

(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2013-533269

(P2013-533269A)

(43) 公表日 平成25年8月22日 (2013. 8. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 11/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 11/00	
	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	A 6 1 P 43/00 Z N A	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁)		

(21) 出願番号 特願2013-520239 (P2013-520239)  
 (86) (22) 出願日 平成23年7月15日 (2011. 7. 15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年3月19日 (2013. 3. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2011/002346  
 (87) 国際公開番号 W02012/010973  
 (87) 国際公開日 平成24年1月26日 (2012. 1. 26)  
 (31) 優先権主張番号 2010130352  
 (32) 優先日 平成22年7月21日 (2010. 7. 21)  
 (33) 優先権主張国 ロシア (RU)  
 (31) 優先権主張番号 2011125992  
 (32) 優先日 平成23年6月24日 (2011. 6. 24)  
 (33) 優先権主張国 ロシア (RU)

(71) 出願人 513008959  
 オレグ イリイチ・エプシテイン  
 ロシア共和国 1 2 7 4 7 3 モスクワ  
 ケービー. 7 2 ディー. 3 サモチョク  
 ニー パー 4  
 (74) 代理人 100107515  
 弁理士 廣田 浩一  
 (74) 代理人 100107733  
 弁理士 流 良広  
 (74) 代理人 100115347  
 弁理士 松田 奈緒子  
 (72) 発明者 オレグ イリイチ・エプシテイン  
 ロシア共和国 1 2 7 4 7 3 モスクワ  
 ケービー. 7 2 ディー. 3 サモチョク  
 ニー パー 4

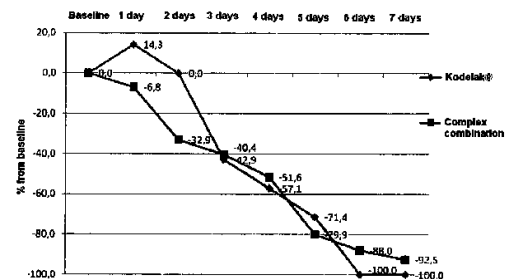
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組み合わせ医薬組成物及び呼吸器の疾患又は状態に関連する疾患及び状態を治療する方法

## (57) 【要約】

本発明は、a) ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b) ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c) モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物、並びに前記組み合わせ組成物を投与することによって上気道の状態又は障害及びそれに関連する症状を治療及び予防するための方法に関する。

【選択図】 図 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

a) ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b) ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c) モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含むことを特徴とする組み合わせ医薬組成物。

**【請求項 2】**

ブラジキニンに対する活性化増強型抗体が、配列番号 1 を有するブラジキニンに対する活性化増強型抗体である、請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

**【請求項 3】**

ブラジキニンに対する活性化増強型抗体が、固体担体に浸透させた C 1 2、C 3 0、及び C 5 0 ホメオパシー希釈物の混合物の形態であり、且つヒスタミンに対する活性化増強型抗体及びモルヒネに対する活性化増強型抗体が、前記固体担体に浸透させた C 1 2、C 3 0、及び C 5 0 ホメオパシー希釈物の混合物の形態である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

10

**【請求項 4】**

担体が、希釈物の混合物に浸透している請求項 3 に記載の組み合わせ医薬組成物。

**【請求項 5】**

ブラジキニンに対する活性化増強型抗体が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

**【請求項 6】**

ブラジキニンに対する活性化増強型抗体が、ポリクローナル抗体である請求項 5 に記載の組み合わせ医薬組成物。

20

**【請求項 7】**

ヒスタミンに対する活性化増強型抗体が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

**【請求項 8】**

ヒスタミンに対する活性化増強型抗体が、ポリクローナル抗体である請求項 7 に記載の組み合わせ医薬組成物。

**【請求項 9】**

モルヒネに対する活性化増強型抗体が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

30

**【請求項 10】**

モルヒネに対する活性化増強型抗体が、ポリクローナル抗体である請求項 9 に記載の組み合わせ医薬組成物。

**【請求項 11】**

活性化増強型抗体が、希釈するごとに振盪しながら連続的に 1 0 0 倍希釈することによって調製される請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

**【請求項 12】**

呼吸器の疾患又は状態を治療する方法であって、a) ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b) ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c) モルヒネに対する活性化増強型抗体とを、それを必要とする患者に実質的に同時に投与することを含むことを特徴とする方法。

40

**【請求項 13】**

活性化増強型抗体が、組み合わせ医薬組成物の形態で投与される請求項 12 に記載の方法。

**【請求項 14】**

呼吸器の疾患又は状態が、急性である請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

呼吸器の疾患又は状態が、慢性である請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 16】**

50

呼吸器の疾患又は状態が、呼吸器感染症である請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

呼吸器感染症が、ウイルス性呼吸器感染症である請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

組み合わせ医薬組成物が、1つから2つの単位剤形で投与され、前記剤形が、それぞれ1日間に1回から1日間に4回投与される請求項 13 に記載の方法。

【請求項 19】

組み合わせ医薬組成物が、1つから2つの単位剤形で投与され、前記剤形が、それぞれ1日間に2回投与される請求項 13 に記載の方法。

【請求項 20】

10

上気道の障害又は状態の症状に罹っている患者を治療する方法であって、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 21】

気道の障害又は状態の症状が、咳嗽である請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

咳嗽強度スケールによって測定したとき、咳嗽が減少する請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

組み合わせ医薬組成物が、1つから2つの単位剤形で投与され、前記剤形が、それぞれ1日間に1回から1日間に4回投与される請求項 21 に記載の方法。

20

【請求項 24】

組み合わせ医薬組成物が、1つから2つの単位剤形で投与され、前記剤形が、それぞれ1日間に2回投与される請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

呼吸器の疾患又は状態に罹っている患者の治療に使用するための医薬組成物であって、ホメオパシーの技術に従って、連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多数回振盪することによってそれぞれ調製される、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体との増強溶液を提供し、次いで、混合することによって前記増強溶液を組み合わせるか、あるいは、担体塊に組み合わせた前記増強溶液を浸透させるか又は前記増強溶液を別々に浸透させることによって得られる医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物、並びに急性及び慢性の気道の障害又は状態及び咳嗽の症状を治療する方法。

【背景技術】

【0002】

40

ヒトの気道感染症及び咳嗽は、何世紀にも亘って広く苦痛を引き起こしてきた。これら感染症は、一般的に、空気伝染し得る又は直接接触を介して伝染し得る細菌及びウイルス等の微生物によって引き起こされると考えられている。感染症の初期段階は、通常、副鼻腔の鬱血を特徴とし、多量の粘液産生を伴うことが多い。続いて、感染症は、咽喉、気管支、及び肺へと下方に広がり得る。ヒトの最も頻度の高い病気による苦痛の1つである普通感冒（非アレルギー性鼻炎、ウイルス性上気道感染症、ウイルス性URIとも呼ばれる）は、長い間、時間及び金銭の消費による苦痛の源であり、通院の主な原因でもある伝染性の感染症疾患である。

【0003】

多くの治療法が提案され、上気道感染症及びその症状の治療及び/又は予防のために利

50

用されているが、これらの効果及び副作用に関して未だ多くの要望が残されている。普通感冒は、細菌ではなくウイルスによって引き起こされるので、医師によって不安になるほどの頻度で処方される抗生物質は、理論的にも実際にも効果がない（非特許文献1及び2）。市販の風邪薬は、常に、ヒスタミン等の剤に対する作用を通して（抗ヒスタミン薬のグループは、例えば、Benadrylである）、又は自律神経系に対する様々な作用を通して（例えば、エフェドリン）局所的に症状を抑える作用を有する。

#### 【0004】

咳嗽の作用は、防御反射である。しかし、持続性の咳嗽は、異常であり、URTIに起因する場合が多い。咳嗽は、過度及び／又は顕著になると生活の質に著しい影響を与える場合がある。市販の鎮咳薬及び去痰薬は、効果がないことが証明されていると報告されている。更に、これら薬の多くは、特に小児において、有害な副作用を引き起こすことが報告されている。The American College of Chest Physiciansによれば、有益であることが証明されている唯一の処方咳嗽薬は、コデインである。しかし、処方されるコデイン誘導体製品は、便秘、鎮静、及び呼吸抑制等の副作用を引き起こす用量でしか咳嗽を抑制できないことが報告されている。咳嗽に効果があることが見出されている医薬品は、仮に存在しているとしても、極僅かである。

10

#### 【0005】

したがって、普通感冒を含む上気道感染症及びその症状の予防及び／又は治療に有効な剤が必要とされている。本発明は、かかる剤、並びに上気道の疾患又は状態及びこれらの症状を予防及び／又は治療する方法に関する。

20

#### 【0006】

ホメオパシー技術によって増強された極度に希釈された（又は超低）型の抗体の治療効果は、本特許出願の発明者、Dr. Oleg I. Epshteinによって発見された。特許文献1は、ホメオパシーによって活性化された型の、前立腺特異的抗原（PSA）に対する抗体の投与によって、良性前立腺肥大症又は前立腺炎を治療するための医薬を開示している。

#### 【0007】

キニン類は、内皮細胞を活性化する能力に起因して炎症プロセスに関与し、結果として、血管拡張、血管透過性の上昇、一酸化窒素の生成、及びアラキドン酸の動員を導く低分子量ペプチドである。ブラジキニンは、この群の最も特徴的な血管作動性物質である（非特許文献3）。

30

#### 【0008】

ブラジキニンは、炎症、外傷、火傷、ショック、アレルギー、及び特定の心血管疾患が生じたときに放出される。放出されると、ブラジキニンは、感覚求心性神経終末を刺激するメディエータの白血球からの分泌を開始又は増加させる。

#### 【0009】

ブラジキニンの受容体は、咳嗽の誘導において重要な役割を果たす。ブラジキニンは、血管作動性の性質を有し、上気道の粘膜層に影響を与えることにより咳嗽を誘導する（非特許文献4）。超低用量の、ブラジキニンに対する抗体が知られている（非特許文献4）。

