

(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2010-509200

(P2010-509200A)

(43) 公表日 平成22年3月25日 (2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 C 0 5 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-535138 (P2009-535138)	(71) 出願人	502343193
(86) (22) 出願日	平成19年7月23日 (2007.7.23)		エヌ・ジーン リサーチ ラボラトリーズ
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月16日 (2009.6.16)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/HU2007/000067		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100
(87) 国際公開番号	W02008/053257		22 ニューヨーク マディソンアベニュー
(87) 国際公開日	平成20年5月8日 (2008.5.8)		575 テンス・フロアー
(31) 優先権主張番号	60/856,177	(74) 代理人	100060759
(32) 優先日	平成18年11月2日 (2006.11.2)		弁理士 竹沢 莊一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087893
(31) 優先権主張番号	11/687,954		弁理士 中馬 典嗣
(32) 優先日	平成19年3月19日 (2007.3.19)	(74) 代理人	100086726
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森 浩之
		(72) 発明者	ペーテル リテラーティ ナチ
			ハンガリー国 ハー1037 ブダペスト
			ヤブロンカ ウッツァ 61/ペー
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 副作用が緩和された抗精神病、抗うつ又は抗てんかん活性を有する医薬組成物

(57) 【要約】

公知の抗精神病薬、抗うつ剤又は抗てんかん薬での薬物治療における過体重又は肥満を引き起こすとの副作用を、0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩の投与によって緩和する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

公知の抗精神病薬、抗うつ剤又は抗てんかん薬での薬物治療における過体重又は肥満を引き起こすとの副作用を防止又は緩和するに適する医薬組成物の製造における、0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩の使用。

【請求項 2】

0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム・2 塩酸塩を使用する請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

抗精神病薬が、オランザピン、クロザピン、リスペリドン、クロチアピン及びスルピリド又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選ばれるものである、請求項 1 記載の使用。

【請求項 4】

副作用が緩和された抗精神病、抗うつ又は抗てんかん活性を有する医薬組成物であって、1 以上の一般的なキャリアーとの混合物として、公知の抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬及び0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項 5】

抗精神病薬が、オランザピン、クロザピン、リスペリドン、クロチアピン及びスルピリド又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選ばれるものである、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

オランザピン及び0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩を含んでなる請求項 4 又は 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

クロザピン及び0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩を含んでなる請求項 4 又は 5 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

リスペリドン及び0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩を含んでなる請求項 4 又は 5 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

抗うつ剤が、クロミプラミン、シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン及びセルトラリン又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選ばれるものである請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

抗てんかん薬が、バルプロ酸又はその薬学上許容されるバルプロ酸アルカリ金属塩である請求項 4 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、副作用が緩和された抗精神病、抗うつ又は抗てんかん活性を有する医薬組成物及び公知の抗精神病薬、抗うつ剤又は抗てんかん薬での薬物治療における過体重又は肥満を引き起こすとの副作用を防止又は緩和するに適した医薬組成物の製造における、0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

抗精神病薬は、精神疾患、特に統合失調症の治療に使用され、一方、抗うつ剤は、うつ病の症状を軽減するために投与される。抗てんかん薬は、各種のてんかんにおける発作の

10

20

30

40

50

防止又はその激しさ又は頻度を低減する。抗精神病薬、例えば、オランザピン又はクロザピンにて治療された多くの患者は、食物摂取の調節ができないため、満腹感欠除を感じており、このような治療は、しばしば、体重増加の原因となる。治療を受けた患者についてのレポートによって証明されているように、治療開始後3～6ヶ月の期間内で、過体重及び肥満が生じている（Blin O., 新規抗精神病薬の比較検討, Can, J. Psychiatry, 44, 235-44 (1999)）。同様に、多くの抗うつ剤、例えば、アミトリプリチン、イミプラミン等又は抗てんかん薬（抗痙攣薬）、例えば、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム等での薬物治療は、肥満の原因となる体重増加を生ずる（Ruetsch O.ら, L Encephale, 31, 507-16 (2005)）。大人の場合、過体重はボディーマス指数 $25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$ によって特徴付けられ、ボディーマス指数 30 kg/m^2 より大は肥満を表す。

10

【0003】

過体重及び肥満自体は、高血圧症及び糖尿病の危険因子であるインスリン耐性及び脂質異常のような異常な代謝変化を伴うものである。肥満（特に、腹部肥満）、インスリン耐性及び脂質異常症は、タイプ2糖尿病につながる前糖尿病（メタボリック症候群）の主要な特徴である。糖尿病は、網膜症、腎症、及び神経障害のような重大な合併症を伴う。このように、さらに、糖尿病は心疾患のより大きい危険性による増大された死亡率を伴う。

【0004】

米国において及び先進国において、患者への抗精神病薬、抗うつ剤及び抗てんかん薬の投与は広範囲にかつ増大しているため、上述の望ましくない副作用は、死亡率及び疾病率の上昇に関連する問題点と考えられている。加えて、抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬での治療を必要とする患者について、増大する体重増加のため、治療を中止することが決定されている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、本発明の目的は、過体重又は肥満を引き起こす体重増加に関する副作用が緩和された抗精神病、抗うつ又は抗てんかん活性を有する医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム（BGP-15と表示する）は、1976年に、糖尿病性血管障害（血管の損傷を生ずる糖尿病の合併症）の治療に有用な新規の化合物として特許されたものである。中でも、米国特許第4,187,220号が基本特許である。

30

【0007】

米国特許第6,306,878号は、ミオパシー及び神経変性疾患の原因となる損傷からミトコンドリアゲノム及び／又はミトコンドリアを保護する方法であって、このような損傷に対して感受性の患者に、BGP-15を含むアミドキシム酸誘導体を効果的な無毒性用量で投与することを含んでなる方法に関する。好適なミオパシーは、心筋ミオパシーである。神経変性疾患には、パーキンソン病、ハンチントン病及び筋萎縮性側索硬化症が含まれる。

【0008】

米国特許第6,458,371号は、有効成分としてBGP-15を含むヒドロキシム酸誘導体0.1～30%及びキャリアーを含んでなる組成物（クリーム、ローション、フォーム又はスプレー状である）に関する。この組成物は、B紫外線照射による光損傷の発生の低減に適する。

