顕著な有害効果を同時に及ぼさずに、大いに必要とされる治療効果を増大させ、薬物作用時間を延長させることが可能になると仮定した。

【0049】

先行技術、特にWO2004/069246によって教示されている、AChEIの中枢活性をかなり減弱することなく、しかしその効果を増幅することなく、その副作用に対処するのに対し、副作用を全体的に同時に抑制することによりAChEIの治療効果を増加（すなわち有効性を増加）させるという意味で、本発明による治療アプローチは、先行技術によって教示されるアプローチとは逆である。

20

【0050】

このように、前記のAChEIを、上記に定義されているnsPACHA、つまり追加の副作用を誘発しないであろう投与量にて、中枢神経系に完全ではなくてもおおむね行かず、全てのムスカリン性アセチルコリン受容体に直接的薬理学的拮抗剤として高い親和性を有する、抗コリン剤と組み合わせて投与することにより、前述の症状を有する患者でのアルツハイマー型痴ほう症の症状を改善するという点においてAChEIの効果を最大にすることが実際に可能であることが見出された。

30

【0051】

驚くべきことに、nsPACHA/AChEIの組合せ治療によって、現行の最大耐薬量より高いAChEI用量で、そして抗コリン作用療法で現在使用されているものに等しいか又はそれより低いnsPACHA用量でも、臨床的に有意なコリン作用性の末梢性の有害作用の発現を伴わずに、コリン様有効性の最大化が達成されることも見出された。

【0052】

本発明によれば、前記症状に罹患している患者において、その重篤な副作用のためにAChEI療法を中止した患者又はもはやAChEI療法に反応しなくなっている患者の場合であっても、薬理活性量のAChEIと薬理活性量のnsPACHAを医薬担体と組み合わせて含んでなる医薬組成物は、アルツハイマー型認知症の症状を改善する。よって患者の生活の質の改善だけでなく、それらの症状を客観的でさらにかつては実現されなかったほど改善すると言える。

40

【発明を実施するための形態】

【0053】

本発明は、末梢神経系中のコリン作用性受容体も同時に反応する結果として生じる、アルツハイマー型認知症のコリン様治療薬の一般的な有害事象を軽減することによって、アルツハイマー型認知症に対する従来のコリン作用療法の効力を増強するために改善された方法を提起する。コリン様療法より生じる、中枢神経系中ではなく、末梢神経系中のすべてのムスカリン受容体の活性化を選択的に阻害するように作用する薬物には、その有害作用を抑えるポテンシャルがあるので、より高いコリン様治療薬の用量が投与可能であり、

50

末梢媒介性の有害作用をさほど伴うことなく、より高くてもより延長された抗認知症効果をもたらされる。有利な薬理作用時間を有する末梢性抗コリン作用薬と持続放出性のコリン様薬を単一剤形において組み合わせることによって、さらに長い作用時間という患者にとっての利益も達成される。

【 0 0 5 4 】

このように、本発明の目的は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者において、併発する明らかな有害作用を伴わずに、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の最大耐薬量を増やすための方法を提供することであり、前記方法は、前記 A C h E I を非選択的末梢性抗コリン作用剤 (n s P A C h A) と組み合わせることで前記患者へ投与することを含み、それによって前記患者の 中枢神経系においてアセチルコリンエステラーゼ阻害の増強がなし得、前記患者におけるアルツハイマー型認知症の症状は改善される。

10

【 0 0 5 5 】

本発明はまた、A C h E I との組み合わせにおける、アルツハイマー型認知症の治療用医薬組成物の製造のための非選択的末梢性抗コリン作用剤 (n s P A C h A) の使用を提供し、これにより前記 A C h E I の最大耐薬量は高められ、中枢神経系中でのより高い度合いのアセチルコリンエステラーゼ阻害が達成されて、アルツハイマー型認知症の症状は、併発する明らかな有害作用を伴わずに、より大きな程度まで改善される。

【 0 0 5 6 】

アルツハイマー型認知症の症状を改善するときの n s P A C h A s の効力は、前記 n s P A C h A s がすべての A C h E I s の治療用量の 4 倍までの増加を可能にするという事

20

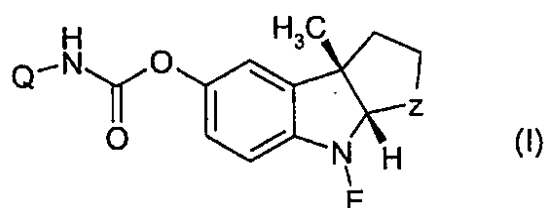
【 0 0 5 7 】

有利な A C h E I s は、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 - アクリジンアミン (タクリン)、9 - アミノ - 2, 3, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] キノリン (イピダクリン) ; (±) - 2, 3 - ジヒドロ - 5, 6 - ジメトキシ - 2 - [[1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] メチル] - 1 H - インデン - 1 - オン (ドネベジル) 及びその医薬的に許容される塩、特に塩酸塩、3 - [2 - (1 - ベンジル - 4 - ピペリジル) エチル] - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 2 - f] - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 6 - オン (イコベジル) 及びその医薬的に許容される塩、特にマレイン酸塩、3 - [1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル] - 1 - (2, 3, 4, 5 - テ

30

【 0 0 5 8 】

【 化 1 】



40

【 0 0 5 9 】

[式中、Q は、(C₁ - C₄) アルキル又はメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり、Z は、酸素又はイオウ原子、又は N - E' 基であり、E と E' は、独立して、

50

水素であるか又は、フェニル若しくはベンジル基で置換されていてもよいメチル基である
]によって含まれる、フェンセリンとその類似体のように、この適応症のために現在使用
 されているか又は試験されているものである。

