

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

**特開2016-56166  
(P2016-56166A)**

(43) 公開日 平成28年4月21日(2016.4.21)

| (51) Int.Cl.                 | F 1           | テーマコード (参考) |
|------------------------------|---------------|-------------|
| <b>A61K 33/06 (2006.01)</b>  | A 61 K 33/06  | 4 C 076     |
| <b>A61K 31/192 (2006.01)</b> | A 61 K 31/192 | 4 C 086     |
| <b>A61K 31/522 (2006.01)</b> | A 61 K 31/522 | 4 C 206     |
| <b>A61P 29/00 (2006.01)</b>  | A 61 P 29/00  |             |
| <b>A61K 9/20 (2006.01)</b>   | A 61 K 9/20   |             |

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L 公開請求 (全 11 頁) 最終頁に続く

|           |                              |          |   |
|-----------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2015-148778 (P2015-148778) | (71) 出願人 | 306014736<br>第一三共ヘルスケア株式会社<br>東京都中央区日本橋三丁目14番10号        |
| (22) 出願日  | 平成27年7月28日 (2015.7.28)       | (74) 代理人 | 100161160<br>弁理士 竹元 利泰                                  |
|           |                              | (74) 代理人 | 100146581<br>弁理士 石橋 公樹                                  |
|           |                              | (74) 代理人 | 100164460<br>弁理士 小玉 博宣                                  |
|           |                              | (72) 発明者 | 井 紀孝<br>東京都中央区日本橋3丁目14番10号<br>第一三共ヘルスケア株式会社内            |
|           |                              | (72) 発明者 | 森本 佳伸<br>東京都中央区日本橋3丁目14番10号<br>第一三共ヘルスケア株式会社内<br>最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】経口用医薬組成物

## (57) 【要約】

【課題】本発明は、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う痛みの予防及び／又は治療効果を有する新規の医薬組成物を提供することであり、特に、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う頭痛・生理痛の予防及び／又は治療に優れた組成物を提供することである。

【解決手段】ロキソプロフェンにアリルイソプロピルアセチル尿素、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム及びカフェインを含有させたものが、顕著な心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う生理痛・頭痛の改善作用を有することを見出した。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

以下の ( a ) ~ ( d ) を含有する解熱鎮痛剤組成物。

( a ) ロキソプロフェン又はその塩

( b ) アリルイソプロピルアセチル尿素、およびプロムワレリル尿素から選択される 1 種以上

( c ) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

( d ) カフェイン又は無水カフェイン

**【請求項 2】**

心因的要因を伴う痛みを改善することを特徴とする、請求項 1 に記載の鎮痛用組成物。 10

**【請求項 3】**

心因的要因を伴う痛みが生理痛である、請求項 1 又は請求項 2 に記載の鎮痛用組成物。

**【請求項 4】**

心因的要因を伴う痛みが頭痛である、請求項 1 又は請求項 2 に記載の鎮痛用組成物。

**【請求項 5】**

剤形が経口用である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の鎮痛用組成物。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、鎮痛作用、特に、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う痛み対し、優れた作用を示す経口用医薬組成物に関する。 20

**【背景技術】****【0002】**

痛みとは、「実際に何らかの組織損傷が起こったとき、または組織損傷を起こす可能性があるとき、あるいはそのような損傷の際に表現される不快な感覚や不快な情動体験である」と定義されている（例えば、非特許文献 1 参照）。また、痛みの原因による分類としては、1. 外部から刺激が与えられたときに生ずる外的侵害刺激による痛み、2. 生体の病変に伴う内的侵害刺激に伴う痛み、3. 第一次ニューロンやそれより上位の中核神経の異常によって生ずる神経系の異常による痛み、4. ストレスなどの精神的な事柄が誘因となって生ずる精神身体的原因による痛み、5. 痛みの原因となるものが身体には全く見出せないのに生ずる心因反応による痛み、に分類される。4. 精神身体的原因による痛みや5. 心因反応が関与する痛みに関連して、とくに、女性の生理痛時における心理的症状には多数の報告があり、「イライラする」「ゆううつになる」「不安になる」などの痛みに伴う症状が主としてあげられる。このように、痛みと心理的症状は密接に関連がある。しかしながら、このような心理的な要因が関与した痛みに対する予防・治療薬はないのが現状である。 30