40

【0009】

米国特許第6,884,424号は、BGP-15を含むヒドロキシム酸誘導体を、患部皮膚表面に適用することによって光線性角化症を防止する方法に関する。

【0010】

米国特許第6,451,851号は、ウイルス感染の患者を治療する方法であって、患者に、BGP-15を含むヒドロキシム酸誘導体と共に、公知の抗ウイルス活性剤を薬学上有効な量で投

50

与することを含んでなる治療法に関する。

【0011】

米国特許第6,440,998号は、副作用が緩和された、抗腫瘍活性を有する医薬組成物であって、シスプラチン又はカルボプラチン及びBGP-15を含むヒドロキシム酸誘導体を含んでなる医薬組成物に関する。米国特許第6,656,955号は、副作用が緩和された、抗腫瘍活性を有する医薬組成物であって、パクリタキセル又はドセタキセル及びBGP-15を含むヒドロキシム酸誘導体を含んでなる医薬組成物に関する。米国特許第6,720,337号は、副作用が緩和された、抗腫瘍活性を有する医薬組成物であって、オキサリプラチン及びBGP-15を含むヒドロキシム酸誘導体を含んでなる医薬組成物に関する。米国特許第6,838,469号は、副作用が緩和された、抗腫瘍活性を有する医薬組成物であって、ピリミジン誘導体及びBGP-15を含んでなる医薬組成物に関する。

【0012】

国際特許出願公開WO 00/07580は、タイプ1糖尿病の治療におけるBGP-15の抗糖尿病作用に関する実験データを開示している。タイプ1糖尿病は、若い年齢で発症する自己免疫疾患であり、一方、タイプ2糖尿病は、高年齢において発症する代謝性疾患であることが注目されなければならない。

【0013】

国際特許出願公開WO 03/007951は、BGP-15を含むヒドロキシム酸誘導体及び糖尿病治療薬又は抗高脂血症活性剤からなる、前糖尿病状態、メタボリックX症候群又は糖尿病又は前記の症状を伴う疾患、すなわち、内因性代謝性疾患、インスリン抵抗症、脂質異常症、脱毛症、diffuse effluvium、男性ホルモン優勢に基づく女性内分泌疾患の予防又は治療のための薬剤併用に関する。その明細書において、実験データは、BGP-15が、公知の糖尿病治療薬であるメトホルミン及びトログリタゾンの作用を、それぞれ、相乗的に増大させることを表している。実験データは、また、BGP-15が、それ自体で、正常動物及び高コレステロール血症動物の両方において、コントロールと対比して、インスリン感受性を増大する（このようにして、インスリン抵抗を低減する）ことも表している。

【0014】

国際特許出願公開WO 2005/122678は、消化管運動改善作用（すなわち、胃及び腸における活動の促進）を有する医薬組成物におけるBGP-15の使用に関する。消化管運動の改善としては、逆流性食道炎、胃不全麻痺、胆嚢からの胆汁流出に対する影響の治療が含まれる。

【0015】

国際特許出願公開WO 2005/123049は、ミトコンドリア生成のため、すなわち、細胞におけるミトコンドリアの数を増大させて、強壮作用を生ずるためのBGP-15の使用に関する。

【0016】

国際特許出願公開WO 2006/079910は、口腔内の病変、特に、歯周病の治療のためのBGP-15の使用に関する。

【0017】

発明者らは、0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩が、抗精神病薬、抗うつ剤又は抗てんかん薬で治療される患者における過体重又は肥満の防止又は低減に使用されるとの知見を得た。

【0018】

このように、本発明は、公知の抗精神病薬、抗うつ剤又は抗てんかん薬での薬物治療における過体重又は肥満を引き起こすとの副作用を防止又は緩和するに適した医薬組成物の製造における、0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩の使用に関する。

【0019】

さらに、本発明は、副作用が緩和された抗精神病、抗うつ又は抗てんかん活性を有する医薬組成物であって、1以上の一般的なキャリアーとの混合物の形で、公知の抗精神病薬、抗うつ剤又は抗てんかん薬及び0-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシムを含む医薬組成物に関する。

ン酸アミドキシム又はその薬学上好適な酸付加塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

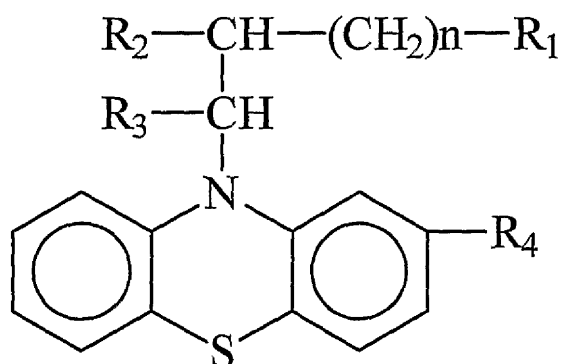
【0020】

「抗精神病薬」又は「抗精神病剤」とは、統合失調症及びその病を含むいくつかの精神障害（精神病）の治療に使用される薬剤をいう。いくつかの精神病剤は、不安を軽減するために、少ない用量で投与される。

【0021】

抗精神病薬の好適なグループは、式IA

【化1】



10

20

（ここで、

R_1 は、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、1-(C_{1-4} アルキル)ピペリジル、4-(C_{1-4} アルキル)ピペラジニル又は4-[2-ヒドロキシ(C_{1-4} アルキル)]-1-ピペラジニル基であり；

R_2 及び R_3 は、独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表し；

R_4 は、水素又はハロゲン原子、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、トリフルオロメチル、メチルメルカプト又はメチルスルフィニル基であり；及び

n は0又は1である)

のフェノチアジン誘導体又はその薬学上許容される酸付加塩を含む。

【0022】

好適には、式IAにおいて、

R_1 は、ジメチルアミノ、1-メチルピペリジル、4-メチルピペラジニル又は4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル基であり；

