

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3782935号  
(P3782935)

(45) 発行日 平成18年6月7日(2006.6.7)

(24) 登録日 平成18年3月17日(2006.3.17)

(51) Int.C1.

F 1

<b>A 6 1 K 45/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06
<b>A 6 1 K 31/192</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/192
<b>A 6 1 K 31/197</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/197
<b>A 6 1 P 29/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/02

請求項の数 6 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2000-510435 (P2000-510435)
(86) (22) 出願日	平成10年8月18日 (1998.8.18)
(65) 公表番号	特表2001-515859 (P2001-515859A)
(43) 公表日	平成13年9月25日 (2001.9.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US1998/017083
(87) 國際公開番号	W01999/012537
(87) 國際公開日	平成11年3月18日 (1999.3.18)
審査請求日	平成17年8月18日 (2005.8.18)
(31) 優先権主張番号	60/058,207
(32) 優先日	平成9年9月8日 (1997.9.8)
(33) 優先権主張国	米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	391011308 ワーナーランパート・カンパニー、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー W A R N E R - L A M B E R T C O M P A N Y L L C アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 7 9 5 0, モーリス・プレインズ, テーバー ・ロード 201
(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗癲癇化合物を含有する鎮痛剤組成物およびその使用方法

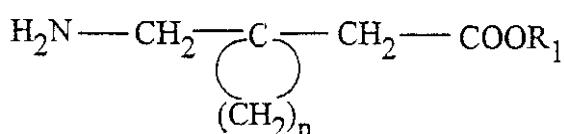
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式Iおよび式IIから選択される少なくとも1種の疼痛軽減特性を有する抗癲癇化合物または製薬上許容しうるその塩の有効量およびNSAIDから選択される少なくとも1種の化合物の有効量を含む鎮痛用組み合わせ物。

式I:

【化1】



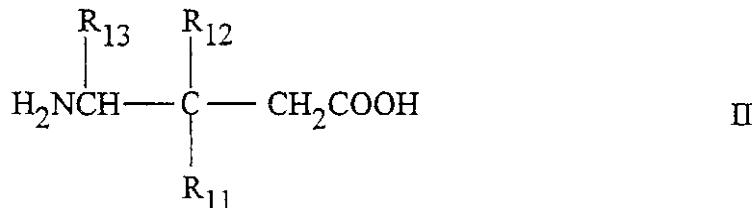
I

10

[式中 R<sub>1</sub> は水素または低級アルキルであり、n は 4 ~ 6 の整数であり、そして環は場合により置換されている]

式II:

## 【化2】



[式中  $\text{R}_{11}$  は炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖または分枝鎖のアルキル、フェニルまたは炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキルであり；  $\text{R}_{12}$  は水素またはメチルであり；そして、 $\text{R}_{13}$  は水素、メチルまたはカルボキシルである]

10

## 【請求項2】

抗癲癇化合物が式Iの化合物である請求項1記載の組み合わせ物。

## 【請求項3】

抗癲癇化合物がガバペンチンである請求項2記載の組み合わせ物。

## 【請求項4】

抗癲癇化合物が式IIの化合物である請求項1記載の組み合わせ物。

## 【請求項5】

抗癲癇化合物がプレガバリンである請求項4記載の組み合わせ物。

## 【請求項6】

NSAIDがナプロキセンである請求項1記載の組み合わせ物。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【技術分野】

本発明は疼痛軽減特性を示す抗癲癇化合物と、鎮痛剤、N-メチル-D-アスパルテート (NSADA) 受容体拮抗剤および非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) よりなる群から選択される化合物との新しい組み合わせ物およびそれを含有する医薬組成物に関する。上記新規組み合わせ物中の疼痛軽減特性を示す抗癲癇化合物の投与により疼痛の頻度および重症度の進歩した低減が得られることがわかった。更にまた、同様の治療効果を達成するために単一の薬剤の投与を高用量で行う場合と比較して、これらの新規組み合わせ物により、望ましくない副作用の発生率が低減できる。本発明はまた哺乳類における疼痛を治療するための新しい医薬組成物の有効量を使用する方法に関する。

