(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7645244号
(P7645244)

(45)発行日　令和7年3月13日(2025.3.13)

(24)登録日　令和7年3月5日(2025.3.5)

(51)国際特許分類

		FI		
A61K 31/495 (2006.01)		A61K	31/495	
A61K 31/192 (2006.01)		A61K	31/192	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121
A61P 3/04 (2006.01)		A61P	3/04	
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	1/16	

請求項の数　25　（全48頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-513603(P2022-513603)
(86)(22)出願日　令和2年8月28日(2020.8.28)
(65)公表番号　特表2022-546987(P2022-546987A)
(43)公表日　令和4年11月10日(2022.11.10)
(86)国際出願番号　PCT/CN2020/112143
(87)国際公開番号　WO2021/037212
(87)国際公開日　令和3年3月4日(2021.3.4)
審査請求日　令和5年8月28日(2023.8.28)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2019/103677
(32)優先日　令和1年8月30日(2019.8.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　520176566
中国科学院動物研究所
INSTITUTE OF ZOOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES
中華人民共和国100101北京市朝陽区北辰西路1号院5号
No. 5, 1 Beichen West Road, Chaoyang District, Beijing 100101, China
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　代謝性疾患と闘うために使用される組成物およびその組成物の使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

対象における過体重、肥満、内臓肥満、腹部肥満、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、および多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）の１つ以上の治療のための、治療薬Ａまたは治療薬Ｂを含む医薬組成物であって、前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが１日あたり１回以上投与するためのものであり、前記治療薬Ａがサリチル酸塩であり、前記治療薬Ｂがトリメタジジンまたはその薬学的に許容される塩であり、前記医薬組成物が、前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂとの併用治療において使用される、医薬組成物。

【請求項２】

前記対象が、肥満、内臓肥満、および／または腹部肥満を有する、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記対象が、１１０ｍｇ／ｄＬ超の空腹時血糖または血清グルコース濃度を有する、請求項１または２に記載の医薬組成物。

【請求項４】

前記対象が、１４０ｍｇ／ｄＬ以上の食後血漿グルコース濃度を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５】

前記対象が、６．５％以上、必要に応じて８．０％以上のＨｂＡ１ｃ値を有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項６】
前記対象が、１５０ｍｇ／ｄＬ以上の血中トリグリセリド濃度を有する、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記対象が、女性対象における４０ｍｇ／ｄＬ未満の血中ＨＤＬコレステロール濃度、または男性対象における５０ｍｇ／ｄＬ未満の血中ＨＤＬコレステロール濃度を有する、請求項１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記対象が、１３０ｍｍＨｇ以上の収縮期血圧、および８５ｍｍＨｇ以上の拡張期血圧を有する、請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記対象が、１３０ｍｇ／ｄＬ以上の血中ＬＤＬコレステロール濃度を有する、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記対象が、メトホルミン単剤療法に禁忌があり、かつ／または治療用量のメトホルミンに不耐性である、請求項１～９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記対象が、１つ以上の抗糖尿病薬での治療後に、血糖コントロールが不十分な個体である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記対象がヒトである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記治療薬Ａがアスピリンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
ｉ）前記治療薬Ａの前記治療薬Ｂに対する重量比が、１日あたり１：１～１０：１である；かつ／または
ｉｉ）前記治療薬Ａが、０．３ｍｇ／ｋｇ～１２０ｍｇ／ｋｇ体重の１日投与量であり、前記治療薬Ｂが、０．０５ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇ体重の１日投与量である、
請求項１～１３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記治療薬Ａの前記治療薬Ｂに対する前記重量比が、１日あたり６：１である、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが同時投与用である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが単一の剤形で含まれる、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが別個投与用である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記治療薬Ａが前記治療薬Ｂの前に投与されるものである、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記治療薬Ａが前記治療薬Ｂの後に投与されるものである、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
経口または注射投与用である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２２】
肥満の治療用である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
ＰＣＯＳの治療用である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
ＮＡＳＨの治療用である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが１日１回投与するためのものである、請求項１～２４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、小分子薬の分野、具体的には、メタボリックシンドロームの危険性を低下させるための組成物およびその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
メタボリックシンドロームとは、人体のタンパク質、脂肪、炭水化物、および他の物質の代謝が乱れる病状を指す。これは単一の疾患ではなく、腹部脂肪の蓄積、高血中脂質、高トリグリセリド、高コレステロール、高血圧、高血糖値などを含む複雑な代謝障害群である。メタボリックシンドロームの中心的な部分は肥満およびインスリン抵抗性であり、これには主に肥満の構成要素、特に中心性肥満が含まれる。メタボリックシンドロームの対象は、糖尿病、心血管および脳血管疾患、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群の危険因子を有し、心血管イベントの有病率および死亡の危険性は、非メタボリックシンドロームの対象よりも約２～３倍高い。
【０００３】
肥満および２型糖尿病の有病率は世界的である（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｄａｔａ Ｓｅｔ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｄｉａｂｅｔｅｓ，ＵＳＡ：Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｄｉａｂｅｔｅｓ ａｎｄ Ｄｉｇｅｓｔｉｖｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，１９９４、Ｍｏｋｄａｄ ｅｔ ａｌ，Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｃａｒｅ ２３（９）：１２７８－１２ Ｓ３（２０００）、Ｍｏｋｄａｄ ｅｔ ａｌ，ＪＡＭＡ ２８４（１３）：１６５０－１６５１（２０００）、Ｍｏｋｄａｄ ｅｔ ａｌ，ＪＡＭＡ ２８６（１０）：１１９５－１２００（２００１）、Ｍｏｋｄａｄ ｅｔ ａｌ，ＪＡＭＡ ２８９（１）：７６－７９（２００３）を参照されたい）。２０００年には、推定２９０万人が糖尿病関連の原因で死亡した（Ｒｏｇｌｉｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｃａｒｅ ２８：２１３０－２１３５，２００５）。糖尿病の世界的な負担は、今後２５年間で２倍になると推定される（Ｋｉｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｃａｒｅ ２１：１４１４－１４３１，１９９８、Ａｍｏｓ ｅｔ ａｌ，Ｄｉａｂｅｔ Ｍｅｄ １４ Ｓｕｐｐｌ ５：Ｓ１－８５，１９９７、Ｗｉｌｄ ｅｔ ａｌ，Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｃａｒｅ ２７：１０４７－１０５３，２００４）。これは、肥満の増加に伴って発生する。２型糖尿病（Ｔ２ＤＭ）は一般的になりつつある疾患である。合併症の頻度が高いため、患者の平均余命は大幅に短縮される。２型糖尿病は、糖尿病に関連する微小血管合併症のために、現在、工業国で成人の視力喪失、腎不全、および切断の最も一般的な原因である。加えて、２型糖尿病の存在は、心血管疾患の危険性の増加と関連している。
【０００４】
疾患が長期間続いた後、２型糖尿病の大半の対象は、経口療法に失敗した後、最終的にインスリン依存性になり、毎日の注射および複数の毎日のグルコース測定が必要になる。ＵＫＰＤＳ（ＵＫ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｓｔｕｄｙ）は、メトホルミン、スルホニル尿素、またはインスリンによる集中治療では、血糖コントロールの限られた改善しかもたらさない可能性があることを示す（ＨｂＡ１ｃの差は約０．９％）。

さらに、集中治療群内の対象でさえ、血糖コントロールは時間とともに著しく悪化した。これは、ベータ細胞機能の低下に起因する。重要なことに、集中治療は、大血管合併症（つまり、心血管イベント）の大幅な軽減とは関連していない。

【０００５】

したがって、改善された安全性プロファイルを示しながら、血糖コントロール、疾患改善特性、および心血管の罹患率および死亡率の低減に優れた有効性を有する方法、薬剤、および医薬組成物に対する満たされていない医学的ニーズが存在する。

【０００６】

現在の研究では、特に膵臓ベータ細胞における血糖値の上昇とＣｏｘ－２活性化との関連が十分に確立されているため、肥満誘導性炎症が重要な役割を果たす。高グルコース誘導性プロスタグランジンＥ２（ＰＧＥ２）は、β細胞増殖を阻害し、β細胞アポトーシスを誘導することにより、β細胞量の減少をもたらし得る（Ｏｓｈｉｍａ，Ｈ．ｅｔ　ａｌ．，２００６）。非選択的シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメタシンは、Ｃ５７ＢＬ／６ＪマウスにおいてＨＦＤ（高脂肪食餌）誘導性肥満およびインスリン抵抗性を予防することができる（Ｆｊａｅｒｅ　Ｅ．ｅｔ　ａｌ．，２０１４）。セレコキシブなどのある特定の非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）の治療が、翻訳前臨床モデルならびに肥満Ｔ２ＤＭ対象の両方においてインスリン感受性を部分的に回復させることが示された（Ｇｏｎｚａｌｅｚ－Ｏｒｔｉｚ　ｅｔ　ａｌ，２００５）。高血糖は、膵臓ベータ細胞のＣｏｘ－２を活性化し、ベータ細胞の機能障害を引き起こす。選択的Ｃｏｘ－２阻害剤であるＮＳ－３９８による治療は、ＰＧＥ２媒介性β細胞アポトーシスを低減することによりβ細胞機能障害を逆転させることができる（Ｔｉａｎ，Ｖ．Ｆ．ｅｔ　ａｌ．，２０１４）。肥満による炎症は、インスリン抵抗性の病理学的特徴である非アルコール性脂肪肝を引き起こす可能性がある。非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）は、Ｔ２ＤＭとの合併状態である。セレコキシブは、ＨＦＤ誘導性ウィスターラットＮＡＳＨモデルにおいて脂肪肝炎および炎症を逆転させることができる（Ｃｈｅｎ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，２０１１）。ＮＡＧ－１／ＧＤＦ－１５（ＮＳＡＩＤ活性化遺伝子－１）の過剰発現は、肥満Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウスにおいて熱発生、脂肪分解、および酸化的代謝を増加させることにより、血糖パラメータを改善し、肥満の発症を予防することが示されている（Ｃｈｒｙｓｏｖｅｒｇｉｓ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．，２０１４）。Ｃｏｘ－２の誘導型の活性化は、脂肪細胞機能障害、膵臓ベータ細胞機能障害、およびマクロファージ機能障害を含む細胞機能障害の開始において重要な役割を果たし得る。細胞機能障害は、インスリン抵抗性および全身性耐糖能の発症に寄与する。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ肥満マウスにおけるＣｏｘ－２欠失は、血糖値を低下させた（Ｆｕｊｔａ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）。さらに重要なことに、選択的Ｃｏｘ－２阻害剤であるセレコキシブは、同じ翻訳前臨床モデルにおいてＨｂＡ１ｃレベルをわずかに低下させ、耐糖能を改善し、インスリンレベルを増加させることができる（Ｆｕｊｉｔａ，Ｈ．ｅｔ　ａｌ．，２００７）。前臨床および臨床データに基づいて、抗炎症療法により２型糖尿病の複雑な病態生理学の根底にある炎症性構成要素を治療することは、２型糖尿病の部分寛解および管理のための戦略の１つであり得る。

【０００７】

加えて、多くの出版物が、インスリン抵抗性の発症における脂肪細胞および炎症の重要性を支持している。例えば、脂肪細胞におけるＪＮＫ－１欠損は、ＪＮＫ依存により肝臓おける高脂肪食誘導性インスリン抵抗性を抑制し（Ｓａｂｉｏ，Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，２００８）、脂肪細胞特異的Ｇｌｕｔ４の欠失またはＭＣＰ－１の過剰発現は、全身インスリン抵抗性を引き起こし（Ｑｉ，Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，２００９）、ＴＮＦ－α欠損は、食餌誘導性肥満および肥満のＬｅｐ^{ｏｂ}／$_{ｏｂ}$モデルにおいてインスリン感受性を改善し（Ｈｏｔａｍｉｓｉｌｉｇｉｌ，ＧＳ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５）、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、およびＣＲＰの上昇は、Ｔ２ＤＭの発症を予測し（Ｖｉｓｓｅｒ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，１９９９）、ＴＬＲ４ノックアウトマウスは、炎症およびインスリン抵抗性から保護され得る（Ｓｈｉ，Ｈ．ｅｔ　ａｌ．，２００６）。現在の血糖降下薬は炎症阻害剤をまったく含まないため、十分な有効性を欠き、また十分な全体的な臨床的利益を欠く。これは、全身イ

ンスリン抵抗性を開始および維持する複雑な病態生理学の炎症促進性構成要素を阻害できないためである。

【０００８】

炎症は、２型糖尿病の病態生理学の重要な部分であるだけでなく、臨床的に関連する併存疾患の重要な部分でもある。さらに、炎症促進性シグナルは、糖尿病性網膜症、皮膚潰瘍、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、脳卒中、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性血管疾患などの２型糖尿病に関連する合併症の開始および維持に役立つ。炎症促進性シグナルは、糖尿病関連合併症の重症度および期間を決定することができる。炎症促進性バイオマーカーの上昇とグルコース代謝障害との間には直接的な関連がある。したがって、効果的な臨床管理を実現するためには、各代謝性疾患を別個の個々の疾患として治療するのではなく、炎症および代謝を一緒に調節し、強い炎症促進性構成要素を有する複雑な病態生理学のすべてのメタボリックシンドローム障害を含み得る、２型糖尿病を含む代謝性疾患を一様に治療することが重要である。現在、ＮＳＡＩＤ薬だけでは多くの炎症因子および炎症経路を包括的に阻害することはできず、血糖降下薬だけではグルコースおよび脂質代謝を完全に回復させることはできない。例えば、２型糖尿病、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、または肥満の対象において適切な治療効果を得るために、炎症および代謝を一緒に調節する薬剤の組み合わせで治療することが必要であろう。これは、血糖異常および脂質恒常性を修正するだけでなく、臨床的に関連する代謝の併存疾患を軽減する。さらに重要なことに、これは糖尿病関連合併症の重症度を軽減することができる。したがって、メタボリックシンドロームの対象は、１つの薬だけで治療するべきではなく、抗炎症薬および抗代謝性疾患薬の組み合わせで治療するべきである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本発明の目的は、既存の技術の不足を克服することである。つまり、市場で販売されている既存の薬剤は、肥満、２型糖尿病、およびインスリン抵抗性によって引き起こされるメタボリックシンドロームを効果的に治療または予防することができない。したがって、本発明は、グルコース恒常性の異常を修正するだけでなく、臨床的に関連する併存疾患を軽減し、さらに重要なことに、糖尿病関連合併症の重症度を軽減する医薬組成物を提供する。

【００１０】

上記の目的を実現するために、一態様では、本発明は、治療薬Ａまたはその薬学的に許容される塩、治療薬Ｂまたはその薬学的に許容される塩、および少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。

【００１１】

一実施形態では、医薬組成物中、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、単一の剤形で含まれる。

【００１２】

別の実施形態では、医薬組成物中、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、別個の剤形で存在する。

【００１３】

一実施形態では、治療薬Ａは、サリチル酸塩、イブプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェノキシイブプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、ピロキシカム、フェニルブタゾン、ジクロフェナク、フェンプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、テトラクロフェナム酸、スリンダク、およびトルメチンから選択される少なくとも１つである。

【００１４】

別の実施形態では、治療薬Ｂは、トリメタジジン、エトモキシル、アミノカルニチン、またはカルニチンのホスホノオキシ誘導体から選択される。

【００１５】

いくつかの実施形態では、本発明は、治療薬Ａまたはその薬学的に許容される塩、治療薬Ｂまたはその薬学的に許容される塩、および少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供し、治療薬Ａはサリチル酸塩であり、治療薬Ｂはトリメタジジンである。

【００１６】

いくつかの実施形態では、本発明は、治療薬Ａまたはその薬学的に許容される塩、治療薬Ｂまたはその薬学的に許容される塩、および少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供し、治療薬Ａはアスピリンであり、治療薬Ｂはトリメタジジンである。

【００１７】

いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００１８】

いくつかの実施形態では、その医薬剤形は、経口剤形である。いくつかの実施形態では、医薬剤形は、注射可能な剤形である。

【００１９】

別の態様では、本発明はさらに、１型糖尿病、２型糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、高血糖、食後高血糖、過体重、肥満、およびメタボリックシンドロームの治療、あるいは血糖コントロールの改善、ならびに／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース、および／もしくはＨｂＡ１ｃの減少、あるいは耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性、および／またはメタボリックシンドロームから２型糖尿病への進行の緩徐化、遅延、または逆転、あるいは白内障などの糖尿病性合併症、ならびに腎症、網膜症、神経障害、組織虚血、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中、および末梢動脈閉塞性疾患などの微小血管および大血管疾患の治療、あるいは体重の減少または体重減少の促進、あるいは膵臓β細胞変性および／もしくは膵臓β細胞機能低下の治療、ならびに／または膵臓β細胞機能の回復、ならびに／または膵臓インスリン分泌の回復、あるいは肝臓内での脂肪の異常な蓄積を引き起こす疾患または状態の治療、あるいはインスリン感受性の維持および／もしくは改善、ならびに／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性の治療、あるいはアテローム性動脈硬化症およびアテローム性動脈硬化症合併症の治療、あるいは緑内障および緑内障合併症の治療、あるいは脂質異常症／高脂血症および脂質異常症／高脂血症合併症の治療、あるいは生殖関連代謝性疾患の治療を必要とする対象においてそれらを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）またはその治療方法を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。

【００２０】

一実施形態では、対象は、過体重、肥満、内臓肥満、および腹部肥満から選択される１つ以上の状態と診断される個体である。

【００２１】

別の実施形態では、対象は、以下の状態：

（ａ）１１０ｍｇ／ｄＬ超、特に１２５ｍｇ／ｄＬ超の空腹時血糖または血清グルコース濃度、

（ｂ）１４０ｍｇ／ｄＬ以上の食後血漿グルコース濃度、および

（ｃ）６．５％以上、特に８．０％以上のＨｂＡ１ｃ値のうちの１つ以上と診断される個体である。

【００２２】

別の実施形態では、対象は、以下の状態：

（ａ）肥満、内臓肥満、および／または腹部肥満、

（ｂ）１５０ｍｇ／ｄＬ以上の血中トリグリセリド濃度、
（ｃ）女性対象において４０ｍｇ／ｄＬ未満の血中ＨＤＬコレステロール濃度、または男性対象において５０ｍｇ／ｄＬ未満の血中ＨＤＬコレステロール濃度、
（ｄ）１３０ｍｍＨｇ以上の収縮期血圧、８５ｍｍＨｇ以上の拡張期血圧、
（ｅ）１１０ｍｇ／ｄＬ以上の空腹時血糖値、および
（ｆ）１３０ｍｇ／ｄＬ以上の血中ＬＤＬコレステロール濃度のうちの１つ以上を有する個体である。