**【0003】**

ロキソプロフェンナトリウムはフェニルプロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症薬であり、優れた鎮痛・抗炎症・解熱作用を有している。特に、消化管より速やかに吸収されることで、鎮痛・炎症・解熱効果の発現が早く、プロドラッグタイプであることから、比較的に消化管障害が少ない優れた特性を有する（例えば、非特許文献 2 参照）。 40

**【0004】**

アリルイソプロピルアセチル尿素は緩和な鎮静成分で、SG配合顆粒に配合されており、感冒の解熱、耳痛、咽頭痛、月経痛、頭痛、歯痛、症候性神経痛、外傷痛に用いられている（例えば、非特許文献 3 参照）。

**【0005】**

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムは胃腸薬の制酸成分であり、胃酸を中和することにより、一時的な胃の痛みを緩和する作用が知られている（以上、例えば、非特許文献 3 参照）。

**【0006】**

10

20

30

40

50

カフェインは解熱鎮痛成分の鎮痛作用を助けたり、中枢に作用して眠気を抑えたりするために配合される（例えば、非特許文献4参照）。

#### 【0007】

一方、これらの成分を含有する組成物として、以下のものが本発明者らによって開示されている。

1) ロキソプロフェンナトリウムとケトチフェンを併用すると、ロキソプロフェンナトリウムの解熱作用が増強する（特許文献1参照）。

2) ロキソプロフェンナトリウムにアリルイソプロピルアセチル尿素を併用すると、ロキソプロフェンナトリウムの鎮痛作用がさらに増強する（特許文献2参照）。さらに、同文献には、ロキソプロフェンナトリウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェインを含有する組成物が開示されている。10

3) ロキソプロフェンナトリウムに、アリルイソプロピルアセチル尿素とカフェインを配合すると、保存安定性が向上される（特許文献3参照）。

#### 【0008】

しかし、これらの配合に、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う痛みに対する優れた効果を発現する旨の記載はない。さらに、ロキソプロフェンナトリウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及びカフェインの配合は知られておらず、これら組成物に、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う優れた鎮痛作用が発現することは示唆もされていない。

#### 【先行技術文献】

##### 【特許文献】

##### 【0009】

【特許文献1】特開2004-83579号公報

【特許文献2】特許第5100619号

【特許文献3】特開2012-67095号公報

##### 【非特許文献】

##### 【0010】

【非特許文献1】宮崎東洋他、実地医家のための痛み読本：永井書店、2000

【非特許文献2】医薬品インタビューフォーム「ロキソニン錠60mg、ロキソニン細粒10%」、第一三共株式会社20

【非特許文献3】医療用医薬品集 2013年版 JAPIC 2013

【非特許文献4】OTCハンドブック2013

##### 【発明の概要】

##### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0011】

本発明は、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う痛みの予防及び／又は治療効果を有する新規の医薬組成物を提供することであり、特に、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う頭痛・生理痛の予防及び／又は治療に優れた組成物を提供することである。

##### 【課題を解決するための手段】

##### 【0012】

本発明者らは、より一層すぐれた心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う痛みに対する効果を有する組成物を見出すべくさらに鋭意研究を重ねてきた。その結果、ロキソプロフェンナトリウムにアリルイソプロピルアセチル尿素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及びカフェインを含有させたものが、顕著な心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う生理痛・頭痛の改善作用を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。40