30

## 【0002】

## 【背景技術】

単一の薬剤を投与する多くの治療方法が現在疼痛緩解のために推奨されている。麻薬性および非麻薬性の鎮痛剤およびNSAIDの単独投与は疼痛軽減特性を示すことがわかっている。一部の抗癲癇剤、例えばガバペンチンおよびプレガバリンもまた疼痛軽減特性を示す。

## 【0003】

現在の単一の薬剤の疼痛緩解療法で得られる利点にもかかわらず、これらの療法には不都合が伴っている。問題点の一つは現在利用できる疼痛治療法の多くにより誘発される望ましくない副作用の発生率に関する。モルヒネのような麻薬性鎮痛剤は、その単独投与から生じるよく知られた中毒性、顕著な中枢神経系 (CNS) 副作用および胃腸副作用のため、疼痛に対する処方は殆ど行われていない。疼痛の治療のために単独で使用されることの多いもう1種の薬剤であるイブプロフェンおよびナプロキセンのような非ステロイド抗炎症剤は胃腸管への刺激性を指摘されている。

40

## 【0004】

現在の疼痛治療法の別の問題点はその有効性に関するものである。現在の疼痛緩解療法に用いられている多くの単独活性成分は、一部の重度の疼痛状態においては、許可されている最大用量においても十分な疼痛軽減を達成できない。十分な疼痛軽減が得られないことのほかに、用量の増大により認識障害、嘔気および便秘のような望ましくない副作用が増

50

大する。

【0005】

上記問題点を鑑みて、進歩した治療上の利点（即ち、疼痛の重症度および／または頻度の低下）を与える、そして／または現在の療法の多くで起こる望ましくない副作用の発生率を低下させる進歩した疼痛療法の必要性があることは明らかである。

【0006】

【発明の開示】

本発明者等は意外にも、疼痛軽減特性を有する抗癲癇化合物が、鎮痛剤、NMDA受容体拮抗剤およびNSAIDよりなる群から選択される化合物と同時投与した場合に、予測されなかった進歩した疼痛緩解を与えることを発見した。 10

【0007】

本発明は疼痛の軽減のための新規組み合わせ物に関し、この組み合わせ物は、疼痛軽減特性を示すガバペンチンおよびプレガバリンのような抗癲癇化合物、および、NMDA受容体拮抗剤、鎮痛剤およびNSAIDよりなる群から選択される化合物を含有する。望ましくない副作用の発生率は、同様の治療効果を達成するために単一の薬剤の投与を高用量で行う場合と比較して、疼痛軽減特性を有する抗癲癇化合物と上記化合物を同時投与することにより低減できると考えられる。

【0008】

本発明はまたNMDA受容体拮抗剤、鎮痛剤およびNSAIDよりなる群から選択される化合物と特定の抗癲癇化合物との新しい組み合わせ物を含有する医薬組成物にも関する。活性成分は少なくとも1種の製薬上許容しうる担体と組み合わせる。新しい医薬組成物は当業者に知られている広範な種類の医薬デリバリーシステムとして調製され、好ましくは経口および非経腸用の剤形とされる。 20

【0009】

本発明はまた疼痛を軽減するために新しい医薬組成物を用いて疼痛に苦しむ哺乳類を治療する方法にも関する。本方法は疼痛緩解の必要な哺乳類に新しい抗癲癇組み合わせ物を含有する医薬組成物を投与する過程を包含する。

【0010】

【発明の詳述】

本発明によれば、今般意外にも、鎮痛剤、NSAIDおよびNMDA受容体拮抗剤よりなる群から選択される化合物との、疼痛軽減特性を示す抗癲癇化合物の同時投与により、鎮痛作用が増強できることがわかった。本明細書においては、「同時投与」とは、NMDA受容体拮抗剤、鎮痛剤およびNSAIDよりなる群から選択される化合物の投与前、投与中および投与後に、抗癲癇化合物を投与することを包含するものとする。 30