【００２３】

別の実施形態では、対象は、メトホルミン単剤療法に禁忌があり、かつ／または治療用量のメトホルミンに不耐性である個体である。

【００２４】

別の実施形態では、対象は、
（ａ）ビグアニド、
（ｂ）スルホニル尿素、
（ｃ）メグリチニド、
（ｄ）チアゾリジンジオン、
（ｅ）α－グルコシダーゼ阻害剤、
（ｆ）インスリンおよびインスリン類似体、
（ｇ）ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤、
（ｈ）ＳＧＬＴ２阻害剤、
（ｉ）ＰＰＡＲαモジュレーター、
（ｊ）グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチドアゴニスト、
（ｋ）β－３アゴニスト、
（ｌ）ＧＬＰ１およびＧＬＰ１類似体、
（ｍ）ＰＰＡＲγモジュレーター、ならびに
（ｎ）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤からなる群から選択される１つ以上の抗糖尿病薬での治療後に、血糖コントロールが不十分な個体である。

【００２５】

本発明による医薬組成物は、血糖コントロールにおいて、特に空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース、および／またはグリコシル化ヘモグロビン（ＨｂＡ１ｃ）の減少において非常に良好な有効性を示し、同時に、肥満、非アルコール性脂肪肝疾患、多嚢胞性卵巣症候群、２型糖尿病、およびインスリン抵抗性によって引き起こされるメタボリックシンドローム疾患を効果的に治療または予防することができる。

【００２６】

いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンから選択される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、治療薬Ａはアスピリンから選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンから選択される。

【００２８】

いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００２９】

いくつかの実施形態では、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは同時に投与される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、単一の剤形で含まれる。いくつかの実施形態では、単一の医薬剤形は、経口剤形である。

【００３０】

いくつかの実施形態では、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、別個に投与される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａは、治療薬Ｂの前に投与される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａは、治療薬Ｂの後に投与される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、それぞれ、経口投与される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、注射によって別個に投与される。

【００３１】

本発明の他の特徴および利点は、特定の実施形態の以下の説明において詳細に説明される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

（項目１）

医薬組成物であって、治療薬Ａまたはその薬学的に許容される塩、治療薬Ｂまたはその薬学的に許容される塩、および少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含み、前記治療薬Ａが非ステロイド性抗炎症薬であり、前記治療薬Ｂが脂肪酸酸化阻害剤である、医薬組成物。

（項目２）

前記医薬組成物中、前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが単一の剤形で含まれる、項目１に記載の医薬組成物。

（項目３）

前記医薬組成物中、前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが別個の剤形で存在する、項目１に記載の医薬組成物。

（項目４）

前記治療薬Ａが、サリチル酸塩、イブプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェノキシイブプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、ピロキシカム、フェニルブタゾン、ジクロフェナク、フェンプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、テトラクロフェナム酸、スリンダク、およびトルメチンから選択される少なくとも１つである、項目１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目５）

前記治療薬Ｂが、トリメタジジン、エトモキシル、アミノカルニチン、またはカルニチンのホスホノオキシ誘導体から選択される、項目１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目６）

前記治療薬Ａがサリチル酸塩として選択され、前記治療薬Ｂがトリメタジジンとして選択される、項目１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目７）

前記治療薬Ａがアスピリン（アセチルサリチル酸）として選択される、項目１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目８）

前記治療薬Ａの前記治療薬Ｂに対する重量比が、１：１～１０：１、好ましくは６：１である、項目１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目９）

過体重、肥満、非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎、およびメタボリックシンドロームの治療、あるいは肝臓内での脂肪の異常な蓄積を引き起こす疾患または状態の治療、あるいはアテローム性動脈硬化症およびアテローム性動脈硬化症合併症の治療、あるいは緑内障および緑内障合併症の治療、あるいは脂質異常症／高脂血症および脂質異常症／高脂血症合併症の治療を必要とする対象にそれらを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用であって、前記治療薬Ａが非ステロイド性抗炎症薬であり、前記治療薬Ｂが脂肪酸酸化阻害剤である、使用。

（項目１０）

前記対象が、過体重、肥満、内臓肥満、および腹部肥満からなる群から選択される１つ以上の状態と診断される個体である、項目９に記載の使用。

（項目１１）
前記治療薬Ａがアスピリンとして選択される、項目９または１０に記載の使用。
（項目１２）
前記治療薬Ａの前記治療薬Ｂに対する重量比が、１：１～１０：１、好ましくは６：１である、項目９～１１のいずれか一項に記載の使用。
（項目１３）
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが同時に投与される、項目９～１２のいずれか一項に記載の使用。
（項目１４）
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが単一の剤形で含まれる、項目１３に記載の使用。
（項目１５）
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが別個に投与される、項目９～１２のいずれか一項に記載の使用。
（項目１６）
前記治療薬Ａが前記治療薬Ｂの前に投与される、項目１５に記載の使用。
（項目１７）
前記治療薬Ａが前記治療薬Ｂの後に投与される、項目１５に記載の使用。
（項目１８）
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが経口または注射により投与される、項目９～１７のいずれか一項に記載の使用。

【００３２】
添付の図面は、本発明のさらなる理解を容易にするために提供され、本明細書の一部を構成する。図面は、以下の特定の実施形態とともに本発明を説明するために使用されるが、本発明の限定を構成するものではない。図面では：

【図面の簡単な説明】

【００３３】
【図１】対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物を使用する実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂで１０日間処理した後の食餌誘導性肥満（ＤＩＯ）マウスにおける体重変化の結果を示す。
【図２】対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物を使用する実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂで治療することによって誘導されたＤＩＯマウスにおける脂肪減少の結果を示す。
【図３】ＤＩＯ対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における性腺脂肪体の脂肪細胞の形態の結果を示す。
【図４】ＤＩＯ対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における脂肪肝および肝細胞形態の結果を示す。
【図５】ＤＩＯ対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における心筋細胞形態の結果を示す。
【図６】ＤＩＯ対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における骨格筋細胞形態の結果を示す。
【図７】ＤＩＯ対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における腎毒性指数血清クレアチニン（ＣＲＥＡ）および血中尿素窒素（ＢＵＮ）の結果を示す。
【図８】対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂで処理された４週間後の糖尿病性ＤＩＯマウスにおける体重変化の結果を示す。
【図９】ＤＩＯマウスの各群における高脂血症に関連する指標である血清コレステロールの総量の比較を示す。
【図１０】ＤＩＯマウスの各群における高脂血症に関連するマーカーである血清ＬＤＬコレステロールの比較を示す。

【図１１】ＤＩＯマウスの各群における脂肪肝に関連する指標である血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の比較を示す。
【図１２】ＤＩＯマウスの各群における、窒素代謝機能に関連する指標である血清アルブミン／グロブリン比の比較を示す。
【図１３】ＤＩＯマウスの各群における、窒素代謝機能に関連する指標である血清総タンパク質の比較を示す。
【図１４】糖尿病性ＤＩＯマウスにおける耐糖能の結果を示す。
【図１５】糖尿病性ＤＩＯマウスにおけるインスリン感受性の結果を示す。
【図１６】様々な治療薬の組み合わせを投与した後のＤＩＯマウスにおける体重の比較を示す。
【図１７】様々な治療薬の組み合わせを投与した後のＤＩＯマウスにおける空腹時血糖値の比較を示す。
【図１８】対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂによって誘導された一般的な野生型マウスにおける体重変化の結果を示す。
【図１９】対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂによって誘導された一般的な野生型マウスにおける脂肪減少の結果を示す。
【図２０】対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂによって誘導された多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける体重変化の結果を示す。
【図２１】多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における空腹時血糖値の比較を示す。
【図２２】多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における、脂肪肝に関連する指標である血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）および総コレステロールの比較を示す。
【図２３】多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における、肝臓の窒素代謝機能に関連する指標である血清総タンパク質の比較を示す。
【図２４】多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における、腎機能に関連する指標である血清クレアチニンの比較を示す。
【図２５】多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における、心疾患に関連する指標である血清乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、心クレアチンキナーゼアイソザイムＭＢ（ＣＫＭＢ）、α－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ（ＨＢＤＨ）の比較を示す。
【図２６】多嚢胞性卵巣症候群のラットにおけるインスリン感受性の結果を示す。
【図２７】多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける発情周期の結果を示す。
【図２８】多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける血清ホルモンＥＬＩＳＡの結果を示す。
【図２９】多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける骨格筋タンパク質のウエスタンブロット分析の結果を示す。
【図３０】多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける左室壁厚分析結果を示す。
【図３１】多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける心筋線維症分析結果を示す。
【図３２】多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける定期血液分析の結果を示す。
【図３３】ＮＡＳＨマウスにおける体重変化に対する医薬治療薬Ａ＋Ｂの結果を示す。
【図３４】ＮＡＳＨマウスにおける摂食餌量試験の結果を示す。
【図３５】ＮＡＳＨマウスにおける肝臓重量試験の結果を示す。
【図３６】ＮＡＳＨマウスにおける肝臓切片分析の結果を示す。
【図３７】ＮＡＳＨマウスにおける心臓スライス分析の結果を示す。
【図３８】マウスの各群における肝傷害に関連する２つの指標の比較を示す。
【図３９】マウスの各群における高脂血症に関連する指標の比較を示す。
【図４０】マウスの各群における臓器損傷に関連する指標の比較を示す。
【図４１】マウスの各群における空腹時血糖の結果を示す。

【図４２】ＮＡＳＨマウスにおける耐糖能の結果を示す。
【図４３】ＮＡＳＨマウスにおけるインスリン感受性の結果を示す。
【図４４】ＮＡＳＨマウスにおける骨格筋タンパク質のウエスタンブロット分析の結果を示す。
【図４５】ＮＡＳＨマウスにおけるトランスクリプトームシーケンシング分析の結果を示す。
【図４６】投与２４時間後のインビトロでの初代ヒト骨格筋細胞のタンパク質ウエスタンブロット分析の結果を示す。
【図４７】投与７日後のインビトロでの誘導性インスリン抵抗性の初代ヒト骨格筋細胞のタンパク質ウエスタンブロット分析の結果を示す。
【図４８】ＰＣＯＳ多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける高脂肪および高糖の食餌によって誘導された骨格筋トランスクリプトームシーケンシング分析の結果を示す。
【図４９】ＮＡＳＨマウスにおける血清試料のインスリンＥＬＩＳＡの結果およびインスリン抵抗性指標ＨＯＭＡ－ＩＲの結果を示す。
【図５０】ＮＡＳＨマウスにおける血清試料のアディポネクチンＥＬＩＳＡの結果を示す。
【図５１】対照群１および対照群３のマウスの血清試料の液体質量分析の比較結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３４】
本発明の特定の実施形態を以下に詳細に説明する。本明細書に記載の特定の実施形態は、本発明を単に図示および説明するために使用され、本発明を限定するものではないことを理解されたい。
【００３５】
本明細書に開示される範囲および任意の値の終点は、正確な範囲または値に限定されない。これらの範囲または値は、それらの範囲または値に近い値を包含することを理解されたい。数値範囲については、各範囲の終点、各範囲および個々の点値の終点、ならびに個々の点値をすべて互いに組み合わせて、１つ以上の新しい数値範囲を得ることができ、これらの数値範囲は、本明細書に具体的に開示されると見なされるべきである。
【００３６】
本発明は、主に、非ステロイド性抗炎症薬（治療薬Ａ）および脂肪酸酸化阻害剤（治療薬Ｂ）の併用使用において本発明者らが得た予想外の結果に基づく。本発明者らは、驚くべきことに、糖尿病、心血管および脳血管疾患、脂肪肝、または多嚢胞性卵巣症候群の対象が治療薬Ａおよび治療薬Ｂの両方を投与されると、得られる対象の複数の指標が改善されることを発見した。さらに、薬剤の組み合わせはまた、様々な症状を逆転させる効果を実現することができる。本発明者らはまた、驚くべきことに、薬剤の組み合わせの作用機序が炎症応答および代謝の調節に限定されないことを発見した。薬剤の組み合わせを毎日投与することで、具体的にｐ３８およびＡＭＰＫのシグナル伝達経路ならびに関連する代謝変化を何度も繰り返させ、運動を模倣するのと同じように、機能する興奮性効果のサイクルを形成することもできる。短期投与（６０分以内）後、本発明によって提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂは、脂肪酸酸化（ＦＡＯ）、脂肪酸代謝物（アシル代謝物）、およびアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）を介して、ｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路機序モデルを一緒に調節して、ｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路を同時に増加させ、それによって脂肪加水分解および脂肪酸の酸化などの異化作用を促進することができる。加えて、長期投与（３～２４時間）後、本発明によって提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂは、炎症性サイトカイン（Ｉｎｆサイトカイン）、脂肪酸酸化（ＦＡＯ）、ミトコンドリア反応性酸素種（ｍｔＲＯＳ）、解糖（解糖）を介して、ｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路機序モデルを一緒に調節し、ｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路を同時に急落させ、それによって同化作用および筋肉修復を促進することができる。したがって、本特許出願は、一方では新規の効果的な医薬組成物を提供し、他方では医薬組成物を使用する治療方法を提供する。
【００３７】

医薬組成物

一態様では、本発明は、治療薬Ａまたはその薬学的に許容される塩、治療薬Ｂまたはその薬学的に許容される塩、および少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。

【００３８】

「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギーもしくは他の問題、または合併症なしに、かつ合理的な利益／リスク比でヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適している健全な医学的判断の範囲内の化合物、材料、組成物、および／または剤形を指す。本明細書の治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、安定した薬学的に許容される酸または塩基塩を形成することができ、そのような場合、化合物を塩として投与することが適切であり得る。酸性塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、コリン、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ジエチレンジアミン、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、２－イセチオネート、ヘプタン酸塩、カプロン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、メグルミン、２－ナフタレンスルホン酸、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、過硫酸塩、酢酸フェニル、リン酸塩、二リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩（ｐ－トルエンスルホン酸塩）、トリフルオロ酢酸塩、およびウンデシル酸エステルが含まれる。塩基塩の例には、アンモニウム塩；ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；アルミニウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ジシクロヘキシルアミンおよびＮ－メチル－Ｄ－グルコサミンなどの有機塩基との塩、ならびにアルギニン、リジン、オルニチンなどのアミノ酸との塩が含まれる。

【００３９】

一実施形態では、医薬組成物中の治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、治療有効量で存在し得る。本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、治療される症状および／または状態を顕著にかつ積極的に変化させる（例えば、肯定的な臨床応答を提供する）のに十分な化合物または組成物の量を指す。医薬組成物に使用される有効成分の有効量は、治療される特定の状態、状態の重症度、治療期間、併用療法の性質、用いられる特定の有効成分、用いられる特定の薬学的に許容される賦形剤、ならびに主治医の知識および専門知識の範囲内の同様の要因に基づいて変動し得る。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、有益なまたは所望の臨床結果を得るための方法を指す。「治療する」という用語は、病状（疾患、障害、または状態）の発症もしくは進行を阻害、予防、もしくは抑止すること、および／または病状を軽減、寛解、または退行させることを意味する。当業者は、様々な方法およびアッセイを使用して病状の発症を評価することができ、同様に、様々な方法およびアッセイを使用して、病状の軽減、寛解、または退行を評価することができることを理解するであろう。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「予防」という用語は、疾患の危険性があるかもしれないが、疾患と診断されていない対象において、疾患、障害、または状態が発症するのを防ぐことを指す。予防（および予防に効果的な用量）は、集団研究において示すことができる。例えば、所与の疾患または医学的状態を予防するのに有効な量は、未治療の対照集団と比較して、治療された集団の発生率を低減するのに有効な量である。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物、好ましくは病理学的特徴を有する任意の年齢のヒトを含み得る。好ましくは、この用語はまた、病理学的特徴を

発症する危険性がある個体を含み得る。

【００４３】

治療Ａおよび治療Ｂ

本発明によれば、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬である。本明細書で使用される場合、「非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）」という用語は、ステロイド構造を含まない抗炎症薬のクラスである。それは主に３つのカテゴリー：アスピリン（アセチルサリチル酸）を含むアセチルサリチル酸塩；サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、およびサルサレートを含む非アセチルサリチル酸塩；およびイブプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェノキシイブプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、ピロキシカム、フェニルブタゾン、ジクロフェナク、フェンプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、テトラクロフェナム酸、スリンダク、トルメチンなどを含む非サリチル酸塩に分けることができる。加えて、本発明の治療薬Ａは、これらの非ステロイド性抗炎症薬のいずれかから選択することができる。好ましくは、治療薬Ａは、サリチル酸塩、イブプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェノキシイブプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、ピロキシカム、フェニルブタゾン、ジクロフェナク、フェンプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、テトラクロフェナム酸、スリンダク、およびトルメチンのうちの少なくとも１つから選択され得る。より好ましくは、治療薬Ａは、アスピリンまたはサリチル酸マグネシウムなどのサリチル酸塩であり得る。

【００４４】

本発明によれば、治療薬Ｂは、エトモキシル、メルドニウム、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ラノラジン、置換ピペラジン、トリメタジジン、およびカルニチン誘導体を含むがこれらに限定されない脂肪酸酸化阻害剤である。好ましくは、治療薬Ｂは、トリメタジジン、アミノカルニチン（例えば、ＷＯ８５／０４３９６に記載される）、カルニチンのホスフィニルオキシ誘導体（例えば、ＥＰ０５７４３５５Ｂ１に記載される）、またはカルニチンと他の化合物との複合生成物（例えば、　ＪＰ５１２７０９３Ｂ２／ＵＳ６３６９０７３Ｂ１に記載される）であり得る。より好ましくは、治療薬Ｂはトリメタジジンであり得る。

【００４５】

本発明によれば、本発明の医薬組成物中、治療薬Ａと治療薬Ｂとの組み合わせは特に限定されない。つまり、本発明の医薬組成物中、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、単一の剤形で含まれ得るか、または別個の剤形で存在し得る。したがって、本発明の医薬組成物のその後の使用時に、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、同時に、別個に、または連続して対象に投与することができる。例えば、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、対象に同時に（例えば、同じ剤形で）投与することができる。治療薬Ａを対象に投与した後、直ちに治療薬Ｂを対象に投与するか、または治療薬Ｂを、対象への治療薬Ａの投与後１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、または８時間以内に対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、治療薬Ｂを対象に投与し、直後に治療薬Ａを対象に投与することができる。あるいは、治療薬Ａは、治療薬Ｂを対象に投与した後１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、または８時間以内に対象に投与することができる。