40

#### 【0010】

ヒスタミン類は、炎症、喘息、アレルギー、アトピー性皮膚炎、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含む多数の医学的状态に関与している。ヒスタミンは、特定のヒスタミン受容体（その4つの主な種類は、H1、H2、H3、及びH4である）に対する効果により、その作用を発揮する。特定のヒスタミン受容体サブタイプは、特定の医学的状态に関与している。H1受容体アンタゴニスト（アンチヒスタミン）は、アレルギー性鼻炎（花粉症）、蕁麻疹、昆虫咬傷、及び薬物過敏症を含むアレルギー反応の治療に広く用いられている。H2受容体アンタゴニストは、胃酸分泌の阻害剤として頻繁に用いられている。これらは、消化性潰瘍の治療における選択薬として、ゾリンジャー・エリソン症候群の治療における第二選択薬として、及び逆流性食道炎を治療するために用いられている。H3

50

は、前庭入力を制御すると考えられる（非特許文献５）。H４受容体は、炎症作用に関与していると考えられる。

【００１１】

超低用量のヒスタミンに対する抗体は、抗潰瘍性活性を有することが示されている（非特許文献６）。

【００１２】

モルヒネは、疼痛を軽減するために主に用いられる強力な麻薬性鎮痛剤である。また、モルヒネは、心不全の呼吸困難の管理において、肺浮腫及び咳嗽において、鎮静剤として、及び下痢の制御においても用いられる。モルヒネの最も顕著な作用は、鎮痛効果、催眠効果、呼吸抑制効果、中枢神経抑制効果、及び局所麻酔剤としての効果である。モルヒネは、注射によって有効に投与されるが、鎮静剤として、麻酔に対する補助剤として、鎮咳剤として、及び非特異的止痢療法として経口でモルヒネを投与するための薬学的に許容できる材料手段は、薬学及び医学の分野には存在しないと考えられる。

10

【００１３】

超低用量の、モルヒネに対する抗体が知られている（非特許文献７）。

【００１４】

呼吸器障害及び咳嗽の新規治療法が継続して必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１５】

20

【特許文献１】米国特許第 7, 582, 294 号

【非特許文献】

【００１６】

【非特許文献１】Gonzales R, et al "Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians", JAMA Sep. 17, 1997; 278 (11) 901 - 4;

【非特許文献２】Mainous A.G., et al, "Antibiotics and upper respiratory infection: do some folks think there is a cure for the common cold?" J Fam Pract 1996 April; 42 (4); 357 - 61

30

【非特許文献３】Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. J Allergy Clin Immunol. 2002 Feb 109 (2): 195 - 209.

【非特許文献４】Epstein et al., Ultralow doses of antibodies to inflammatory mediators: Antitussive properties of antibodies to bradykinin, histamine and serotonin, Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Supplement 1, 2003, pgs 146 - 149.

40

【非特許文献５】Chavez 2005

【非特許文献６】Krylova et al., Antiulcer activity of ultralow doses of antibodies to histamine under experimental conditions, Bull Exp Biol Med 2003 Jan; 135 Suppl 7: 80 - 2.

【非特許文献７】Beregovoi, et al., Effect of antib

50

odies to morphine in ultralow doses on induction of long-term potentiation in hippocampal slices from rats with chronic morphine dependence, Bull Exp Biol Med. 2003 Jan; 135 Suppl 7: 26-8.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明は、上気道の状態又は障害とそれに関連する症状とを治療及び予防するための組成物及び方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0018】

1つの態様では、本発明は、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物を提供する。

【0019】

1つの変形例では、本発明は、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物であって、前記抗体が、ブラジキニン全体又はその断片に対する抗体である医薬組成物を提供する。

【0020】

1つの変形例では、本発明は、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物であって、前記抗体が、ヒスタミン全体又はその断片に対する抗体である医薬組成物を提供する。

【0021】

1つの変形例では、本発明のこの態様の組み合わせ医薬組成物は、固体担体に浸透させた(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるブラジキニンに対する活性化増強型抗体を含む。次いで、(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるヒスタミンに対する活性化増強型抗体を前記固体担体に浸透させてよい。次いで、(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるモルヒネに対する活性化増強型抗体を前記固体担体に浸透させてよい。

【0022】

1つの変形例では、本発明のこの態様の組み合わせ医薬組成物は、固体担体に浸透させた(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるヒスタミンに対する活性化増強型抗体を含む。次いで、(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるブラジキニンに対する活性化増強型抗体を前記固体担体に浸透させてよい。次いで、(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるモルヒネに対する活性化増強型抗体を前記固体担体に浸透させてよい。

【0023】

1つの変形例では、本発明のこの態様の組み合わせ医薬組成物は、固体担体に浸透させた(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるモルヒネに対する活性化増強型抗体を含む。次いで、(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるブラジキニンに対する活性化増強型抗体を前記固体担体に浸透させてよい。次いで、(C12、C30、及びC50)又は(C12、C30、及びC200)

ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるヒスタミンに対する活性化増強型抗体を前記固体担体に浸透させてよい。

【0024】

好ましくは、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体であり、より好ましくは、ポリクローナル抗体である。本発明のこの態様の1つの変形例では、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体は、希釈するごとに振盪しながら連続的に100倍希釈することによって調製される。

【0025】

好ましくは、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体であり、より好ましくは、ポリクローナル抗体である。本発明のこの態様の1つの変形例では、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体は、希釈するごとに振盪しながら連続的に100倍希釈することによって調製される。

10

【0026】

好ましくは、モルヒネに対する活性化増強型抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体であり、より好ましくは、ポリクローナル抗体である。本発明のこの態様の1つの変形例では、モルヒネに対する活性化増強型抗体は、希釈するごとに振盪しながら連続的に100倍希釈することによって調製される。

【0027】

別の態様では、本発明は、呼吸器の疾患又は状態を治療する方法であって、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体とを、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。好ましくは、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体、及びモルヒネに対する活性化増強型抗体は、組み合わせ医薬組成物の形態で投与される。

20

【0028】

別の態様では、本発明は、組み合わせ医薬組成物を投与することによって気道の障害又は状態に罹っている患者を治療する方法であって、前記組成物が、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む方法を提供する。

【0029】

1つの変形例では、気道の障害又は状態は、ウイルス性気道感染症である。

30

【0030】

別の変形例では、気道の障害又は状態は、急性上気道障害である。

【0031】

別の変形例では、気道の障害又は状態は、慢性上気道障害である。

【0032】

別の態様では、本発明は、組み合わせ医薬組成物を投与することによって上気道の障害又は状態の症状に罹っている患者を治療する方法であって、前記組成物が、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b)ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c)モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む方法を提供する。

40

【0033】

1つの変形例では、気道の障害又は状態の症状は、咳嗽である。

【0034】

本発明の1つの変形例では、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体の1つから2つの単位剤形と、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体の1つから2つの単位剤形と、モルヒネに対する活性化増強型抗体の1つから2つの単位剤形とが投与され、前記剤形は、それぞれ1日1回から1日4回投与される。好ましくは、前記活性化増強型抗体のそれぞれの1つから2つの単位剤形は、1日2回投与される。

【0035】

本発明のこの態様の好ましい変形例では、a)ブラジキニンに対する活性化増強型抗体

50

と、b) ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c) モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ組成物の1つから2つの単位剤形が投与され、前記剤形は、それぞれ1日1回から1日4回投与される。好ましくは、1つから2つの単位剤形は、1日2回投与される。

【0036】

本発明のこの態様の別の変形例では、前記組み合わせは、a) プラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b) ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c) モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む1つの単位剤形の形態で、好ましくは1日2回投与されることが好ましい。

【図面の簡単な説明】

10

【0037】

【図1】図1は、咳嗽強度スケールに基づいて評価した夜間の咳嗽強度の変化、平均スコアI群の変化(%)を示す。

【図2】図2は、咳嗽強度スケールに基づいて評価した日中の咳嗽強度の変化、平均スコアI群の変化(%)を示す。

【発明を実施するための形態】

【0038】

本発明は、添付の特許請求の範囲と関連して定義される。特許請求の範囲に関して、以下の用語解説によって関連する定義がもたらされる。

【0039】

20

「抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、別の分子の特定の空間的な極性の構成に特異的に結合し、それにより、それと相補的であると定義される免疫グロブリンを意味するものとする。特許請求の範囲において列挙されている抗体は、完全な免疫グロブリン又はその断片を含んでよく、天然、ポリクローナル又はモノクローナルであってよく、例えば、IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2b及びIgG3、IgM等の種々のクラス及びアイソタイプを挙げることができる。その断片としては、Fab、Fv及びF(ab')<sub>2</sub>、Fab'等を挙げることができる。単数形の「抗体(antibody)」は、複数形の「抗体(antibodies)」を含む。

【0040】

30

「活性化増強型」又は「増強型」という用語はそれぞれ、本明細書において列挙されている抗体に関しては、任意の抗体の最初の溶液のホメオパシーポテンタイゼーション(potentiation)の生成物を示すために使用される。「ホメオパシーポテンタイゼーション」とは、ホメオパシーの方法を用いて最初の関連物質の溶液にホメオパシーポテンシーを付与することを示す。そのように限定するものではないが、「ホメオパシーポテンタイゼーション」は、例えば、連続した希釈を、外部からの処理、特に(機械的な)振盪と組み合わせて繰り返すことを伴ってよい。言い換えれば、ホメオパシーの技術に従って、抗体の最初の溶液を連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多数回、垂直方向に振盪する。溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールとの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約0.5mg/mLから約5.0mg/mLまでにわたる。各成分、すなわち、抗体溶液を調製するための好ましい手順は、それぞれ100倍単位ホメオパシー希釈物(C12、C30、及びC200)に相当する、抗体の一次マトリックス溶液(母液)を100<sup>12</sup>倍希釈、100<sup>30</sup>倍希釈及び100<sup>200</sup>倍希釈した3種の水希釈物若しくは水-アルコール希釈物の混合物を使用することであるか、或いは、それぞれ100倍単位ホメオパシー希釈物(C12、C30、及びC50)に相当する、抗体の一次マトリックス溶液を100<sup>12</sup>倍希釈、100<sup>30</sup>倍希釈及び100<sup>50</sup>倍希釈した3種の水希釈物若しくは水-アルコール希釈物の混合物を使用することである。ホメオパシーポテンタイゼーションの例は、その全体が参照により明示された目的で本明細書に組み込まれる、米国特許第7,572,441号及び同第7,582,294号に記載されている。特許請求の範囲では「活性化増強型」という用語が使用され、実施例では「超低用量」という用語が使用される。「超低用量」という用語は、ホメオパシーに