【0011】

本明細書に記載する新しい組み合わせ物を使用することの一つの利点は、疼痛の重症度および／または頻度の低減である。別の潜在的利点は疼痛の抑制の全体的改善であり、これには用量および望ましくない副作用の低減も含まれる。

【0012】

本発明で使用される鎮痛剤は、例えば非麻薬性の鎮痛剤または麻薬性の鎮痛剤化合物である。 40

非麻薬性の鎮痛剤は一般的に中毒性を伴うことなく疼痛を緩解する化合物として定義される。非麻薬性の鎮痛剤の非限定的な例にはアセトアミノフェンが含まれる。

【0013】

麻薬性の鎮痛剤は哺乳類の疼痛を治療するために投与した場合に中毒性を示す化合物として一般的に定義される。麻薬性の鎮痛剤の非限定的な例には、アヘン、アヘン誘導体、アヘン様物質、および製薬上許容しうるその塩が含まれる。麻薬性鎮痛剤の特定の非限定的な例には、アルフェンタニル、アルファプロジン、アニレリジン、ベジトラミド、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エチルモルヒネ、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、イソメタドン、レボメトルファン、モルヒネ、ネペ

リジン、フェノモルファン、フェノペリジン、ピリトラジド、フォルコジン、プロヘプタゾイン、プロペリジン、プロピラン、ラセモラミド、テバコン、トリメペリジン、および、製薬上許容しうるその塩が含まれる。

( 0 0 1 4 )

新しい組み合わせ物中で使用できるNMDA受容体拮抗剤はニューロングルタメート受容体のNMDAサブクラスにおいてNMDAの作用をブロックまたは低減する化合物である。NMDA受容体は、NMDAにより選択的に興奮させられ、NMDAが結合した場合に生物学的作用を示す、中枢神経系内の領域である。NMDA受容体拮抗剤の非限定的な例にはデキストロメトルファンおよびケタミンが含まれる。

〔 0 0 1 5 〕

本発明における新しい組み合わせ物中に用いる他の化合物を記載する際に使用する「N S A I D」という用語は、非ステロイド抗炎症化合物であることを意図する。N S A I Dはシクロオキシゲナーゼを阻害するその能力により分類される。シクロオキシゲナーゼ1およびシクロオキシゲナーゼ2はシクロオキシゲナーゼの二つの主要なイソフォームであり、最も標準的なN S A I Dは二つのイソフォームの混合阻害剤である。最も標準的なN S A I Dは以下の5種の構造分類、即ち、(1)プロピオン酸誘導体、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナックおよびケトプロフェン；(2)酢酸誘導体、例えばトルメチソチルおよびスリンダク；(3)フェナム酸誘導体、例えばメフェナム酸およびメクロフェナム酸；(4)ビフェニルカルボン酸誘導体、例えばジフルニサルおよびフルフェニサル；および(5)オキシカム、例えばピロキシム、スドキシカム、および、イソキシカムの一つに属する。他の有用なN S A I Dはアスピリンである。

〔 0 0 1 6 〕

シクロオキシゲナーゼ 2 を選択的に阻害する他のクラスの NSAID が最近報告された。これらの化合物は疼痛を低減し、混合阻害剤で見られる一般的な毒性である胃粘膜の損傷を伴うこと無く炎症応答を抑制する。 (Z) - 5 - [ [ 3,5 - ビス (1,1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル ] メチレン ] - 2 - イミノ - 4 - チアゾリジノンメタンスルホネート (1:1)、セレコキシブ、メロキシカムおよび製薬上許容しうるその塩が選択的シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤の例である。