R_2 及び R_3 は、独立して、水素原子又はメチル基を表し；

R_4 は、水素又は塩素原子、カルボキシ、メトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、メチルメルカプト又はメチルスルフィニル基であり；及び

n は0又は1である。

【0023】

特に好適なフェノチアジン誘導体は次のとおりである：

クロルプロマジン：2-クロロ-N,N-ジメチル-10H-フェノチアジン-10-プロパンアミン

40

プロマジン：N,N-ジメチル-10H-フェノチアジン-10-プロパンアミン、

メソリダジン：10-[2-(1-メチル-2-ピペリジニル)エチル]-2-(メチル-スルフィニル)-10H-フェノチアジン、

フルフェナジン：4-[3-[2-(トリフルオロメチル)-10H-フェノチアジン-10-イル]プロピル]-1-ピペラジニルエタノール、及び

トリフロペラジン：10-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)-10H-フェノチアジン、及び

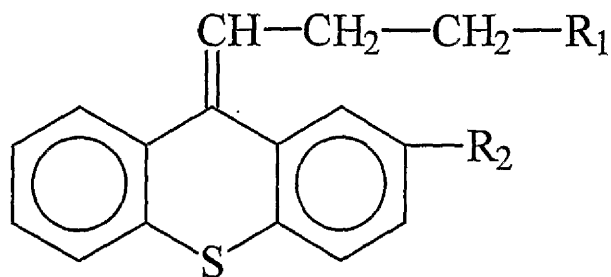
その薬学上許容される酸付加塩。

【0024】

抗精神病薬の他の好適なグループは、式IB

50

【化 2】



10

(ここで、

R_1 は、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、4-(C_{1-4} アルキル)-1-ピペラジニル、4-[2-ヒドロキシ(C_{1-4} アルキル)]-1-ピペラジニル、4-[2-(C_{1-4} アルカノイルオキシ)-(C_{1-4} アルキル)]-1-ピペラジニル又は4-(2-デカノイルオキシエチル)-1-ピペラジニル基であり；

R_2 は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル又はN,N-ジメチルスルホニルアミド基である)

のチオキサントエン誘導体又はその薬学上許容される酸付加塩を含む。

【0025】

好適には、式IBにおいて、

20

R_1 は、ジメチルアミノ、4-メチル-1-ピペラジニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル、4-(2-アセトキシエチル)-1-ピペラジニル又は4-(2-デカノイルオキシエチル)-1-ピペラジニル基であり；

R_2 は、塩素原子、トリフルオロメチル又はN,N-ジメチルスルホニルアミド基である。

【0026】

特に好適なチオキサントエン誘導体は次のとおりである：

クロルプロチキセン：3-(2-クロロ-9H-チオキサントエン-9-イリデン)-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン、

クロベンチキソール：4-[3-(2-クロロ-9H-チオキサントエン-9-イリデン)-プロピル]-1-ピペラジン-エタノール、

30

チオチキセン：N,N-ジメチル-9-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-プロピリデン]-チオキサントエン-2-スルホンアミド、及び

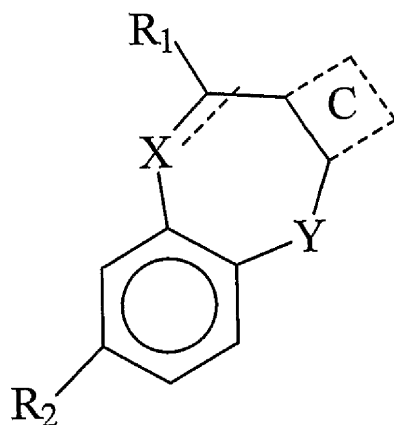
フルベンチキソール：4-[3-(2-(トリフルオロメチル)-9H-チオキサントエン-9-イリデン)-プロピル]-1-ピペラジン-エタノール、及び

その薬学上許容される酸付加塩。

【0027】

抗精神病薬のさらに他の好適なグループは、式IC

【化 3】



40

50

(ここで、

Xは、窒素原子又は式-C=又は-CH-の基を表し；

Yは、式-NH-の基、酸素又は窒素原子を表し；

R₁は、4-(2-ヒドロキシエトキシエチル)-1-ピペラジニル、4-(C₁₋₄アルキル)-1-ピペラジニル又は4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペラジニル基であり；

R₂は、水素又はハロゲン原子であり；

環Cは、ハロゲン原子又はN,N-ジメチルスルホンアミド基によって任意に置換されたベンゼン環を表すか、又は環Cは、ベンゾジアゼピン部と一緒にあって、チエノ[2,3-b][1,5]ベンゾジアゼピン構造（ここで、5員チエノ環は、2位においてメチル基によって任意に置換されている）を表し；

Xと、近接する炭素原子との間の点線は、飽和環の場合には意味を持たないが、その他の場合には、原子価結合を表す)

の化合物又は化学的に可能であれば、その薬学上許容される酸付加塩を含む。

【0028】

好適には、式ICにおいて、

R₁は、4-(2-ヒドロキシエトキシエチル)-1-ピペラジニル、4-(メチル)-1-ピペラジニル又は4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペラジニル基であり；

R₂は、水素又は塩素原子であり；

X、Y、環C及び点線は、上記のとおりである。

【0029】

特に、式ICの好適な誘導体は次のとおりである：

クロザピン：8-クロロ-11-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]-ジアゼピン、

オランザピン：2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ-[2,3-b][1,5]-ベンゾジアゼピン、

クエチアピン：2-[2-(4-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル-1-ピペラジニル)エトキシ]-エタノール、

ゾテピン：2-[(8-クロロジベンゾ[b,f]チエピン-10-イル)オキシ]-N,N-ジメチルエタナミン、

イソクロザピン：クロロ-11-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]-ジアゼピン、

クロチアピン：2-クロロ-11-(4-メチル-1-ピペラジニル)ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン、

オキシテピン (oxithepine)：10-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジノ]-10,11-ジヒドロジベンゾ[b,f]チエピン、及び