40

50



より希釈され、増強された型の物質の研究及び使用によって創出された技術分野における専門用語になった。「超低用量 (ultra-low dose)」又は「超低用量 (ultra-low doses)」という用語は、特許請求の範囲において使用される「活性化増強」型という用語を完全に支持し、それと主と同義であるものとする。

#### 【0041】

言い換えれば、抗体は、3つの因子が存在すれば、「活性化増強」型又は「増強」型である。第1に、「活性化増強」型抗体は、ホメオパシーの技術分野では広く受け入れられている調製プロセスの生成物である。第2に、「活性化増強」型抗体は、現代薬理学において広く受け入れられている方法によって決定される生物活性を有さなければならない。第3に、「活性化増強」型抗体により示される生物活性は、ホメオパシーのプロセスの最終生成物に分子型抗体が存在することによって説明することができない。

10

#### 【0042】

例えば、活性化増強型抗体は、最初の、単離された分子型抗体を、機械的な振盪等の外部からの衝撃と併せて連続して多数回希釈することによって調製することができる。濃度低下の過程における外部からの処理は、例えば、超音波、電磁気、又は他の物理的因子に曝露させることによって実現することもできる。その全体が参照により明示された目的で本明細書に組み込まれる V. Schwabe "Homeopathic medicines" M., 1967、米国特許第7,229,648号及び同第4,311,897号には、ホメオパシーの技術分野において広く受け入れられているホメオパシー増強の方法であるそのようなプロセスが記載されている。この手順により、最初の分子型抗体の分子濃度が均一に低下する。所望のホメオパシーポテンシーが得られるまでこの手順を繰り返す。個々の抗体について、所要のホメオパシーポテンシーは、中間希釈物を所望の薬理学的モデルにおいて生物学的試験に供することによって決定することができる。そのように限定するものではないが、「ホメオパシーポテンタイゼーション」は、例えば、外部からの処理、特に垂直方向の(機械的な)振盪と組み合わせて連続した希釈を繰り返すことを伴ってよい。言い換えれば、ホメオパシーの技術に従って、抗体の最初の溶液を連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多数回、垂直方向に振盪する。溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールとの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約0.5mg/mLから約5.0mg/mLにわたる。各成分、すなわち、抗体溶液を調製するための好ましい手順は、それぞれ100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30及びC200に相当する、抗体の一次マトリックス溶液(母液)を $100^{1/2}$ 倍希釈、 $100^{3/4}$ 倍希釈及び $100^{2/3}$ 倍希釈した3種の水希釈物若しくは水-アルコール希釈物の混合物を使用すること、又は、それぞれ100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30及びC50に相当する、抗体の一次マトリックス溶液(母液)を $100^{1/2}$ 倍希釈、 $100^{3/4}$ 倍希釈及び $100^{5/6}$ 倍希釈した3種の水希釈物若しくは水-アルコール希釈物の混合物を使用することである。所望のポテンシーをどのように得るかの例も、例えば、明示された目的で参照により組み込まれる、米国特許第7,229,648号及び同第4,311,897号において提供される。本明細書に記載の「活性化増強」型抗体に適用可能な手順は、下に詳しく記載されている。

20

30

#### 【0043】

ヒト対象のホメオパシー治療に関してはかなりの量の議論がなされてきた。本発明は、「活性化増強」型抗体を得るために、受け入れられているホメオパシーのプロセスに依拠するが、本発明は、活性を証明するためにはヒト対象におけるホメオパシー単独に依拠するのではない。驚いたことに、本出願の発明者は、認められている薬理学的モデルにおいて、出発分子型抗体を連続して多数回希釈することから最終的に得られた溶媒が、標的希釈物中に分子型抗体の痕跡が存在することとは無関係の決定的な活性を有することを発見し、十分に実証した。本明細書で提供される「活性化増強」型抗体を、生物活性について、広く受け入れられている活性の薬理学的モデルにおいて、適切なインビトロ実験において、又は適切な動物モデルにおいてインビボで試験した。更に以下に提供される実験により、そのようなモデルにおける生物活性の証拠がもたらされた。同様に以下に本明細書で

40

50

提供されるヒトの臨床研究は、動物モデルにおいて観察された活性が、ヒトの療法によく翻訳されるという証拠を提供する。ヒト研究によって、医科学において病的状態として広く認められている特定のヒトの疾患又は障害を治療するための、本明細書に記載の「活性化増強」型の利用可能性の証拠ももたらされる。

#### 【0044】

また、特許請求された「活性化増強」型抗体は、その生物活性が、最初の出発溶液から残っている分子型抗体が存在することによっては説明することができない溶液又は固体調製物のみを包含する。言い換えれば、「活性化増強」型抗体は、最初の分子型抗体の痕跡を含有してよいことが意図されているが、連続して希釈した後に残った分子型抗体は非常に低濃度であるので、当業者は、認められている薬理学的モデルにおいて観察される生物活性が、いかなる程度の妥当性でも残りの分子型抗体に起因すると考えることができない。本発明は特定の理論に限定されるものではないが、本発明の「活性化増強」型抗体の生物活性は、最初の分子型抗体には起因しない。その中に含まれる最初の分子型抗体の濃度が、認められている分析的な技法、例えば、キャピラリー電気泳動及び高速液体クロマトグラフィー等の検出限界を下回る、液体又は固体の形態の「活性化増強」型抗体が好ましい。その中に含まれる最初の分子型抗体の濃度がアボガトロ数未満である液体又は固体の形態の「活性化増強」型抗体が特に好ましい。分子型の治療用物質の薬理学において、薬理学的反応のレベルが、対象に投与される、又はインビトロで試験される活性薬物の濃度に対してプロットされた用量反応曲線を作成することは一般的である。任意の検出可能な反応を生じる薬物の最小レベルは、閾値用量として公知である。「活性化増強」型抗体は、もしあれば、所与の生物学的モデルにおける分子型抗体の閾値用量を下回る濃度で分子抗体を含有することが具体的に意図されており、それが好ましい。

10

20

#### 【0045】

用語「咳嗽強度スケール」は、日中及び夜間における咳嗽の重篤度を患者が主観的に評価するための調査票であり、0点～5点で採点される以下の質問からなる：

日中

- 0点 - 咳嗽無し
- 1点 - 1回の短期間の咳嗽
- 2点 - 2回を超える短期間の咳嗽
- 3点 - 日常の活動には干渉しない頻繁な咳嗽
- 4点 - 日常の活動に干渉する頻繁な咳嗽
- 5点 - 1日の大半の苦しい咳嗽

30

夜間

- 0点 - 咳嗽無し
- 1点 - 目覚めている間のみの咳嗽 / 入眠時のみの咳嗽
- 2点 - 咳嗽のために1回目が覚める又は早く目が覚める
- 3点 - 咳嗽のために頻繁に目が覚める
- 4点 - 夜の大半頻繁に咳嗽をする
- 5点 - 苦しい咳嗽

40

#### 【0046】

本発明は、a) ブラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b) ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c) モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物を提供する。本明細書で上記で説明したように、組み合わせの個々の成分のそれぞれは、それ独自の個々の医学的使用で一般的に知られている。しかしながら、本特許出願の発明者らは、驚いたことに、組み合わせの投与が、咳嗽の症状を顕著に低減し、上気道の障害又は状態の治療に役立つことを見出した。

#### 【0047】

本発明のこの態様に従った組み合わせ医薬組成物は、液体形又は固体形とすることができる。医薬組成物に含まれる活性化増強型の抗体のそれぞれは、ホメオパシー分野において受け入れられているプロセスを通して、抗体の最初の分子形態から調製する。開始抗体

50

は、例えば、どちらも参照により本明細書に組み込まれている、Immunotechniques, G. Frimel, M., "Meditsyna", 1987, p. 9 - 33; 及び "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" by Laflly E., Sodayer R. - 2005 - Vol. 14. - N1 - 2. P. 33 - 55 において記載されている、既知のプロセスに従って調製されるモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体とすることができる。

#### 【0048】

モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ技術を用いて得ることができる。プロセスの最初の段階は、ポリクローナル抗血清の調製の過程で既に関連された原理に基づく免疫化を含む。作業の別の段階は、同一の特異性を有する抗体のクローンを生み出すハイブリッド細胞の作製を伴う。それらの別々の単離は、ポリクローナル抗血清の調製の場合と同じ方法を使用して行う。

10

#### 【0049】

ポリクローナル抗体は、動物の能動免疫化を通して得ることができる。この目的で、例えば、適切な動物（例えばウサギ）に、ブラジキニン、ヒスタミン、又はモルヒネのいずれかの、適切な抗原の一連の注入を与える。動物の免疫系は、既知の様式で動物から採取される、対応する抗体を生み出す。この手順は、単一特異性の抗体を多量に含んだ血清の調製を可能にする。

20

#### 【0050】

所望であれば、抗体を含有する血清は、例えば、アフィニティークロマトグラフィー、塩析による分画、又はイオン交換クロマトグラフィーを使用して精製することができる。得られた精製抗体濃縮血清を、活性化増強型の抗体を調製するための出発材料として使用することができる。得られた、溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールとの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約 0.5 mg/mL から約 5.0 mg/mL までにわたる。