〔 0 0 1 7 〕

「抗癲癇化合物」という用語は一般的には、意識不明または痙攣挙動の有無に関わらず、運動、知覚または精神機能の不全の再発性の発作を特徴とする疾患を治療する製薬上許容しうる活性成分として定義される。鎮痛活性を有する抗癲癇化合物の非限定的な例には、ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン、ラモトリジン、フェニトイン、ホスフェニトインおよびこれらの類縁体が含まれる。

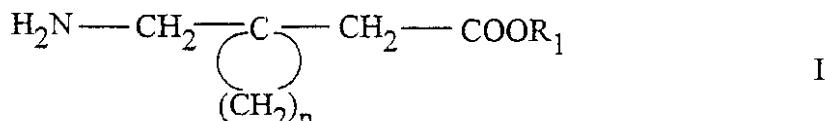
〔 0 0 1 8 〕

本発明は既存の疼痛の軽減、並びに、切迫した疼痛誘発性事象から別途続発する疼痛の抑止または抑制に適用されるため、「疼痛軽減特性」という用語は本明細書では、一般的に、「疼痛抑止」、「疼痛低減」および「疼痛抑制」という表現を包含する定義を有するものとする。

〔 0 0 1 9 〕

本発明の好ましい実施態様において、疼痛軽減特性を有する抗癲癇化合物には以下の式 I  
:

【化 3】



[式中 R<sub>1</sub> は水素または低級アルキルであり、n は 4 ~ 6 の整数であり、そして環は場合により置換されている] の化合物および製薬上許容しうるその塩が含まれる。低級アルキルという用語は炭素原子 8 個までの直鎖または分枝鎖のアルキル基を含む。特に好まし

い実施態様では、 $R_1$ が水素であり、 $n$ が5である化合物、即ち、包括的にガバベンチンと称される1-(アミノメチル)-シクロヘキサン酢酸を利用する。

【0020】

上記式Iの他の好ましい化合物には、例えば、エチル1-アミノメチル-1-シクロヘキサンアセテート、1-アミノメチル-1-シクロヘプタン酢酸、1-アミノメチル-1-シクロペニタン酢酸、メチル-1-アミノメチル-1-シクロヘキサンアセテート、 $n$ -ブチル1-アミノメチル-1-シクロヘキサンアセテート、メチル1-アミノメチル-1-シクロヘプタンアセテート、 $n$ -ブチル1-アミノメチル-1-シクロヘプタンアセテート、トルエンスルホネート、1-アミノメチル-1-シクロペニタンアセテート、ベンゼンスルホネート、および $n$ -ブチル1-アミノメチル-1-シクロペニタンアセテートが包含されるが、これらに限定されない。 10

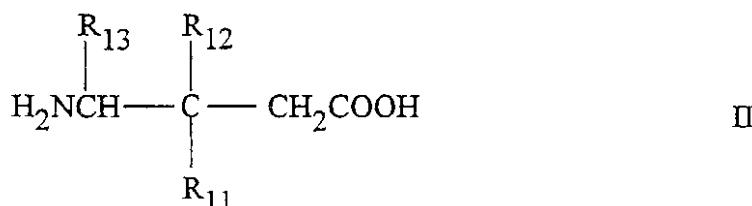
【0021】

環が例えばメチルまたはエチルのようなアルキルで置換されている上記式Iの他の好ましい化合物には、例えば、(1-アミノメチル-3-メチルシクロヘキシル)酢酸、(1-アミノメチル-3-メチルシクロペニル)酢酸、および、(1-アミノメチル-3、4-ジメチルシクロペニル)酢酸が包含されるが、これらに限定されない。

【0022】

本発明の別の好ましい実施態様においては、疼痛軽減特性を有する抗癲癇化合物は、下記式II：

【化4】



[式中 $R_{11}$ は炭素原子1~6個の直鎖または分枝鎖のアルキル、フェニルまたは炭素原子3~6個のシクロアルキルであり； $R_{12}$ は水素またはメチルであり；そして、 $R_{13}$ は水素、メチルまたはカルボキシルである]の化合物、またはその個々のジアステレオマーまたはエナンチオマーまたは製薬上許容しうるその塩を包含する。 30