【００４６】

投与方法

本発明の医薬組成物は、経口投与（例えば、錠剤、ロゼンジ、硬質もしくは軟質カプセル、水性もしくは油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末もしくは顆粒、シロップ、またはエリキシル剤など）、局所投与（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性の溶液もしくは懸濁液など）、吸入投与（例えば、微粉末または液体エアロゾルなど）、吹送投与（例えば、微粉末など）、または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、もしくは筋肉内投与用の滅菌水性もしくは油性溶液、または直腸投与用の坐剤など）に適している。好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は経口投与される。

【００４７】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で周知の従来の医薬賦形剤を使用する従来の手順によって得ることができる。錠剤製剤に適した薬学的に許容される賦形剤には、例えば、ラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、または炭酸カルシウムなどの不活性希釈剤、コーンスターチまたはアルギン酸などの顆粒剤および崩壊剤、デンプンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなどの潤滑剤、エチルまたはプロピルパラベンなどの防腐剤、ならびにアスコルビン酸などの抗酸化剤が含まれる。錠剤製剤は、コーティングされていなくてもコーティングされていてもよい。コーティングは、胃腸管での崩壊、およびそれに続く有効成分の吸収を変更するか、または安定性および／もしくは外観を改善することのいずれかを目的としている。どちらの場合も、当技術分野で周知の従来のコーティング剤および方法が使用され得る。

【００４８】

本発明の医薬組成物は、投与量および投与頻度に関して厳密に限定されない。それらは、年齢、体重、一般的な健康状態、食事、性別、投与される薬剤、投与経路（または方法）、および治療される状態の重症度、ならびに主治医の判断などの多くの要因によって異なり得る。一般に、本発明の医薬組成物は、１日１回、１日２回、１日３回以上など、１日１回以上投与することができ、２日ごと、３日ごと、週に１回、または他の頻度で投与することもできる。１日投与量に関して、治療薬Ａの量は、１日あたり０．１ｍｇ～５０００ｍｇ、または好ましくは１０ｍｇ～３０００ｍｇ、より好ましくは８０ｍｇ～２０００ｍｇ、またはさらにより好ましくは５００ｍｇ～１５００ｍｇで投与され得る。治療薬Ｂの量は、１日あたり０．１ｍｇ～１０００ｍｇ、または好ましくは１０ｍｇ～１０００ｍｇ、より好ましくは１００ｍｇ～５００ｍｇ、またはさらにより好ましくは３５ｍｇ～３００ｍｇで投与され得る。したがって、上記の投与量の適用は、上記の異なる適用頻度および方法に従って合理的に実現することができる。例えば、５ｍｇ～５００ｍｇの治療薬Ａを１日１回投与するか、または１０ｍｇ～２５０ｍｇの治療薬Ａを１日２回投与するなどである。

【００４９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、サリチル酸塩（１００、２００、３００、４００、５００、または６００ｍｇのサリチル酸塩など）、およびトリメタジジン（１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または１００ｍｇのトリメタジジンなど）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アスピリン（１００、２００、３００、４００、５００、または６００ｍｇのアスピリンなど）、およびトリメタジジン（１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または１００ｍｇのトリメタジジンなど）を含む。いくつかの実施形態では、サリチル酸塩（アスピリンなど）のトリメタジジンに対する重量比は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１　１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１である。

【００５０】

使用（または方法）

別の態様では、本発明はさらに、２型糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、高血糖、食後高血糖、１型糖尿病、過体重、肥満、およびメタボリックシンドロームの治療、あるいは血糖コントロールの改善、ならびに／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース、および／もしくはＨｂＡ１ｃ　Ａ１ｃの減少、あるいは耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性、および／またはメタボリックシンドロームから２型糖尿病への進行の緩徐化、遅延、または逆転、あるいは白内障などの糖尿病性合併症、ならびに腎症、網膜症、神経障害、組織虚血、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中、および末梢動脈閉塞性疾患などの微小血管および大血管疾患の治療、あるいは体重の減少または体重減少の促進、あるいは膵臓β細胞変性および／もしくは膵臓β細胞機能低下の治療、ならびに／または膵臓β細胞機能の回復、ならびに／または膵臓インスリン分泌の回復、あるいは肝臓内での脂肪の異常な蓄積を引き起こす疾患または状態の治療、あるいはインスリン感受性の維持および／もしくは改善、ならびに／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性の治療、あるいはアテローム性動脈硬化症およびアテローム性動脈硬化症合併症の

治療、あるいは緑内障および緑内障合併症の治療、あるいは脂質異常症／高脂血症および脂質異常症／高脂血症合併症の治療、あるいは生殖関連代謝性疾患の治療を必要とする対象においてそれらを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。

【００５１】

いくつかの実施形態では、本発明は、２型糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖障害、１型糖尿病、肥満、脂肪肝炎、アテローム性動脈硬化症、緑内障、脂質異常症／高脂血症、および高血糖の治療を必要とする対象においてそれを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、２型糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖障害、１型糖尿病、肥満、脂肪肝炎、アテローム性動脈硬化症、緑内障、脂質異常症／高脂血症、および高血糖を含む障害のうちの１つ以上の治療を必要とする対象においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００５２】

いくつかの実施形態では、本発明は、１型糖尿病または２型糖尿病の治療を必要とする対象においてそれを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、１型糖尿病または２型糖尿病の治療を必要とする対象においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００５３】

いくつかの実施形態では、本発明は、肝脂肪の異常な蓄積を引き起こす疾患または障害の治療を必要とする対象においてそれを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、肝脂肪の異常な蓄積を引き起こす疾患または状態の治療を必要とする対象においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比

は、６：１である。
【００５４】
いくつかの実施形態では、本発明は、生殖関連代謝性疾患の治療を必要とする対象においてそれを行うための調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、生殖関連代謝性疾患の治療を必要とする対象においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。本明細書における生殖関連代謝性疾患には、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、妊娠糖尿病、子癇前症、再発性自然流産、胎児発育制限、卵巣機能不全、早期卵巣不全、および男性不妊症が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。
【００５５】
いくつかの実施形態では、本発明は、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）の治療を必要とする罹患した個体においてそれを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）を治療する方法を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。
【００５６】
いくつかの実施形態では、本発明は、骨格筋インスリン感受性およびタンパク質同化作用の回復（または筋肉炎症、インスリン抵抗性、筋肉減少症、および／またはメタボリックシンドロームの緩和）を必要とする罹患した個体（多嚢胞性卵巣症候群の患者など）においてそれを行うための薬剤の調製における治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、骨格筋インスリン感受性およびタンパク質同化作用の回復（または筋肉炎症、インスリン抵抗性、筋肉減少症、および／またはメタボリックシンドロームの緩和）を必要とする罹患した個体（多嚢胞性卵巣症候群の患者など）においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００５７】
いくつかの実施形態では、本発明は、心筋線維症、心室肥大、心不全などの心血管疾患の向上（逆転を含む）を必要とする罹患した個体（多嚢胞性卵巣症候群またはＮＡＳＨの患者など）においてそれを行うための薬剤の調製における治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、心筋線維症、心室肥大、心不全などの心血管疾患の向上（逆転を含む）を必要とする罹患した個体（多嚢胞性卵巣症候群またはＮＡＳＨの患者など）においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。
【００５８】
いくつかの実施形態では、本発明は、インスリン抵抗性、筋肉減少症、およびメタボリックシンドロームの逆転を必要とする罹患した個体（多嚢胞性卵巣症候群またはＮＡＳＨの患者など）においてそれを行うための薬剤の調製における治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、インスリン抵抗性、筋肉減少症、およびメタボリックシンドロームの逆転を必要とする罹患した個体（多嚢胞性卵巣症候群またはＮＡＳＨの患者など）においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。
【００５９】
いくつかの実施形態では、本発明は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）の治療を必要とする罹患した個体においてそれを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）を治療するための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。
【００６０】
いくつかの実施形態では、本発明は、体重増加の抑制（または高脂血症の逆転）を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれ

を行うための薬剤の調製における治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、体重増加の抑制（または高脂血症の逆転）を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００６１】

いくつかの実施形態では、本発明は、肝腫大（または肝臓損傷）の逆転を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれを行うための薬剤の調製における治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、肝腫大（または肝臓損傷）の逆転を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００６２】

いくつかの実施形態では、本発明は、耐糖能の増加（またはインスリン抵抗性の逆転、骨格筋および肝臓インスリン感受性の回復、ならびに筋肉の炎症の軽減）を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれを行うための薬剤の調製における治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、耐糖能の増加（またはインスリン抵抗性の逆転、骨格筋および肝臓インスリン感受性の回復、ならびに筋肉の炎症の軽減）を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００６３】

いくつかの実施形態では、本発明は、血管新生の促進（または神経筋組織感受性の促進）を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）にお

いてそれを行うための薬剤の調製における治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、血管新生の促進（または神経筋組織感受性の促進）を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００６４】

いくつかの実施形態では、本発明は、ｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路の調節を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれを行うための薬剤の調製における治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）を提供し、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明はｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路の調節を必要とする罹患した個体（非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＳＨ）の患者など）においてそれを行うための使用（または方法）を提供し、罹患した個体に治療薬Ａおよび治療薬Ｂを投与することを含み、治療薬Ａは非ステロイド性抗炎症薬であり、治療薬Ｂは脂肪酸酸化阻害剤である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩（例えば、アスピリン）から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）および治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１の重量比で存在する。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。

【００６５】

治療薬Ａおよび治療薬Ｂの定義、ならびに投与頻度、様式、および投薬量などは、以前に記載されたものと同じであり得る。

【００６６】

いくつかの実施形態では、治療薬Ａはサリチル酸塩から選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａはアスピリンとして選択され、治療薬Ｂはトリメタジジンとして選択される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、または１０：１を含む、１：１～１０：１である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａ（例えば、アスピリンなどのサリチル酸塩）の治療薬Ｂ（例えば、トリメタジジン）に対する重量比は、６：１である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、同時に（例えば、経口）投与される。いくつかの実施形態では、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、単一の剤形で含まれる。いくつかの実施形態では、単一の医薬剤形は、経口剤形である。いくつかの実施形態では、治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、別個に（例えば、経口）投与される。

【００６７】

治療過程は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヶ月以上を含み得る。いくつかの実施形態では、治療薬Ａは、１日１回、１日２回、１日３回などで投与され得るか、または２日に１回、３日に１回、週に１回、または他の頻度で投与され得る。いくつかの実施形態では、治療薬Ｂは、１日１回、１日２回、１日３回などで投与され得るか、または２日に１回、３日に１回、週に１回、または他の頻度で投与され得る。治

療薬Ａおよび治療薬Ｂを別個に投与する場合、２つの投与頻度は同じであっても同じでなくてもよい。

【００６８】

本発明によれば、それを必要とする対象は、例えば、様々なメタボリックシンドロームと診断された、もしくはその危険性がある対象、または様々なメタボリックシンドロームの指標が正常範囲外である対象、またはある特定の抗糖尿病薬の使用に不耐性の、それを利用できない、またはその後効果がない対象など多くのタイプに分類することができる。したがって、一実施形態では、対象は、過体重、肥満、内臓肥満、および腹部肥満からなる群から選択される１つ以上の状態と診断された個体であり得る。別の実施形態では、対象は、以下の状態：（ａ）１１０ｍｇ／ｄＬ超、特に１２５ｍｇ／ｄＬ超の空腹時血糖または血清グルコース濃度、（ｂ）１４０ｍｇ／ｄＬ以上の食後血漿グルコース濃度、および（ｃ）６．５％以上、特に８．０％以上のＨｂＡ１ｃ値のうちの１つ以上と診断された個体であり得る。別の実施形態では、対象は、以下の状態：（ａ）肥満、内臓肥満、および／または腹部肥満、（ｂ）１５０ｍｇ／ｄＬ以上の血中トリグリセリド濃度、（ｃ）女性対象において４０ｍｇ／ｄＬ未満の血中ＨＤＬコレステロール濃度、男性対象において５０ｍｇ／ｄＬ未満の血中ＨＤＬコレステロール濃度、（ｄ）１３０ｍｍＨｇ以上の収縮期血圧、８５ｍｍＨｇ以上の拡張期血圧、（ｅ）１１０ｍｇ／ｄＬ以上の空腹時血糖値、および（ｆ）１３０ｍｇ／ｄＬ以上の血中ＬＤＬコレステロール濃度のうちの１つ以上を有する個体であり得る。別の実施形態では、対象は、メトホルミン単剤療法に禁忌があり、かつ／または治療用量のメトホルミンに不耐性である個体であり得る。別の実施形態では、対象は、（ａ）ビグアニド、（ｂ）スルホニル尿素、（ｃ）メグリチニド、（ｄ）チアゾリジンジオン、（ｅ）α－グルコシダーゼ阻害剤、（ｆ）インスリンおよびインスリン類似体、（ｇ）ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤、（ｈ）ＳＧＬＴ２阻害剤、（ｉ）ＰＰＡＲαモジュレーター、（ｊ）グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチドアゴニスト、（ｋ）β－３アゴニスト、（ｌ）ＧＬＰ１およびＧＬＰ１類似体、（ｍ）ＰＰＡＲγモジュレーター、ならびに（ｎ）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤からなる群から選択される１つ以上の抗糖尿病薬での治療後に、血糖コントロールが不十分な個体であり得る。

【００６９】

いくつかの実施形態では、対象は、２０、３０、４０、５０、６０、７０、または８０歳を超える個人などのヒトである。

【００７０】

本発明は、実施例を参照して以下に詳細に説明される。

【実施例】

【００７１】

以下の実施例では、すべての動物（マウスなど）の手順は、研究機関の動物実験委員会（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ）によって承認された動物管理ガイドラインに基づいて行われた。組織学では、組織試料を１０％中性ホルマリンまたはブアン溶液に固定し、パラフィンに包埋した。

【００７２】

加えて、本発明の対照群および実験群はすべて、プロセスにおいて腹腔内注射を採用する。注射量は４μｌ／ｇ体重から始まり、用量に応じて調整することができ、実験群の治療薬Ａ（以下の実施例ではアスピリン（商品名アスピリン）を使用）をＰＢＳで０．３ｍｇ／ｋｇ～１２０ｍｇ／ｋｇ体重の用量に希釈し、治療薬Ｂ（以下の実施例ではトリメタジジン（商品名トリメタジジン）を使用）をＰＢＳで０．０５ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇ体重の用量に希釈する。対照群では、通常、同量の治療薬Ａまたは同量の治療薬Ｂのみが使用されるか、または同量のＰＢＳ溶媒のみがブランク対照として使用される。

【００７３】

各グラフの結果について、データは平均±平均の標準誤差（ＳＥＭ）として表され、スチューデントのｔ検定（両側、２標本の不等分散）を使用してｐ値が計算された。統計的

有意性は、ｐ＞０．０５（有意性なし、ｎｓ）、ｐ＜０．０５（１つのアスタリスク、すなわち＊）、またはｐ＜０．０１（２つのアスタリスク、すなわち＊＊）、またはｐ＜０．００１（３つのアスタリスク、すなわち＊＊＊）として示される。試験はＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌを使用して行われ、試験の種類は常に２標本の等分散に設定される。

【００７４】

実施例１

同様の身体的状態を有する２０匹の６週齢の食餌誘導性肥満（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂ’ｓ　Ｄｉｅｔ－Ｉｎｄｕｃｅｄ　Ｏｂｅｓｅ，ＤＩＯ）雄マウスを選択し、次に４つの群に分け、各群のマウスの数は５匹であった。実験群では、各マウスに１日あたり３０ｍｇ／ｋｇの治療薬Ａおよび５ｍｇ／ｋｇの治療薬Ｂを効果的に投与した。対照群１では、各マウスに１日あたり３０ｍｇ／ｋｇの治療薬Ａを効果的に投与した。対照群２では、各マウスに１日あたり５ｍｇ／ｋｇの治療薬Ｂを効果的に投与した。対照群３では、ブランク対照として毎日同量のＰＢＳ溶媒のみを各マウスに投与した。実験は合計１０日間行った。各マウスの体重を毎日記録した。図１に示すように、各マウスの体重に基づいて、経時的な体重のグラフをプロットした。

【００７５】

図１は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における医薬治療薬Ａ＋Ｂによる誘導された肥満ＤＩＯマウスにおける体重変化の結果を示す。本発明の医薬組成物は、１０日以内にＤＩＯマウスの体重を約１０％超効果的に減少させることができるが、対照群１～３では、マウスの体重にほとんど顕著な効果がなかったことがわかる。したがって、本発明により提供される治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、組み合わせて使用した場合に、体重減少の治療効果に対して相乗効果を有すると考えることができる。

【００７６】

実施例２

実施例１を完了した実験群および対照群３のマウスを選択して解剖し、実験群および対照群３のマウスの周囲の脂肪の蓄積を観察し、比較を行った。解剖後の様々な場所での脂肪沈着を捉えた画像を図２に示す。

【００７７】

図２は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物を使用した実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂで治療することにより誘導されたＤＩＯマウスにおける脂肪減少の結果を示す。対照群３のマウスでは、脂肪肝、内臓脂肪、および皮下脂肪などの明らかな脂肪蓄積が多いが、実験群のマウスにおける脂肪蓄積が大幅に減少していることがわかる。したがって、本発明により提供される医薬組成物は、体脂肪の含有量を大幅に減少させる効果があると考えることができる。

【００７８】

実施例３

同様に、実施例１を完了した実験群ならびに対照群１、２、および３のマウスを選択し、解剖したマウスを顕微鏡下で観察して、性腺脂肪体の脂肪顆粒の形状およびサイズを比較した。顕微鏡下での脂肪顆粒の形態の図を図３に示す。

【００７９】

図３は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における性腺脂肪体の脂肪細胞の形態の結果を示す。対照群１、２、および３の脂肪顆粒と比較して、実験群の脂肪顆粒のサイズが大幅に減少した、つまり、治療薬Ａ＋Ｂが脂肪の減少を誘導する治療効果を有したことがわかる。

【００８０】

実施例４

同様に、実施例１を完了した実験群ならびに対照群１、２、および３のマウスを選択し、解剖したマウスを顕微鏡下で観察して、肝細胞の形態および脂肪顆粒サイズを比較した。顕微鏡下での肝細胞の形態を図４に示す。