#### 【0051】

本発明による組み合わせ薬物の各成分を調製するための好ましい手順は、それぞれ 100 倍単位ホメオパシー希釈物 C 12、C 30 及び C 50 に相当する、抗体の一次マトリックス溶液を 100<sup>12</sup>、100<sup>30</sup> 及び 100<sup>50</sup> 倍に希釈した 3 種の水 - アルコール希釈物の混合物、又はそれぞれ 100 倍単位ホメオパシー希釈物 C 12、C 30 及び C 200 に相当する、抗体の一次マトリックス溶液を 100<sup>12</sup>、100<sup>30</sup> 及び 100<sup>200</sup> 倍に希釈した 3 種の水 - アルコール希釈物の混合物を使用することである。固体剤形を調製するために、固体担体を、ホメオパシーのプロセスによって得られた所望の希釈物で処理する。本発明の組み合わせの固体単位剤形を得るために、担体塊に各希釈物を浸透させる。どちらの浸透の階数も、所望の組み合わせ剤形を調製するために適している。

30

#### 【0052】

好ましい実施形態では、本発明の組み合わせを含む活性化増強型を調製するための出発材料は、動物に産生させた、対応する抗原、すなわち、ブラジキニン、ヒスタミン、又はモルヒネに対するポリクローナル抗体である。ブラジキニンに対する活性化増強型のポリクローナル抗体を得るために、所望の抗原を免疫原として、実験動物、好ましくは、ウサギに注射することができる。ブラジキニンの以下の配列が、適切な抗原として特に意図されている。

40

### 配列番号1

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg

## 【0053】

ブラジキニンに対する出発ポリクローナル抗体を調製するための例示的な手順は、以下の通り説明することができる。血液試料を採取する7日間～9日間前に、所望の抗原を、ウサギに1回～3回静脈内注射して、ウサギの血流中のポリクローナル抗体のレベルを上昇させる。免疫化したら、抗体レベルを検査するために血液試料を取得する。一般には、可溶性抗原の免疫応答の最大レベルは、抗原を最初に注射した後40日間～60日間以内に実現される。第1の免疫化サイクルが達成されたら、ウサギを30日間のリハビリテーション期間におき、その後、更に1回～3回静脈内注射して再免疫化を実施する。

## 【0054】

所望の抗体を含有する抗血清を得るために、ウサギから、免疫化されたウサギの血液を採取し、50 mLの遠心管に入れる。管の側面に形成された生成物である血餅を木べらで除去し、管の中心の血餅にロッドを入れる。次いで、血液を冷蔵庫に約40℃の温度で一晩置く。次の日に、へらの上の血餅を除去し、残りの液体を1分間当たり13,000回転で10分間遠心分離する。上清の流体が標的抗血清である。得られた抗血清は一般には黄色である。抗血清に、20%の $\text{NaN}_3$ （重量濃度）を最終濃度が0.02%になるまで加え、使用する前に、-20℃の温度で凍結した状態で保管する、又は、 $\text{NaN}_3$ なしで-70℃の温度で保管する。ブラジキニンに対する標的抗体を抗血清から分離するためには、以下の固相吸収の連続が適している：

## 【0055】

ウサギの抗血清10 mLを0.15 Mの $\text{NaCl}$ で2倍希釈し、その後、6.26 gの $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を加え、混合し、4℃で12時間～16時間インキュベートする。沈渣を遠心分離によって除去し、リン酸緩衝液10 mL中に希釈し、同じ緩衝液に対して外界温度で一晩にわたって透析する。沈渣を除去した後、溶液をリン酸緩衝液によって平衡させたDEAE-セルロースカラムに適用する。溶出液の280 nmにおける光学濃度を測定することによって抗体画分を決定する。

## 【0056】

単離された粗製の抗体を、アフィニティークロマトグラフィー法を使用し、得られた抗体を、クロマトグラフィー媒体の不溶性マトリックス上にあるブラジキニンに付着させることによって精製し、その後濃縮した水性塩類溶液により溶出させる。

## 【0057】

得られた緩衝溶液を、活性化増強型抗体を調製するために用いるホメオパシー希釈プロセスの最初の溶液として使用する。ブラジキニンに対する抗原精製ポリクローナルウサギ抗体の最初のマトリックス溶液の好ましい濃度は0.5 mg/mL～5.0 mg/mL、好ましくは、2.0 mg/mL～3.0 mg/mLである。

## 【0058】

モルヒネに対するポリクローナル抗体は、免疫原としてKLHとコンジュゲートしているモルヒネのヘミコハク酸塩を用いてブラジキニンにおいて用いた方法と同様の上記方法を用いて得ることができる。

## 【0059】

生物起源のアミン（化学式 $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3$ の4-（2-アミノエチル）-イミダゾール又は-イミダゾリルエチルアミン）であるヒスタミンに対するポリクローナル抗体は、アジュバントを使用して上記方法を用いて得ることができ、商業的に製造されているヒスタミン二塩酸塩であってもよい。

## 【0060】

組み合わせの各成分の活性化増強型は、最初の溶液からホメオパシーポテンタイゼーションによって、好ましくは、約0.5 mg/mLから約5.0 mg/mLまでにわたる、溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールとの混合物中の抗体の最初の溶液の濃度から出発して、（最初の溶液から開始する）前の溶液のそれぞれの1部を9部（10倍希釈）、又は99部（100倍希釈）、又は999部（1,000倍希釈）の中性の溶媒で段階希釈することによる比例的な濃度低下の方法を外部からの衝撃方法と併せて用いて調製

10

20

30

40

50

することができる。外部からの衝撃は、各希釈物を多数回垂直方向に振盪すること（ダイナマイゼーション）を伴うことが好ましい。その後の、所要のポテンシールレベル、又は希釈因子に至るまでの希釈のそれぞれには別々の容器を使用することが好ましい。この方法は、ホメオパシーの技術分野では広く受け入れられている。例えば、明示された目的で参照により本明細書に組み込まれる V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, p. 14 - 29 を参照されたい。

#### 【0061】

例えば、12 - 100 倍単位希釈物（C12 と示される）を調製するために、例えば、3.0 mg / mL の濃度のブラジキニンに対する抗体の最初のマトリックス溶液 1 部を、中性の、水を含む又は水 - アルコールを含む溶媒（好ましくは、15 % エチルアルコール）99 部中に希釈し、次いで何回も（10 回以上）垂直方向に振盪して、第 1 の 100 倍単位希釈物（C1 と示される）を創出する。第 1 の 100 倍単位希釈物 C1 から第 2 の 100 倍単位希釈物（C2）を調製する。この手順を 11 回繰り返して第 12 の 100 倍単位希釈物 C12 を調製する。したがって、第 12 の 100 倍単位希釈物 C12 は、異なる容器内で、3.0 mg / mL の濃度のブラジキニンに対する抗体の最初のマトリックス溶液 1 部を中性の溶媒 99 部中に 12 回段階希釈することによって得られる溶液を表し、100 倍単位ホメオパシー希釈物 C12 に相当する。関連する希釈因子を用いて同様の手順を実施して希釈物 C30、C50 及び C200 を得る。中間希釈物を所望の生物学的モデルにおいて試験して活性を確認することができる。本発明の組み合わせを含む両方の抗体の好ましい活性化増強型は、C12、C30、及び C50 希釈物の混合物、又は C12、C30 及び C200 希釈物の混合物である。活性な物質の種々のホメオパシー希釈物（主に 100 倍単位希釈物）の混合物を生物活性のある液体成分として使用する場合、組成物の各成分（例えば、C12、C30、C50、C200）は、上記の手順に従って、最後から二番目の希釈物が得られるまで（例えば、それぞれ C11、C29、及び C199 まです）別々に調製し、次いで各成分 1 部を、混合物の組成に従って 1 つの容器に加え、所要量（例えば、100 倍希釈するためには 97 部）の溶媒と混合する。

#### 【0062】

活性な物質を種々のホメオパシー希釈物、例えば、10 倍単位希釈物及び / 又は 100 倍単位希釈物（D20、C30、C100 又は C12、C30、C50 又は C12、C30、C200 等）の混合物として使用することが可能であり、その効率は、希釈物を適切な生物学的モデル、例えば、本明細書の実施例に記載のモデルにおいて試験することによって実験的に決定される。

#### 【0063】

増強及び濃度低下の過程では、垂直方向の振盪を、超音波、電磁場への外部からの曝露又はホメオパシーの技術分野で受け入れられている任意の同様の外部からの衝撃手順と置き換えることができる。

#### 【0064】

好ましくは、本発明の医薬組成物は、液体の形態又は固体単位剤形とすることができる。医薬組成物の好ましい液体形は、好ましくはブラジキニンに対する活性化増強型抗体、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体、及びモルヒネに対する活性化増強型抗体の 1 : 1 の比率での混合物である。好ましい液体担体は、水又は水 - エチルアルコール混合物である。

#### 【0065】

好ましくは、固体単位剤形での医薬組成物は、活性化増強型抗体の水希釈物又は水 - アルコール希釈物を予め染み込ませた薬学的に許容される担体の顆粒剤から調製する。固体剤形は、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ、及びその他を含めた製薬技術分野で公知の任意の形態であってよい。不活性な医薬成分として、医薬品の製造において使用されるグルコース、スクロース、マルトース、デンプン、イソマルトース、イソマルト及び他の単糖、オリゴ糖及び多糖、並びに上記の不活性な医薬成分と、潤滑剤、崩壊剤、結合剤及び着色料を含めた他の薬学的に許容される賦形剤、例えばイソマルト、クロスボビドン、シクラミ

ン酸ナトリウム、サッカリンナトリウム、無水クエン酸等)との技術的混合物を使用することができる。好ましい担体は、ラクトース及びイソマルトである。医薬剤形は、標準の製薬用賦形剤、例えば、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、及びクエン酸を更に含んでよい。

【0066】

好ましくは、固体単位剤形での医薬組成物は、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体、及びモルヒネに対する活性化増強型抗体の水希釈物又は水-アルコール希釈物を予め染み込ませた薬学的に許容される担体の顆粒剤から調製する。好ましい担体は、イソマルトである。医薬剤形は、標準の製薬用賦形剤、例えば、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム及びクロスポビドンを更に含んでよい。