【0023】

式IIの最も好ましい化合物は、(R)、(S)または(R,S)異性体としての $R_{12}$ および $R_{13}$ がともに水素であり、そして、 $R_{11}$ が $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{iC}_4\text{H}_9$ である化合物である。本発明のより好ましい実施態様においては、3-アミノメチル-5-メチルヘキサン酸、特に、(S)-3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサン酸、即ち、現在包括的にブレガバリンとして知られているものを使用する。別の好ましい化合物は3-(1-アミノエチル)-5-メチルヘキサン酸である。

【0024】

本発明の好ましい実施態様においては、組み合わせ物は、NSAID、鎮痛剤およびNMDA受容体拮抗剤よりなる群から選択される化合物と組み合わせた式Iの化合物よりなる。本発明のより好ましい実施態様においては、組み合わせ物は抗癲癇薬として化合物ガバベンチンを含有する。 40

【0025】

疼痛軽減特性に加えて、ガバベンチンは極めて忍容性が高く、薬剤間の相互作用を実質的に全く示さないことが解かっている。疼痛軽減特性を示すガバベンチンのような抗癲癇化合物の作用の独特の特性および作用機序により、これらは組み合わせ物として使用しない場合よりも良好な疼痛緩解をもたらすという利点を呈しながら上記組み合わせ物中に使用できる。組み合わせ物を使用することの別の利点は、薬剤使用量の低減であり、これにより潜在的に患者への副反応を低減できる。

【0026】

20

30

40

50

組み合わせ物中の活性成分の量は、組み合わせ物を投与する哺乳類、治療対象となる疼痛の種類、存在する他の活性成分等により変動する。一般的に、所定の組成物および剤形のための抗癲癇化合物の量および他の活性化合物は、日常的手段により容易に決定できる。

【0027】

本発明はまた疼痛軽減特性を有する抗癲癇化合物および鎮痛剤、NSAIDおよびNMDA受容体拮抗剤よりなる群から選択される化合物の同時投与により疼痛を軽減して哺乳類を治療する方法に関する。哺乳類の経験する治療可能な疼痛の種類は様々であり、医療従事者の知るとおりである。哺乳類の疼痛の非限定的な例は、中枢媒介疼痛、末梢媒介疼痛、構造的または軟組織の傷害に関連する疼痛、進行性の病気（即ち癌）に関連する疼痛および神経障害性の疼痛状態を包含し、これらは全て急性（即ち、急性の傷害または外傷、術前術後、偏頭痛のような頭痛）、慢性（即ち、神経障害性の疼痛状態、例えば糖尿病性末梢神経症およびヘルペス後続性神経痛）および炎症性の症状（即ち、変形性関節症、関節リューマチ、急性の傷害または外傷の続発症）の疼痛状態を包含する。

【0028】

本発明の組み合わせ物を含有する医薬組成物またはその塩は、製薬担体と共に単位剤形において活性化合物を製剤することにより調製する。適当な単位剤形の例としては、錠剤、カプセル、丸薬、散剤、水性または非水性の経口用溶液および懸濁液、および非経腸用の溶液を一つ以上の投与単位の入った容器内に包装し、個別用量に再分割できるようにしたものが挙げられる。製薬希釈剤を含む適当な製薬担体の例としては、ゼラチンカプセル；糖類、例えば乳糖およびショ糖；澱粉類、例えばコーンスタークおよびポテトスターク；セルロース誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースおよびセルロースアセテートフタレート；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；植物性油、例えばピーナツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および、テオプロマ油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール；ポリエチレングリコール；水、寒天、アルギン酸；等張生理食塩水、およびリン酸緩衝液；並びに製剤中通常使用される他の適合性のある物質が挙げられる。本発明の組成物はまた、着色剤、着香剤、および／または保存料のような他の成分も含有できる。これらの物質が存在する場合は、通常は比較的少量で使用する。組成物は所望により他の適当な薬理活性成分も含有することができる。