【００８１】
図４は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における脂肪肝および肝細胞形態の結果を示す。対照群１、２、および３の肝細胞と比較して、実験群の肝細胞の脂肪顆粒の数が減少し、そのサイズが大幅に減少し、炎症細胞が減少したこともわかる。つまり、治療薬Ａ＋Ｂは、脂肪肝の脂肪の減少および炎症の軽減を誘導する治療効果があった。
【００８２】
実施例５
同様に、実施例１を完了した実験群ならびに対照群１、２、および３のマウスを選択し、解剖したマウスを顕微鏡下で観察して、心筋細胞形態を比較した。顕微鏡下での心筋細胞の形態の図を図５に示す。
【００８３】
図５は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における心筋細胞形態の結果を示す。実験群ならびに対照群１、２、および３の筋肉画像の色および形は、基本的に同じであることがわかる。つまり、治療薬Ａ＋Ｂは心毒性を引き起こさなかった。
【００８４】
実施例６
同様に、実施例１を完了した実験群ならびに対照群１、２、および３のマウスを選択し、解剖したマウスを顕微鏡下で観察して、骨格筋細胞形態を比較した。顕微鏡下での骨格筋細胞の形態の図を図６に示す。
【００８５】
図６は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における骨格筋細胞形態の結果を示す。実験群ならびに対照群１、２、および３の筋肉画像の色および形は、基本的に同じであることがわかる。つまり、治療薬Ａ＋Ｂは筋喪失および筋毒性を引き起こさなかった。
【００８６】
実施例７
同様に、実施例１を完了した実験群ならびに対照群１、２、および３のマウスを選択し、解剖したマウスの血清を血液生化学試験に使用して、腎毒性指標である血清クレアチニン（ＣＲＥＡ）および血中尿素窒素（ＢＵＮ）を比較した。２つの指標の比較を図７に示す。
【００８７】
図７は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群における腎毒性指数である血清クレアチニン（ＣＲＥＡ）および血中尿素窒素（ＢＵＮ）の結果を示す。実験群ならびに対照群１、２、および３の血清クレアチニン（ＣＲＥＡ）および血中尿素窒素（ＢＵＮ）のレベルは基本的に同じであり、それらの間に顕著な差はなかったことがわかる。つまり、治療薬Ａ＋Ｂは腎毒性を引き起こさなかった。
【００８８】
実施例８
糖尿病性ＤＩＯマウスは、各群に１２匹のマウスが含まれ、治療期間が４週間に延長されたことを除いて、実施例１と同じ方法により体重変化について試験された。各マウスの体重を毎日記録し、図８に示すように、各マウスの体重を経時的にプロットした。
【００８９】
図８は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂで処理した４週間後の糖尿病性ＤＩＯマウスにおける体重変化の結果を示す。本発明の医薬組成物は、３週間以内に糖尿病性ＤＩＯマウスの体重を約２０％超効果的かつ安定して減少させることができるが、対照群１～３では、マウスの体重にほとんど明らかな効果がないことがわかる。したがって、本発明により提供される治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、組み合わせて使用した場合に、糖尿病患者の体重減少の治療結果に

対して相乗効果を有すると考えることができる。
【００９０】
図９は、ＤＩＯマウスの各群における高脂血症に関連する指標である血清コレステロールの総量の比較を示す。
【００９１】
図１０は、ＤＩＯマウスの各群における高脂血症に関連するマーカーである血清ＬＤＬコレステロールの比較を示す。
【００９２】
図１１は、ＤＩＯマウスの各群における脂肪肝に関連する指標である血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の比較を示す。
【００９３】
図１２は、ＤＩＯマウスの各群における、窒素代謝機能に関連する指標である血清アルブミン／グロブリン比の比較を示す。
【００９４】
図１３は、ＤＩＯマウスの各群における、窒素代謝機能に関連する指標である血清総タンパク質の比較を示す。
【００９５】
実施例９～１３
その後の試験は、実施例８の処理を完了したマウスの各群で行われた。実施例９および１０は、肥満および高脂血症に関連する２つの指標、総コレステロールおよびＬＤＬコレステロールを検出した。実施例１１は、脂肪肝疾患に関連する指標であるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）を検出した。実施例１２および１３は、窒素代謝に関連する２つの指標、アルブミン／グロブリン比および総タンパク質を検出した。各群の各指標の比較を図９～１３に示す。
【００９６】
図９～１３は、それぞれ、マウスの各群における肥満、高脂血症、脂肪肝疾患、および窒素代謝機能などのメタボリックシンドロームに関連する様々な指標の比較を示す。ブランク対照群３と比較して、治療薬Ａ＋Ｂを４週間投与した後、実験群マウスの指標はすべて大幅な減少を示したが、単独で使用された対照群１の治療薬Ａおよび対照群２の治療薬Ｂのいずれも、顕著な治療効果または回復効果を実現することができなかった。本発明によって提供される医薬組成物は、肥満および高脂血症に関連する疾患、脂肪肝疾患、ならびに窒素代謝機能に関連する疾患の治療または改善において明らかな医学的用途を有することがわかる。
【００９７】
実施例１４
同様に、耐糖能試験も実施例８の処理を完了したマウスの群に対して行われた。実験群および対照群１～３において、実験は、一晩絶食させたマウスへの腹腔内グルコース注射（２ｍｇ／ｇ体重）によって行われた。１５～３０分ごとに、Ｌｉｆｅｓｃａｎ　ＯｎｅＴｏｕｃｈ血糖値測定器で各時点でマウスのグルコース含有量（ｍＭ）を試験し、グルコース含有量および時間に応じて折れ線グラフを作成した。結果を図１４に示す。
【００９８】
図１４は、糖尿病性ＤＩＯマウスにおける耐糖能の結果を示す。対照群１～３と比較して、実験群のマウスのグルコース含有量は、非常に高いレベルのグルコース含有量まで顕著に増加せず、より低いレベルのグルコース含有量まで急速に減少したことがわかる。したがって、本発明の医薬組成物で４週間処理した後、マウスは耐糖能において優れた成果を示したことがわかる。
【００９９】
実施例１５
同様に、インスリン感受性試験も実施例８の処理を完了したマウスの群に対して行われた。実験群および対照群１～３において、２７Ｇ注射針を使用して、０．７５Ｕインスリ

ン／ｋｇ体重のインスリン（ヒューマリン）を５時間絶食させたラットに腹腔内投与した。その後１５～３０分ごとに、Ｌｉｆｅｓｃａｎ　Ｏｎｅ　Ｔｏｕｃｈ血糖値測定器で各時点でマウスの血糖値（ｍＭ）を試験し、グルコース含有量および時間に基づいて折れ線グラフをプロットする。結果を図１５に示す。

【０１００】

図１５は、糖尿病性ＤＩＯマウスにおけるインスリン感受性の結果を示す。対照群１～３と比較して、実験群のマウスのグルコース含有量は、常により低いレベルのグルコース含有量に保たれ、比較的より顕著に変化したことがわかる。したがって、本発明の医薬組成物で４週間処理した後のマウスは、インスリン感受性に関して優れた成果を示したことがわかる。

【０１０１】

実施例１６

治療薬の異なる組み合わせを使用して、ＤＩＯマウスを以下のように１０日間処理した：（１）ブランク対照、（２）３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ、（３）５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（４）３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（５）３ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（６）０．３ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（７）３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋０．５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（８）３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋０．０５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ。処理の終了時に、治療薬の各組み合わせの群の体重（％）をそれぞれ測定した。結果を図１６に示す。

【０１０２】

図１６は、様々な治療薬の組み合わせを投与した後のＤＩＯマウスにおける体重の比較を示す。通常の用量を投与した場合、期待される治療効果を実現することはできないことがわかる。対照的に、群（４）の３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋５ｍｇ／ｋｇ　Ｂの治療薬の組み合わせの場合、体重減少において優れた成果が示された。

【０１０３】

実施例１７

治療薬の異なる組み合わせを使用して、ＤＩＯマウスを以下のように１０日間処理した：（１）ブランク対照、（２）３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ、（３）５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（４）３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（５）３ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（６）０．３ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（７）３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋０．５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ、（８）３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋０．０５ｍｇ／ｋｇ　Ｂ。処理の終了時に、各治療薬の組み合わせの群の空腹時血糖値（ｍＭ）を測定し、結果を図１７に示す。

【０１０４】

図１７は、様々な治療薬の組み合わせを投与した後のＤＩＯマウスにおける空腹時血糖値の比較を示す。通常の用量を投与した場合、期待される治療効果を実現することはできないことがわかる。対照的に、群（４）の３０ｍｇ／ｋｇ　Ａ＋５ｍｇ／ｋｇ　Ｂの治療薬の組み合わせの場合、空腹時血糖値の低減において優れた成果が示された。

【０１０５】

実施例１８

試験には、すべての態様で同様の身体的状態の一般的な野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスを選択した。実験群では、１日あたり３０ｍｇ／ｋｇの治療薬Ａおよび５ｍｇ／ｋｇの治療薬Ｂを各マウスに効果的に投与した。ブランク対照群では、１日あたり同量のＰＢＳ溶媒のみを各マウスに投与した。実験は合計１３日間行った。各マウスの体重を毎日記録し、図１８に示すように、各マウスの体重を経時的にプロットした。

【０１０６】

図１８は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂによって誘導された一般的な野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおける体重変化の結果を示す。本発明の医薬組成物は、１３日以内に一般的な野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスの体重を１０％超効果的に減少させることができるが、対照群では、マウスの体重にほとんど明らかな効果がないことがわかる。したがって、本発明により提供される治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、組み合わせて使用した場合に、一般的な野生型Ｃ５７Ｂ

Ｌ／６マウスの体重減少の治療効果に対して相乗効果を有すると考えることができる。

【０１０７】

実施例１９

実施例１８を完了した実験群および対照群のマウスを選択して解剖し、実験群および対照群のマウスにおける脂肪の蓄積を観察した。次に、それらの間で比較し、解剖後の様々な場所での脂肪沈着を捉えた画像を図１９に示す。

【０１０８】

図１９は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂによって誘導された一般的な野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおける脂肪の減少の結果を示す。対照群のマウスでは、内臓脂肪および性腺脂肪などの明らかな脂肪蓄積が多いが、実験群のマウスにおける脂肪蓄積が大幅に減少していることがわかる。したがって、本発明により提供される医薬組成物は、体脂肪含有量を大幅に減少させる効果があると考えることができる。

【０１０９】

実施例２０

同様の身体的状態の２４匹の８週齢の雌のスプラーグドーリーラットを選択し、２つの群に分けた。各群のラットの数は１２匹であった。各ラットに、毎日高脂肪、高糖食餌（ＨＦＨＳＤ、Ｄ１１０９２１０３；Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｄｉｅｔ　Ｉｎｃ）を与え、６０ｍｇ／ｋｇのデヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡ；Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を毎日皮下注射して、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）を模倣した（Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　２０１６）。実験群では、各ラットに１日あたり３０ｍｇ／ｋｇの治療薬Ａおよび５ｍｇ／ｋｇの治療薬Ｂを効果的に投与した。対照群では、ブランク対照として同量のＰＢＳ溶媒を毎日各ラットに効果的に投与した。実験を３週間行った。各ラットの体重を毎日記録し、図２０に示すように、各ラットの体重を経時的にプロットした。

【０１１０】

図２０は、対照群と比較した、本発明の実施形態による医薬組成物で処理された実験群において医薬治療薬Ａ＋Ｂによって誘導された多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける体重変化の結果を示す。本発明の医薬組成物は、３週間以内に多嚢胞性卵巣症候群のラットの約１０％超の体重増加を効果的かつ安定して回避することができることがわかる。したがって、本発明により提供される治療薬Ａおよび治療薬Ｂは、組み合わせて使用した場合に、多嚢胞性卵巣症候群の患者における肥満の予防に対して相乗効果を有すると考えることができる。

【０１１１】

図２１は、多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における空腹時血糖値の比較を示す。

【０１１２】

図２２は、多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における、脂肪肝に関連する指標である血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）および総コレステロールの比較を示す。

【０１１３】

図２３は、多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における、肝臓の窒素代謝機能に関連する指標である血清総タンパク質の比較を示す。

【０１１４】

図２４は、多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における、腎機能に関連する指標である血清クレアチニンの比較を示す。

【０１１５】

図２５は、多嚢胞性卵巣症候群のラットの各群における、心疾患に関連する指標である血清乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、心クレアチンキナーゼアイソザイムＭＢ（ＣＫＭＢ）、α－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ（ＨＢＤＨ）の比較を示す。

【０１１６】
実施例２１～２５
その後の試験は、実施例２０の処理を完了したラットの各群で行われた。実施例２１は、糖尿病に関連する指標である空腹時血糖を検出した。実施例２２は、脂肪肝疾患、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、および総コレステロールに関連する指標を検出した。実施例２３は、肝臓の窒素代謝機能に関連する指数血清総タンパク質を検出した。実施例２４は、腎機能に関連する指標である血清クレアチニン（クレアチニン）を検出した。実施例２５は、心疾患に関連する指標である血清乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、心クレアチンキナーゼアイソザイムＭＢ（ＣＫＭＢ）、α－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ（ＨＢＤＨ）を検出した。各群の各指数の比較を、それぞれ、図２１～２５に示す。
【０１１７】
図２１～２５は、それぞれ、ラットの各群における糖尿病、肥満、高脂血症、脂肪肝疾患、および心疾患などの多嚢胞性卵巣症候群に関連する様々な指標の比較を示す。ブランク対照群と比較して、治療薬Ａ＋Ｂを３週間投与した後、実験群のラットにおけるすべての指標が顕著な減少を示したことがわかる。本発明によって提供される医薬組成物は、多嚢胞性卵巣症候群および関連糖尿病、肥満、高脂血症、脂肪肝疾患、および心疾患関連疾患の予防または改善において明らかな医学的用途を有することがわかる。
【０１１８】
実施例２６
同様に、インスリン感受性試験も実施例２０の処理を完了したラットの群に対して行われた。実験群および対照群において、２７Ｇ注射針を使用して、０．７５Ｕインスリン／ｋｇ体重のインスリン（ヒューマリン）を５時間絶食させたラットに腹腔内投与した。その後１５～３０分ごとに、Ｌｉｆｅｓｃａｎ　Ｏｎｅ　Ｔｏｕｃｈ血糖値測定器で各時点でラットの血糖値（ｍＭ）を試験し、グルコース含有量および時間に基づいて折れ線グラフをプロットする。結果を図２６に示す。
【０１１９】
図２６は、多嚢胞性卵巣症候群のラットにおけるインスリン感受性の結果を示す。対照群と比較して、実験群のラットのグルコース含有量は、常により低いレベルのグルコース含有量に保たれ、比較的より顕著に変化したことがわかる。したがって、本発明の医薬組成物分で３週間処理した後のラットは、インスリン感受性に関して優れた成果を示したことがわかる。
【０１２０】
実施例２７
同様に、膣細胞診分析も実施例２０のラットの各群で行われた。評価は、Ｄ発情期間、Ｐ発情前期、Ｅ発情期、およびＭ後期発情期を含む、１１日間連続して、発情周期のすべての段階で行われた。発情周期の段階および時間に応じて折れ線グラフを作成し、結果を図２７に示す。
【０１２１】
図２７は、多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける発情周期の結果を示す。正常な対照群（対照）と比較して、多嚢胞性卵巣症候群のラット（ＤＨＥＡ＋ＨＦＨＳＤ）の発情周期は異常であり、１２／１２匹のラットには非周期問題があることがわかる。実験群（ＤＨＥＡ＋ＨＦＨＳＤ＋Ａ＋Ｂ）のラットの発情周期は比較的正常であり、４／１２匹のラットの発情周期は完全に正常に戻った。したがって、本発明の医薬組成物で３週間処理した後、一部の多嚢胞性卵巣症候群のラットは、正常な発情周期を完全に回復することができることがわかる。
【０１２２】
実施例２８
同様に、アンドロゲン（Ｔ）、エストロゲン（Ｅ２）、および卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）を含む血清ホルモンのＥＬＩＳＡ分析も、実施例２０のラットの各群で行われた。結

果を図２８に示す。

【０１２３】

図２８は、多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける血清ホルモンＥＬＩＳＡの結果を示す。多嚢胞性卵巣症候群のラットの対照群（対照）と比較して、実験群（Ａ＋Ｂ）はアンドロゲン（Ｔ）およびエストロゲン（Ｅ２）において顕著な変化がなく、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）は４／１２匹のラットで大幅に増加したことがわかる。したがって、本発明の医薬組成物で３週間処理した後、一部の多嚢胞性卵巣症候群のラットは、正常な発情周期を回復することができることがわかる。これは、アンドロゲン（Ｔ）およびエストロゲン（Ｅ２）の調節ではなく、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）の増加によるものである。

【０１２４】

実施例２９

同様に、ホスホ－Ａｋｔ（Ｓ４７３）、Ａｋｔ、ホスホ－ｐ３８、筋タンパク質重鎖（ミオシン重鎖、ＭＨＣ）、およびＧＡＰＤＨを含む骨格筋タンパク質のウエスタンブロット分析も、実施例２０のラットの各群で行われた。結果を図２９に示す。

【０１２５】

図２９は、多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける骨格筋タンパク質のウエスタンブロット分析の結果を示す。多嚢胞性卵巣症候群のラットの対照群（ＰＣＯＳ）と比較して、ホスホ－Ａｋｔ（Ｓ４７３）、Ａｋｔ、ミオシン重鎖（ＭＨＣ）は大幅に増加するが、ホスホ－ｐ３８は大幅に減少したことがわかる。したがって、本発明の医薬組成物で３週間処理した後、多嚢胞性卵巣症候群のラットは、正常な骨格筋インスリン感受性およびタンパク質合成および代謝を回復し、筋肉炎症、インスリン抵抗性、筋肉減少症候群、およびメタボリックシンドロームを軽減することができることがわかる。

【０１２６】

実施例３０

同様に、心室壁厚および線維症のマッソントリクローム染色を含む心臓切片分析も、実施例２０のラットの各群で行われた。結果を図３０および図３１に示す。

【０１２７】

図３０は、多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける左室壁厚分析結果を示す。多嚢胞性卵巣症候群のラットの対照群（対照）と比較して、実験群（Ａ＋Ｂ）の左室壁厚が大幅に低減したことがわかる（Ｐ＜０．００１）。したがって、本発明の医薬組成物で３週間処理された多嚢胞性卵巣症候群のラットは、心室肥大および心不全などの心血管疾患を大幅に改善することができることがわかる。