10

【0067】

固体単位剤形の調製の例を、以下に説明する。

【0068】

固体経口形態を調製するために、イソマルトの顆粒を、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体及びモルヒネに対する活性化増強型抗体の水溶液又は水-アルコール溶液に、担体5kg又は10kgに対して抗体溶液1kg(1:5~1:10)の比率で浸透させる。浸透を行うために、イソマルトの顆粒を、煮沸ベッドプラント(例えば、Huttlin GmbHの「Huttlin Pilotlab」)中の流動煮沸ベッド中で染み込ませるための注水に曝露させ、その後、40未満の加熱した空気の流れによって乾燥する。活性化増強型抗体を染み込ませた乾燥顆粒(9.5重量部~98重量部)の推定量をミキサーに入れ、2重量部~88重量部の「染み込ませていない」純粋なイソマルト(処理効率を低下させることなく科学技術的なプロセスの費用を縮小し、それを単純化及び加速するために使用する)と、0.5重量部~0.7重量部のシクラミン酸ナトリウムと、0.1重量部~1.5重量部のステアリン酸マグネシウムと、0.05重量部~0.07重量部のサッカリンナトリウムと、1重量部~1.5重量部のクエン酸と一緒に混合する。得られた錠剤集団を均一に混合し、(例えば、Korsch-XL400打錠機において)直接乾式プレスすることによって錠剤化して、150mg~500mg、好ましくは、250mgの丸剤を形成する。錠剤化した後、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体及びモルヒネに対する活性化増強型抗体の組み合わせの水-アルコール溶液(丸剤1粒当たり3.0mg~6.0mg)を染み込ませた丸剤250mgを得る。担体に浸透させるために使用する組み合わせの各成分は、100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30及びC50の混合物、又は100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30及びC200の混合物の形態である。

20

30

【0069】

別の変形例では、固体経口形態を調製するために、ラクトースの100µm~300µmの顆粒を、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体及びモルヒネに対する活性化増強型抗体の水溶液又は水-アルコール溶液に、ラクトース5kg又は10kgに対して抗体溶液1kg(1:5~1:10)の比率で浸透させる。浸透を行うために、ラクトース顆粒を、煮沸ベッドプラント(例えば、Huttlin GmbHの「Huttlin Pilotlab」)中の流動煮沸ベッド中で染み込ませるための注水に曝露させ、その後、40未満の加熱した空気の流れによって乾燥する。活性化増強型抗体を染み込ませた乾燥顆粒(10重量部~34重量部)の推定量をミキサーに入れ、25重量部~45重量部の「染み込ませていない」純粋なラクトース(処理効率を低下させることなく科学技術的なプロセスの費用を縮小し、それを単純化及び加速するために使用する)と、0.1重量部~1重量部のステアリン酸マグネシウム、及び3重量部~10重量部の結晶セルロースと一緒に混合する。得られた錠剤集団を均一に混合し、(例えば、Korsch-XL400打錠機において)直接乾式プレスすることによって錠剤化して、150mg~500mg、好ましくは、300mgの丸剤を形成する。錠剤化した後、ブラジキニンに対する活性化増強型抗体、ヒスタミンに対する活性化増

40

50

強型抗体及びモルヒネに対する活性化増強型抗体の組み合わせの水 - アルコール溶液（丸剤 1 粒当たり 3 . 0 m g ~ 6 . 0 m g ）を染み込ませた丸剤 3 0 0 m g を得る。担体に浸透させるために使用する組み合わせの各成分は、1 0 0 倍単位ホメオパシー希釈物 C 1 2、C 3 0 及び C 5 0 の混合物、又は 1 0 0 倍単位ホメオパシー希釈物 C 1 2、C 3 0 及び C 2 0 0 の混合物の形態である。

【 0 0 7 0 】

本発明はいかなる特定の理論にも限定されるものではないが、本明細書に記載の活性化増強型抗体は、分子型抗体を、そのような分子型に帰する生物活性を有するのに十分な量では含有しないと考えられている。本発明の組み合わせ薬（組み合わせを医薬組成物）の生物活性は、添付の実施例において十分に実証されている。

10

【 0 0 7 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、組み合わせ医薬組成物を投与することによって気道の障害又は状態に罹っている患者を治療する方法であって、前記組成物が、a ) プラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b ) ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c ) モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む方法を提供する。

【 0 0 7 2 】

好ましい実施形態では、気道の障害又は状態は、ウイルス性気道感染症である。

【 0 0 7 3 】

別の好ましい実施形態では、気道の障害又は状態は、急性上気道障害である。

【 0 0 7 4 】

好ましい実施形態では、気道の障害又は状態は、慢性上気道障害である。

20

【 0 0 7 5 】

別の実施形態では、本発明は、組み合わせ医薬組成物を投与することによって上気道の障害又は状態の症状に罹っている患者を治療する方法であって、前記組成物が、a ) プラジキニンに対する活性化増強型抗体と、b ) ヒスタミンに対する活性化増強型抗体と、c ) モルヒネに対する活性化増強型抗体とを含む方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

好ましい実施形態では、気道の障害又は状態の症状は、咳嗽である。

【 0 0 7 7 】

好ましくは、治療する目的で、本発明の組み合わせを、1 日 1 回から 1 日 4 回、好ましくは 1 日 2 回投与し、各投与は、1 つ又は 2 つの組み合わせ単位剤形を含む。

30

【 0 0 7 8 】

本発明を、添付の非限定的な実施例を参照して、更に例示する。

【実施例】

【 0 0 7 9 】

実施例 1

3 0 匹の雄のモルモット（体重 3 5 0 g ~ 4 0 0 g ）を実験で用いた。5 分間噴霧吸入器を用いて 3 0  $\mu$  M のカプサイシンを吸入させることにより、咳嗽を誘導した。咳嗽エピソードの回数を 1 5 分間計数した。咳嗽は、1 回目は薬物投与前（ベースライン）、2 回目は投与後の 2 回誘導した。対照群には、蒸留水（1 2 0  $\mu$  L / モルモット）を投与した。第 2 の群には、超低用量のモルヒネに対する抗体（4 0  $\mu$  L / モルモット）を投与した。第 3 の群には、超低用量のプラジキニンに対する抗体（U L D B）と、超低用量のヒスタミンに対する抗体（U L D H）と、超低用量のモルヒネに対する抗体（U L D M）との組み合わせ（1 2 0  $\mu$  L / モルモット）を投与した。投与は、1 2 0 分間間隔で 3 回、経口（経口滴下）で行った。最後の投与は、カプサイシンで咳嗽を誘導する 1 5 分間前であった。

40

【 0 0 8 0 】

この試験により、複合組み合わせ薬 U L D B + U L D H + U L D M は、U L D M 単独よりも顕著な鎮咳効果を発揮することが明らかになった。これら薬物は、それぞれ、5 5 . 2 % 及び 2 1 . 5 % の咳嗽阻害を引き起こした（ $p < 0 . 0 5$ ）（表 1 を参照されたい）

50

。

【表 1】

動物の群 N=10	咳嗽エピソードの平均回数		咳嗽の障害 (ベースラインからの割合%)
	ベースライン	処理後	
対照(蒸留水)	9.6±1.2	8.4±0.9	11.2±3.1 %
ULDM	11.7±0.6	9.2±0.5***	21.5±1.2 % #
ULDB + ULDB + ULDM	11.6±0.5	5.2±0.3***	55.5 ±1.8 % ##

ベースラインに比べて差が統計的に有意である:\*\*\*- $p<0.001$

対照に比べて差が統計的に有意である:#- $p<0.05$ ;##- $p<0.01$

10

表1. 咳嗽エピソードの回数に対する試験薬の効果、 $M \pm m$ 

【0081】

## 実施例 2

ホメオパシー希釈物 C 1 2、C 3 0、C 5 0 の混合物と等価である、基本原液を 1 0 0<sup>1 2</sup> 倍、1 0 0<sup>3 0</sup> 倍、1 0 0<sup>5 0</sup> 倍に超溶解させた結果得られた超低用量の、ブラジキニン (ULDB)、ヒスタミン (ULDH)、及びモルヒネ (ULDM) に対するアフィニティー精製したポリクローナルウサギ活性増強型抗体の水-アルコール溶液を含有する医薬組成物 (6 mg / 錠剤) を、重量 3 0 0 mg の錠剤に染み込ませた。

【0082】

20

ウイルス性上気道感染症 (URI) (急性咽頭炎 / 鼻咽頭炎、急性喉頭炎 / 喉頭気管炎) 及び / 又は下気道感染症 (急性気管支炎) が原因で通院している 1 9 歳 ~ 8 2 歳 (平均年齢 4 7 . 6 0 ± 1 . 5 6 歳) の 1 0 7 人の被験体がエンロールされた非盲検観察的臨床試験の結果に基づいて、複合組み合わせ物 ULDB + ULDB + ULDM の効果及び安全性を評価した。この局所のウイルス性 URI の主な症状は、発熱、中毒、及びカタル性の症状に加えて、疾患の発症時において乾性咳嗽 (空咳) であり、1 0 0 % の被験体で記録されていた咳嗽である。患者の大部分 (n = 1 0 1 ; 9 4 %) が、ウイルス性 URI が発症した最初の日の間に試験にエンロールされた。被験体の 4 3 % が男性 (n = 4 6) であり、5 7 % が女性 (n = 6 1) であった。患者の略半分 (n = 4 6 ; 4 3 %) が、中程度のベースライン状態を有し、3 人 (2 . 8 %) が重篤であり、5 8 人 (5 4 %) では変化がなかった。平均心拍数は、7 8 . 4 0 ± 0 . 2 7 b p m であり、呼吸数は、2 0 . 4 0 ± 0 . 1 4 回 / 分であった。全ての被験体は、3 7 . 0 ~ 3 8 . 5 (9 1 %) 及び 3 8 . 6 ~ 3 9 . 0 (9 %) の高体温を有していた。全ての患者が、試験の開始時に無力性症状 (不快感、食欲不振、筋肉痛) を訴えており、一部は、頭痛 (5 . 6 %)、眩暈 (2 . 8 %)、筋無力 (5 . 6 %) を訴えていた。ベースライン時には、患者は、平均して 5 . 5 0 ± 0 . 0 6 回の咳嗽エピソード回数を有しており、これらはそれぞれ 4 . 3 0 ± 0 . 1 3 回の咳嗽からなっていた。大部分の被験体では、咳嗽は、皮膚の色の変化 (n = 1 0 7 ; 1 0 0 %)、頸静脈膨張 (n = 1 0 7 ; 1 0 0 %)、姿勢の変化 (n = 1 0 4 ; 9 7 %) を伴っていた。特に、鼻呼吸困難 (n = 1 0 7 ; 1 0 0 %)、漿液性鼻汁 (n = 1 9 ; 1 8 %) 等のカタル性症状がみられた。他覚検査は、吸気困難 (n = 3 ; 3 %) 又は呼気困難 (n = 2 3 ; 2 2 %)、肺におけるびまん性の乾性ラ音 (n = 3 3 ; 3 1 %)、全身脳性症状 (n = 2 ; 2 %) を示した。更なる方法は、試験にエンロールされた患者における咳嗽の原因として、確認されている気道の感染性炎症プロセスを指示通り実施した。具体的には、大部分の患者における ENT 検査により、上気道の損傷の限局化が可能になり、(気管支における) 放射線学的試験により、浸潤性及び限局性の肺病変の非存在下における肺パターンの変化が明らかになった。全ての被験体の血液検査は、正常な白血球数又は軽度の白血球数の増加、時に、軽度の白血球減少症 (n = 9 ; 8 %)、リンパ球増加症 (n = 1 2 ; 1 1 %)、単球増加症 (n = 7 ; 6 %) を示した; ESR は、大部分の患者 (n = 1 0 3 ; 9 6 %) で変化しなかった。全ての被験体に、1 日間に 4 回、ロタウイルスとは別に、解熱、解毒、及び局所 (鬱血除去) 薬 (9 1 錠) を含む複合療法 UL