【 0 0 6 0 】

US 6,683,105に記載されている例示の式(I)のAChEIsは、フェンセ
 リン(Q=フェニル; E=CH₃; Z=N-CH₃); (-)-N¹, N⁸-ビスノルフ
 ェンセリン(Q=フェニル; E=H; Z=N-H); 4'-メトキシフェンセリン(Q=
 4'-メトキシフェニル; E=CH₃; Z=N-CH₃); (-)-N¹, N⁸-ビスベ
 ンジルノルフェンセリン(Q=フェニル; E=CH₂C₆H₅; Z=N-CH₂C₆H₅
); トルセリン(Q=o-トリル; E=CH₃; Z=N-CH₃); N¹-ベンジルノル
 トルセリン(Q=o-トリル; E=CH₃; Z=N-CH₂-C₆H₅); N¹-フェネ
 チルノルトルセリン(Q=o-トリル; E=CH₃; Z=N-CH₂-CH₂-C₆H₅
); N¹-ノルトルセリン(Q=o-トリル; E=CH₃; Z=N-H); N⁸-ベンジ
 ルノルトルセリン(Q=o-トリル; E=N-CH₂-C₆H₅; Z=N-CH₃); N⁸-
 フェネチルノルトルセリン(Q=o-トリル; E=N-CH₂-CH₂-C₆H₅; Z=N-CH₃); N⁸-
 ノルトルセリン(Q=o-トリル; E=H; Z=N-CH₃); N¹, N⁸-ビスノルトルセリン(Q=o-トリル; E=H; Z=N-H); (-)-
 N¹, N⁸-ビスベンジルノルトルセリン(Q=o-トリル; E=CH₂C₆H₅; Z=N-CH₂C₆H₅); シムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=CH₃; Z=N-CH₃); N¹-ベンジルノルシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=CH₃; Z=N-CH₂-C₆H₅); N¹-フェネチルノルシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=CH₃; Z=N-CH₂-CH₂-C₆H₅); N¹-ノルシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=CH₃; Z=N-H); N⁸-ベンジルノルシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=N-CH₂-C₆H₅; Z=N-CH₃); N⁸-フェネチルノルシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=N-CH₂-CH₂-C₆H₅; Z=N-CH₃); N⁸-ノルシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=H; Z=N-CH₃); N¹, N⁸-ビスノルシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=H; Z=N-H); (-)-N¹, N⁸-ビスベンジルノルシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=CH₂C₆H₅; Z=N-CH₂C₆H₅); チアシムセリン(Q=p-イソプロピルフェニル; E=CH₃; Z=S); チアトルセリン(Q=o-トリル; E=CH₃; Z=S)である。

【 0 0 6 1 】

塩酸ドネベジル、リバスチグミン(2R, 3R)-酒石酸水素塩、及びガランタミンは、
 好ましいAChEIsである。

有利には、使用されるnsPACHAsは、四級アンモニウムnsPACHAs、スルホニウムnsPACHAs、3,4-ジヒドロ-1-フェニル-2(1H)-イソキノリンカルボン酸(1S)-(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル(ソリフェナシン)及びその医薬的に許容される塩、2,2-ジ(フェニル)-2-プロポキシ酢酸1-メチルピペリジン-4-イル(プロピペリン)及びその医薬的に許容される塩、α-シクロヘキシル-α-ヒドロキシ-α-フェニル酢酸1,4,5,6-テトラヒドロ-1-メチルピリミジン-2-イルメチル(オキシフェンシクリミン)及びその医薬的に許容される塩、(R)-N,N-ジイソプロピル-3-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-フェニルプロパンアミン(トルテロジン)及びその医薬的に許容される塩である。前記nsPACHAsは、併用投与されるAChEIの作用時間に対応する適正な作用時間を有するnsPACHAsが成功裡に使用可能であるとしても、好ましくは、少なくとも6時間、有利には8~24時間、より有利には10~24時間、好ましくは12~24時間の作用時間がある化合物である。

【 0 0 6 2 】

特に有利な四級アンモニウムnsPACHAs又はスルホニウムnsPACHAsは、
 式II:

10

20

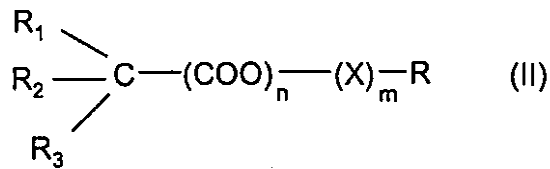
30

40

50

【 0 0 6 3 】

【 化 2 】



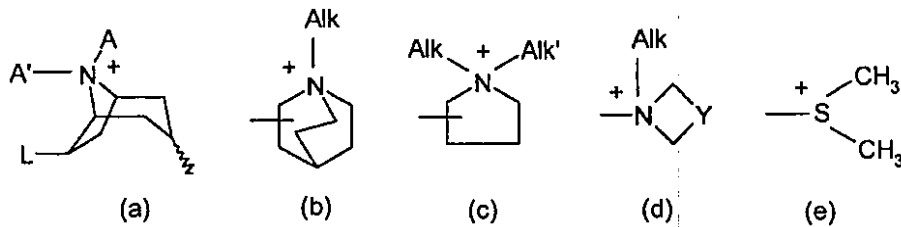
【 0 0 6 4 】

[式 中、

R は、式 (a) ~ (e) :

【 0 0 6 5 】

【 化 3 】



【 0 0 6 6 】

{ A はメチルであって A' は (C₁ - C₄) アルキル若しくは 2 - フルオロエチル基であるか又は A と A' は 1, 4 - ブチレン又は 1, 5 - ペンチレン鎖を形成し、 L は、水素又はメトキシであり、 Alk と Alk' は、それぞれ (C₁ - C₄) アルキルであり、そして、 Y は、 1, 2 - エチレン、 1, 3 - プロピレン、 1, 4 - ブチレン、及び 2 - オキサ - 1, 3 - プロピレンからなる群より選択される二価の基であり；対応する対イオンは、クロロ、ブromo、ヨード、酒石酸、酒石酸水素、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、硫酸、硫酸水素、又はメチル硫酸のアニオンのような、医薬的に許容されるアニオンである } の基からなる群より選択される基であり；

n と m は、独立して、 0 又は 1 であり；

X は、 (C₂ - C₃) アルキレン基であり；

R₁ と R₂ は、それぞれ、フェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 1 - シクロヘキセニル、 2 - チエニルであり、そして R が基 (a) であるときは、それぞれ (C₁ - C₄) アルキルも表し；

R₃ は、 H 又は OH であるか、又は R が基 (a) であるときのみ、 COOAlk 基でもあり、 Alk は (C₁ - C₄) アルキル基である] の化合物である。

【 0 0 6 7 】

A c h E I s と組み合わせた、アルツハイマー型認知症の治療用医薬品を製造するために使用される、上記式 I I の例示の n s P A C h A s は：

臭化メチルアニソトロピン [R = (a) ; A = A' = C H₃ ; L = H ; n = 1 ; m = 0 ; R₁ = R₂ = n - C₃ H₇ ; R₃ = H] ;

臭化シクロトロピウム [R = (a) ; A = C H₃ ; A' = イソプロピル ; L = H ; n = 1 ; m = 0 ; R₁ = フェニル ; R₂ = シクロペンチル ; R₃ = H] ;

臭化フルトロピウム [R = (a) ; A = C H₃ ; A' = 2 - フルオロエチル ; L = H ; n = 1 ; m = 0 ; R₁ = R₂ = フェニル ; R₃ = OH] ;

臭化メチルホマトロピン [R = (a) ; A = A' = C H₃ ; L = H ; n = 1 ; m = 0 ; R₁ = フェニル ; R₂ = R₃ = H] ;