【０１２８】

図３１は、多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける心筋線維症分析結果を示す。多嚢胞性卵巣症候群のラットの対照群（対照）と比較して、実験群（Ａ＋Ｂ）のラットの心筋線維化面積が大幅に低減したことがわかる（Ｐ＜０．０５）。したがって、本発明の医薬組成物で３週間処理された多嚢胞性卵巣症候群のラットは、心筋梗塞によって引き起こされる心筋線維症、心室肥大、および心不全などの心血管疾患を大幅に改善することができることがわかる。

【０１２９】

実施例３２

同様に、実施例２０のラットの各群について血液定期分析も行い、結果を図３２に示す。

【０１３０】

図３２は、多嚢胞性卵巣症候群のラットの定期血液分析の結果を示す。多嚢胞性卵巣症候群のラットの対照群（対照）と比較して、実験群（Ａ＋Ｂ）のラットの血液定期指数には大幅な変化がないことがわかる（Ｐ＞０．０５）。したがって、本発明の医薬組成物で３週間処理した後、多嚢胞性卵巣症候群のラットは、顕著な毒性反応を示さなかったことがわかる。

【０１３１】

実施例３３

Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙから同様の身体的状態の２６匹の６週齢のｏｂ／ｏｂ肥満（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂ Ｂ６．Ｃｇ－Ｌｅｐｏｂ／Ｊ，Ｓｔｏｃｋ Ｎｏ：０００６３２）の雄のマウスを選択した。各マウスに高脂肪および高糖の食餌（ＨＦＳＤ、Ｄ１１０９２１０３；Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｄｉｅｔ Ｉｎｃ）を４５日間毎日与えて、脂肪肝（ＮＡＳＨ）を模倣した（Ｋｒｉｓｔｉａｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１６；ｄｏｉ：１０．４２５４／ｗｊｈ．ｖ８．ｉ１６．６７３）。４５日後、マウスに高脂肪および高糖の食餌を継続して与え、２つの群に分けた。各群のマウスの数は１３匹であった。合計３７日間、実験群では、１日あたり３０ｍｇ／ｋｇの治療薬Ａおよび５ｍｇ／ｋｇの治療薬Ｂを各マウスに効果的に投与し、対照群では、ブランク対照として、毎日同量のＰＢＳ溶媒のみを各マウスに投与した。各マウスの体重を毎日記録し、図３３に示すように、各マウスの体重を経時的にプロットした。

【０１３２】

図３３は、ＮＡＳＨマウスにおける体重変化に対する医薬治療薬Ａ＋Ｂの結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、本発明の医薬組成物は、５日以内にＮＡＳＨマウスの体重を約３％超効果的に減少させることができ（Ｐ＜０．００１）、またＮＡＳＨマウスの体重を３７日間で約２０％効果的に減少させることができる（Ｐ＝３．８ｅ－１０）が、１～３は、マウスの体重にほとんど顕著な効果がなかったことがわかる。したがって、本発明により提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂは、体重増加を効果的に抑制することができると考えることができる。

【０１３３】

実施例３４

同様に、実施例３３の処理を完了したマウスの群も３日間の摂食餌量について試験し、結果を図３４に示す。

【０１３４】

図３４は、ＮＡＳＨマウスにおける摂食餌量試験の結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、実験群のマウスの摂食餌量は減少しなかっただけでなく、わずかに増加したことがわかる（Ｐ＝０．１０９）。したがって、本発明の医薬組成物で４０日間処理した後、ＮＡＳＨマウスの食欲に大幅な変化がないことがわかる。

【０１３５】

実施例３５

同様に、実施例３３の処理を完了したマウスの各群も解剖し、肝臓の重量を測定した。結果を図３５に示す。

【０１３６】

図３５は、ＮＡＳＨマウスにおける肝臓重量試験の結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、実験群のマウスの肝臓の重量が大幅に減少し（Ｐ＜０．００１）、肝臓体積も大幅に減少したことがわかる。したがって、ＮＡＳＨマウスは、本発明の医薬組成物で４０日間処理した後、肝腫大を逆転させることができることがわかる。

【０１３７】

実施例３６

同様に、実施例３３の治療を完了したマウスの各群も解剖し、組織学的に固定された切片にし、ヘマトキシリンエオシンおよびピクロシリウスレッド（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）で染色し、顕微鏡観察し、専門家が採点した。肝臓分析切片の結果を図３６に示す。心臓分析スライスの結果を図３７に示す。

【０１３８】

図３６は、ＮＡＳＨマウスにおける肝臓切片分析の結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、実験群のマウスの脂肪肝グレードおよび脂肪肝活性スコアが大幅に低下したことがわかる（Ｐ＜０．０１）。つまり、治療薬Ａ＋Ｂは、脂肪肝の脂肪の減少および炎症の軽減を誘導する治療効果がある。同時に、ＮＡＳＨ対照群と比較して、実験群のマウスの肝線維化面積（％）および線維化段階も大幅に低減したことがわかる（Ｐ＜０．０１）。つまり、治療薬Ａ＋Ｂは、脂肪肝の線維化の軽減を誘導する治療効果がある。本発明の医薬

組成物で４０日間処理した後、マウスは、大量の高脂肪および高糖の食餌を摂取し続けても、ＮＡＳＨ脂肪肝および肝線維症を逆転させることができる。

【０１３９】

図３７は、ＮＡＳＨマウスにおける心臓スライス分析の結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、実験群のマウスの心線維組織面積が大幅に低減したことがわかる（Ｐ＜０．０１）。つまり、治療薬Ａ＋Ｂは、心線維症の軽減を誘導する治療効果がある。高脂肪および高糖の食餌を大量に摂取し続けても、本発明の医薬組成物で４０日間処理されたマウスにおいて、心筋線維症および心不全などの心血管疾患を逆転させることができる。

【０１４０】

実施例３８

同様に、血液生化学試験が、実施例３３の処理を完了したマウスの各群で行われた。実施例３８は、肝臓損傷に関連する指標：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）を検出した。実施例３９は、高脂血症に関連する指標：トリグリセリド（ＴＧ）、総コレステロール（ＣＨＯＬ）、ＨＤＬ－コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、およびＬＤＬ－コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）を調べた。実施例４０は、様々な臓器損傷に関連する指標：アルブミン／グロブリン（アルブミン／グロブリン）比、尿素（尿素）、クレアチニン（クレアチニン）、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、心クレアチンキナーゼアイソザイムＭＢ（ＣＫＭＢ）、およびα－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ（ＨＢＤＨ）を検出した。各群の各指標の比較を、それぞれ、図３８～４０に示す。

【０１４１】

図３８は、マウスの各群における肝傷害に関連する２つの指標の比較を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、実験群のマウスのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ、Ｐ＜０．００１）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ、Ｐ＝０．０２）は大幅に減少した。本発明の医薬組成物で４０日間処理した後、マウスが大量の高脂肪および高糖の食餌を摂取し続けても、肝臓の損傷を逆転することができた。

【０１４２】

図３９は、マウスの各群における高脂血症に関連する指標の比較を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、実験群のマウスのトリグリセリド（ＴＧ）、総コレステロール（ＣＨＯＬ、Ｐ＜０．０１）、ＨＤＬ－コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、およびＬＤＬ－コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ、Ｐ＝０．０１６）が低下した。本発明の医薬組成物で４０日間処理した後、マウスは、大量の高脂肪および高糖の食餌を摂取し続けても、高脂血症を逆転させることができた。

【０１４３】

図４０は、マウスの各群における臓器損傷に関連する指標の比較を示す。ＮＡＳＨコントロール群と比較して、アルブミン／グロブリンの比率、尿素、クレアチニン、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、尿素（尿素）、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、心クレアチンキナーゼアイソザイムＭＢ（ＣＫＭＢ）、およびα－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ（ＨＢＤＨ）には顕著な変化はなかった（Ｐ＞０．０５）。本発明の医薬組成物で４０日間処理した後、マウスの様々な臓器は、いかなる毒性反応も示さなかった。

【０１４４】

実施例４１

同様に、実施例３３のマウスの各群を空腹時血糖について試験し、一晩絶食させたマウスのグルコース含有量（ｍＭ）を、３～７日ごとにＬｉｆｅｓｃａｎ　Ｏｎｅ　Ｔｏｕｃｈ血糖値測定器で試験した。グルコース含有量および時間に基づいて折れ線グラフをプロットし、その結果を図４１に示す。

【０１４５】

図４１は、マウスの各群における空腹時血糖の結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、Ａ＋Ｂ実験群のマウスのグルコース含有量は大幅に増加しなかっただけでなく、実際に

は１４日以内により低いグルコース含有量レベルまで大幅に減少したことがわかる（Ｐ＜０．００１）。したがって、本発明の医薬組成物で４０日間処理されたマウスは、血糖コントロールの大幅な改善を示し、２型糖尿病の発生を予防することができることがわかる。

【０１４６】

実施例４２

同様に、実施例３３のマウスの各群も耐糖能について試験した。実験群および対照群において、一晩絶食させたマウスに同量のグルコース（２ｍｇ／ｇ体重）を腹腔内注射して試験を行った。１５～３０分ごとに、Ｌｉｆｅｓｃａｎ　Ｏｎｅ　Ｔｏｕｃｈ血糖値測定器で各時点でマウスのグルコース含有量（ｍＭ）を試験し、グルコース含有量および時間に応じて折れ線グラフを作成した。結果を図４２に示す。

【０１４７】

図４２は、ＮＡＳＨマウスにおける耐糖能の結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、Ａ＋Ｂ実験群のマウスのグルコース含有量は、顕著に高くないグルコース含有量レベルまで増加した後、より低いグルコース含有量レベルまで急速に減少したことがわかる（Ｐ＜０．００１）。したがって、本発明の医薬組成物で４０日間処理した後のＮＡＳＨマウスは、耐糖能に関して正常に戻ったことがわかる。

【０１４８】

実施例４３

同様に、実施例３３のマウスの各群をインスリン感受性について試験した。実験群および対照群において、２７Ｇ注射針を使用して６時間絶食させたラットに同量のインスリン（ヒューマリン、０．７５Ｕ／ｋｇ体重）を腹腔内投与した。１５～３０分ごとに、Ｌｉｆｅｓｃａｎ　Ｏｎｅ　Ｔｏｕｃｈ血糖値測定器で各時点でマウスのグルコース含有量（ｍＭ）を試験し、グルコース含有量および時間に応じて折れ線グラフを作成した。結果を図４３に示す。

【０１４９】

図４３は、ＮＡＳＨマウスにおけるインスリン感受性の結果を示す。対照群と比較して、実験群のマウスのグルコース含有量は常に比較的低いレベルに保たれ、６０分後に顕著に変化したことがわかる（Ｐ＜０．０１）。したがって、本発明の医薬組成物で４０日間処理した後、ＮＡＳＨマウスはインスリン感受性に関して正常に戻り、インスリン抵抗性が逆転したことがわかる。

【０１５０】

実施例４４

同様に、実施例３３の各群のマウスを６時間絶食させ、インスリン（ヒューマリン、０．７５Ｕ／ｋｇ体重）を注射した。１５分後、骨格筋および肝臓の試料を収集し、タンパク質ウエスタンブロット分析を行って、ホスホ－Ｉｒｓ１（Ｓ３０７）、ホスホ－Ａｋｔ（Ｓ４７３）、Ａｋｔ、ホスホ－ｐ３８、およびＧＡＰＤＨを検出した。結果を図４４に示す。

【０１５１】

図４４は、ＮＡＳＨマウスにおける骨格筋タンパク質のウエスタンブロット分析の結果を示す。ＮＡＳＨマウス対照群（対照）と比較して、実験群（Ａ＋Ｂ）のマウスの骨格筋ホスホ－Ｉｒｓ１（Ｓ３０７）、ホスホ－Ａｋｔ（Ｓ４７３）、およびＡｋｔは大幅に増加するが、ｐ３８が大幅に減少したたことがわかる。また、ＮＡＳＨマウス対照群（対照）と比較して、実験群（Ａ＋Ｂ）のマウスの肝臓ホスホ－Ａｋｔ（Ｓ４７３）およびホスホ－Ｉｒｓ１（Ｓ３０７）が大幅に増加したことがわかる。したがって、本発明の医薬組成物で４０日間処理されたＮＡＳＨマウスは、正常な骨格筋および肝臓インスリン感受性を回復し、筋肉の炎症、全身インスリン抵抗性、およびメタボリックシンドロームを軽減することができることがわかる。

【０１５２】

実施例４５

Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙから同様の身体的状態の６匹の６週齢のｏｂ／

ｏｂ肥満（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂ Ｂ６．Ｃｇ／Ｊ，Ｓｔｏｃｋ Ｎｏ：０００６３２）の雄のマウスを選択した。各マウスに高脂肪、高糖食餌（ＨＦＳＤ、Ｄ１１０９２１０３；Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｄｉｅｔ Ｉｎｃ）を４５日間毎日与えて、脂肪肝（ＮＡＳＨ）を模倣した（Ｋｒｉｓｔｉａｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１６；ｄｏｉ：１０．４２５４／ｗｊｈ．ｖ８．ｉ１６．６７３）。４５日後、マウスに高脂肪、高糖食餌を継続して与え、２つの群に分けた。各群のマウスの数は３匹であった。実験群では、１日あたり３０ｍｇ／ｋｇの治療薬Ａおよび５ｍｇ／ｋｇの治療薬Ｂを各マウスに効果的に投与した。対照群では、ブランク対照として、毎日同量のＰＢＳ溶媒のみを各マウスに投与した。実験は合計７日間行った。実験後、骨格筋および肝臓の試料を収集し、ＲＮＡｓｅｑトランスクリプトームシーケンシング分析およびＧＳＥＡ（Ｇｅｎｅ Ｓｅｔ Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ Ａｎａｌｙｓｉｓ）分析を行い、図４５に示すように、最も重要な遺伝子タグおよびマーカーを取り出した。

【０１５３】

図４５は、ＮＡＳＨマウスにおけるトランスクリプトームシーケンシング分析の結果を示す。ＮＡＳＨ対照群（Ｃ）と比較して、本発明の医薬組成物（Ｆ）は、７日以内にＮＡＳＨマウスにおいて、骨格筋および肝臓におけるＶＥＧＦシグナル伝達経路（Ｐ＜０．００１、ＦＤＲ＜０．００１）、骨筋軸索誘導（神経誘導、Ｐ＜０．００１、ＦＤＲ＜０．００１）、エフリンシグナル伝達経路（Ｐ＜０．００１、ＦＤＲ＝０．００６８）、および肝臓ＩＧＦ（インスリン様）シグナル伝達経路（Ｐ＝０．００３９、ＦＤＲ＝０．０７）　を効果的に上方調節することができることがわかる。したがって、本発明により提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂは、運動を模倣するのと同じように、血管新生、神経筋組織、およびインスリン感受性を効果的に促進することができると考えることができる。（Ｈｏｉｅｒ ＆ Ｈｅｌｌｓｔｅｎ ２０１４ ｄｏｉ：１０．１１１１／ｍｉｃｃ．１２１１７、Ｓｔａｒｋ ｅｔ ａｌ．２０１５ ｄｏｉ：１０．１０８３／ｊｃｂ．２０１５０２０３６、Ｌａｖｉｎ ｅｔ ａｌ．２０２０ ｄｏｉ：１０．３３８９／ｆｐｈｙｓ．２０２０．００６５３、Ｓａｒｖａｓ ｅｔ ａｌ．２０１５ ｄｏｉ：１０．１４８１４／ｐｈｙ２．１２２７７）。

【０１５４】

実施例４６

試験ではインビトロのヒト初代骨格筋細胞を使用し、細胞を４つの群に分け、各群には６つの時点を有した。実験群では、１００ｍｇ／Ｌの治療薬Ａおよび２ｍｇ／Ｌの治療薬Ｂを投与した。対照群１では、１００ｍｇ／Ｌの治療薬Ａを投与した。対照群２では、２ｍｇ／Ｌの治療薬Ｂを投与した。対照群３では、同量のＤＭＳＯ溶媒をブランク対照として使用した。実験は合計２４時間行った。次に、図４６に示すように、各時点の試料をタンパク質ウエスタンブロット分析に供した。

【０１５５】

図４６は、インビトロでの初代ヒト骨格筋細胞のタンパク質ウエスタンブロット分析の結果を示す。

【０１５６】

図４６Ａは、本発明のいくつかの実施形態による医薬組成物を使用する実験群において、対照群１～３と比較して、短期投与（６０分以内）後、医薬治療薬Ａ＋Ｂがホスホーｐ３８、ホスホーＡＭＰＫ、ホスホーＡＣＣ、およびＰＧＣ１ａを迅速かつ大幅に上方調節することができることを示す。対照群３と比較して、対照群１および対照群２も、処理Ａまたは処理Ｂのみで、ホスホーｐ３８、ホスホーＡＭＰＫ、ホスホーＡＣＣ、およびＰＧＣ１ａを上方調節することができたが、それらの効果は弱いかまたは遅く、時間は均一ではなかった。短期間の投与後、本発明によって提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂは、治療薬Ａの単一使用または治療薬Ｂの単一使用よりもｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路ならびにその下流標的をより効果的に促進し、それによって脂肪加水分解および脂肪酸酸化などの異化作用を促進することができることがわかる。長期投与（３～２４時間後、医薬治療薬Ａ＋Ｂは、対照群１～３と比較して、本発明のいくつかの実施形態による医薬組成物

を使用する実験群において、ホスホ－ｐ３８、ホスホ－ＡＭＰＫ、ホスホ－ＡＣＣ、およびＰＧＣ１ａを大幅に下方調節することができる。対照群３と比較して、対照群１および対照群２も、処理Ａまたは処理Ｂのみのいずれかで、２４時間以内にホスホ－ｐ３８、ホスホ－ＡＣＣ、およびＰＧＣ１ａを下方調節することができたが、効果は弱いかまたは遅く、時間は均一ではなかった。長期間の投与後、本発明によって提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂは、治療薬Ａまたは治療薬Ｂのみよりも、ｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路ならびにその下流標的をより効果的に阻害し、それによって同化作用を促進することができることがわかる。

【０１５７】

図４６Ｂは、短期投与（６０分以内）後、本発明によって提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂが、脂肪酸酸化（ＦＡＯ）、脂肪酸代謝物（アシル代謝物）、およびアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）を介してｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路の機序モデルを一緒に調節することができることを示す。医薬治療薬Ａ＋Ｂは、短期投与後にｐ３８およびＡＭＰＫのシグナル伝達経路を同時に増強し、それによって脂肪加水分解および脂肪酸酸化などの異化作用を促進することができることがわかる。