【0029】

本発明の組み合わせ物の好ましい投与経路は経口または非経腸である。投与は哺乳類および他の多くの要因により変動する。

【0030】

【実施例】

実施例 1

本実験の目的はラットにおいてプロトタイプのNSAIDと組み合わせて投与したガバベンチンの抗疼痛作用および抗炎症作用を特徴づけることであった。本実施例では、ガバベンチン、ナプロキセンナトリウム、および、ガバベンチンとナプロキセンナトリウムの組み合わせ物を標準的なラットカラゲナン肉趾熱疼痛亢進アッセイにおいて評価した。本アッセイは供試動物の肉趾に注射した場合に、滅菌性炎症を誘発し、これにより疼痛の閾値を低下させる海藻の抽出液（カラゲナン）を使用する。ガバベンチンのような鎮痛特性を有する抗癲癇剤は疼痛閾値を正常値まで上昇回復させ、これにより、外部の疼痛源に対し、未投与の対照群動物と比較して、動物が長時間忍容性を示すことができるようとする。

【0031】

図1に示す通り、ガバベンチンおよびナプロキセンナトリウムを単独で投与した（投与後120分にガバベンチン、投与後120分にナプロキセンナトリウム）。各データ点は平均および平均の標準偏差を示す。各薬剤のデータを最小自乗法により直線回帰させた。1:1用量比による理論的用量相加直線を文献に従って（Tallarida, 1992）求めた（破線）。1:1用量比の実験による測定（ガバベンチン-ナプロキセンナトリウム混合物1:1）を行ったところ、理論的相加直線とは有意に異なっていた。即ち、相加平均を超える

10

20

30

40

50

作用が同時投与された2種の薬剤の組み合わせ物で認められた。図2に示す通り、ガバベンチン用量とナプロキセンナトリウムの用量を50:1として理論的用量相加直線(破線)および実験データ(白四角)を共に求めた以外は実験を図1に記載の通り実施し、同様にして相加効果を超える作用を観察した。

#### 【0032】

総括すると、データはガバベンチン(3~100mg/kgPO)およびナプロキセンナトリウム(0.3~30mg/kgPO)の両方がラットカラゲナン肉趾モデル(Hargreaves試験)において抗疼痛亢進活性を示したことを明らかにしている。固定された比率(1mgガバベンチン/1mgナプロキセンナトリウム、即ち、1:1比)の組み合わせ物は抗疼痛亢進性であり、顕著な超相加作用(相乗作用)をもたらした。例えば、1:1用量比において、ともに各化合物単独のED<sub>50</sub>用量の1/10より少ないナプロキセンナトリウム(0.05mg/kg) + ガバベンチン(0.05mg/kg)の投与が組み合わせ物として与えられた場合に最大の抗疼痛亢進作用をもたらしたのである(表1参照)。固定比率(50mgガバベンチン/1mgナプロキセンナトリウム)の組み合わせ物もまた抗疼痛亢進作用を示し、相加作用の超過の傾向も有意であった。

#### 【0033】

データによれば、ガバベンチンおよびナプロキセンナトリウムの組み合わせ物は急性および慢性の疼痛を緩解する能力において相乗作用的であることが明らかになった。データはまたガバベンチン + ナプロキセンナトリウムの最も好ましい組み合わせ物がほぼ1:1(合理的な限度内)の固定比率の組み合わせ物であることを示している。