臭化シントロピウム [R = (a) ; A = C H₃ ; A' = イソプロピル ; L = H ; n = 1 ; m = 0 ; R₁ = R₂ = n - C₃ H₇ ; R₃ = H] ;

メチル硫酸テマトロピウム [R = (a) ; A = A' = C H₃ ; L = H ; n = 1 ; m = 0

10

20

30

40

50

- ; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$; $R_3 = \text{H}$];
 臭化トロペンジリン [$R = (a)$; $A = A' = \text{CH}_3$; $L = \text{メトキシ}$; $n = 1$; $m = 0$];
 $R_1 = R_2 = \text{フェニル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 塩化トロスピウム [$R = (a)$; $A + A' = 1, 4\text{-ブチレン}$; $L = \text{H}$; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = R_2 = \text{フェニル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 臭化クリジニウム [$R = (b) - 3 -$; $\text{Alk} = \text{メチル}$; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = R_2 = \text{フェニル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 臭化ドロクリジニウム [$R = (b) - 3 -$; $\text{Alk} = \text{メチル}$; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロペンチル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 臭化ベンジロニウム [$R = (c) - 3 -$; Alk と Alk' の両方 = エチル; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = R_2 = \text{フェニル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 臭化ベンゾピロニウム [$R = (c) - 3 -$; Alk と Alk' の両方 = メチル; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = R_2 = \text{フェニル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 臭化シクロピロニウム [$R = (c) - 3 -$; $\text{Alk} = \text{メチル}$ 、及び $\text{Alk}' = \text{エチル}$; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロペンチル}$; $R_3 = \text{H}$];
 臭化グリコピロニウム (グリコピロレート) [$R = (c) - 3 -$; Alk と Alk' の両方 = メチル; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロペンチル}$; $R_3 = \text{H}$];
 臭化ヘテロニウム [$R = (c) - 3 -$; Alk と Alk' の両方 = メチル; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = 2\text{-チエニル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 臭化ヘキソピロニウム [$R = (c) - 3 -$; Alk と Alk' の両方 = メチル; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロヘキシル}$; $R_3 = \text{H}$];
 臭化オキシピロニウム [$R = (c) - 2 -$; Alk と Alk' の両方 = メチル; $n = 1$; $m = 1$; $X = 1, 2\text{-エチレン}$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロヘキシル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 臭化リトロピロニウム [$R = (c) - 3 -$; Alk と Alk' の両方 = メチル; $n = 1$; $m = 0$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロペンチル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 ヨウ化エチピリウム [$R = (d)$; $\text{Alk} = \text{メチル}$; $Y = 1, 2\text{-エチレン}$; $n = 1$; $m = 1$; $X = 1, 2\text{-エチレン}$; $R_1 = R_2 = \text{フェニル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 メチル硫酸フェンクレキソニウム [$R = (d)$; $\text{Alk} = \text{CH}_3$; $Y = 1, 3\text{-プロピレン}$; $n = 0$; $m = 1$; $X = 1, 2\text{-エチレン}$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = 1\text{-シクロヘキセニル}$; $R_3 = \text{H}$];
 塩化トリシクラモール (プロシクリジンメトクロリド) [$R = (d)$; $\text{Alk} = \text{メチル}$; $Y = 1, 2\text{-エチレン}$; $n = 0$; $m = 1$; $X = 1, 2\text{-エチレン}$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロヘキシル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 ヨウ化チエモニウム [$R = (d)$; $\text{Alk} = \text{メチル}$; $Y = 2\text{-オキサ-1, 3-プロピレン}$; $n = 0$; $m = 1$; $X = 1, 2\text{-エチレン}$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = 2\text{-チエニル}$; $R_3 = \text{OH}$];
 ヨウ化ヘキサソニウム [$R = (e)$; $n = 1$; $m = 1$; $X = 1, 2\text{-エチレン}$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロヘキシル}$; $R_3 = \text{H}$]; 及び
 ヨウ化オキシソニウム [$R = (e)$; $n = 1$; $m = 1$; $X = 1, 2\text{-エチレン}$; $R_1 = \text{フェニル}$; $R_2 = \text{シクロヘキシル}$; $R_3 = \text{OH}$]である。

【0068】

US 3,480,626に記載されて、塩化トロスピウムというその国際一般名で知られている、アゾニアスピロ [3 β -ベンジロイルオキシ-(1 α , 5 α)-ノルトロパン-8, 1'-ピロリジン]クロリド (式II, $A + A' = 1, 4\text{-ブチレン}$)、トロスピウムの酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、及びコハク酸塩、US 6,017,927に記載されるソリフェナシンとそのコハク酸との化合物、DD 106643に記載されるプロピペリン及びその塩酸塩、GB 795758に記載されるオキシフェンシクリミン及びその塩酸塩、US 5,382,600に記載されるトルテロジン及びその酒石酸水素塩は、好ましいnsPACHAsである。US 2006/0293356には、トロスピウ

10

20

30

40

50

ムの他の医薬的に許容される塩、特にコハク酸及び酒石酸とのそれが引用されている。トロスピウムは、長期作用性の $n s P A C h A$ であり、その吸収量は、約 18 時間の平均血漿半減期を有する。

【0069】

$n s P A C h A s$ が $A C h E I s$ の最大耐薬治療量の増加を可能にするという事実は、健常ボランティアを対象とした、リバスチグミンのような $A C h E I$ 剤単独、並びに、塩化トロスピウムのような $n s P A C h A$ との併用での、無作為の、コントロール、安全性、寛容性、薬物動態及び薬力学試験の結果に由来する。

【0070】

リバスチグミン〔(2R, 3R) - 酒石酸水素塩〕と塩化トロスピウム（本試験では、単に「トロスピウム」と呼称する）ともに、承認された標準の経口剤形を使用する。トロスピウムのプラセボ錠剤は、標準トロスピウム錠剤と外観が本質的に同一である。すべての薬物を 1 日 1 回、午前中に経口投与する。

【0071】

本試験の主要目的は、代表的な $A C h E I$ であるリバスチグミンの単独療法（即ち、リバスチグミン単独を 3 mg ~ 36 mg の範囲に及ぶ 1 日用量で経口投与するとき）での最大耐薬量（MTD）、および組合せ療法（即ち、リバスチグミンを代表的な $n s P A C h A$ であるトロスピウム〔20又は40mgの1日用量で〕と一緒に経口投与するとき）での最大耐薬量（MTD）を決定することである。