##### 【0013】

すなわち、本発明は、

(1) 以下の(a)、(b)、(c)および(d)を含有する解熱鎮痛剤組成物；

10

20

30

40

50

- (a) ロキソプロフェン又はその塩  
 (b) アリルイソプロピルアセチル尿素、およびプロムワレリル尿素から選択される1種以上  
 (c) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム  
 (d) カフェイン又は無水カフェイン  
 (2) 心因的要因を伴う痛みを改善することを特徴とする、上記(1)に記載の鎮痛用組成物；  
 (3) 心因的要因を伴う痛みが生理痛である、上記(1)又は(2)に記載の鎮痛用組成物；  
 (4) 心因的要因を伴う痛みが頭痛である、上記(1)又は(2)に記載の鎮痛用組成物；  
 (5) 剤形が経口用である、上記(1)～(4)のいずれか1項に記載の鎮痛用組成物；  
 を提供するものである。

**【発明の効果】****【0014】**

本発明の、ロキソプロフェンナトリウムにアリルイソプロピルアセチル尿素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及びカフェインから選ばれる1種以上を含有させた医薬組成物は、よりいっそう優れた心因的要因(イライラ感、不安感、ゆううつ感など)を伴う鎮痛作用を有するため、特に、頭痛症状及び/又は生理痛症状の予防及び/又は治療に有用なものである。

10

20

30

**【発明を実施するための形態】****【0015】**

心因的要因とは、イライラ感、不安感、ゆううつ感などストレスなどによって心のアンバランスを引き起こすものをいう。心因的要因を伴う痛みとは、(1)ストレス病やうつ病など精神的要因(疾患)によって引き起こされる痛み、(2)何年も同じように続き、朝方に調子が悪く夕方に改善することが多い例、(3)精神的要因が強いものの中には、うつ病や身体表現化障害、統合失調症など、精神疾患の専門医による速やかな治療が必要な精神的疾患が含まれてあり、他の慢性の痛みとは異なった、精神科・心療内科専門医による治療や対応が必要となるもの、(4)不眠や四肢の冷感、動悸や、めまいなどの様々な多くの症状を伴うものをいう。具体的には、心因性頭痛、心因性月経痛、心因性月経困難症をいう。

**【0016】**

本発明にかかる、ロキソプロフェンナトリウム及びカフェインは、第16改正日本薬局方2012に収載されている。

**【0017】**

また、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及び酸化マグネシウムは日本薬局方外医薬品規格2002に収載されており、アリルイソプロピルアセチル尿素及びプロムワレリル尿素についても市販されており、容易に入手できる。

**【0018】**

本発明の医薬組成物は、製剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、液剤、トローチ剤、ゼリー剤等の剤形を挙げることができる。

40

**【0019】**

製剤化は、公知の製剤技術により行うことができ、製剤中には適当な製剤添加物を加えることができる。製剤添加物は、本発明の効果を損なわない範囲で適宜加えればよい。製剤添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、甘味剤、嬌味剤、滑沢剤、コートィング剤等を挙げることができる。

**【0020】**

賦形剤としては、例えば、結晶セルロース、粉末セルロース、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、乳酸カルシウム、ケイ酸カルシ

50

ウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、アミノ酢酸、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、ショ糖脂肪酸エステル、硬化油、乳糖、白糖、D-マンニトール、エリスリトール、トレハロース、ブドウ糖、果糖等を挙げることができる。

【0021】

崩壊剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、アルギン酸、部分アルファー化デンプン、ベントナイト等を挙げができる。

【0022】

結合剤としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニールアルコール、ポビドン、マクロゴール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、デキストリン、ペクチン、ポリアクリル酸ナトリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ブルラン等を挙げができる。

【0023】

甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、スクラロース、アセスルファムカリウム、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マンニトール、サッカリン等が挙げられる。

【0024】

嬌味剤としては、例えば、メントール、ハッカ水、ハッカ油、アスコルビン酸、クエン酸、ケイヒ油、チョウジ油、乳酸、ハチミツ、ボルネオール、ローズ油等が挙げられる。

【0025】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、硬化油等を挙げができる。これら製剤添加物は、1種又は2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0026】