#### 【0034】

#### 【表1】

表 1

カラゲナンラット肉趾熱疼痛亢進試験におけるガバペンチン、ナプロキセンおよび2通りの固定比率の組み合わせ物について測定したED<sub>50</sub>値

投与薬剤	ED <sub>50</sub> †	
ガバペンチン	17mg/kg(2.4~46mg/kg)†	
ナプロキセンナトリウム	0.36mg/kg(0.007~1.26mg/kg)†	10
理論値1:1 (ガバペンチン:ナプロキセン)	組み合わせ物合計 0.7mg/kg [ガバペンチン0.35mg/kg+ナプロキセン0.35mg/kg]	
実験値1:1 (ガバペンチン:ナプロキセン)	組み合わせ物合計 0.00022mg/kg (n. d. ~0.0020)† [ガバペンチン0.00011mg/kg+ナプロキセン0.00011mg/kg]**	20
理論値50:1 (ガバペンチン:ナプロキセン)	組み合わせ物合計 9.0mg/kg [ガバペンチン8.8mg/kg+ナプロキセン0.18mg/kg]	
実験値50:1 (ガバペンチン:ナプロキセン)	組み合わせ物合計 0.77mg/kg (0.06~3.18mg/kg)† [ガバペンチン0.75mg/kg+ナプロキセン0.015mg/kg]*	
† 実験的ED <sub>50</sub> 値の95%信頼限界を括弧内に示した。		30
* 相加的理論値の組み合わせED <sub>50</sub> より有意に低値、p < 0.05		
** 相加的理論値の組み合わせED <sub>50</sub> より有意に低値、p < 0.001		
n. d. 測定せず		

## 【0035】

## [方法]

## 供試動物

雄性Sprague-Dawleyラット(200~250g、Sasco Laboratories)を使用した。ラットをケージ当たり5匹で群飼育し、12時間の照明消灯サイクルとし、飼料と飲料水を自由摂取させた。ラットには1種の薬剤または薬剤組み合わせ物を1回のみ投与した。全薬剤とも胃管栄養法により与えた。

## 【0036】

## 実験計画

用量作用曲線をまず(1)ガバペンチン単独に関し、次ぎに(2)プロトタイプのNSAID(例えはナプロキセン)単独に関して測定した。ED<sub>50</sub>値および95%信頼限界を各薬剤につき求め、最大作用到達時間も求めた。上記数値を求めた後、用量作用曲線をNSAIDと固定用量比で投与したガバペンチンに関して作成し、その際薬剤は最大作用が一致するように投与した。次ぎに組み合わせた剤についてED<sub>50</sub>値および95%信頼限界を求める

40

50

た。

### 【0037】

#### 抗疼痛作用の測定

カラゲナン誘発熱疼痛亢進：ガラス床を25に維持した試験チャンバー内でラットを馴化させた。30分後、各後足の下面に対しガラスを通して強力な光線を照準し、光線から足を反射退避させる潜時を0.1秒単位で測定した。この潜時を足軽打潜時（PFL）とした。各足につき20分間隔でPFLを2回測定し、2回目の測定をベースライン応答潜時とした。ベースラインPFL測定後、2%ラムダカラゲナン100μLを後足の足裏表面に注射し、供試動物を試験チャンバーに戻した。2時間後、熱疼痛亢進が最大安定化した時点で、ビヒクル、ガバベンチン、ナプロキセン、または、ガバベンチン+ナプロキセンを胃管栄養法により投与した。次に、15、30、45、60、90および120分後に、同側および対側の後足について応答潜時を再度測定した。それ以上の分析に関するデータは経口投与後120分に得た。

### 【0038】

#### 統計学的分析

データは平均±SEMで表した。反復測定に関する2元分散分析を用いて薬剤とビヒクルの作用を比較した。ガバベンチンおよびNSAIDの用量作用直線は個々のデータから構成し、最小自乗法により直線回帰させ、ED<sub>50</sub>値と95%信頼限界を求めた。総用量を用いて、組み合わせて投与した薬剤についても同様の分析を行った。平行する用量作用直線がガバベンチン、ナプロキセンおよびガバベンチンとナプロキセンの組み合わせ物について得られたため、Tallarida (Tallarida, 1992; Tallarida等; 1989) の記述に従って平行直線アッセイを行った。この分析は組み合わせ物について実験的に誘導された用量作用直線の位置と理論的な用量相加直線の位置を比較するものである。理論的用量相加直線の左側または右側への有意なシフトはそれぞれ、薬剤が超相加作用的（相乗作用的）または相加分に満たない態様（拮抗的）で相互に作用したことを示している。