【0072】

本試験の二次目的は、リバスチグミンの MTD で投与するときに、EEG 活性に影響を及ぼすトロスピウムの効力を判定することである。

これは、36名の被検者について単一のセンターで14日間まで実施した、無作為の、盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、そして並行群間、用量上昇、非治療の試験である。既往歴、理学検査、バイタルサイン、及び臨床検査が含まれる医療手技を、スクリーニング時、試験を通して一定の所定間隔で実施し、そして最終の薬物投与後7日目のフォローアップ来診時にも実施する。最初と最後のトロスピウム用量の投与から5時間後に EEG を測定する。本試験の間、単回 1 日用量のリバスチグミン又はリバスチグミンプラセボと、トロスピウム又はトロスピウムプラセボをいずれも午前 8 時に経口投与する。薬物投与 8 時間前から投与後 4 時間まで、すべての被検者を絶食状態（NPO）に維持する。酒石酸水素リバスチグミンの 1 日用量は、3 mg から始めて、臨床的に適正とみなされているように、少量ずつ 36 mg（リバスチグミン塩基で）にまで増分してよく；トロスピウムの 1 日用量は、20 mg から始めて、臨床的に適正なように、40 mg へ増やしてよい。

【0073】

被検者は、全般的に良好な健康状態にあるとみなされる 18 歳 ~ 80 歳で、併用医薬品は、中枢神経系に入らず、コリン作用性の機能に末梢で影響を及ぼさないことが知られていて、試験を通して同じ一定の用量で投与されるもの以外は、許容されない。

【0074】

臨床的有害事象（AEs）、バイタルサイン（座位の収縮期及び拡張期血圧；橈骨動脈拍）、12誘導ECG、尿検査を含む臨床検査、及び理学的検査に基づいて、安全性と忍容性を評価する。特にリバスチグミンの AEs に関連して、常に以下を評価する：食欲不振、悪心、嘔吐。トロスピウムの AEs に関連して、常に以下を評価する：口渇、便秘、消化不良、腹痛、かすみ目、頭痛、眩暈、嗜眠、及び錯乱。

【0075】

薬物動態評価には、リバスチグミン単独での MTD 投与日と、トロスピウムとともに投与した時のリバスチグミン MTD 投与日（名目上は、試験 5 日目と 11 日目）に静脈血試料を採取し、その経口投与から 75 分後の両薬物の血清濃度を測定する。

【0076】

主要及び二次目的の測定値の解析は、ITT 集団と試験完了者の両方で実施する。ITT

10

20

30

40

50

T 集団には、すべてのベースライン評価と少なくとも 1 回の無作為化後評価を有する、無作為化被検者がすべて含まれる。

【0077】

意図される使用のために、P A C h A は、有効成分としての前記 n s P A C h A を医薬担体と混合して含んでなる医薬組成物に製剤化される。

n s P A C h A は、疾患関連の認知症と他の神経行動症状を最大限に緩和するのに十分な A C h E I の用量の投与によって引き起こされ得る、末梢性媒介性の有害作用を抑える量で存在する。

【0078】

従って、その別の側面により、本発明は、有効成分としての非選択的末梢性抗コリン作用剤 (n s P A C h A) を医薬担体と混合して含んでなる、アルツハイマー型認知症に罹患している患者の 中枢神経系 においてより高いアセチルコリンエステラーゼ阻害を誘導するための医薬組成物を提供し、前記患者は、最大耐薬量より高いアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (A C h E I) の用量を服用する。このように、A C h E I s を単独で服用するときには他のやり方で達成し得ない、より高いアセチルコリンエステラーゼ阻害を誘導することによって、前記患者におけるアルツハイマー型認知症の症状は、さらに改善される。

10

【0079】

有利にも、これらの医薬組成物は、n s P A C h A 有効成分を、胃腸の激痛、膀胱痙攣、喘息、動揺病、筋肉痙攣、及び平滑筋収縮障害のような障害の治療に現在使用されている組成物で使用する投与量の 20% ~ 200% の量で含む。本発明による n s P A C h A s を使用して製造される組成物は、アルツハイマー型認知症に罹患している患者に対して、末梢コリン作用系の過剰刺激の臨床的に有意な症状を伴うことなく、A C h E I の最大耐薬量の 1.5 ~ 4 倍までの投与を可能にする。

20

【0080】

本組成物は、好ましくは、経口又は非経口、特に経皮投与用の単位剤形に製剤化されて、ここで有効成分は、医薬担体と混合される。

本発明による n s P A C h A s を使用して製造される医薬組成物は、アルツハイマー型認知症の症状の治療に適応されて、それとともに同時的又は連続的に投与される A C h E I の現在使用される用量の増加を可能にすることによって、前記治療用量の前記増加を妨げる副作用を伴わずに、前記症状をより大きな程度で改善する。

30

【0081】

塩化トロスピウムを好ましい有効成分として使用する経口投与に好ましい医薬組成物は、I R 製剤において、前記有効成分の 4 ~ 40 mg、好ましくは 10 ~ 40 mg、又は E R 製剤において、その 15 ~ 120 mg、好ましくは 30 ~ 120 mg を含有可能である。前記好ましい医薬組成物は、5 ~ 40 mg の塩酸ドネペジル、3 ~ 20 mg の酒石酸リバスチグミン、又は 8 ~ 40 mg のガラントミンの同時又は連続投与を、明確な副作用を伴わずに可能にする。

【0082】

有利な態様により、本発明による n s P A C h A s を使用することによって製造する医薬組成物は、他の有効成分、特に、中枢神経系 においてコリン作用剤として作用してアルツハイマー型認知症の症状を改善する A C h E I を、治療関連の有害作用をほとんど伴わずに、疾患関連の神経行動症状を最大限に緩和するのに十分な量で含有する単位形態でも存在する。

40

【0083】

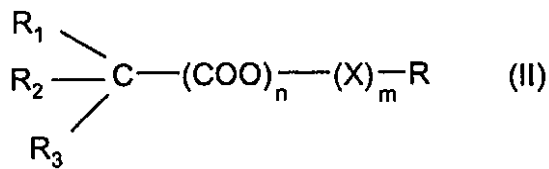
このように、本発明の別の目的は：

(a) ソリフェナシン、ソリフェナシンの医薬的に許容される塩、プロピペリン、プロピペリンの医薬的に許容される塩、オキシフェンシクリミン、オキシフェンシクリミンの医薬的に許容される塩、トルテロジン、トルテロジンの医薬的に許容される塩、及び式 I I :

50

【 0 0 8 4 】

【 化 4 】



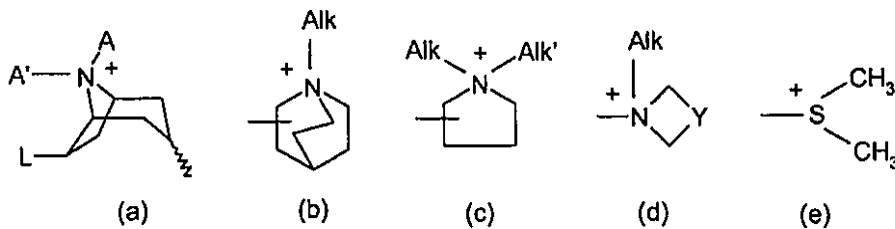
【 0 0 8 5 】

[式中 :