本発明の医薬組成物の患者への投与量は、患者の性別、年齢、症状、投与方法、投与回数、投与時期等により適宜検討を行い、適当な投与量を決めればよい。

【0027】

例えば、ロキソプロフェンナトリウムについては、無水物として1日当たり10～100mg投与することが好ましく、100～360mg投与することがさらに好ましく、180mg投与することが特に好ましい。

【0028】

アリルイソプロピルアセチル尿素についても、1日当たり10～1000mg投与することが好ましく、100～360mg投与することがさらに好ましく、180mg投与することが特に好ましい。また、プロムフレリル尿素については、1日当たり20～2000mg投与することが好ましく、200～2000mg投与することがさらに好ましく、600mg投与することが特に好ましい。

【0029】

カフェインについては、無水物として1日当たり10～1000mg投与することが好ましく、50～500mg投与することがさらに好ましく、150mg投与することが特に好ましい。

【0030】

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムについては、1日あたり10～2000mg投与することが好ましく、50～500mg投与することがさらに好ましく、250mg投与することが特に好ましい。

【0031】

すなわち、本発明の医薬組成物において、その配合量は1日当たりロキソプロフェン無水物として10～1000mg、アリルイソプロピルアセチル尿素として10～1000

10

20

30

40

50

m g、無水カフェインとして10～1000m g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムとして10～2000m g投与することになるように配合したものが好ましい。

#### 【0032】

さらに、1日当たりロキソプロフェンナトリウムとして100～360m g、アリルイソプロピルアセチル尿素として100～360m g、無水カフェインとして50～500m g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムとして50～500m g投与することになるよう配合したものがより好ましい。

#### 【0033】

本発明の医薬組成物は、本発明に係る複数の成分を含む单一の製剤として製し、これを投与してもよいし、また本発明に係る各成分を分けて別の製剤とし、それら製剤を同時又は順次投与可能としたキット製剤としてもよい。

10

#### 【0034】

本発明の医薬組成物は、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う痛みの予防又は治療、より詳しくは心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う頭痛症状及び／又は生理痛症状の予防又は治療に用いられるのが好ましい。

#### 【0035】

以下に、実施例を示して本発明を説明するが、本発明はこれらにのみ限定されるべきものではない。

#### 【実施例】

##### 【0036】

20

##### （製剤例1）

以下の組成で、常法により錠剤を製造した。

##### 【0037】

##### 【表1】

成分(mg) / 1回量

| 成分                           | ①    | ②    | ③    | ④   | ⑤   |
|------------------------------|------|------|------|-----|-----|
| ロキソプロフェンナトリウム水和物<br>(無水物として) | 60   | 60   | 60   | 60  | 60  |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム             | 100  | 100  |      |     | 100 |
| 酸化マグネシウム                     | 33.3 |      | 33.3 |     |     |
| アミノ酢酸                        |      |      |      | 100 |     |
| アリルイソプロピルアセチル尿素              | 60   | 60   |      | 60  |     |
| ブロムワレリル尿素                    |      |      | 200  |     | 200 |
| 無水カフェイン                      | 50   | 50   | 50   | 50  |     |
| 安息香酸ナトリウムカフェイン               |      |      |      |     | 100 |
| 乳糖                           | 適量   | 適量   | 適量   | 適量  | 適量  |
| ヒドロキシプロピルセルロース               | 10   | 12   | 20   | 25  | 25  |
| ヒプロメロース                      | 10.5 | 11.5 | 12   | 12  | 15  |
| 結晶セルロース                      | 適量   | 適量   | 適量   | 適量  | 適量  |
| トウモロコシデンプン                   | 適量   |      | 適量   | 適量  |     |
| D-マンニトール                     | 24   |      |      |     |     |
| エリスリトール                      |      |      |      |     | 30  |
| クロスカルメロースNa                  | 30   | 10.8 |      |     |     |
| アクジギル                        |      |      | 28   | 30  | 30  |
| ポリビニルアルコール                   | 10   |      |      |     | 10  |
| ステアリン酸マグネシウム                 | 微量   | 微量   | 微量   | 微量  | 微量  |
| 酸化チタン                        | 4    | 4.2  | 4.6  | 4   | 4.6 |
| タルク                          | 2    | 2.3  | 2.5  | 2.5 | 2.5 |
| 三二酸化鉄                        | 微量   | 微量   | 微量   | 微量  | 微量  |
| 黄色三二酸化鉄                      | 微量   | 微量   | 微量   | 微量  | 微量  |
| カルナウバロウ                      | 微量   | 微量   | 微量   | 微量  | 微量  |