### 【0039】

上記した実施例は本発明がより良好に理解できるように提示したものであり、説明のみを目的としており、請求項に記載する本発明の範囲を限定する意図はない。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 種々の用量のガバベンチンおよびナプロキセンナトリウムの固定1:1（ガバベンチン1重量部対ナプロキセンナトリウム1重量部）組み合わせ物の抗疼痛亢進活性を示す。

【図2】 種々の用量のガバベンチンおよびナプロキセンナトリウムの固定50:1（ガバベンチン50重量部対ナプロキセンナトリウム1重量部）組み合わせ物の抗疼痛亢進活性を示す。

【図1】

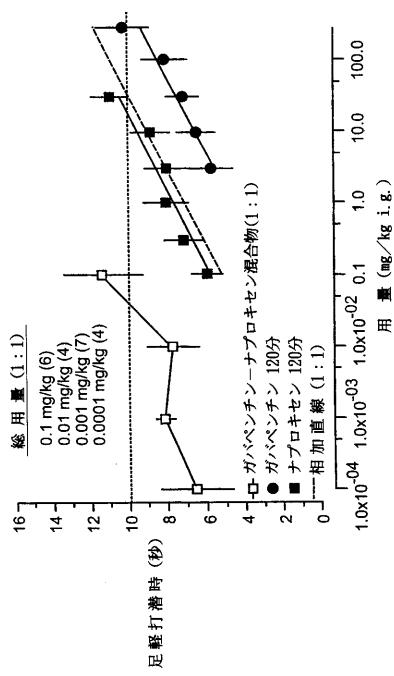


図1

【図2】

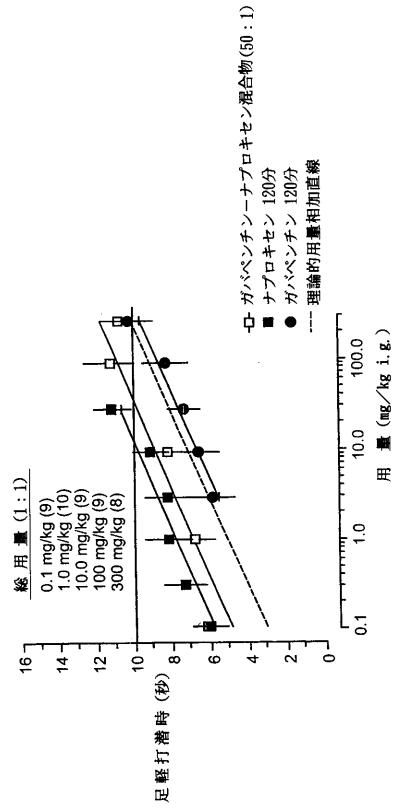


図2

---

フロントページの続き

(72)発明者 レスリー・マグナス - ミラー  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07039.リヴィングストン.ロックリッジドライブ68  
(72)発明者 ダグラス・エイ・サールテル  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07901.サミット.エッジモントアヴェニュー30

審査官 檜本 佳予子

(56)参考文献 特開昭54-110334(JP, A)  
英国特許出願公開第02255279(GB, A)  
特表昭63-500598(JP, A)  
特表平02-502546(JP, A)  
米国特許第05234929(US, A)  
国際公開第97/029101(WO, A1)  
国際公開第96/040649(WO, A1)  
特表平06-510544(JP, A)  
特表2001-500121(JP, A)  
特表2001-515033(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 45/06  
A61K 31/192  
A61K 31/197  
CA(STN)  
MEDLINE(STN)  
BIOSIS(STN)  
EMBASE(STN)