R は、式 (a) ~ (e) :

【 0 0 8 6 】

【 化 5 】



【 0 0 8 7 】

{ A はメチルであって A ' は (C ₁ - C ₄) アルキル若しくは 2 - フルオロエチル基であるか又は A と A ' は 1 , 4 - ブチレン又は 1 , 5 - ペンチレン鎖を形成し、 L は、水素又はメトキシであり、 A l k と A l k ' は、それぞれ (C ₁ - C ₄) アルキルであり、そして、 Y は、 1 , 2 - エチレン、 1 , 3 - プロピレン、 1 , 4 - ブチレン、及び 2 - オキサ - 1 , 3 - プロピレンからなる群より選択される二価の基であり ; 対応する対イオンは、医薬的に許容されるアニオンである } の基からなる群より選択される基であり ;

n と m は、独立して、 0 又は 1 であり ;

X は、 (C ₂ - C ₃) アルキレン基であり ;

R ₁ と R ₂ は、それぞれ、フェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 1 - シクロヘキセニル、 2 - チエニルであり、そして R が基 (a) であるときは、それぞれ (C ₁ - C ₄) アルキルも表し ;

R ₃ は、 H 又は O H であるか、又は R が基 (a) であるときのみ、 C O O A l k 基でもあり、 A l k は (C ₁ - C ₄) アルキル基である]

の四級アンモニウム又はスルホニウム化合物からなる群より選択される n s P A C h A ; 並びに

(b) A C h E I ;

を少なくとも 1 つの医薬担体と混合して含む医薬単位形態を提供することである。

【 0 0 8 8 】

本発明によりヒトのアルツハイマー型認知症の治療を改善するための医薬組成物は、 n s P A C h A [成分 (a)] と A C h E I [成分 (b)] の混合物を含んでよく、ここで成分 (b) は、疾患関連の神経行動症状を最大限に緩和するのに十分な量で存在して、ここで成分 (a) は、血液脳関門を明らかに通過しないで、付随の n s P A C h A を伴わずに投与された場合に A C h E I によって引き起こされる末梢媒介性の有害作用を抑える第二の量で存在する。

【 0 0 8 9 】

有利な n s P A C h A s は、ソリフェナシン及びその塩、プロピベリン及びその塩、オキシフェンシクリミン及びその塩、並びに、ホマトロピン四級塩、アニソトロピン四級塩、トロスピウム四級塩、クリジニウム四級塩、ベンジロニウム四級塩、及びグリコピロニウム四級塩のような上記式 I I の四級アンモニウム塩又はスルホニウム塩である。

【 0 0 9 0 】

10

20

30

40

50

好ましい成分 (a) は、トロスピウムの医薬的に許容される塩、具体的にはトロスピウムの塩化物、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、又は酒石酸塩、ソリフェナシンの医薬的に許容される塩、特にコハク酸とのその 1 : 1 化合物、プロピペリンの医薬的に許容される塩、特にその塩酸塩、オキシフェンシクリミンの医薬的に許容される塩、特にその塩酸塩、又はトルテロジンの医薬的に許容される塩、特にその L - 酒石酸水素塩である。

【 0 0 9 1 】

有利な成分 (b) は、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 - アクリジンアミン (タクリン)、9 - アミノ - 2, 3, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] キノリン (イピダクリン) ; (±) - 2, 3 - ジヒドロ - 5, 6 - ジメトキシ - 2 - [[1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] メチル] - 1 H - インデン - 1 - オン (ドネベジル) 及びその医薬的に許容される塩、(S) - N - エチル - N - メチル - 3 - [1 - (ジメチルアミノ) エチル] - フェニルカルバメート (リバステグミン) 及びその医薬的に許容される塩、4 a S, 6 R, 8 a S - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 4 a, 5, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロキシ - 6 H - ベンゾフロ [3 a, 3, 2 - e, f] ベンザピン - 6 - オール (ガランタミン) ; (1 R, 9 S, 13 E) - 1 - アミノ - 13 - エチリデン - 11 - メチル - 6 - アザトリシクロ [7.3.1.0^{2,7}] トリデカ - 2 (7), 3, 10 - トリエン - 5 - オン (ヒュペルジン A)、及びフェンセリンと一般式 I により含まれるその類似体である。

【 0 0 9 2 】

有利な A C h E I s には、アルツハイマー型の認知症に罹患している患者への標準治療の今や一部であり、他の様々な認知機能の慢性進行性障害に適応外でも広く使用されているものが含まれる。A C h E I s は、一般的な作用機序として、アセチルコリン媒介性神経伝達の増強を有する。いずれも、ドネベジル、ドネベジルの医薬的に許容される塩、特にその塩酸塩；イコベジル、イコベジルの医薬的に許容される塩、特にそのマレイン酸塩；ザナベジル、ザナベジルの医薬的に許容される塩、特にそのフマル酸塩；リバステグミン、リバステグミンの医薬的に許容される塩、特にその酒石酸水素塩；ガランタミン、ガランタミンの医薬的に許容される塩；ヒュペルジン A のように、ヒトの 中枢神経系 において、アセチルコリンの分解酵素、アセチルコリンエステラーゼを阻害することによって、その 利用可能量 (アベイラビリティ) を高めて延長させるように作用する。

【 0 0 9 3 】

好ましい成分 (b) は、タクリン；ヒュペルジン A；塩酸ドネベジル；リバステグミンの (2 R, 3 R) - 酒石酸水素塩 (酒石酸リバステグミン)；ガランタミンからなる群より選択される A C h E I であり、最後の 3 つの化合物が特に好ましい。上記に示したように、これらの A C h E I s は、その薬理学的プロフィールと A C h E 及びブチリルコリンエステラーゼへのその親和性において様々である。

【 0 0 9 4 】

成分 (b) の用量は、前記成分の固有のアセチルコリンエステラーゼ阻害効力に従って変動し得る。有利には、前記用量は、同じ A C h E I が単独で投与されるときに現在使用される最大耐薬量より 1 . 5 倍 ~ 4 倍高い。

【 0 0 9 5 】

本発明の単位形態では、即時放出又は 持続放出 のために、n s P A C h A 成分 (a) は、胃腸の激痛、膀胱痙攣、喘息、動揺病、筋肉痙攣のような障害の治療に現行で投与される I R 単位剤形に含有される n s P A C h A の量の 20 % ~ 600 % の量で存在して、A C h E I 成分 (b) は、アルツハイマー型認知症の治療に現行で投与される I R 単位剤形に含有される前記 A C h E I の量の 100 % ~ 600 % の量で存在する。