30

40

50

## 【0038】

(製剤例2)

以下の組成で、常法により顆粒剤を製造した。

## 【0039】

【表2】

成分(mg) / 1回量

| 成分                           | ①    | ②   | ③   |
|------------------------------|------|-----|-----|
| ロキソプロフェンナトリウム水和物<br>(無水物として) | 60   | 60  | 60  |
| メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム             | 100  | 100 |     |
| 酸化マグネシウム                     | 33.3 |     |     |
| アミノ酢酸                        |      |     | 100 |
| アリルイソプロピルアセチル尿素              | 60   | 60  |     |
| ブロムワレリル尿素                    |      |     | 200 |
| 無水カフェイン                      | 50   | 50  | 50  |
| 乳糖                           | 適量   | 適量  | 適量  |
| ヒドロキシプロピルセルロース               | 5    | 5   | 5   |
| アリルアルキルメタクリルコポリマー            | 20   | 10  | 30  |
| 結晶セルロース                      | 適量   | 適量  |     |
| トウモロコシデンプン                   | 適量   | 適量  | 適量  |
| D-マンニトール                     | 24   |     |     |
| エリスリトール                      | 100  | 50  |     |
| トレハロース                       |      | 32  | 100 |
| アスパルテーム                      | 12   | 10  | 15  |
| 軽質無水ケイ酸                      | 7    | 5   | 5   |

## 【0040】

(実施例1) 心因的要因を伴う頭痛に対する投与試験

30

## 1. 試験方法

頭痛と診断された62人を対象として、心因的要因(イライラ感、不安感、ゆううつ感など)などを伴った頭痛に対して効果があるかについて確認した。ロキソプロフェンナトリウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム及びカフェインを主成分とした上記製剤例1又は製剤例2のいずれかの製剤を水又はぬるま湯にて服用した。服用の際は、なるべく空腹時を避けて服用し、さらに服用する場合は4時間以上の間隔をおいて服用した。通常1日2回までとするが、再度症状があらわれた場合には3回目を服用し、その場合も服用間隔は4時間以上おき、心因的要因(イライラ感、不安感、ゆううつ感など)などを伴う頭痛の、とくに初回服用120分後の改善率を求めた。

## 【0041】

40

## 2. 試験結果

結果を表3に示す。心因反応が関与する頭痛に対する軽度改善率は、悪心93.8%、不安感83.3%、イライラ感81.0%、嘔吐77.8%、倦怠感75.6%、眼の疲労感77.1%であり、軽度改善率が70%以上と高く改善されることが確認された。また、光過敏、音過敏、臭い過敏を伴う頭痛に対しても高く改善されることが確認された。