30

40

50



DB、ULDH、及びULD Mを行った。他の鎮咳剤、去痰剤、及び粘液溶解剤は、投与しなかった。患者を7日間毎日検査し、ベースライン時及び試験の最後に実験パラメータを記録した。複合組み合わせ物ULD B + ULD H + ULD Mの鎮咳効果の評価基準は、乾性咳嗽の期間を含む合計咳嗽期間、一定時間以内の咳嗽エピソード数、及び1回の咳嗽エピソード中の平均咳嗽数を含んでいた。更なる基準は、他のカタル性症状、発熱、及び中毒に加えて、睡眠障害も含んでいた。

#### 【0083】

得られた結果は、複合組み合わせ物ULD B + ULD H + ULD M投与の1日目から始まる咳嗽を特徴付ける正の変化を示した。咳嗽エピソード数及び1回の咳嗽エピソードにおける咳嗽数を含む咳嗽強度は、治療中明らかな正のダイナミクスを有していた。1時間以内の咳嗽エピソード数は、観察1日目の $5.50 \pm 0.06$ 回から、2日目の $3.7 \pm 0.15$ 回、3日目の $2.4 \pm 0.12$ 回、4日目の $1.5 \pm 0.08$ 回、5日目の $0.9 \pm 0.07$ 回、及び6日目の $0.4 \pm 0.02$ 回に減少した。それぞれの日の1回の咳嗽エピソードにおける咳嗽衝動の平均数は、 $4.30 \pm 0.13$ 回、 $4.10 \pm 0.30$ 回、 $3.20 \pm 0.15$ 回、 $2.60 \pm 0.12$ 回、 $1.40 \pm 0.06$ 回、及び $0.30 \pm 0.01$ 回であった。乾性咳嗽は、 $4.20 \pm 0.19$ 日間以内に消失し、消失までに湿性咳嗽に変化し、湿性咳嗽は7日目までしか持続しなかった（咳嗽の平均期間は、 $6.60 \pm 0.05$ 日間であった）。

#### 【0084】

既の実施され、公開されている試験で得られた結果と、本治療とを比較したところ（表2を参照されたい）、成人においてウイルス性URIを治療したとき、*stop tus sin*（登録商標）及び*eres pal*（登録商標）と比べて複合組み合わせ物ULD B + ULD H + ULD Mの方がより明らかな鎮咳効果を示した。*Stop tus sin*（登録商標）による治療は、平均で6.2日間以内に乾性咳嗽を湿性咳嗽に確実に変化させた（それに対して、複合組み合わせ物ULD B + ULD H + ULD Mを用いたときは $4.20 \pm 0.19$ 日間であった）。咳嗽の合計期間は、*Stop tus sin*（登録商標）を用いたとき8.8日間であり、*eres pal*（登録商標）を用いたとき7日間超であった（それに対して、複合組み合わせ物ULD B + ULD H + ULD Mを用いたときは、 $6.60 \pm 0.05$ 日間であった）。

#### 【0085】

咳嗽に付随する他の症状は、複合組み合わせ物ULD B + ULD H + ULD Mによる治療の3日目～4日目に消失した。咳嗽中の皮膚の色の変化は、 $2.8 \pm 0.1$ 日目まで持続し、頸静脈膨張は、 $3.7 \pm 0.09$ 日目まで持続し、姿勢の変化は、 $2.7 \pm 0.1$ 日目まで持続した。

#### 【0086】

複合組み合わせ物ULD B + ULD H + ULD Mに含まれていた成分の抗炎症活性は、ウイルス性URIの中毒及びカタル性症状において正の変化として示され（表3）。疾患の重篤度に依存する絶えず続く発熱は、 $2.90 \pm 0.08$ 日間みられ、場合によっては疾患の4日目まで（ $4.00 \pm 0.08$ 日間）周期的に体温が上昇した。鼻呼吸の緩和は、治療の4日目が終わった直後に認められ（ $4.3 \pm 0.12$ 日間）、鼻炎は（ $2.2 \pm 0.1$ 日間）で緩和された。口腔粘膜におけるカタル性症状は、 $6.9 \pm 0.08$ 日間以内に完全に消失した。中毒徴候が消失するまでの時間は、約4日間であった：無力感、平均で $3.60 \pm 0.09$ 日間持続し、食欲不振は、 $3.00 \pm 0.07$ 日間持続し、全身脳性症状は、 $3.00 \pm 0.01$ 日間持続した。睡眠は、 $3.80 \pm 0.09$ 日間以内に正常に戻った。

#### 【0087】

得られた結果は、他の鎮咳薬を用いたウイルス性URIの治療の効果に関するデータと同程度であった。*Stop tus sin*（登録商標）は、治療の5日目までに中毒及びカタル性症状の重篤度を低下させ（*S i r o t i n a E . V . , 2009*）； *eres pal*（登録商標）は、7日間でウイルス性URIの臨床徴候を著しく低減したが、幾つ

かの症状、例えば、鼻閉は、被験体の20%超で治療が終了した後も持続した(Plusa, Navatska D., 2000)。

#### 【0088】

安全性分析は、試験にエンロールされ、プロトコルにより規定された期間内に治療を完了した107人全ての被験体のデータを含んでいた。完了前に試験から脱落した被験体はいなかった。観察期間全体に亘って、優れた薬物耐容性が観察された。複合組み合わせ物ULDB+ULDH+ULDMの使用に関連する有害事象は記録されなかった。複合組み合わせ薬の服用を拒絶したケースは報告されなかった。治療の最後に行った血液分析では、いずれの病理的逸脱も明らかにならなかった(表4)。試験の最初の日及び最後の日における尿分析では、患者においていずれの病理も明らかにならなかった。

10

#### 【0089】

したがって、試験結果によって、ウイルス性URIに罹患している成人の咳嗽の治療における複合組み合わせ物ULDB+ULDH+ULDMの効果が確認された。鎮咳効果は、治療の最初の日から始まって、咳嗽強度(一定時間内の咳嗽エピソード数及び1回のエピソードにおける咳嗽反射数)を低下させることが示された。乾性咳嗽(空咳)及び湿性咳嗽(湿咳)の平均期間は、他の鎮咳薬に比べて短かった。複合組み合わせ物ULDB+ULDH+ULDMは、咳嗽反射を阻害し、気道の感染性炎症(ウイルス性URIにおける咳嗽の原因である)の重篤度を低下させた。これによって、中毒及びカタル性症状の正の変化が早まった。疾患の臨床徴候は、大部分が最初の3日間～4日間以内に消失した。複合組み合わせ物ULDB+ULDH+ULDMの使用に関連する有害事象及び実験パラメータの病理的逸脱が存在しないことは、薬物の安全性を証明するものである。

20

#### 【表2】

薬	咳緩和までの時間(日)	湿咳の最初のエピソードを 発現するまでの時間(日)
ULDB + ULDH + ULDMの組み合わせ物	6.60±0.05	4.20±0.19
Stoptussin(登録商標) (Sirotna E.V., 2009)	8.8	6.2
Erespal(登録商標) (Plusa T., Navatska D., 2000)	>7	-

表2：鎮咳薬の効果比較データ

30

#### 【表3】

臨床徴候		日数
発熱		4.00±0.08
カタル性症状	嚔声	3.10±0.12
	鼻呼吸困難	4.30±0.12
	漿液性鼻汁	2.20±0.10
	口腔粘膜における カタル性徴候	6.90±0.08
中毒症状	全身倦怠感	3.60±0.09
	睡眠障害	3.80±0.09
	食欲不振	3.00±0.07
	全身脳性症状	3.00±0.01

40

表3：ウイルス性URIの臨床症状の期間

【表 4】

パラメータ	来診1	来診7
赤血球 $\times 10^{12}/L$	$3.30 \pm 0.05$	$3.10 \pm 0.05$
ヘモグロビン, g/L	$120.10 \pm 1.59$	$116.80 \pm 1.54$
ヘマトクリット, %	$39.90 \pm 0.33$	$37.80 \pm 0.42$
血小板, $\times 10^9/L$	$268.50 \pm 3.67$	$262.60 \pm 3.37$
ESR, mm/時	$15.90 \pm 0.56$	$7.30 \pm 0.37$
白血球, $\times 10^9/\mu$	$14.10 \pm 0.52$	$6.70 \pm 0.48$
桿状核白血球, %	$9.9 \pm 0.3$	$6.80 \pm 0.21$
分葉核球, %	$52.8 \pm 0.7$	$58.40 \pm 0.54$
好塩基球, %	$0.1 \pm 0.03$	$0.10 \pm 0.02$
好酸球, %	$3.10 \pm 0.29$	$2.80 \pm 0.25$
白血球, %	$30.50 \pm 0.68$	$28.09 \pm 0.57$
単球, %	$2.90 \pm 0.21$	$3.10 \pm 0.21$