【 0 0 9 6 】

より特定的には、n s P A C h A は、I R 単位形態において、上記障害の治療に現行で投与される I R 単位剤形に含有される前記 n s P A C h A の量の 20 % ~ 200 % に及ぶ量で存在するか、又は E R 単位形態において、上記障害の治療に現行で投与される I R 単

10

20

30

40

50

位剤形に含有される前記 n s P A C h A の量の 75% ~ 600% に及ぶ量で存在する。例えば、成分 (a) として使用される好ましい抗コリン作用剤である塩化トロスピウムは、I R 単位形態において、投与量単位につき 4 mg ~ 120 mg、特に約 4 ~ 約 40 mg、好ましくは、投与量単位につき 10 ~ 40 mg の量で存在するか、又は E R 単位形態では、15 ~ 120 mg、好ましくは 30 ~ 120 mg の量で、即ち、過活動膀胱の治療用の I R 単位形態に存在する塩化トロスピウムの量の 20% ~ 600% の量で存在する。

【0097】

即時放出又は持続放出のための単位形態において、A C h E I 成分 (b) は、アルツハイマー型認知症の治療に現行で投与される I R 単位剤形に含有される前記 A C h E I の量の約 100% ~ 約 600% の量で存在する。

10

【0098】

より特定のには、A C h E I 成分 (b) は、I R 単位形態において、アルツハイマー型認知症の緩和治療に現行で投与される I R 単位剤形に含有される前記 A C h E I の量の約 100% ~ 約 400%、好ましくは 150% ~ 400% に及ぶ量で存在するか、又は E R 単位形態において、アルツハイマー型認知症の治療に現行で投与される I R 単位剤形に含有される前記 A C h E I の量の 150% ~ 600%、好ましくは 200% ~ 600% に及ぶ量で存在する。例えば、好ましい成分 (b) の中で、塩酸ドネペジルは、投与量単位につき 5 mg ~ 60 mg、好ましくは 7.5 ~ 60 mg の量で存在し、リバスチグミンは、その酒石酸水素塩として、用量単位につき 1.5 mg ~ 36 mg、好ましくは 2.25 mg ~ 36 mg の量で存在し、ガラントミンは、用量単位につき 4 ~ 72 mg の量で存在する。ヒュベルジン A は、用量単位につき 100 µg ~ 1.2 mg、好ましくは 150 µg ~ 1.2 mg の量で存在する。

20

【0099】

有利には、前記 A C h E I は、単独で投与されるとき、同じ A C h E I の最大耐薬量より高い用量で投与可能であり、好ましくは、アルツハイマー型認知症の治療における現行推奨量より 1.5 ~ 4 倍高いものである。

【0100】

本発明の単位形態は、錠剤、カプセル剤、経口投与用に予め測定した容量の液体溶液剤又は懸濁液剤、又は経皮適用のためのパッチ剤であってよい。前記単位形態において、n s P A C h A と A C h E I は、既知の技術に従って、医薬組成物中の医薬担体と混合して、一緒に混合しても分離させてもよい。

30

【0101】

成分 (a) と成分 (b) は、経口使用のための既知製剤において従来の医薬担体とともに製剤化されて、ここで前記成分は、例えば、カプセル剤又は 2 コンパートメントカプセル剤に導入される 2 つの錠剤、又は多層 (二層) 錠剤において一緒に混合されるか又は分離され、ここでこの 2 つの成分は、既知の技術に従って、ともに I R 又は E R 形態であるか、2 つの成分の一方が I R 形態にあって、他方が E R 形態にある。

【0102】

医薬担体及び媒体は、経口、頬内、及び非経口、特に経皮の投与のための組成物の製造に通常使用されるものである。適正な単位形態は、錠剤、軟又は硬ゼラチンカプセル剤、サシェ剤中の散剤又は顆粒剤、及び好適に測定された経口溶液剤又は懸濁液剤のような経口形態、並びに経皮投与用のパッチ剤を含む。

40

【0103】

成分 (a) と成分 (b) はまた、シクロデキストリン、例えば、α - シクロデキストリン、β - シクロデキストリン、γ - シクロデキストリン、2 - ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン、又はメチル - β - シクロデキストリンとのその複合体の 1 つの形態で存在してよい。

【0104】

成分 (a) と成分 (b) はまた、1 以上の担体又は添加剤と一緒にあってもよい、マイクロカプセル剤の形態で製剤化可能である。

50

経口投与では、成分（a）と成分（b）は、一緒に又は別々に、その有効成分を、前記有効成分を錠剤、糖衣錠剤、経口崩壊錠剤、カプセル剤、液体溶液剤又は懸濁液剤、シロップ剤、等に製剤化することを可能にする従来の医薬的に許容される担体と混合することによって製剤化される。

【0105】

I R 錠剤用の担体には、例えば、デンプン、セルロースとその誘導体；タルク、ステアリン酸、又はステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤；タルク、粉末化セルロース、乳糖、トウモロコシデンプン又はコーンスターチのようなデンプン、マンニトール、ソルビトールのような希釈剤；微結晶性セルロース又はクロスポビドンのような崩壊剤；ポリエチレングリコール又はステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤（lubrificants）；メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、アルギン酸、アルギン酸塩のようなリガンド；サッカロース、デキストロース、マンニトール、サッカリンのような甘味剤；又は天然若しくは合成オイル剤のような香味剤が含まれる。

10

【0106】

経口崩壊錠剤用の担体には、例えば、滑沢剤、凝集剤、甘味剤、香味剤、又は脱凝集剤、並びに、ソルビトール、マンニトール、乳糖、及びセルロースのように、成分（a）及び（b）の頬内粘膜吸収を向上させる薬剤が含まれる。

【0107】

液体、通常は水性の懸濁液剤又は溶液剤用の担体には、例えば、メタ重亜硫酸ナトリウム又は亜硫酸ナトリウムのような抗酸化剤、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、又はポリビニルピロリドンのような濃化剤、メチルパラベン、エチルパラベン、エチレンジアミノ四酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、又はソルビン酸のアルカリ塩のような保存剤、並びに香味剤と甘味剤が含まれる。

20

【0108】

経口崩壊錠剤と液体の懸濁液剤又は溶液剤に含有される甘味剤は、ショ糖、デキストロース、キシリトール、マンニトール、又はソルビトールのような、還元されていてもよい天然糖、又は、サッカリンナトリウム又はアスパルテムのような合成産物であってよい。