## 【0042】

したがって、本発明の医薬組成物は、心因的要因(イライラ感、不安感、ゆううつ感など)を伴う痛みに対し、優れた作用を示すものであることが判った。

## 【0043】

50

## 【表3】

初回服用時の心因症状の改善率（頭痛）

|         | 著明改善     | 改善        | 軽度改善      | 不变        | 悪化       | 合計         | 軽度改善率(%) |
|---------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|----------|
| 肩こり     | 5 (9.3)  | 9 (16.7)  | 19 (35.2) | 21 (38.9) | 0 (0.0)  | 54 (100.0) | 61.1     |
| 頸部のこり   | 8 (16.3) | 14 (28.6) | 11 (22.4) | 16 (32.7) | 0 (0.0)  | 49 (100.0) | 67.3     |
| 悪心      | 2 (12.5) | 11 (68.8) | 2 (12.5)  | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 16 (100.0) | 93.8     |
| 不安感     | 3 (25.0) | 6 (50.0)  | 1 (8.3)   | 2 (16.7)  | 0 (0.0)  | 12 (100.0) | 83.3     |
| イライラ感   | 2 (9.5)  | 14 (66.7) | 1 (4.8)   | 4 (19.0)  | 0 (0.0)  | 21 (100.0) | 81.0     |
| 嘔吐      | 1 (11.1) | 5 (55.6)  | 1 (11.1)  | 2 (22.2)  | 0 (0.0)  | 9 (100.0)  | 77.8     |
| 倦怠感     | 8 (19.5) | 15 (36.6) | 8 (19.5)  | 10 (24.4) | 0 (0.0)  | 41 (100.0) | 75.6     |
| 眼の疲労感   | 6 (12.5) | 20 (41.7) | 11 (22.9) | 10 (20.8) | 1 (2.1)  | 48 (100.0) | 77.1     |
| めまい     | 1 (7.7)  | 6 (46.2)  | 2 (15.4)  | 2 (15.4)  | 2 (15.4) | 13 (100.0) | 69.2     |
| 頸関節症状   | 0 (0.0)  | 1 (50.0)  | 0 (0.0)   | 1 (50.0)  | 0 (0.0)  | 2 (100.0)  | 50.0     |
| 光過敏     | 0 (0.0)  | 12 (85.7) | 1 (7.1)   | 1 (7.1)   | 0 (0.0)  | 14 (100.0) | 92.9     |
| 音過敏     | 2 (15.4) | 10 (76.9) | 1 (7.7)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 13 (100.0) | 100.0    |
| 臭い過敏    | 0 (0.0)  | 5 (83.3)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 6 (100.0)  | 100.0    |
| 被験者数(%) |          |           |           |           |          |            |          |

軽度改善率(%) = (著明改善+改善+軽度改善) ÷ 合計 × 100

## 【0044】

10

20

(実施例2) 心因的要因を伴う生理痛に対する投与試験

## 1. 試験方法

生理痛と診断された57人を対象として、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）などを伴った生理痛に対して効果があるかについて確認した。ロキソプロフェンナトリウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及びカフェインを主成分とした上記製剤例1又は製剤例2のいずれかの製剤を水又はぬるま湯にて服用した。服用の際は、なるべく空腹時を避けて服用し、さらに服用する場合は4時間以上の間隔をおいて服用した。通常1日2回までとするが、再度症状があらわれた場合には3回目を服用し、その場合も服用間隔は4時間以上おき、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う生理痛の、とくに初回服用120分後の改善率を求めた。

30

## 【0045】

## 2. 試験結果

結果を表4に示す。心因反応が関与する頭痛に対する軽度改善率は、悪心93.8%、不安感83.3%、イライラ感81.0%、嘔吐77.8%、倦怠感75.6%、眼の疲労感77.1%であり、軽度改善率が70%以上と高く改善されることが確認された。また、光過敏、音過敏、臭い過敏を伴う頭痛に対しても高く改善されることが確認された。

## 【0046】

したがって、本発明の医薬組成物は、心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う痛み対し、優れた作用を示すものであることが判った。