【０１５８】

図４６Ｃは、長期投与（３～２４時間）後、本発明によって提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂが、炎症性サイトカイン（Ｉｎｆサイトカイン）、脂肪酸酸化（ＦＡＯ）、ミトコンドリア反応性酸素種（ｍｔＲＯＳ）、および解糖を介してｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路の機序モデルを一緒に調節すすることができることを示す。したがって、医薬治療薬Ａ＋Ｂは、長期投与後にｐ３８およびＡＭＰＫのシグナル伝達経路を同時に急激に低下させ、それによって同化作用および筋肉修復を促進することができる。

【０１５９】

したがって、医薬治療薬Ａ＋Ｂを毎日投与することにより、テクネチウムｐ３８およびＡＭＰＫシグナル伝達経路および関連代謝変化を特異的に繰り返し、運動を模倣するのと同じように興奮性効果のサイクルを形成することができる。

【０１６０】

実施例４７

実験ではインビトロヒト初代骨格筋細胞を使用し、細胞を６つの群に分けた。対照群１では、ブランク対照として同量のＤＭＳＯ溶媒を７日間投与した。対照群２では、脂肪溶媒対照として同量のウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）を７日間投与した。対照群３では、高脂肪および炎症誘導性インスリン抵抗性対照としてパルミチン酸（Ｐａｌ）およびＴＮＦαを７日間投与した。対照群４では、パルミチン酸（Ｐａｌ）およびＴＮＦαを７日間投与し、４日目に１００ｍｇ／Ｌの治療薬Ａを投与した。対照群５では、パルミチン酸（Ｐａｌ）およびＴＮＦαを７日間投与し、４日目に２ｍｇ／Ｌの治療薬Ｂを投与した。実験群では、パルミチン酸（Ｐａｌ）およびＴＮＦαを７日間投与し、４日目に１００ｍｇ／Ｌの治療薬Ａおよび２ｍｇ／Ｌの治療薬Ｂを投与した。その後、図４７に示すように、試料の各群に対してタンパク質ウエスタンブロット分析を行った。

【０１６１】

図４７は、投与７日後のインビトロでの誘導性インスリン抵抗性の初代ヒト骨格筋細胞のタンパク質ウエスタンブロット分析の結果を示す。７日間の試験後、本発明のいくつかの実施形態による医薬組成物で処理された実験群において、医薬治療薬Ａ＋Ｂは、インスリン感受性指標であるホスホ－Ａｋｔ、ホスホ－Ｓ６、およびミオシン重鎖（ＭＨＣ）をより大幅に上方調節し、細胞老化指標であるＨ３Ｋ９ｍｅ３を下方調節し、対照群１および２のレベルに回復させることができる。対照群３と比較して、対照群４および対照群５も、治療薬Ａまたは治療薬Ｂのみで処理することにより、インスリン感受性指標であるホスホ－Ａｋｔ、ホスホ－Ｓ６、およびミオシン重鎖を上方調節することができるが、効果は比較的弱い。対照群３と比較して、対照群４の治療薬Ａのみは、細胞老化指標であるＨ３Ｋ９ｍｅ３を下方調節し、対照群１のレベルに回復させることができるが、対照群５の治療薬Ｂのみは、同じ効果を実現することができない。本発明によって提供される医薬治

療薬Ａ＋Ｂは、治療薬Ａまたは治療薬Ｂのみよりも、インスリン抵抗性の条件下でインスリン感受性をより効果的に促進し、細胞老化を逆転させることができることがわかる。

【０１６２】

実施例４８

同様に、骨格筋ＲＮＡｓｅｑトランスクリプトームシーケンシング分析およびＧＳＥＡ（遺伝子セットエンリッチメント分析）分析も、実施例２０のラットの各群で行い、図４８に示すように、最も重要な遺伝子タグおよびマーカーを取り出した。

【０１６３】

図４８は、ＰＣＯＳ多嚢胞性卵巣症候群のラットにおける高脂肪および高糖の食餌によって誘導された骨格筋トランスクリプトームシーケンシング分析の結果を示す。ＰＣＯＳラット対照群（Ｍ２）と比較して、Ａ＋Ｂ実験群（Ｍ１）のラットにおけるＩＲＳ１およびＩＲＳ２インスリン受容体経路標的（Ｐ＜０．０００１、ＦＤＲ＝４．９ｅ－５）、ラパマイシン感受性ＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴＯＲ経路標的（Ｐ＜０．０００１、ＦＤＲ＝２．６ｅ－５）、およびミトコンドリアミトコンドリア遺伝子は大幅に増加したことがわかる。多嚢胞性卵巣症候群のラットの対照群（Ｍ２）と比較して、Ａ＋Ｂ実験群（Ｍ１）のラットにおける炎症関連インターフェロン標的（Ｐ＜０．０００１、ＦＤＲ＜０．０００１）、線維症関連コラーゲン経路標的（Ｐ＜０．０００１、ＦＤＲ＝３．５ｅ－５）、および間葉細胞分裂標的（Ｐ＜０．０００１、ＦＤＲ＜０．０００１）は大幅に減少したことがわかる。したがって、本発明の医薬組成物で処理された多嚢胞性卵巣症候群のラットは、正常なインスリン（インスリン／ＩＧＦ－ＩＲＳ－ＰＩ３Ｋ－ｍＴＯＲ）感受性およびミトコンドリア代謝を回復し、炎症および線維症を軽減し、それによってインスリン抵抗性、筋肉減少症候群、およびメタボリックシンドロームを逆転させることができることがわかる。

【０１６４】

実施例４９

同様に、空腹時インスリン酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ、Ａｂｃａｍ）を実施例３３の各群のマウスの血清試料で行い、図４９に示すように、インスリン抵抗性指標ＨＯＭＡ－ＩＲを計算した。

【０１６５】

図４９は、ＮＡＳＨマウスにおける血清試料のインスリンＥＬＩＳＡの結果およびインスリン抵抗性指標ＨＯＭＡ－ＩＲの結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、本発明の医薬組成物Ａ＋Ｂは、血清空腹時インスリン（Ｐ＜０．０５）およびインスリン抵抗性指標（Ｐ＜０．０５）を効果的に減少させることができることがわかる。したがって、本発明によって提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂは、運動を模倣するのと同じように、ＮＡＳＨ患者のインスリン感受性を効果的に促進し、インスリン抵抗性および高インスリン血症を軽減することができると考えることができる（ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｗｉｎｄｔ　ｅｔ　ａｌ．２０１８，ｄｏｉ：１０．３７２７／１０５２２１６１７Ｘ１５１２４８４４２６６４０８）。

【０１６６】

実施例５０

同様に、図５０に示すように、アディポネクチン酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ、Ａｂｃａｍ）を、実施例３３の各群のマウスの血清試料で行った。

【０１６７】

図５０は、ＮＡＳＨマウスにおける血清試料のアディポネクチンＥＬＩＳＡの結果を示す。ＮＡＳＨ対照群と比較して、本発明の医薬組成物Ａ＋Ｂは、血清アディポネクチン（Ｐ＜０．００１）を効果的に上方調節することができることがわかる。したがって、本発明によって提供される医薬治療薬Ａ＋Ｂは、運動を模倣するのと同じように、グルコースおよび脂質代謝を効果的に促進し、アディポネクチンを介して炎症を阻害することができると考えることができる（Ｓｉｍｐｓｏｎ　＆　Ｓｉｎｇｈ　２００８，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｏｂｙ．２００７．５３）。

【０１６８】

実施例５１

マウスを群化し、マウスの各群からの血清試料を１時間後に液相質量分析（ＬＣ－ＭＳ、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラムおよび Ｘｅｖｏ　Ｇ２－ＸＳ）分析に供したことを除き、実施例８と同じ方法により投与し、図５１に示すように、最も顕著な小分子マーカーを取り出した。

【０１６９】

図５１は、対照群１および対照群３のマウスの血清試料の液体質量分析の比較結果を示す。対照群３（ブランク対照）と比較して、薬剤Ａ（対照群１）は、血清中で様々なサリチル酸誘導体を効果的に形成でき、ほとんどの保持時間は、アセチルサリチル酸と類似して、５～５．５分であることがわかる（ｈｔｔｐｓ：／／ｍｏｎａ．ｆｉｅｈｎｌａｂ．ｕｃｄａｖｉｓ．ｅｄｕ／ｓｐｅｃｔｒａ／ｄｉｓｐｌａｙ／ＥＱ３５７８５３）。したがって、いずれのサリチル酸誘導体も肥満体における薬剤Ａの有効性を模倣することができると考えることができる。

【０１７０】

上記の実施例に照らして、本発明による医薬組成物は、本発明の医薬組成物中の個々の構成要素のみの使用と比較して、特に空腹時血漿グルコースおよび食後血漿グルコースの低下に関して、血糖コントロールにおいて非常に良好な相乗効果を示すことが容易にわかる。同時に、本発明は、肥満、脂肪肝、２型糖尿病、およびインスリン抵抗性によって引き起こされるメタボリックシンドローム疾患を効果的に治療または予防することができる。

【０１７１】

本発明の好ましい実施形態は、上で詳細に説明されてきた。しかしながら、本発明は、上記の実施形態で言及された特定の詳細に限定されない。本発明の技術概念の範囲内で、本発明の技術的解決策に対して様々な単純な修正を行うことができる。これらの単純な修正は、本発明の保護の範囲に属する。

【０１７２】

加えて、上記の特定の実施形態に記載される各特定の技術的特徴は、矛盾がない状況下で任意の適切な方法で組み合わせることができることに留意されたい。不必要な繰り返しを回避するために、本発明は、様々な可能な組み合わせをさらに説明しない。

【０１７３】

加えて、本発明の様々な実施形態はまた、組み合わせが本発明の趣旨に反しない限り、任意に組み合わせることができ、これもまた、本発明の開示と見なされるべきである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

（項目１）

医薬組成物であって、治療薬Ａまたはその薬学的に許容される塩、治療薬Ｂまたはその薬学的に許容される塩、および少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含み、前記治療薬Ａが非ステロイド性抗炎症薬であり、前記治療薬Ｂが脂肪酸酸化阻害剤である、医薬組成物。

（項目２）

前記医薬組成物中、前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが単一の剤形で含まれる、項目１に記載の医薬組成物。

（項目３）

前記医薬組成物中、前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが別個の剤形で存在する、項目１に記載の医薬組成物。

（項目４）

前記治療薬Ａが、サリチル酸塩、イブプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェノキシイブプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、ピロキシカム、フェニルブタゾン、ジクロフェナク、フェンプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、テトラクロフェナム酸、スリンダク、およびトルメチンから選択される少なくとも１つである、項目１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目５）

前記治療薬Ｂが、トリメタジジン、エトモキシル、アミノカルニチン、またはカルニチンのホスホノオキシ誘導体から選択される、項目１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目６）

前記治療薬Ａがサリチル酸塩として選択され、前記治療薬Ｂがトリメタジジンとして選択される、項目１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目７）

前記治療薬Ａがアスピリン（アセチルサリチル酸）として選択される、項目１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目８）

前記治療薬Ａの前記治療薬Ｂに対する重量比が、１：１～１０：１、好ましくは６：１である、項目１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（項目９）

２型糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、高血糖、食後高血糖、１型糖尿病、過体重、肥満、非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎、およびメタボリックシンドロームの治療、あるいは血糖コントロールの改善、ならびに／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース、および／もしくは糖化ヘモグロビンＨｂＡ１ｃの減少、あるいは耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性、および／またはメタボリックシンドロームから２型糖尿病への進行の緩徐化、遅延、または逆転、あるいは白内障などの糖尿病性合併症、ならびに腎症、網膜症、神経障害、組織虚血、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中、および末梢動脈閉塞性疾患などの微小血管および大血管疾患の治療、あるいは体重の減少または体重減少の促進、あるいは膵臓β細胞変性および／もしくは膵臓β細胞機能低下の治療、ならびに／または膵臓β細胞機能の回復、ならびに／または膵臓インスリン分泌の回復、あるいは肝臓内での脂肪の異常な蓄積を引き起こす疾患または状態の治療、あるいはインスリン感受性の維持および／もしくは改善、ならびに／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性の治療、あるいはアテローム性動脈硬化症およびアテローム性動脈硬化症合併症の治療、あるいは緑内障および緑内障合併症の治療、あるいは脂質異常症／高脂血症および脂質異常症／高脂血症合併症の治療、あるいは生殖関連代謝性疾患の治療を必要とする対象にそれらを行うための薬剤の調製における、治療薬Ａおよび治療薬Ｂの使用（または方法）であって、前記治療薬Ａが非ステロイド性抗炎症薬であり、前記治療薬Ｂが脂肪酸酸化阻害剤である、使用（または方法）。

（項目１０）

前記対象が、過体重、肥満、内臓肥満、および腹部肥満からなる群から選択される１つ以上の状態と診断される個体である、項目９に記載の使用（または方法）。

（項目１１）

前記対象が、以下の状態：

（ａ）１１０ｍｇ／ｄＬ超、特に１２５ｍｇ／ｄＬ超の空腹時血糖濃度または血清グルコース濃度、

（ｂ）１４０ｍｇ／ｄＬ以上の食後血漿グルコース濃度、および

（ｃ）６．５％以上、特に８．０％以上のＨｂＡ１ｃ値のうちの１つ以上と診断される個体である、項目９または１０に記載の使用（または方法）。

（項目１２）

前記対象が、以下の状態：

（ａ）肥満、内臓肥満、および／または腹部肥満、

（ｂ）１５０ｍｇ／ｄＬ以上の血中トリグリセリド濃度、

（ｃ）女性対象における４０ｍｇ／ｄＬ未満の血中ＨＤＬコレステロール濃度、または男性対象における５０ｍｇ／ｄＬ未満の血中ＨＤＬコレステロール濃度、

（ｄ）１３０ｍｍＨｇ以上の収縮期血圧、８５ｍｍＨｇ以上の拡張期血圧、

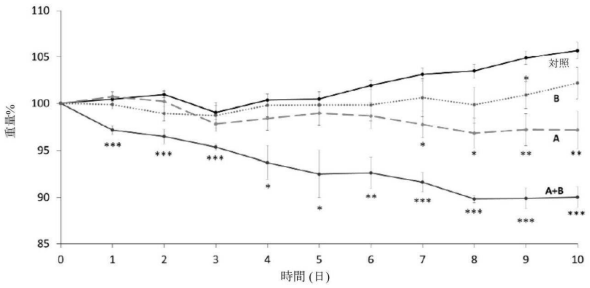
（ｅ）１１０ｍｇ／ｄＬ以上の空腹時血糖値、および

（ｆ）１３０ｍｇ／ｄＬ以上の血中ＬＤＬコレステロール濃度のうちの１つ以上を有す

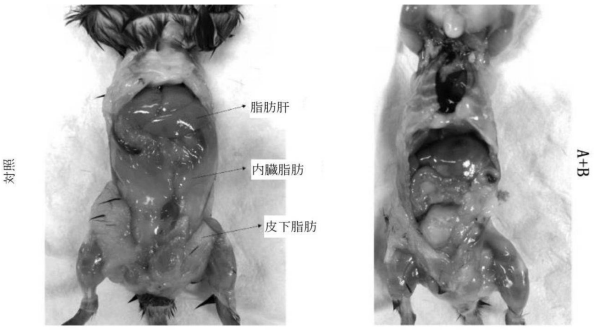
る個体である、項目６に記載の使用（または方法）。
（項目１３）
前記対象が、メトホルミン単剤療法に禁忌があり、かつ／または治療用量のメトホルミンに不耐性である個体である、項目９～１１のいずれか一項に記載の使用（または方法）。
（項目１４）
前記対象が、
（ａ）ビグアニド、
（ｂ）スルホニル尿素、
（ｃ）メグリチニド、
（ｄ）チアゾリジンジオン、
（ｅ）α－グルコシダーゼ阻害剤、
（ｆ）インスリンおよびインスリン類似体、
（ｇ）ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤、
（ｈ）ＳＧＬＴ２阻害剤、
（ｉ）ＰＰＡＲαモジュレーター、
（ｊ）グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチドアゴニスト、
（ｋ）β－３アゴニスト、
（ｌ）ＧＬＰ１およびＧＬＰ１類似体、
（ｍ）ＰＰＡＲγモジュレーター、ならびに
（ｎ）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤からなる群から選択される１つ以上の抗糖尿病薬での治療後に、血糖コントロールが不十分な個体である、項目９～１２のいずれか一項に記載の使用（または方法）。
（項目１５）
前記治療薬Ａがサリチル酸塩として選択され、前記治療薬Ｂがトリメタジジンとして選択される、項目９～１３のいずれか一項に記載の使用（または方法）。
（項目１６）
前記治療薬Ａがアスピリンとして選択される、項目９～１４のいずれか一項に記載の使用（または方法）。
（項目１７）
前記治療薬Ａの前記治療薬Ｂに対する重量比が、１：１～１０：１、好ましくは６：１である、項目９～１５のいずれか一項に記載の使用（または方法）。
（項目１８）
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが同時に投与される、項目９～１６のいずれか一項に記載の使用（または方法）。
（項目１９）
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが単一の剤形で含まれる、項目１７に記載の使用（または方法）。
（項目２０）
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが別個に投与される、項目９～１６のいずれか一項に記載の使用（または方法）。
（項目２１）
前記治療薬Ａが前記治療薬Ｂの前に投与される、項目２０に記載の使用（または方法）。
（項目２２）
前記治療薬Ａが前記治療薬Ｂの後に投与される、項目２０に記載の使用（または方法）。
（項目２３）
前記治療薬Ａおよび前記治療薬Ｂが経口または注射により投与される、項目９～２２のいずれか一項に記載の使用（または方法）。