【0109】

香味剤は、合成オイル及び天然オイルの医薬的に許容されるフレーバー及びテイストであり、後者は、シナモン、ペパーミント、アニス及びシトロンの葉、苦味扁桃、柑橘類、特にオレンジ及び／又はレモン、リンデン及びグレープフルーツのオイルといった、植物、葉、花、果実、及びこれらの組合せより抽出される。また、チョコレート、バニラ、又はユーカリのフレーバー、並びに、果実、特に、リンゴ、洋ナシ、モモ、イチゴ、チェリー、アプリコット、オレンジ、レモン、及びブドウのエキスも、有利に使用可能である。

30

【0110】

本発明による組成物は、本明細書の上記に記載のように、2つの錠剤を含有するカプセル剤の形態であってよく、そのうちの一方は成分（a）を含んでなり、他方は成分（b）を含んでなる。

【0111】

n s P A C h A / A C h E I の会合物（association）は、この2つの成分の一方又は両方が、例えば前記成分のヒドロキシプロピルメチルセルロース又はフィルムコート微顆粒剤中の分散剤として制御放出製剤にある錠剤に製剤化可能である。有利にも、A C h E I は、E R 製剤において、錠芯にあり、n s P A C h A は、I R 製剤において、多層錠剤の外層にあり、ここでは、例えば、錠芯と外層がともにフィルムでコートされている。同様に、一方が成分（a）をI R 又はE R 製剤において含有して、他方が成分（b）をI R 又はE R 製剤において含有する、2つの別々の部分より作製されるカプセル剤も使用可能である。

40

【0112】

E R 錠剤の担体及び媒体には、アクリル酸及びメタクリル酸ポリマー及びコポリマー；

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、又はナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなセルロース誘導体；ゴム；ワックス；グリセリド又は脂肪族アルコール、又はこれらの混合物のような放出遅延（retardant）材料が含まれる。

【0113】

特に、本発明の単位形態は、トロスピウムの医薬的に許容される塩を n s P A C h A とし、そして、10 mg ~ 160 mg の量のタクリン、5 mg ~ 40 mg の量のドネベジル及びその医薬的に許容される塩、1.5 ~ 36 mg の量のリバスチグミン及びその医薬的に許容される塩、4 ~ 48 mg の量のガランタミン、及び100 µg ~ 1.2 mg の量のヒュペルジン A からなる群より選択されるメンバーを A C h E I として含む。

10

【0114】

1つの態様によれば、本発明の組成物は、即時又は持続放出用の医薬担体と混合して、成分（a）と成分（b）を一緒に混合することによって製剤化する。この態様による有利な組成物は、4 ~ 40 mg の塩化トロスピウムを成分（a）として；そして

- 5 ~ 50 mg のドネベジル（塩酸塩として）；又は
- 1.5 ~ 30 mg のリバスチグミン（酒石酸水素塩として）；又は
- 4 ~ 60 mg のガランタミンを成分（b）として含み、ここで成分（a）及び（b）は、I R 製剤において、一緒に医薬担体とともに混合されて、前記組成物は、1日1回又は2回投与されるように予定される。

20

【0115】

別の態様によれば、本発明の組成物は、例えば、GB 1204580又はUS 2007/0224259に記載されるように、成分（a）を即時及び持続放出用の医薬担体と錠剤（錠剤A）において混合し、成分（b）を、別に、即時及び持続放出用の医薬担体と錠剤（錠剤B）において混合して、錠剤Aと錠剤Bを経口投与用のカプセル剤に導入することによって製剤化する。この態様による有利な組成物は、4 ~ 40 mg の塩化トロスピウムを成分（a）として、I R 製剤において医薬担体と混合して含んでなる錠剤A；及び

- 5 ~ 50 mg のドネベジル（塩酸塩として）；又は
- 1.5 ~ 30 mg のリバスチグミン（酒石酸水素塩として）；又は
- 4 ~ 50 mg のガランタミンを成分（b）として、I R 製剤において医薬担体とともに含んでなる錠剤Bをそれぞれ含有する軟又は硬ゼラチンカプセル剤からなり、前記組成物は、1日1回又は2回投与されるように予定される。

30

【0116】

さらなる態様によれば、本発明による組成物は、例えばWO 2006/089493に記載のように、一方の薬物含有層からの薬物の放出が他方の薬物含有層からの薬物の放出に干渉しない、2つの薬物用量を放出する二層錠剤に製剤化される。この態様による有利な組成物は、

層A（4 ~ 40 mg の塩化トロスピウムを成分（a）として、I R 製剤において医薬担体とともに含んでなる）及び

層B（4 ~ 60 mg のガランタミンを成分（b）として、I R 製剤において医薬担体と混合して含んでなる）からなり、前記組成物は、1日1回又は2回投与されるように予定される。

40

【0117】

別の態様によれば、本発明の組成物は、口腔で崩壊可能な錠剤に製剤化される。この態様による特に有利な組成物は、

- 4 ~ 40 mg の塩化トロスピウムを成分（a）として；及び
- 5 ~ 50 mg の塩酸ドネベジルを成分（b）として、頬内粘膜吸収用のI R 製剤において医薬担体と混合して含んでなる経口崩壊錠剤であり、前記組成物は、1日1回又は2回投与されるように予定される。

【0118】

50

別の態様によれば、本発明の組成物は、成分（a）と成分（b）が従来の担体又は媒体と混合して水に溶解又は懸濁している、経口投与用の溶液剤に製剤化される。この態様による特に有利な組成物は、

- 4 ~ 40 mg の塩化トロスピウムを成分（a）として；及び

- 4 ~ 50 mg のガランタミンを成分（b）として経口投与用の液体IR製剤において医薬担体と混合して含んでなる経口溶液剤又は懸濁液剤であり、前記組成物は、1日1回又は2回投与されるように予定される。

【0119】

別の態様によれば、本発明の組成物は、経皮投与用のパッチ剤に製剤化される。この態様による特に有利な組成物は、

- 4 mg / 24時間 ~ 120 mg / 24時間の塩化トロスピウムを成分（a）として；及び

- 4 . 6 mg / 24時間 ~ 30 mg / 24時間のリバスチグミン（酒石酸水素塩として）を成分（b）として、全身の経皮投与に適している医薬的に許容される担体又は希釈剤とともに含んでなる経皮パッチ製剤である。

【0120】

本発明の別の態様は、

- 5 ~ 15 mg のコハク酸ソリフェナシンを成分（a）として；及び

- 4 ~ 50 mg のガランタミンを成分（b）として、経口投与用のIR製剤において医薬担体と混合して含んでなる錠剤からなる単位剤形を提供し、前記組成物は、1日1回又は2回投与されるように予定される。

【0121】

アルツハイマー型認知症の治療において現在単独で使用されているアセチルコリンエステラーゼ阻害剤タイプの既知の薬物と比較して、上記の組み合わせられた医薬組成物は、前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤のより多いのでより療法上有効な量の安全で忍容し得る投与を可能にすることによって、より大きくてより長い効力とより少ない有害作用を示す。特に、本発明の医薬組成物のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害を必要とする患者、特にアルツハイマー型の認知症を1日1回又は2回のペースで治療するとき、単独でも、他の医薬品と組み合わせても安全で有効である。

【0122】

本発明の組成物で治療される病理学的状態には、限定されないが、アルツハイマー病、パーキンソン病認知症、及び、脳のアセチルコリン媒介性の神経伝達を増強するように企図された医薬品によって一部治療される、ヒトの認知及び神経行動機能の他の障害が含まれる。

【0123】

治療効力は、アルツハイマー型の認知症に関連した認知と他の神経行動の障害が抑えられる度合いによって、文献にあるような標準尺度を使用して測定する。

【実施例】

【0124】

以下の実施例により、本発明を例解する。

実施例 1

15 mg の塩酸ドネペジルと20 mg の塩化トロスピウムを含有する経口崩壊錠剤。

【0125】

1 . 5 キログラムの塩酸ドネペジルと1 . 8 kg のコーンスターチを徹底的に混合して、この混合物を完全に均質化し、35メッシュ篩いに通過させた後で、2 . 4 kg のコーンスターチと一緒に徹底的に攪拌して35メッシュの篩いにかけた、すでに製造済みの2 kg の塩化トロスピウムの混合物を加える。このように入手した混合物に0 . 6 kg のイチゴフレーバー粉末、0 . 2 kg のサッカリンナトリウム、13 . 08 kg の乳糖、4 . 4 kg の微結晶性セルロース、及び2 . 9 kg のソルビトールを加える。この混合物を完

全な均質化に至るまで混合してから、0.1 kg のステアリン酸マグネシウムを加え、再び混合し、7 mm のパンチで圧縮して、以下の組成を有する 100,000 個の経口崩壊錠剤を得る：

塩酸ドネペジル	15.00 mg
塩化トロスピウム	20.00 mg
コーンスターチ	42.00 mg
イチゴフレーバー粉末	6.00 mg
サッカリンナトリウム	2.00 mg
乳糖	130.00 mg
微結晶性セルロース	44.00 mg
ソルビトール	29.00 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.00 mg

10

実施例 2

以下の成分を混合することによって、経口投与用のカプセル剤を製造する：

成分	重量部
リバスチグミン（酒石酸水素塩として）	900
塩化トロスピウム	2.000
乳糖 USP	7.350
コロイド状二酸化シリコン（Aerrosil（登録商標））	50

混合後、この混合物を 40 メッシュ篩に通して篩って、9 mg のリバスチグミンと 20 mg の塩化トロスピウムを含有する 2 ピース硬ゼラチンカプセル 3 号に導入する。

20

【0126】

実施例 3

1.8 kg のガラントミンと 2.0 kg の塩化トロスピウム、0.25 kg のゼラチン、0.25 kg のステアリン酸マグネシウム、及び 10 kg のコーンスターチを混合して、この混合物を従来の打錠機によって、18 mg のガラントミンと 20 mg の塩化トロスピウムを含有する錠剤へ成型することによって、経口投与用の即時放出錠剤を製造する。

【0127】

実施例 4

1800 g のガラントミンと 5 kg の脱イオン水を加えた、翼攪拌機を取り付けたブレンダーにおいて経口液体組成物を製造する。温度を 40 に維持して、この混合物を、完全な溶液になるまで激しく攪拌する。温度を 25 としてから、20.22 g のソルビン酸カリウム、44.11 g のメタ重亜硫酸ナトリウム、147 g の市販イチゴ香味剤を加える。澄明な溶液が得られるまで、攪拌を室温で続ける。得られる溶液の温度を 20 として、2757 g のキシリトール、2000 g の塩化トロスピウム、及び 18.38 g の微結晶性セルロースを 4.41 kg の脱イオン水に含有する先に製造した溶液に加える。穏やかに攪拌して完全な分散状態を得た後で、このように入手した溶液剤を 1.5 メッシュの篩に通過させる。このようにして、約 15 kg の溶液剤を入手して、以下の組成の 1500 単位用量に導入する：

30

ガラントミン	18.00 mg
塩化トロスピウム	20.00 mg
メタ重亜硫酸ナトリウム	4.40 mg
ソルビン酸カリウム	2.02 mg
キシリトール C	27.57 mg
イチゴ香味剤	80.00 mg
微結晶性セルロース	10.00 mg
脱イオン水で 10,000.00 mg へ	

40

実施例 5

医薬担体とともに製剤化した 4 mg のガラントミンを含有する錠剤、医薬担体とともに製剤化した 12 mg のガラントミンを含有する錠剤、及び医薬担体とともに製剤化した 2

50

0 m g の塩化トロスピウムを含有する錠剤を、G B 1 , 2 5 4 , 5 8 0 に記載のようにカプセルに分配して、1 6 m g のガランタミンと2 0 m g のトロスピウムを含有する単位剤形を製造する。同じやり方で、医薬担体とともに製剤化した8 m g のガランタミンを含有する単位剤形、医薬担体とともに製剤化した2 0 m g のガランタミンを含有する錠剤、及び医薬担体とともに製剤化した2 0 m g の塩化トロスピウムを含有する錠剤を製造する。

【 0 1 2 8 】

実施例 6

2 K g の塩化トロスピウムの代わりに1 . 5 K g の塩酸プロピペリンを使用すること以外は実施例 1 に記載のように操作することによって、以下の組成を有する経口崩壊錠剤を入手する：

塩酸ドネペジル	1 5 . 0 0 m g
塩酸プロピペリン	1 5 . 0 0 m g
コーンスターチ	4 2 . 0 0 m g
イチゴフレーバー粉末	6 . 0 0 m g
サッカリンナトリウム	2 . 0 0 m g
乳糖	1 3 0 . 0 0 m g
微結晶性セルロース	4 4 . 0 0 m g
ソルビトール	2 9 . 0 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 0 m g

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100107386

弁理士 泉谷 玲子

(72)発明者 チェイス, トーマス・エヌ

アメリカ合衆国ワシントン, ディーシー 20007, ノースウエスト, サーティファースト・ストリート 1623

(72)発明者 クラレンス・スミス, キャスリーン・イー

アメリカ合衆国ワシントン, ディーシー 20007, ノースウエスト, サーティファースト・ストリート 1623

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 大宅 郁治

審判官 田村 明照

(56)参考文献 国際公開第2004/069246(WO, A1)

日本泌尿器科学会雑誌, 2008年 2月, Vol.99 No.2, p.323 左下

日本泌尿器科学会雑誌, 2008年 2月, Vol.99 No.2, p.323 左上

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

REGISTRY/CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)

JSTPlus/JMedPlus/JST7580(JDreamII)