10

表 4：観察中の全血分析のパラメータ

【0090】

20

## 実施例 3

重量 300 mg の錠剤を用いた。超低用量のブラジキニン (ULDB)、ヒスタミン (ULDH)、及びモルヒネ (ULDM) に対するアフィニティー精製したポリクローナルウサギ活性化増強型抗体の溶液 (6 mg / 錠剤) を錠剤に浸透させた。前記抗体は、それぞれ、マトリクス溶液を  $100^{12}$  回、 $100^{30}$  回、 $100^{50}$  回超希釈した結果得られ、ホメオパシー希釈物 C12、C30、C50 の混合物と等価である。

【0091】

複合組成物 ULDB + ULDH + ULDM の有効性及び安全性の評価は、現在も引き続き実施されている多施設非盲検比較臨床試験に基づいて行った。現在、治療を完了した 20 人の患者に関するデータが利用可能である。14 人の患者に、最初の 3 日間は 1 日間に 3 回 2 錠の用量で、次の 4 日間は 1 日間に 3 回 1 錠の用量で複合組成物 ULDB + ULDH + ULDM を投与した。6 人の患者には、1 日間に 3 回 1 錠の用量で Kodelak (登録商標) (コデイン + 炭酸水素ナトリウム + 甘草の根 + 薬草である Thermopsis lanceolata) 錠剤 (JSC Pharmstantard - - Lek s redstva, Russia) を投与した。両群共、治療期間は 7 日間であった。

30

【0092】

12 時間 ~ 7 日間の咳嗽期間を伴う急性の咽頭炎、喉頭炎、喉頭気管炎、気管炎、気管気管支炎、及び気管支炎を発現しているという背景を有する、空咳を伴うウイルス性 URI であると診断された 18 人を超える男性及び女性の外来患者が、試験にエンロールされた。試験に参加するために、被験体は、全ての手順の前に告知に基づく同意書にサインした。患者の検査を行い、血液及び尿のサンプルを採取して、治療の安全性を制御した。

40

【0093】

薬物治療の効果の分析は、来診時 (ベースライン時 (治療開始時))、治療の 2 日目、4 日目、及び 7 日目) に現れていた咳嗽のアベイラビリティ及びその種類、並びに患者の日記に記載されていたデータに基づいて行った。

【0094】

咳嗽の緩和及び空咳から湿咳への変化が来診時に記録された患者の割合、並びに患者の日記に記載されていた咳嗽強度スケールに基づいて評価された日中及び夜間の咳嗽強度を、各来診時に比較した。両群において、咳嗽が緩和され患者は、最後の来診時 (治療の  $7 \pm 1$  日目) にのみ記録された。Kodelak (登録商標) 群では、かかる患者は、83

50

・3%含まれていたが、一方、複合組成物ULD B + ULD H + ULD M群では、73.8%であった。両群間に有意な差はみられなかった。

【0095】

非空咳から湿咳への変化がみられた患者の割合は、複合組成物ULD B + ULD H + ULD M群では28.6%、K o d e l a k（登録商標）群では20.0%であった。4日目及び7日目において、これら割合は、それぞれ、複合組成物ULD B + ULD H + ULD M群及びK o d e l a k（登録商標）群で35.7%及び16.7%であった。両群間に有意な差はみられなかった。

【0096】

咳嗽強度の変化に関するデータを図1及び図2に示す。夜間の咳嗽については治療の4日目までに、そして日中の咳嗽については治療の5日目までに、両群において日中及び夜間の咳嗽が2分の1に減少したことに留意すべきである。

【0097】

得られた結果は、複合組成物ULD B + ULD H + ULD Mの抗咳効果が、K o d e l a k（登録商標）の抗咳効果と同程度であることを示す。

【0098】

複合組成物ULD B + ULD H + ULD Mの投与に関連する有害事象が生じず、且つ実験パラメータにおける病理的逸脱がみられなかったことから、薬物の安全性が確認される。

【0099】

実施例4

重量300mgの錠剤を使用した。超低用量のブラジキニン（ULD B）、ヒスタミン（ULD H）、及びモルヒネ（ULD M）に対するアフィニティー精製したポリクローナルウサギ抗体の溶液（6mg/錠剤）を錠剤に浸透させた。前記抗体は、それぞれ、マトリクス溶液を100<sup>12</sup>回、100<sup>30</sup>回、100<sup>50</sup>回超希釈した結果得られ、ホメオパシー希釈物C12、C30、C50の混合物と等価である。

【0100】

小児において、咳嗽の治療における複合組成物ULD B + ULD H + ULD Mの効果及び安全性を評価するために、非盲検観察的臨床試験を実施した。前記試験では、ウイルス性URIの背景を有する急性の喉頭炎/喉頭気管炎であると診断された1歳～3歳の100人の入院患者及び外来患者がエンロールされた。患者の平均年齢は、1.4 ± 0.1歳であり、被験体のうちの57%は男子であった。全ての患者が、ウイルス性URIの発現開始後1日間以内（57%）、又は稀に2日間以内（43%）に試験にエンロールされた。被験体の90%において腋の体温は、38.5以下であった。疾患の発症時における主な徴候は、頻発性乾性咳嗽（空咳）であり；大部分の小児では、時に嘔吐を引き起こしたり小児の睡眠を妨げたりする場合がある激しい乾性空咳が記録された。平均基準咳嗽頻度は、1時間当たり2.90 ± 0.27エピソードであり；1エピソードにおける平均咳嗽反射数は、4.80 ± 0.28回であった。大部分の小児では（97%）、鼻道からの漿液性鼻汁が少ない（90%）鼻呼吸困難がみられた。小児のうちの60%では、頻発性咳嗽によって引き起こされる睡眠障害がみられた。抗ウイルス剤、解熱剤、解毒剤、及び局所（鬱血除去剤）に加えて、複合療法には、複合組み合わせ物ULD B + ULD H + ULD M（1日間に4回、室温に冷却した沸騰水ティースプーン1杯に前もって溶解させておいた錠剤1個）が含まれていた。試験中、他の抗咳剤、去痰剤、及び粘液溶解剤は投与しなかった。7日間、医師は、毎日被験体を検査し、ベースライン時及び試験の最後に実験パラメータを記録した。乾性咳嗽の期間を含む合計咳嗽期間及び乾性咳嗽から湿性咳嗽（湿咳）に変化するまでの期間、1時間当たりの咳嗽エピソード数、及び1エピソード当たりの平均咳嗽反射数を、効果の基準として用いた。咳嗽によって引き起こされる他のウイルス性URIの徴候（気道に現れたカタル性症状、全身中毒症状、及び睡眠障害）の変化も記録した。

【0101】

10

20

30

40

50

得られた結果の分析により、複合組み合わせ物 U L D B + U L D H + U L D M の投与が、咳嗽の期間、性質、及び強度を特徴付けるパラメータにおいて正の変化を引き起こすことが示された。合計咳嗽期間は、 $4.40 \pm 0.28$  日間であり、これは、 $4.1 \pm 0.27$  日間の乾性咳嗽の期間を含む。湿咳の最初のエピソードは、 $2.40 \pm 0.05$  日目に観察された。咳嗽強度のパラメータ（1時間当たりの咳嗽エピソード数及び1エピソード当たりの咳嗽数）は、治療によって明らかに変化した。咳嗽エピソード数は、以下の通り変化した：治療の1日目 -  $2.90 \pm 0.27$  回；治療の2日目 -  $2.30 \pm 0.12$  回；治療の3日目 -  $1.70 \pm 0.12$  回；治療の4日目 -  $0.80 \pm 0.01$  回；治療の5日目 -  $0.40 \pm 0.01$  回；治療の6日目 -  $0.20 \pm 0.01$  回；治療の7日目 -  $0.10 \pm 0.01$  回。1エピソード当たりの咳嗽数は、治療の1日目 -  $5.00 \pm 0.22$  回；治療の2日目 -  $4.50 \pm 0.20$  回；治療の3日目 -  $3.60 \pm 0.30$  回；治療の4日目 -  $2.60 \pm 0.13$  回；治療の5日目 -  $1.80 \pm 0.12$  回；治療の6日目 -  $0.90 \pm 0.07$  回；治療の7日目 -  $0.20 \pm 0.01$  回であった。

10

#### 【0102】

得られた治療結果と文献のデータとの比較（表5）により、合計咳嗽期間及び湿咳に変化するまでの時間に対する複合組み合わせ物 U L D B + U L D H + U L D M の効果が、抗咳薬 K o d e l a k f i t o（登録商標）（P h a r m s t a n d a r d , R u s s i a）と P r o s p a n（登録商標）（K A R L E N G E L H A R D G m b H & C o . , G e r m a n y - R u s s i a）との組み合わせを含む小児科用途に用いられる抗咳薬の効果と同程度であることが示された。

20

#### 【0103】

複合組み合わせ物 U L D B + U L D H + U L D M の治療効果は、小児における睡眠障害の消失によっても確認された。全体的に、 $1.80 \pm 0.18$  日間（1日間～2日間で変動）持続した。比較のために、小児の咳嗽の治療において複合薬 D o c t o r M o m（登録商標）を投与した場合は、患者の63%において4日目までに睡眠を正常化することに留意すべきである。

#### 【0104】

他の臨床徴候の評価は、主なウイルス性 U R I の症状を急速に逆行させることを示した。 $2.7 \pm 0.19$  日目に体温が正常に戻り；全身倦怠感は  $1.70 \pm 0.08$  日間持続し；食欲不振は  $2.10 \pm 0.16$  日間持続し；過敏性/急変は  $2.00 \pm 0.13$  日間持続した。上気道のカタル性症状は、全ての被験体において、ウイルス性 U R I の発症後最初の7日間以内に完全に消失した。嚔声及び鼻呼吸困難（両症状は、平均で  $1.0 \pm 0.00$  日間持続した）が最初に消失し、鼻咽頭の炎症は、より長期間持続した（ $6.40 \pm 0.19$  日間）。しかし、治療結果を文献のデータと比較すると、ウイルス性 U R I の主な臨床徴候に対する複合組み合わせ物 U L D B + U L D H + U L D M の顕著な効果が示された。具体的には、O . Z a i t s e v a（2008）により実施された試験によれば、k o d e l a k f i t o を含む複合療法によるウイルス性 U R I の小児の回復は、 $7.7 \pm 0.3$  日目にみられ、他の粘液溶解剤では、 $8.9 \pm 0.3$  日目にみられた。複合療法における複合組み合わせ物 U L D B + U L D H + U L D M の使用は、最高  $6.40 \pm 0.19$  日間ウイルス性 U R I の経過を短縮した。

30

40

#### 【0105】

安全性分析は、試験に参加した全ての患者（ $n = 100$ ）のデータに基づいて行った。薬物投与に関連する有害事象は、記録されなかった。全血球数、生化学的血球数を含む試験パラメータの試験及び尿分析では、正常値からの有意な逸脱は全くみられなかった。

#### 【0106】

したがって、この試験により、ウイルス性 U R I の小児の咳嗽の治療における複合組み合わせ物 U L D B + U L D H + U L D M の効果が示された。即ち、小児における他の抗咳薬の同様の値と比較して、乾性咳嗽（空咳）及び湿性咳嗽（湿咳）の期間及び強度が低減された。

#### 【0107】

50

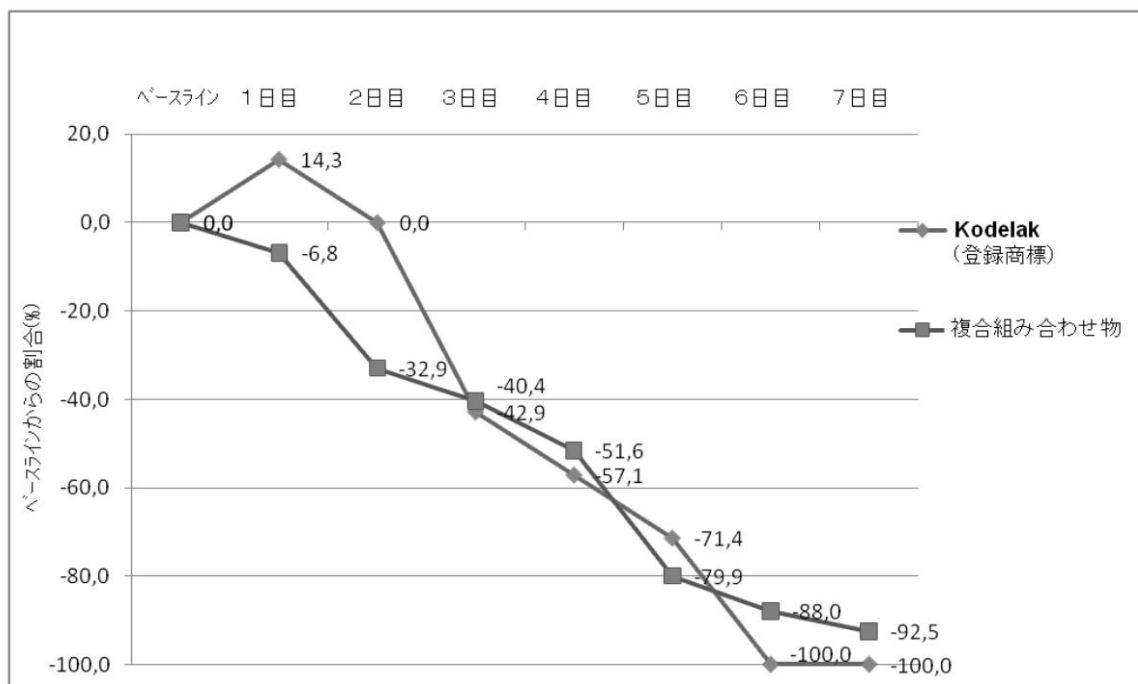
咳嗽反射を阻害する能力及び咳嗽を発現させる気道感染の強度を低下させる能力によって引き起こされる複合組み合わせ物 U L D B + U L D H + U L D M の効果が、主な臨床症状（全身倦怠感及びカタル）における急速な正の変化によって確認された。前記症状は、ウイルス性 U R I の発症から 7 日間以内に全ての患者において完全に消失した。治療の経過において可能性のある有害事象をモニタリングし、また実験パラメータを繰り返し試験することによって、薬物の安全性が証明された。

【表 5】

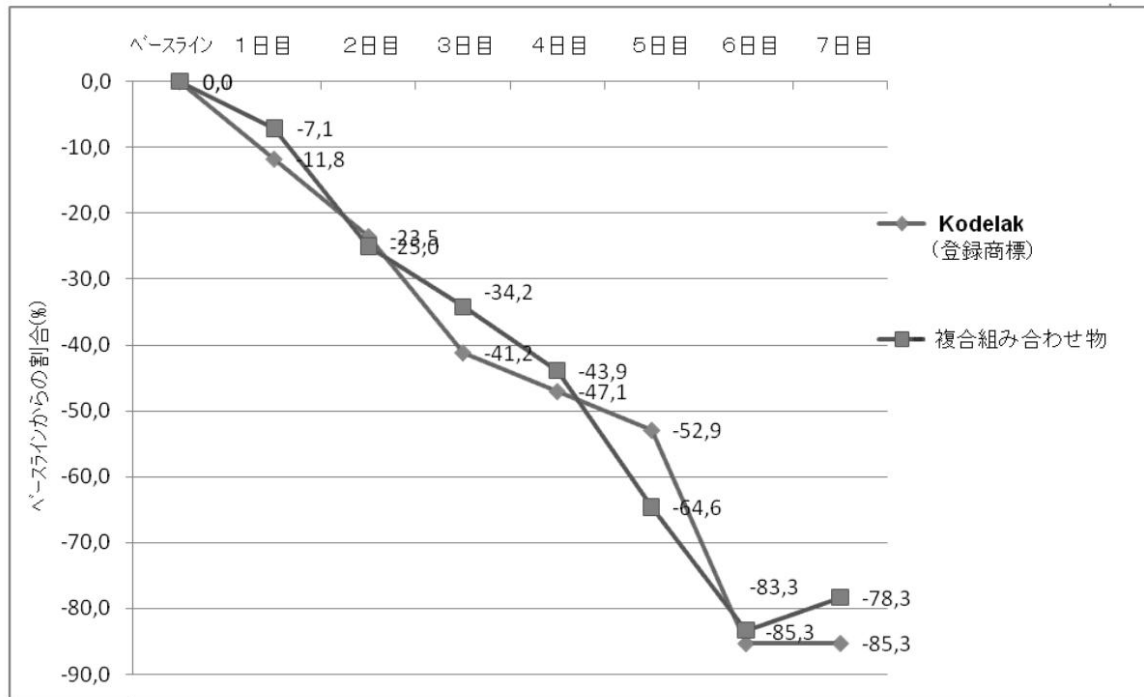
薬	咳緩和までの時間(日)	湿咳の最初のエピソードを発現するまでの時間(日)
組成物ULDB + ULDH + ULDM	4.4±0.28	2.40±0.05
Kodelak fito(登録商標) (Elkina T.N., 2006)	5日目	3日目
Prospan(登録商標) (Zaitseva O.V. et al 2006; Ovsyannikova E.M. et al, 2007)	5日目	5日目

表 5：抗咳薬の効果に関する比較データ

【図 1】



【 図 2 】



【 配 列 表 】

2013533269000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2011/002346

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K39/395 C07K16/18 C07K16/26 C07K16/44 A61K41/00 A61P11/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EPSTEIN O I ET AL: "Antitussive activity of Anar.", BULLETIN OF EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE JAN 2003 LNKD- PUBMED:12949665, vol. 135 Suppl 7, January 2003 (2003-01), pages 96-98, XP002669580, ISSN: 1573-8221 the whole document	1-25
X	US 2010/166762 A1 (EPSHTEIN OLEG ILIICH [RU]) 1 July 2010 (2010-07-01) paragraphs [0324], [0657], [0770], [0940]	1-25
X	RU 2 197 266 C1 (EHPSHTEJN OLEG IL ICH) 27 January 2003 (2003-01-27) abstract	1-25
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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 15 February 2012		Date of mailing of the international search report 27/02/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Le Flao, Katell



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2011/002346

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SHANG A ET AL: "Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy", THE LANCET, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 366, no. 9487, 27 August 2005 (2005-08-27), pages 726-732, XP025277623, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67177-2 [retrieved on 2005-08-27] the whole document</p> <p>-----</p>	1-25
A	<p>JONAS WAYNE B ET AL: "A critical overview of homeopathy", ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, NEW YORK, NY; US, US, vol. 138, no. 5, 4 March 2003 (2003-03-04), pages 393-399, XP002355318, ISSN: 0003-4819 the whole document</p> <p>-----</p>	1-25
A	<p>VICKERS A J: "CLINICAL TRIALS OF HOMEOPATHY AND PLACEBO: ANALYSIS OF A SCIENTIFIC DEBATE", JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE, MARY ANN LIEBERT, NEW YORK, NY, US, vol. 6, no. 1, 1 February 2000 (2000-02-01), pages 49-56, XP008055722, ISSN: 1075-5535 the whole document</p> <p>-----</p>	1-25
A	<p>GUGGISBERG A G ET AL: "Replication study concerning the effects of homeopathic dilutions of histamine on human basophil degranulation in vitro", COMPLEMENTARY THERAPIES IN MEDICINE, CHURCHILL LIVINGSTONE, EDINBURGH, GB, vol. 13, no. 2, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 91-100, XP004979886, ISSN: 0965-2299 the whole document</p> <p>-----</p>	1-25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2011/002346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010166762	A1	01-07-2010	NONE
-----			
RU 2197266	C1	27-01-2003	NONE
-----			

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C085 AA14 BB03 CC02 CC13 CC22 CC23 DD90 EE03