【図面】

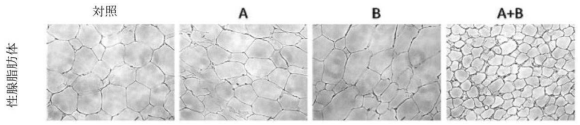
【図１】



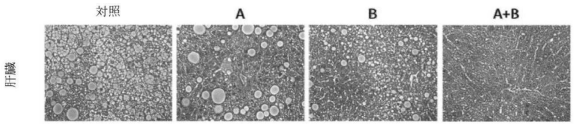
【図２】



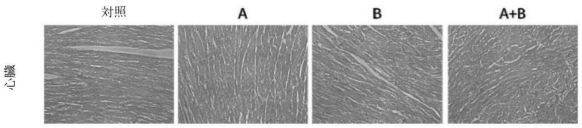
【図３】



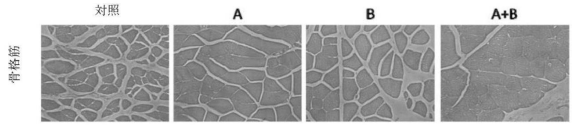
【図４】



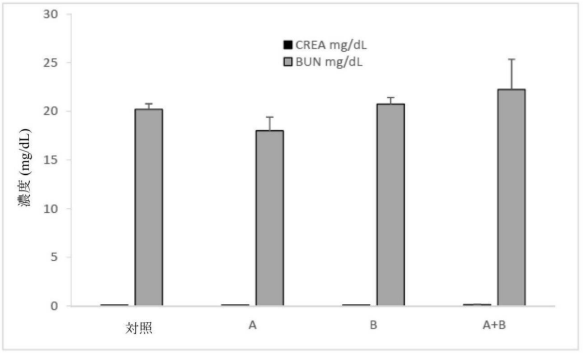
【図５】



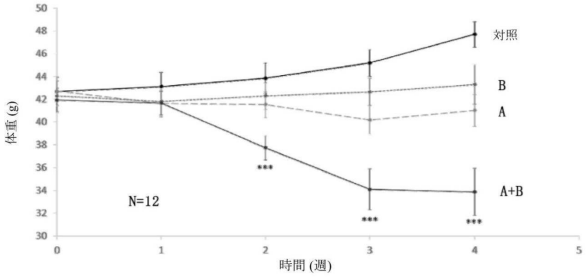
【図６】



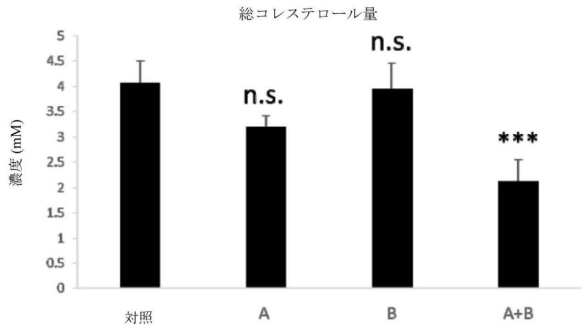
【図７】



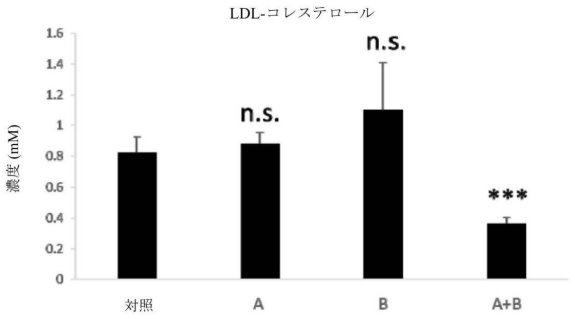
【図８】



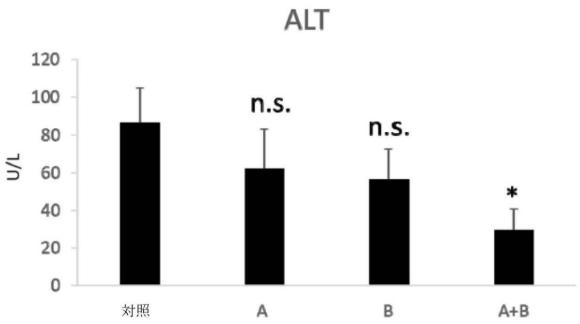
【図９】



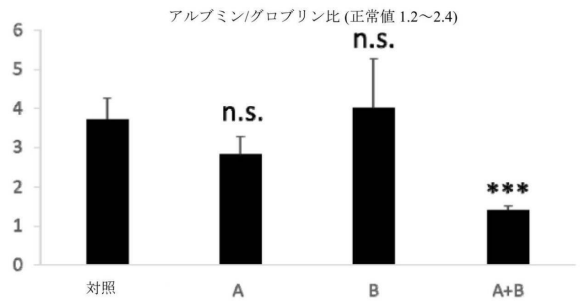
【図１０】



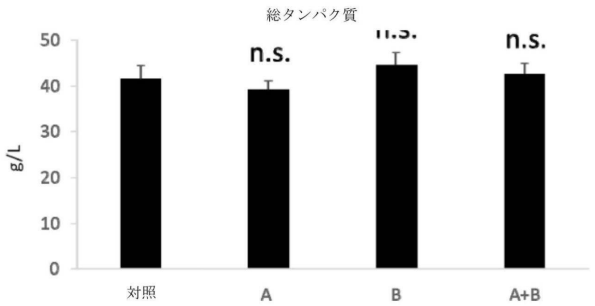
【図１１】



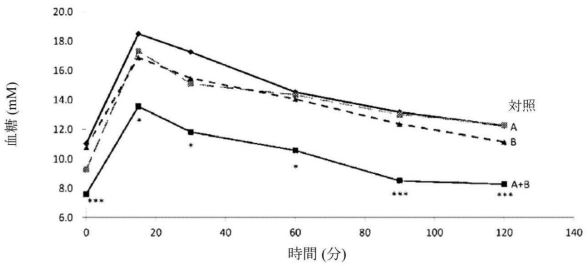
【図１２】



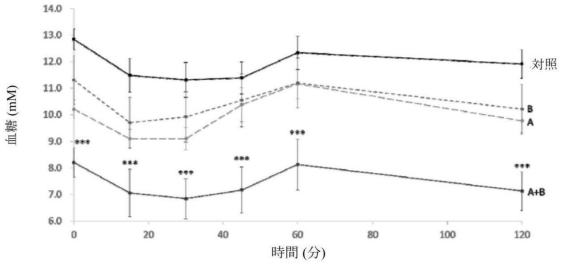
【図１３】



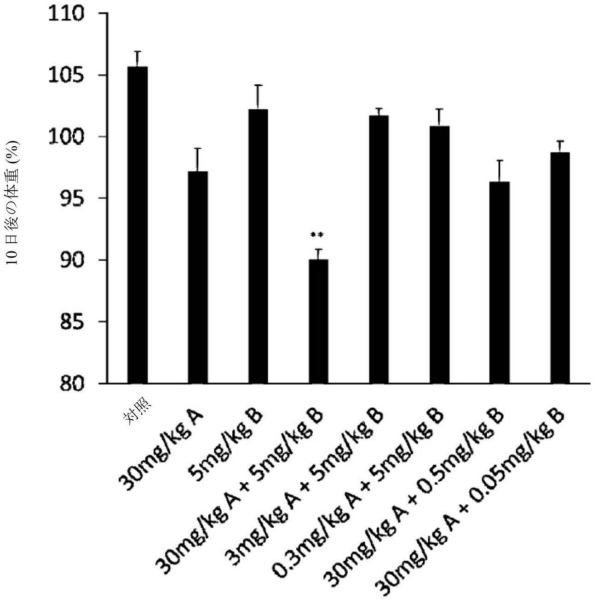
【図１４】



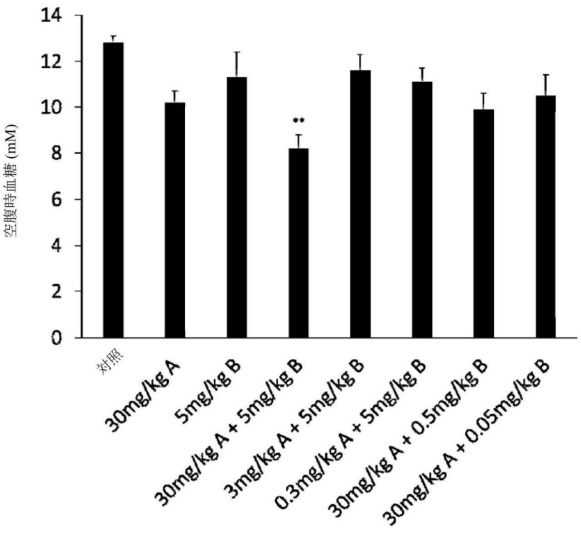
【図１５】



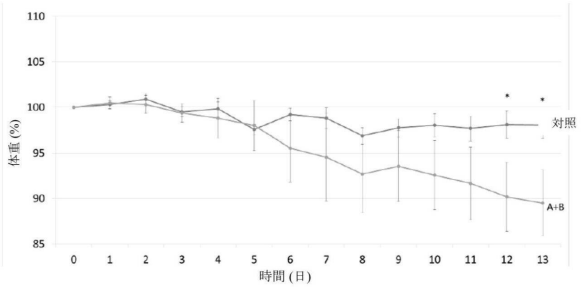
【図１６】



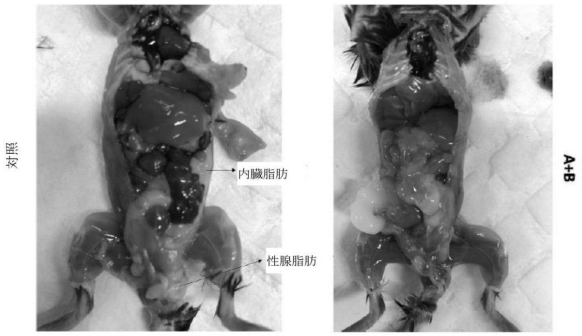
【図１７】



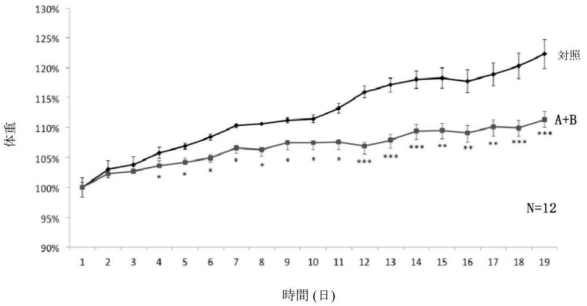
【図１８】



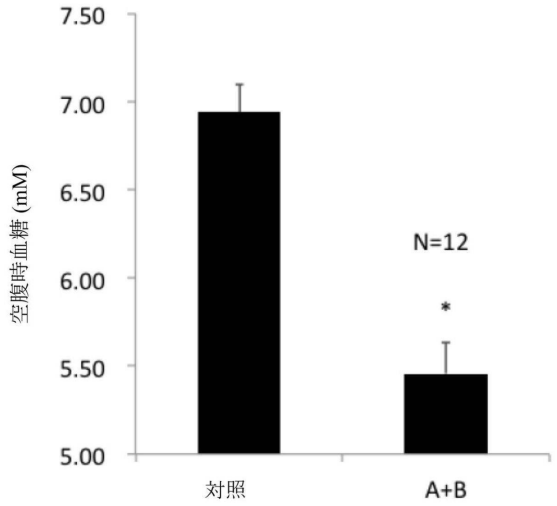
【図１９】



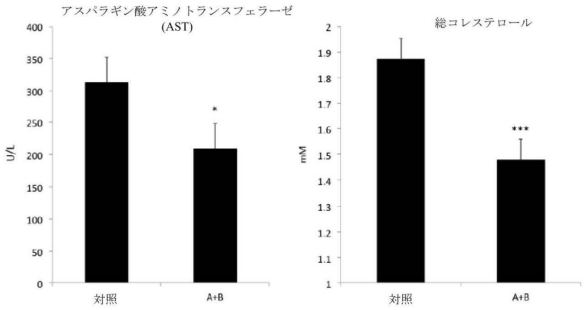
【図２０】



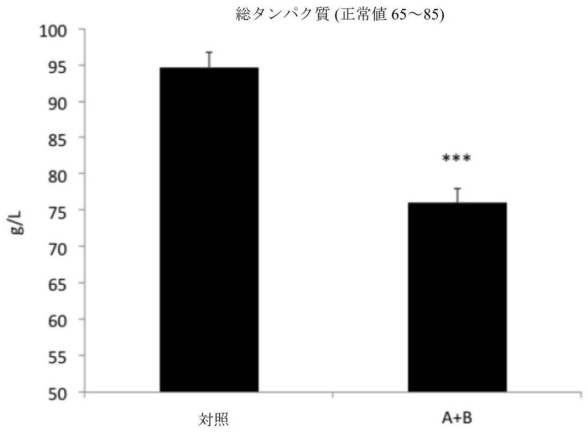
【図２１】



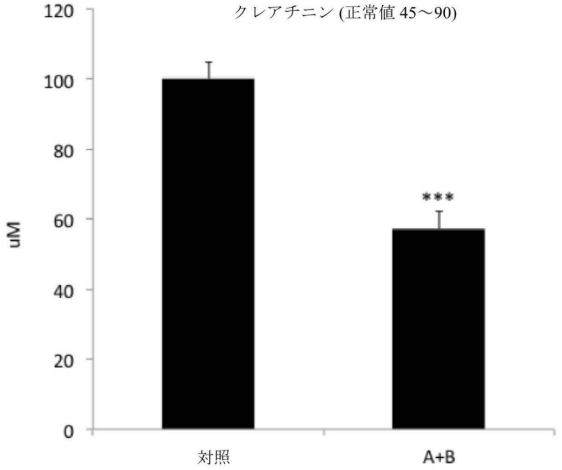
【図２２】



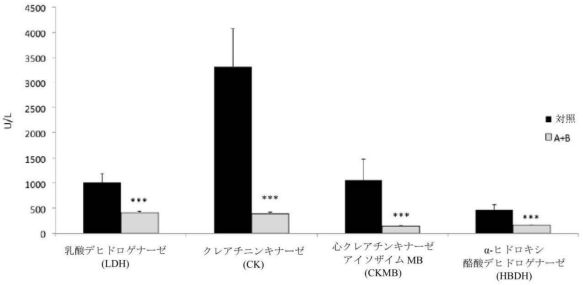
【図２３】



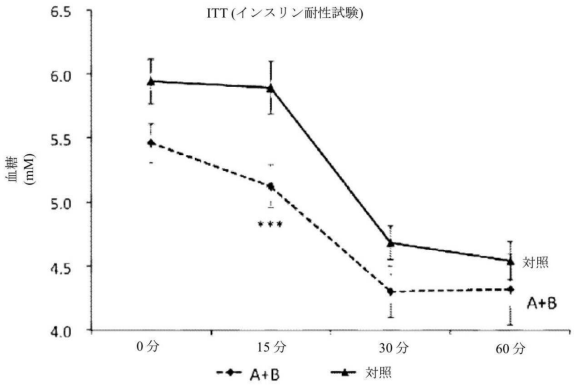
【図２４】



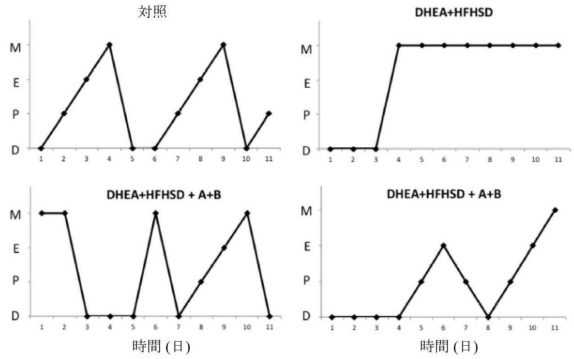
【図２５】



【図２６】

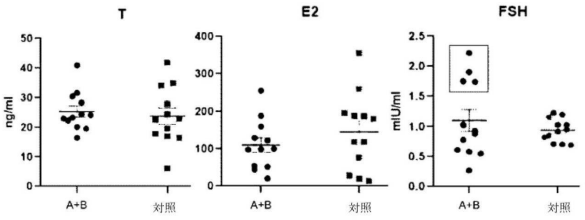


【図２７】

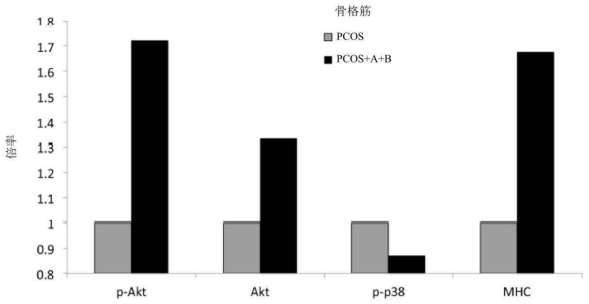


DHEA + HFSD	+PBS	+A+B
非周期的	12/12	8/12
周期的	0/12	4/12

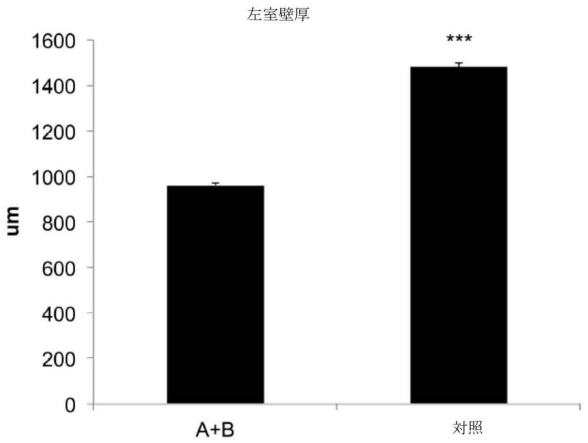
【図２８】



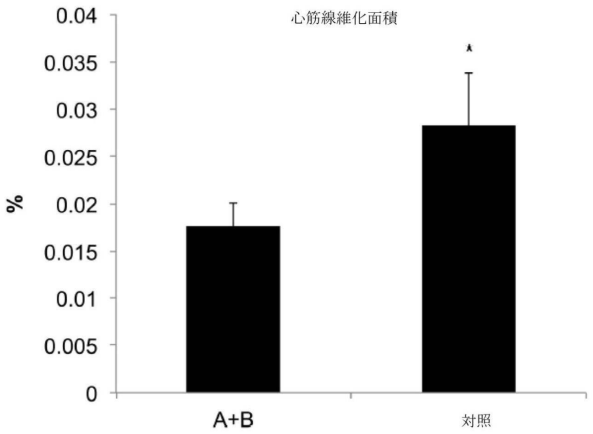
【図２９】



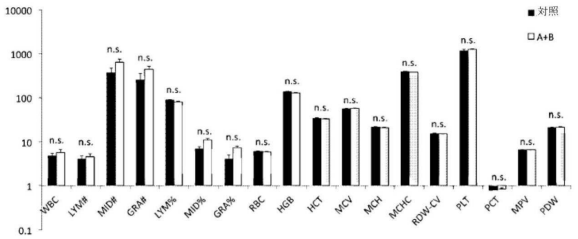
【図３０】



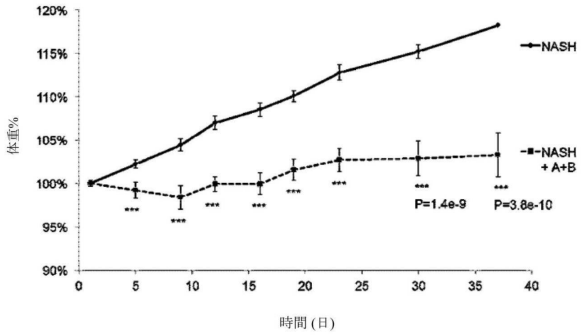
【図３１】



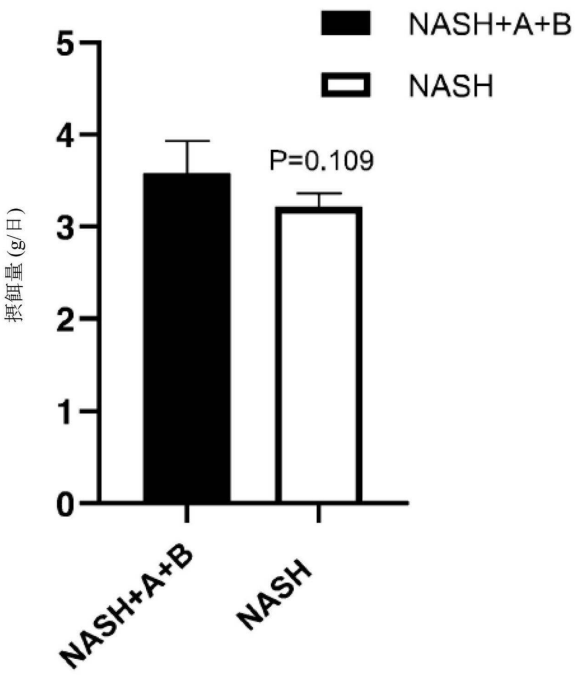
【図３２】



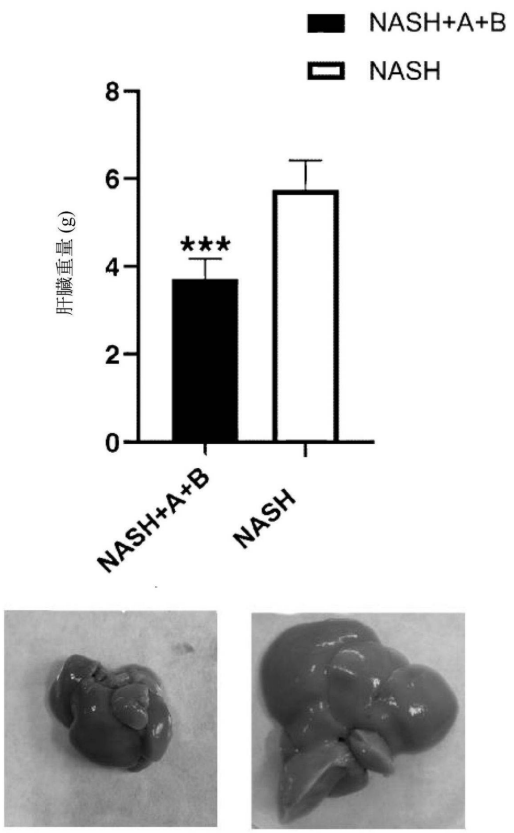
【図３３】



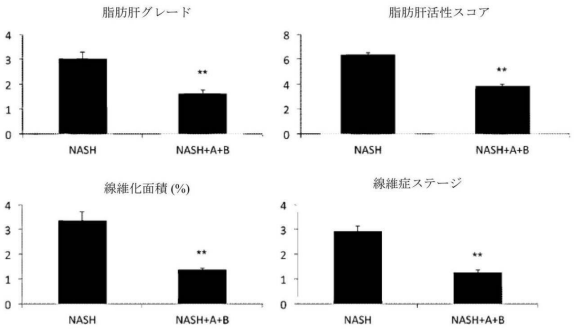
【図３４】



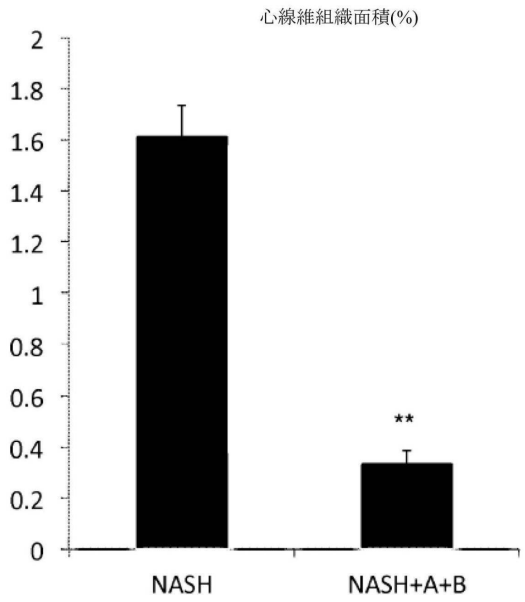
【図３５】



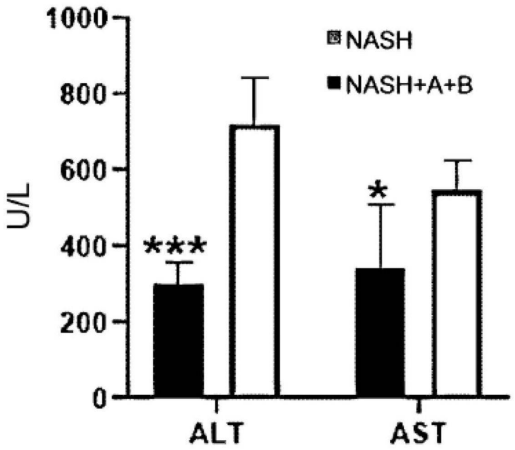
【図３６】



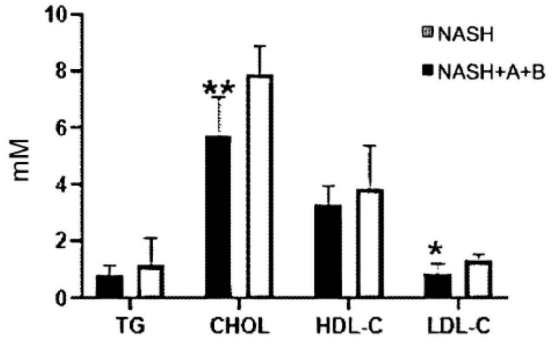
【図３７】



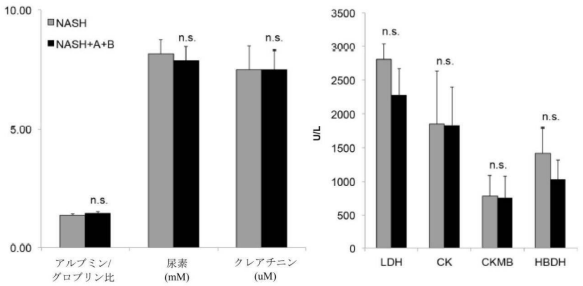
【図３８】



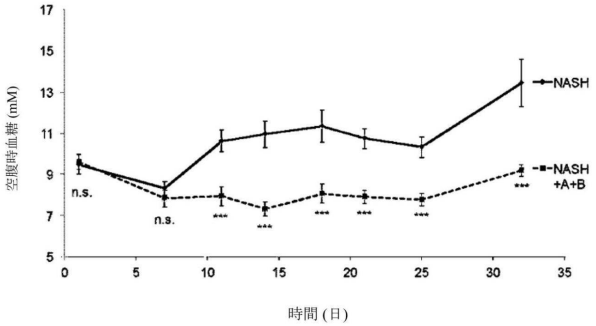
【図３９】



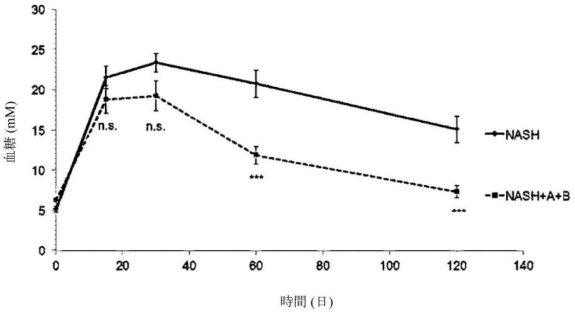
【図４０】



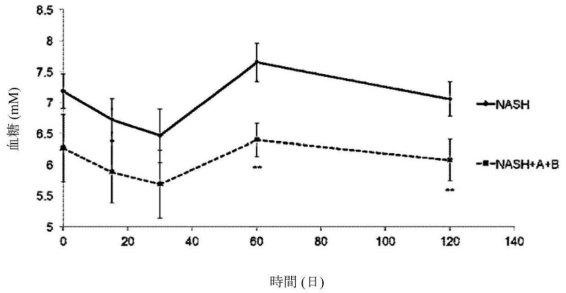
【図４１】



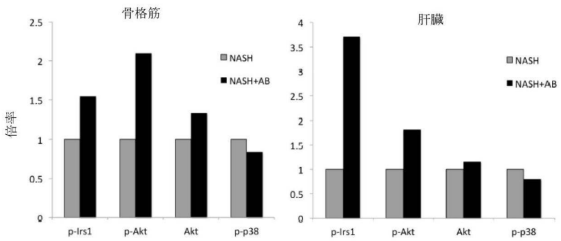
【図４２】



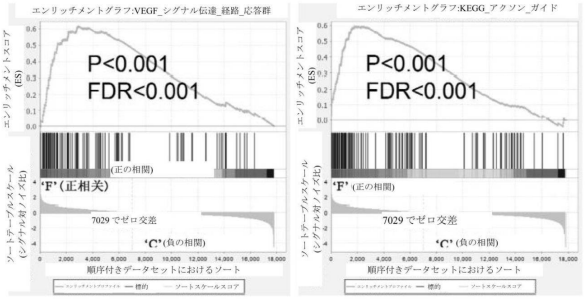
【図４３】



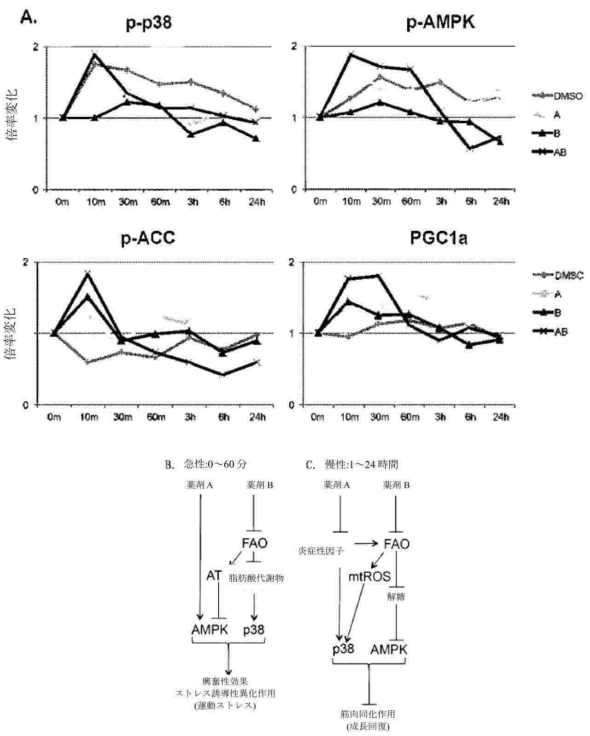
【図４４】



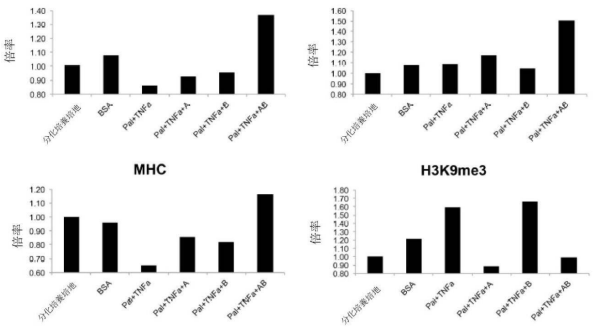
【図４５】



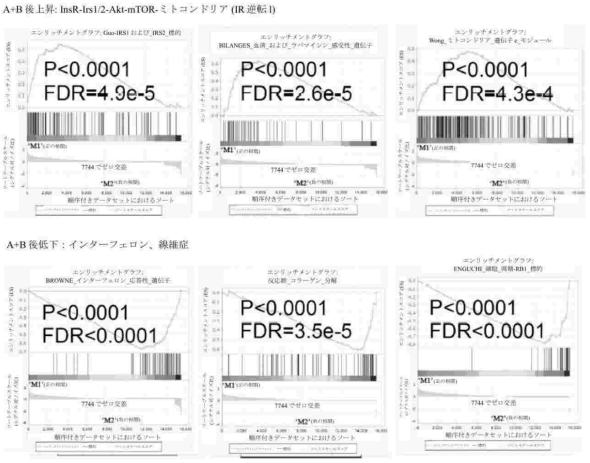
【図４６】



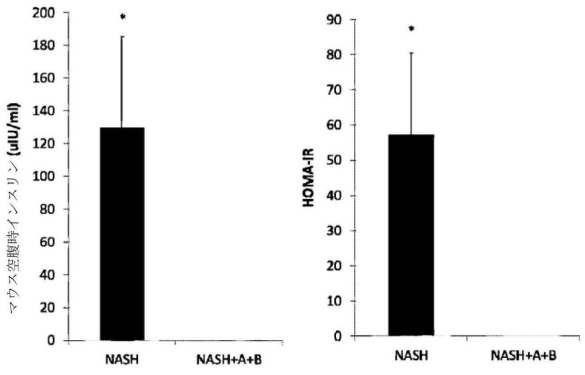
【図４７】



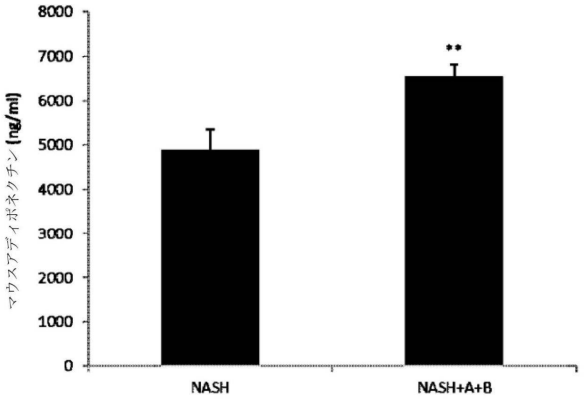
【図４８】



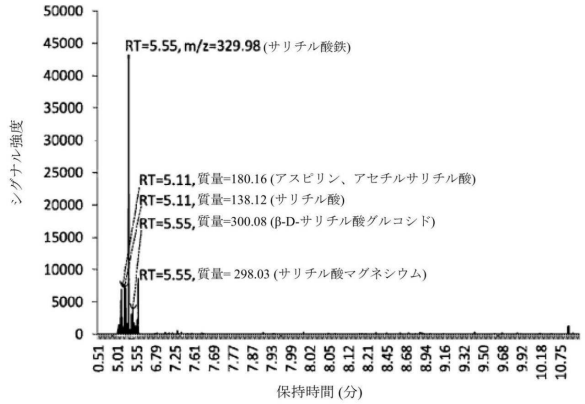
【図４９】


マウス空腹時インスリン (uIU/ml)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
*
NASH
NASH+A+B
HOMA-IR
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
*
NASH
NASH+A+B

【図５０】


マウスアディポネクチン (ng/ml)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