## 【0047】

40

## 【表4】

初回服用時の心因症状の改善率（生理痛）

|         | 著明改善     | 改善        | 軽度改善      | 不变        | 悪化       | 合計         | 軽度改善率(%) |
|---------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|----------|
| イライラ感   | 7 (19.4) | 16 (44.4) | 6 (16.7)  | 7 (19.4)  | 0 (0.0)  | 36 (100.0) | 80.6     |
| ゆううつ感   | 6 (14.3) | 20 (47.6) | 8 (19.0)  | 8 (19.0)  | 0 (0.0)  | 42 (100.0) | 81.0     |
| 下痢      | 7 (38.9) | 6 (33.3)  | 2 (11.1)  | 0 (0.0)   | 3 (16.7) | 18 (100.0) | 83.3     |
| ねむけ     | 1 (2.2)  | 6 (13.3)  | 13 (28.9) | 18 (40.0) | 7 (15.6) | 45 (100.0) | 44.4     |
| 悪心      | 3 (20.0) | 8 (53.3)  | 2 (13.3)  | 2 (13.3)  | 0 (0.0)  | 15 (100.0) | 86.7     |
| 倦怠感     | 6 (12.8) | 9 (19.1)  | 21 (44.7) | 9 (19.1)  | 2 (4.3)  | 47 (100.0) | 76.6     |
| 貧血様症状   | 2 (7.7)  | 6 (23.1)  | 7 (26.9)  | 10 (38.5) | 1 (3.8)  | 26 (100.0) | 57.7     |
| むくみ     | 0 (0.0)  | 3 (12.0)  | 6 (24.0)  | 15 (60.0) | 1 (4.0)  | 25 (100.0) | 36.0     |
| 下腹部はり感  | 1 (2.2)  | 13 (28.3) | 15 (32.6) | 16 (34.8) | 1 (2.2)  | 46 (100.0) | 63.0     |
| 被験者数(%) |          |           |           |           |          |            |          |

軽度改善率(%) = (著明改善+改善+軽度改善) ÷ 合計 × 100

## 【産業上の利用可能性】

## 【0048】

本発明の、ロキソプロフェンナトリウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及びカフェインを含有する医薬組成物は、よりいっそう優れた心因的要因（イライラ感、不安感、ゆううつ感など）を伴う頭痛・生理痛を改善するため、その予防及び／又は治療用の医薬組成物として有用なものである。

10

20

## 【手続補正書】

【提出日】平成28年3月3日(2016.3.3)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

以下の(a)～(d)を含有する医薬組成物。

(a)ロキソプロフェン又はその塩

(b)アリルイソプロピルアセチル尿素、およびプロムワレリル尿素から選択される1種以上

(c)メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

(d)カフェイン又は無水カフェイン

## 【請求項2】

解熱鎮痛用である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

心因的要因を伴う痛みを改善することを特徴とする、請求項1又は請求項2に記載の医薬組成物。

## 【請求項4】

心因的要因を伴う痛みが生理痛である、請求項3に記載の医薬組成物。

## 【請求項5】

心因的要因を伴う痛みが頭痛である、請求項3に記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

剤形が経口用である、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 0 1 3】

すなわち、本発明は、

(1) 以下の (a) ~ (d) を含有する医薬組成物；

(a) ロキソプロフェン又はその塩

(b) アリルイソプロピルアセチル尿素、およびプロムワレリル尿素から選択される 1 種以上

(c) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

(d) カフェイン又は無水カフェイン

(2) 解熱鎮痛用である、上記(1)に記載の医薬組成物；

(3) 心因的要因を伴う痛みを改善することを特徴とする、上記(1)又は(2)に記載の医薬組成物；

(4) 心因的要因を伴う痛みが生理痛である、上記(3)に記載の医薬組成物；

(5) 心因的要因を伴う痛みが頭痛である、上記(3)に記載の医薬組成物；

(6) 剤形が経口用である、上記(1)~(5)のいずれか 1 に記載の医薬組成物；

を提供するものである。

---

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 9/16 (2006.01)  | A 6 1 K 9/16  |            |
| A 6 1 K 31/17 (2006.01) | A 6 1 K 31/17 |            |

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 CC01 DD28C DD29U DD38A DD41C DD67A EE06A EE31A  
EE32B EE38B EE47B EE55Y GG12 GG14  
4C086 AA01 AA02 CB07 HA03 HA05 HA06 HA21 MA03 MA04 NA05  
ZA07 ZA08 ZC75  
4C206 AA01 AA02 DA23 HA28 MA03 MA04 NA05 ZA07 ZA08 ZC75