化学的に可能であれば、その薬学上許容される酸付加塩。

【0030】

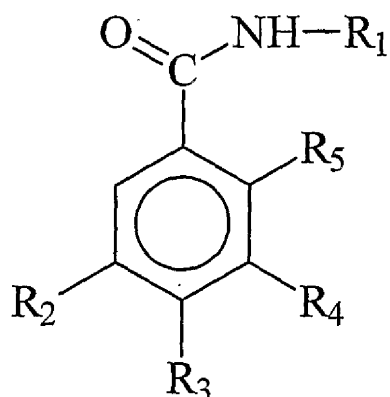
抗精神病薬の好適なさらに他のグループは、式ID

10

20

30

【化 4】



10

(ここで、

R_1 は、N-[1-(C_{1-4} アルキル)-2-ピロリジニル]-(C_{1-4} アルキル)、2-[ジ(C_{1-4} アルキル)-アミノ]-(C_{1-4} アルキル)又は1-ベンジル-3-ピロリジニル基であり；

R_2 は、水素又はハロゲン原子、アミノスルホニル又は(C_{1-4} アルキル)スルホニル基を表し；

R_3 は、水素又はハロゲン原子、アミノ又は(C_{1-4} アルキル)アミノ基を表し；

R_4 は、水素又はハロゲン原子又はメトキシ基であり；

R_5 は、 C_{1-4} アルコキシ又はアリルオキシ基である)

のベンズアミド誘導体又はその薬学上許容される酸付加塩を含む。

20

【0031】

好適には、式IDにおいて、

R_1 は、N-(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル、2-(ジエチルアミノ)エチル又は1-ベンジル-3-ピロリジニル基であり；

R_2 は、水素又は塩素原子、アミノスルホニル又はエチルスルホニル基であり；

R_3 は、水素又は塩素原子、アミノ又はメチルアミノ基であり；

R_4 は、水素又は酸素原子又はメトキシ基であり；

R_5 は、メトキシ又はアリルオキシ基である。

30

【0032】

特に好適な式IDの誘導体は次のとおりである：

スルピリド：5-(アミノスルホニル)-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)-メチル]-2-メトキシベンズアミド、

アミスルプリド：4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)-メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド、及び

レモキシプリド：(S)-3-ブromo-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)-メチル]-2,6-ジメトキシベンズアミド、及び

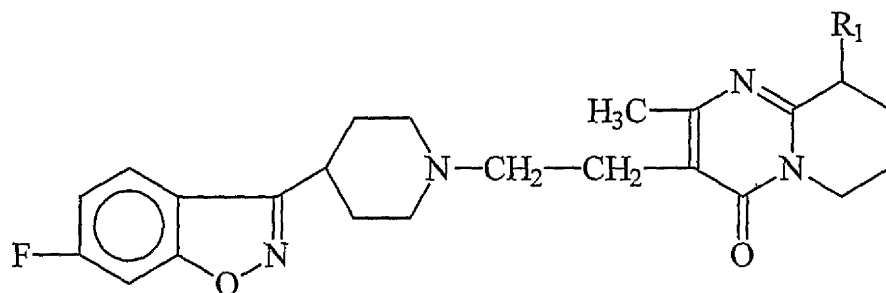
その薬学上許容される酸付加塩。

【0033】

抗精神病薬の好適なさらに他のグループは、式IF

40

【化 5】



10

(ここで、 R_1 は、水素原子又はヒドロキシ基を表す)
のベンズイソキサゾール誘導体からなる。

【0034】

特に好適な式IFのベンズイソキサゾール誘導体は次のとおりである：

リスベリドン：3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]-エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン、及び

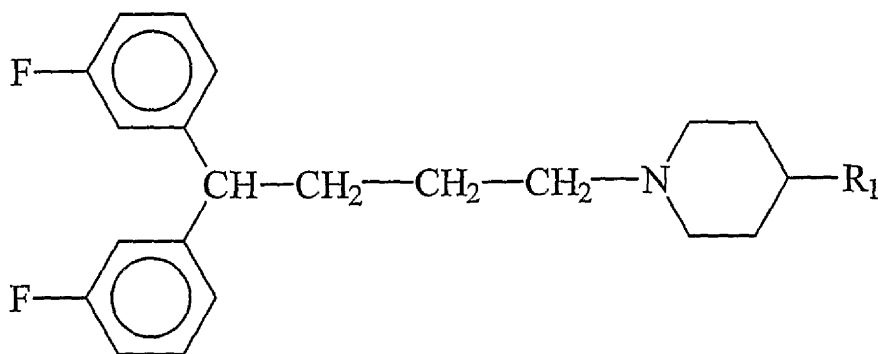
パリベリドン：3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニルエチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-9-ヒドロキシ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン。

20

【0035】

抗精神病薬の好適なさらに他のグループは、式IG

【化 6】



30

(ここで、 R_1 は、2-ベンズイミダゾロン-1-イル基を表す)
のジフェニルブチル-ピペリジン誘導体からなる。

【0036】

特に好適な式IGの化合物は次のとおりである：

ピモジド：1-[1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン。

40

【0037】

抗精神病薬のさらに他の好適なグループは、下記の化合物のようなブチロフェノン誘導体又はその薬学上許容される酸付加塩を含む：

ハロベリドール：4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-ブタノン、

ブロムベリドール：4-[4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-ブタノン、及び

トリフルベリドール：1-(4-フルオロフェニル)-4-[4-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジニル]-1-ブタノン。

【0038】

50

抗精神病薬のさらに他の好適なグループは、下記の化合物のようなインドール誘導体又はその薬学上許容される酸付加塩を含む：

モリンドン：3-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-5-(4-モルホリニルメチル)-4H-インドール-4-オン、

ジブラシドン：5-[2-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]エチル]-6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

セルチンドール：1-[2-[4-[5-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル]-1-ピペリジニル]-エチル]-2-イミダゾリジノン、及び

オキシベルチン：5,6-ジメトキシ-2-メチル-3-[2-(4-フェニル-1-ピペリジニル)エチル]-1H-インドール。

10

【0039】

用語「抗うつ剤」又は「抗うつ薬」は、うつ病の症状を緩和する薬剤をいう。抗うつ剤の好適なグループは、下記のような二環式化合物又はその薬学上許容される酸付加塩を含む：

パロキセチン：(3S-トランス)-3-[(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルオキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン、

シタロプラム：1-[3-(ジメチルアミノプロピル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフランカルボニトリル、

セルトラリン：(1S-シス)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフタレンアミン。

20

【0040】

抗うつ剤の他の好適なグループは、下記のような三環式化合物又はその薬学上許容される酸付加塩を含む：

アミトリプチリン：3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン、

ドキセピン：3-ジベンズ[b,e]オキセピン-11(6H)イリデン-N,N-ジメチル-プロパンアミン、

イミプラミン：10,11-ジヒドロ-N,N-ジメチル-5H-ベンズ[b,f]アゼピン-5-プロパンアミン、

クロミプラミン：3-クロロ-10,11-ジヒドロ-N,N-ジメチル-5H-ベンズ[b,f]アゼピン-5-プロパンアミン、

30

ノルトリプチリン：3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン、

トリミプラミン：10,11-ジヒドロ-N,N,β-トリメチル-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-プロパンアミン、及び

デシプラミン：10,11-ジヒドロ-N-メチル-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-プロパンアミン。

【0041】

抗うつ剤のさらに好適なグループは、下記のような四環式化合物又はその薬学上許容される酸付加塩を含む：

40

マプロチリン：N-メチル-9,10-エタノアントラセン-9(10H)-プロパンアミン。

さらに好適な抗うつ剤としては、例えば、

フルオキセチン：(±)-N-メチル-γ-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-ベンゼンプロパンアミン、

フルボキサミン：(E)-5-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-ペンタノン0-(2-アミノエチル)オキシム、又はその薬学上許容される酸付加塩が含まれる。

【0042】

用語「抗てんかん薬」又は「抗痙攣薬」は、各種のてんかんにおける発作の防止又はその激しさ又は頻度を低減する薬剤をいう。必ずしも全ての発作が痙攣を伴うものではない

50

ため、用語「抗てんかん薬」が好適である。抗てんかん薬の好適なグループは、

トリフルプロマジン：N,N-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-10H-フェノチアジン-10-プロパンアミン、及び

メトフェナザート：3,4,5-トリメトキシ安息香酸2-[4-[3-(2-クロロ-10H-フェノチアジン-10-イル)プロピル]-1-ピペラジニル]エチルエステル

のような式IAのある種のフェノチアジン誘導体を含む（後者の化合物は、一般に、2フマル酸塩として投与される）。前記フェノチアジン誘導体は、抗精神病活性に加えて、抗てんかん作用を有する。

【0043】

抗てんかん薬の他の好適なグループは、

クロナゼパム：5-(2-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン、

クロバザム：7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

等のようなベンゾジアゼピン誘導体；

カルバマゼピン：5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-カルボキシアミド（鎮痛作用も有する）、

オキシカルバゼピン：10,11-ジヒドロ-10-オキソ-5H-ベンズ[b,f]アゼピン-5-カルボキサミド

等のようなジベンザゼピン誘導体；

フェノバルビタール：5-エチル-5-フェニル-2,4,6(1H,3H,5H)-ピリミジン-トリオン及びその薬学上許容される金属塩、

エテロバルブ：5-エチル-1,3-ビス(メトキシ-メチル)-5-フェニル-2,4,6(1H,3H,5H)-ピリミジントリオン、

プロキシバルバル：5-(2-ヒドロキシ)-5-(2-プロペニル)-2,4,6(1H,3H,5H)-ピリミジントリオン、

プリミドン：5-エチル-ジヒドロ-5-フェニル-4,6(1H,5H)-ピリミジンジオン

等のようなバルビツール酸誘導体（睡眠及び鎮静活性も有する）；

フェニトイン：5,5-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオン、

メフェニトイン：5-エチル-3-メチル-5-フェニル-2,4-イミダゾリジンジオン、

フォスフェニトイン：5,5-ジフェニル-3-ホスホニル-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン

等又はその薬学上許容される金属塩のようなヒダントイン誘導体；

エタジオン：3-メチル-5,5-ジメチル-2,4-オキサゾリジンジオン

等のようなオキサゾリジン誘導体；

エトスクシミド：3-エチル-3-メチル-2,5-ピロリジンジオン、

フェンスクシミド：1-メチル-3-フェニル-2,5-ピロリジンジオン

等のスクシンイミド誘導体；

バルプロ酸：2-プロピルペンタン酸又はその薬学上許容される金属塩、

バルプロミド：2-プロピルペンタンアミド、

バルノクタミド：2-エチル-3-メチル-ペンタンアミド

等のようなカルボン酸誘導体

を含む。

【0044】

抗てんかん薬の他の有用なグループは、

ガバペンチン：1-(アミノメチル)シクロヘキサン酢酸、

プロガバイド：、4-[[[(4-クロロフェニル)(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-メチレン]アミノ]ブタンアミド

ピガバトリン：4-アミノ-5-ヘキセン酸、

ピラセタム：2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド、

10

20

30

40

50

オキシラセタム：4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド、

ネフィラセタム：N-(2,6-ジメチル-フェニル)-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド

等又はその薬学上許容される金属塩のようなγ-アミノ酪酸（GABA）誘導体；

メプロバメート：2-メチル-2-プロピル-1,3-プロパンジオールジカルバメート（抗不安作用も有する）、

フェルバメート：2-フェニル-1,3-プロパンジオールジカルバメート

等のようなカルバメート誘導体；

アセタゾールアミド：N-[5-(アミノスルホニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]アセトアミド、

ゾニサミド：1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスルホンアミド、

スルチアミン：4-(テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミドS,S-ジオキシド

等のようないくつかのスルホンアミド；

フェナセミド：N-(アミノ-カルボニル)-ベンゼンアセトアミド、

フェネツライド：N-(アミノ-カルボニル)-α-エチルベンゼンアセトアミド

等のようなN-アシル尿素誘導体

を含む。

【0045】

さらに他の有用な抗てんかん薬は、

ラモトリジン：6-(2,3-ジクロロフェニル)-1,2,4-トリアジン-3,5-ジアミン、

トピラマート：2,3:4,5-ビス-O-(1-メチルエチリデン)-β-D-フルクトピラノース、及び

チアガビン：(R)-1-[4,4-ビス(3-メチル-2-チエニル)-3-ブテニル]-3-ピペリジンカルボン酸、又は

その薬学上許容される金属塩を含む。

【0046】

抗てんかん薬の特に好適なグループは、バルプロ酸又は薬学上許容されるバルプロ酸アルカリ金属塩を含む。

【0047】

薬学上許容される酸付加塩とは、塩酸、硫酸等のような薬学上許容される無機酸、又は酢酸、酪酸、酒石酸等のような薬学上許容される有機酸にて形成された塩である。好適な酸付加塩としては、塩酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩が含まれる。O-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシムの好適な酸付加塩は、その塩酸塩である。

【0048】

薬学上許容される金属塩とは、薬学上許容される無機塩基にて形成された塩である。好適な金属塩としては、ナトリウムのようなアルカリ金属塩又はカリウム塩が含まれる。

【0049】

化学的に可能であれば、本発明に従って使用される有効成分は、その薬学上許容される酸付加塩又は金属塩の形でよい。

【0050】

BGP-15は、例えば、米国特許第4,187,220号に記載された方法によって調製される。

【0051】

1具体例では、抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬での治療を必要とする患者に、公知の抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬の一般的な用量を投与し、同時に、BGP-15又はその薬学上許容される酸付加塩を投与する。このBGP-15の毒性のない用量での投与は、抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬の投与に伴う体重増加（過体重又は肥満の原因となる）を、効果的に防止又は低減する。

【0052】

10

20

30

40

50

一般に、体重約70kgの大人についての、抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬の日用量は1～1000mgである。BGP-15（2塩酸塩として）の同様の日用量は、一般に5～1000mg、好ましくは50～500mgである。

【0053】

特定の具体例によれば、大人に対して、1日当たり、オランザピン10～20mg又はクロザピン100～800mg及びBGP-15・2塩酸塩50～500mgが投与される。

【0054】

他の1具体例によれば、公知の抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬での薬物治療における過体重又は肥満を生ずるとの副作用を防止又は低減するに適した医薬組成物の調製のために、0-(3-ペペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上許容される酸付加塩が使用される。この医薬組成物は、抗精神病薬、抗うつ剤又は抗てんかん薬にて治療される患者に対して、過体重又は肥満を生ずるとの副作用を防止するために投与される。BGP-15又はその酸付加塩を含んでなる医薬組成物の日用量は、上述のとおりである。

【0055】

さらに他の具体例は、副作用が緩和された抗精神病、抗うつ又は抗てんかん活性を有する医薬組成物であって、公知の抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬、及び0-(3-ペペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)-ニコチン酸アミドキシム又はその薬学上許容される酸付加塩を、1以上の一般的なキャリアーとの混合物として含んでなる医薬組成物にある。

【0056】

副作用が緩和された抗精神病、抗うつ又は抗てんかん活性を有する医薬組成物の場合、1以上の一般的なキャリアー及び通常の薬剤の製造法を使用して、2つの有効成分（すなわち、公知の抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬及びBGP-15）の各々を、別個の医薬組成物とする（この場合、得られた2種類の医薬組成物を、患者に、同時に投与するか、又は一方を投与し、その後、他方を投与する）か、又は

必要とする患者に投与されるように、2つの有効成分を単一の医薬組成物とする。後者の場合、医薬組成物は2つの有効成分の混合物を含有でき、あるいは、各有効成分は医薬組成物において異なった位置に存在できる（例えば、一方は、錠剤コア内に、他方は、錠剤コアのコーティング内に存在できる）。もちろん、この単一の医薬組成物を調製するために、1以上の一般的なキャリアー及び各種の通常の薬剤の製造法を使用できる。

【0057】

副作用が緩和された抗精神病、抗うつ又は抗てんかん活性を有する医薬組成物は、1以上の薬学上許容されるキャリアーに加えて、抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬、又は、化学的に可能であれば、その薬学上許容される酸付加塩又は金属塩及びBGP-15又はその薬学上許容される酸付加塩を含有する。医薬組成物は、経口、非経口又は直腸投与又は局所治療に適する各種の剤形を含み、固状又は液状でもよい。公知の抗精神病薬又は抗うつ剤又は抗てんかん薬とBGP-15又はその薬学上許容される酸付加塩との重量比は、一般に、（1～1000）：（1000～1）である。

【0058】

原理的には、本発明の医薬組成物は、2以上の抗精神病薬及び／又は抗うつ剤及び／又は抗てんかん薬を含有できる。

【0059】

経口投与に適する固状の医薬組成物は、粉末、カプセル、錠剤、フィルムコート錠、マイクロカプセル等であり、ゼラチン、ソルビトール、ポリ(ビニルピロリドン)等の結合剤；乳糖、グルコース、デンプン、リン酸カルシウム等の賦形剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等の打錠補助剤；ラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤を、キャリアーとして含むことができる。

【0060】

経口投与に適する液状の医薬組成物は、溶液、懸濁液又はエマルジョンであり、例えば

10

20

30

40

50

、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース等のような懸濁剤；ソルビタンモノオレエート等の乳化剤；水、オイル、グリセロール、プロピレングリコール、エタノール等の溶媒；メチルp-ヒドロキシ安息香酸等の保存料を、キャリアーとして含むことができる。

【0061】

非経口投与に適する医薬組成物は、一般に、有効成分の殺菌溶液からなる。

【0062】

上述の剤形及び他の剤形は、それ自体、公知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, Mack Publishing Co., イーストン, 米国(1990)を参照できる。

【0063】

医薬組成物は、一般に、用量ユニットを含有する。日用量は、1回又は数回に分けて投与される。実際の用量は多数の要因に左右され、医師によって決定される。

【0064】

医薬組成物は、有効成分を1以上のキャリアーと混合し、得られた混合物を、それ自体公知の様式で、医薬組成物に転化することによって調製される。有用な方法は、文献、例えば、上述のRemington's Pharmaceutical Sciencesから公知である。

【0065】

副作用が緩和された抗精神病活性を有する好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、クロルプロマジン、プロマジン、メソリダジン、フルフェナジン、トリフロペラジン、クロルプロチキセン、クロペンチキソール、チオチキセン、フルベンチキソール、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、ゾテピン、イソクロザピン、クロチアピン、オキシテピン、スルピリド、アミスルプリド、レモキシプリド、リスベリドン、パリベリドン、ピモジド、ハロペリドール、ブロムペリドール、トリフルペリドール、モリンドン、ジプラシドン、セルチンドール及びオキシペルチン又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選ばれる抗精神病薬を含有する。

【0066】

副作用が緩和された抗精神病活性を有する、さらに好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、オランザピン、クロザピン、リスベリドン、クロチアピン及びスルピリド又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選ばれる抗精神病薬を含有する。

【0067】

副作用が緩和された抗精神病活性を有する特に好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、オランザピン及びクロザピンからなる群から選ばれる抗精神病薬を含有する。

【0068】

副作用が緩和された抗うつ活性を有する好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、パロキセチン、シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、アミトリプチリン、ドキシペリン、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリン、トリミプラミン、デシプラミン及びマプロチリン又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選ばれる抗うつ剤を含有する。

【0069】

副作用が緩和された抗うつ活性を有する、さらに好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、クロミプラミン、シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン及びセルトラリン又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選ばれる抗うつ剤を含有する。

【0070】

副作用が緩和された抗うつ活性を有する特に好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、クロミプラミン、シタロプラム、フルボキサミン及びパロキセチン又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選

10

20

30

40

50

ばれる抗うつ剤を含有する。

【0071】

副作用が緩和された抗てんかん活性を有する好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、トリフルプロマジン、メトフェナザート、クロナゼパム、クロバザム、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、フェノバルビタール、エテロバルブ、プロキシバルバル、プリミドン、フェニトイン、メフェニトイン、フォスフェニトイン、エタジオン、エトスクシミド、フェンスクシミド、バルプロ酸、バルプロミド、バルノクタミド、ガバペンチン、プロガバイド、プレガバリン、ピガバトリン、オキシラセタム、ネフィラセタム、メプロバメート、フェルバメート、アセタゾールアミド、ゾニサミド、スルチアミン、フェナセミド、フェネツライド、ラモトリジン、トピラマート及びチアガビン又はその薬学上許容される酸付加塩からなる群から選ばれる抗てんかん薬を含有する。

10

【0072】

副作用が緩和された抗てんかん活性を有する、さらに好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、カルバマゼピン、ガバペンチン、プレガバリン及びバルプロ酸又はその薬学上許容される酸付加塩又は薬学上許容される金属塩からなる群から選ばれる抗てんかん薬を含有する。

【0073】

副作用が緩和された抗てんかん活性を有する特に好適な本発明の医薬組成物は、BGP-15又はその酸付加塩及び1以上の一般的なキャリアーに加えて、抗てんかん薬として、バルプロ酸又はその薬学上許容されるバルプロ酸アルカリ金属塩を含有する。

20

【0074】

体重増加に関する公知の抗精神病薬及びBGP-15の作用を下記の実施例において検討した。

【実施例1】

【0075】

ラットにおけるオランザピンによって惹起される体重増加に対するBGP-15の作用

雌Wisterラット群に、28日間、ビヒクル（コントロール）又は治験剤を投与した。各群は動物6匹からなり、自由に、正常な実験用の餌及び水道水を摂取できる。治験剤を、1日2回、8時及び18時に経口投与した。抗精神病薬のオランザピンについては、体重増加を惹起するため、用量1mg/kgで投与した。BGP-15については、用量10mg/kgで、単独で又はオランザピンと共に投与した。対照化合物として、経口糖尿病治療薬であるメトホルミン（100 mg/kg）及びロシグリタゾン（3mg/kg）を、単独で又はオランザピンと共に使用した。動物の初期体重の平均は171gであった。テスト終了時の第28日の動物の体重を表1に示す。

30

【0076】

【表 1】

投与	体重（群の平均） g
コントロール	255
オランザピン, 1 mg/kg	330
BGP-15・2 塩酸塩, 10 mg/kg	242
メトホルミン, 100 mg/kg	266
ロシグリタゾン, 3 mg/kg	284
オランザピン, 1 mg/kg + BGP-15・2 塩酸塩, 10 mg/kg	262
オランザピン, 1 mg/kg + メトホルミン, 100 mg/kg	331
オランザピン, 1 mg/kg + ロシグリタゾン, 3 mg/kg	359

10

20

【0077】

テスト期間 28 日の間における、コントロール群の初期体重に対する体重増加を、ラットの場合の正常値とした。オランザピンを投与した群は、コントロール群と比べて、有意に高い平均体重を生じた。これは、オランザピンによって治療した患者において観察される、この薬剤の肥満惹起作用と一致する。BGP-15 単独の投与は、コントロール群と比べて、平均体重を多少低減させたが、メトホルミン及びロシグリタゾンの投与は、それぞれ、コントロール群と比べて、平均体重を多少上昇させた。メトホルミンの投与は体重増加を低減させず、一方、ロシグリタゾンの投与は、オランザピンによって惹起される体重増加を増大させた。しかし、BGP-15・塩酸塩の投与は、オランザピンによって惹起される体重増加を防止した。

30

【実施例 2】

【0078】

マウスにおけるオランザピン又はクロザピンによって惹起される体重増加に対する BGP-15 の作用

雌 NMRI マウス群に、15 日間、ビヒクル（コントロール）又は治験剤を経口投与した。各群は動物 10 匹からなり、自由に、正常な実験用の餌及び水道水を摂取できる。1 日の主となる夕方の食事の直前の午後 5～6 時の間に投与を行った。体重増加を惹起するため、抗精神病薬であるオランザピンを用量 0.5 mg/kg で投与し、一方、抗精神病薬であるクロザピンを用量 1 mg/kg で投与した。BGP-15 を、用量 10 mg/kg で、単独で又は、それぞれ、オランザピン又はクロザピンと共に投与した。動物の体重を週 2 回記録し、第 1 日～第 15 日の間の動物の体重の増加を表 2 に示す。

40

【0079】

【表 2】

投与	体重増加 (群の平均) g
コントロール	2.98
オランザピン 0.5 mg/kg	3.5
クロザピン 1 mg/kg	4.11
BGP-15 ・ 2 塩酸塩 10 mg/kg	2.85
オランザピン 0.5 mg/kg + BGP-15 ・ 2 塩酸塩 10 mg/kg	2.33
クロザピン 1 mg/kg + BGP-15 ・ 2 塩酸塩 10 mg/kg	2.19

10

20

【 0 0 8 0 】

抗精神病薬は、いずれも、コントロール群と比べて、体重増加を増大させた。BGP-15単独は体重増加を多少低減させた。抗精神病薬との併用では、BGP-15は、体重増加の副作用を防止し、コントロール群と比べて、体重変動をさらに低減させた。

このように、上記のテストは、BGP-15が抗精神病薬によって惹起される体重増加を効果的に低減するが、対照化合物として使用した公知の経口尿病治療薬であるメトホルミン及びロシグリタゾン（インスリン感作作用も有する）が有用な作用を発揮しないことを示している。結論として、BGP-15は、体重増加、過体重又は肥満を効果的に防止又は低減するために使用される。

30

【実施例 3】

【 0 0 8 1 】

ラットにおけるリスペリドンによって惹起される体重増加に対するBGP-15の作用

生後8週の雌Wistarラットにおいて実験を行った。各テスト群は動物10匹からなり、自由に、正常な実験用の餌及び水道水を摂取できる。動物に、21日間、ビヒクル（コントロール）又は試験化合物を投与した。体重増加を惹起するため、抗精神病薬であるリスペリドンを、1日1回、用量0.005又は0.05 mg/kgで皮下注射した。BGP-15・2塩酸塩を、1日1回、用量20 mg/kgで、単独で又はリスペリドンと共に経口投与した。

動物の初期体重の平均は195 gであった。テスト終了時の第21日の動物の体重を表3に示す。

【 0 0 8 2 】

40

【表 3】

投与	体重増加 g
コントロール	27
BGP-15・2 塩酸塩 20 mg/kg (経口投与)	22.7
リスペリドン 0.005 mg/kg (皮下注射)	39.7
リスペリドン 0.05 mg/kg (皮下注射)	41
リスペリドン 0.005 mg/kg (皮下注射) + BGP-15・2 塩酸塩 20 mg/kg (経口投与)	25.8
リスペリドン 0.05 mg/kg (皮下注射) + BGP-15・2 塩酸塩 20 mg/kg (経口投与)	28.7

10

【0083】

各用量の抗精神病薬であるリスペリドンの投与は、いずれも、コントロール群と比べて、体重増加を増大させた。BGP-15単独の投与は、多少、体重増加を低減させた。リスペリドンとの併用では、BGP-15は、いずれの用量においても、体重増加の副作用を防止した。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/HU2007/000067		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4545 A61K31/19 A61K31/40 A61K31/519 A61K31/551 A61K31/554 A61P25/08 A61P25/18 A61P25/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/007951 A (GENE RES LAB INC N [US]; SZILVASSY ZOLTAN [HU]; RABLOCZKY GYOERGY [HU]) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application the whole document page 26, line 24	1-10
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 October 2007		Date of mailing of the international search report 29/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Economou, Dimitrios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/HU2007/000067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03007951	A	30-01-2003	BR 0210744 A	20-07-2004
			CA 2452558 A1	30-01-2003
			CN 1531433 A	22-09-2004
			EP 1408966 A1	21-04-2004
			JP 2004537550 T	16-12-2004
			MX PA04000324 A	23-07-2004
			NZ 531155 A	29-07-2005
			PL 364662 A1	13-12-2004
			US 2007015687 A1	18-01-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/554 (2006.01) A 6 1 K 31/554
A 6 1 K 31/519 (2006.01) A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 25/14 (2006.01) A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16 (2006.01) A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00
 C 0 7 D 213/82 (2006.01) C 0 7 D 213/82

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

(72)発明者 ジェシー ロス
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 3 5 7 ホワイトストーン ポウルズ コーヴ ブールヴァード 1 4 9-3 7
 (72)発明者 ゴルターン シルヴァシー
 ハンガリー国 ハー 4 0 2 5 デブレセンイオザ クートヴェールジ ウート 1
 (72)発明者 カールマーン トリ
 ハンガリー国 ハー 1 1 3 7 ブダペスト カトナ ヨージェフ ウツァ 1 6
 (72)発明者 マイク ブラウンステイン
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 8 5 2 ロックウィル オールド ファーム レーン 6 5 1 5
 (72)発明者 カールマーン タカチュ
 ハンガリー国 ハー 1 0 8 2 ブダペスト ヴァス ウツァ 1 2
 (72)発明者 ラーズロー ヴィフ
 ハンガリー国 ハー 6 7 2 6 セゲド キキンダ ウツァ 9/ア
 (72)発明者 ヨージェフ マンドゥル
 ハンガリー国 ハー 1 1 3 2 ブダペスト ヴィクトール フーゴ ウツァ 4 5
 (72)発明者 バラージュ シュメギ
 ハンガリー国 ハー 7 6 3 4 ペーチ ホモッケ ウツァ 7
 (72)発明者 サンドル ベルナト
 ハンガリー国 ハー 2 0 8 9 テルキ ブーザヴィラーグ ウツァ 1 6
 (72)発明者 アッティラ コロニチュ
 ハンガリー国 ハー 1 1 4 1 ブダペスト ボニュハーディ ウツァ 2 5
 (72)発明者 ガーボル バロゲ
 ハンガリー国 ハー 6 7 2 6 セゲド ハイオーズ ウツァ 2 4
 (72)発明者 ヤーノシュ エグリ
 ハンガリー国 ハー 1 0 3 6 ブダペスト デレグエ ウツァ 2

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA58 CB15 DA01
 4C086 AA01 AA02 BC92 CB09 CB30 GA10 GA12 MA02 NA06 ZA02
 ZA06 ZA12 ZA94 ZC75