**
NASH
NASH+A+B

【図５１】


シグナル強度
50000
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
RT=5.55, m/z=329.98 (サリチル酸鉄)
RT=5.11, 質量=180.16 (アスピリン、アセチルサリチル酸)
RT=5.11, 質量=138.12 (サリチル酸)
RT=5.55, 質量=300.08 (β-D-サリチル酸グルコシド)
RT=5.55, 質量= 298.03 (サリチル酸マグネシウム)
0.51
5.01
5.55
6.79
7.25
7.61
7.69
7.77
7.87
7.93
7.99
8.02
8.05
8.12
8.21
8.45
8.68
8.94
9.16
9.32
9.50
9.68
9.92
10.18
10.75
保持時間 (分)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
Ａ６１Ｐ	*3/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/06	
Ａ６１Ｐ	*15/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ｃ０７Ｄ	*417/12*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/12	
Ｃ０７Ｄ	*231/34*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	231/34	
Ｃ０７Ｄ	*487/04*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１３７
Ｃ０７Ｄ	*207/337*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	207/337	
Ｃ０７Ｄ	*295/096*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	295/096	
Ｃ０７Ｄ	*303/48*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	303/48	
Ａ６１Ｋ	*31/121*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/121	
Ａ６１Ｋ	*31/5415*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5415	
Ａ６１Ｋ	*31/4152*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4152	
Ａ６１Ｋ	*31/196*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/196	
Ａ６１Ｋ	*31/407*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/407	
Ａ６１Ｋ	*31/40*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/40	
Ａ６１Ｋ	*31/336*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/336	
Ａ６１Ｋ	*31/205*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/205	
Ａ６１Ｋ	*31/616*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/616	
Ａ６１Ｐ	*27/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/06	
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*9/48*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｋ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｋ	*9/107*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/107	
Ａ６１Ｋ	*9/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*9/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/16	

(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　黄仕▲強▼
中国北京市朝▲陽▼区北辰西路１号院５号
(72)発明者　▲馬▼▲詩▼琳
中国北京市朝▲陽▼区北辰西路１号院５号
審査官　六笠 紀子
(56)参考文献　医学と薬学，1987年，18(4)，pp.1025-1031
Pak. J. Med. Sci.，2016年，32(1)，pp.75-78，doi: http://dx.doi.org/10.12669/pjms.321.8378
European Journal of Heart Failure，2019年05月，21(suppl.1)，p.230, Abstract No.P990，DOI:10.1002/ejhf.1488
American Journal of Emergency Medicine，2017年，35(11)，pp.1657-1661
Korean Circulation Journal，2007年，37(2)，pp. 51-57，DOI:10.4070/kcj.2007.37.2.51
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００－３３／４４
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＰｕｂＭｅｄ