

(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2005-523269

(P2005-523269A)

(43) 公表日 平成17年8月4日(2005.8.4)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 31/205

A61K 31/221

A61P 25/24

F 1

A 6 1 K 31/205

A 6 1 K 31/221

A 6 1 P 25/24

テーマコード(参考)

4 C 2 O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2003-565465 (P2003-565465)  
 (86) (22) 出願日 平成15年1月23日 (2003.1.23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年10月5日 (2004.10.5)  
 (86) 國際出願番号 PCT/IT2003/000023  
 (87) 國際公開番号 WO2003/066041  
 (87) 國際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)  
 (31) 優先権主張番号 60/354,323  
 (32) 優先日 平成14年2月7日 (2002.2.7)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

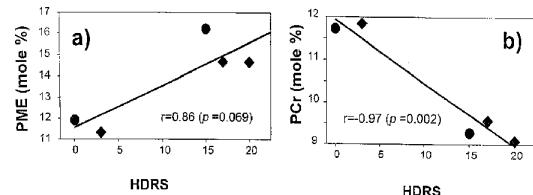
(71) 出願人 591043248  
 シグマータウ・インドゥストリエ・ファル  
 マチエウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル  
 ・アチオニ  
 S I G M A - T A U I N D U S T R I E  
 F A R M A C E U T I C H E R I U N  
 I T E S O C I E T A P E R A Z I  
 O N I  
 イタリアOO144ローマ、ピアレ・シャ  
 ケスペアレ47番  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】老人性うつ病の治療におけるカルニチン

## (57) 【要約】

本発明は、L-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチンから選択されるカルニチン、好ましくはアセチルL-カルニチン、あるいは医薬上許容されるその塩の対象、特に老人対象におけるうつ病の治療に有用な薬物の調製のための使用に関する。本発明の利点は、カルニチンの有効性および周知の抗うつ薬に典型的である主な副作用がないことにある。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

L - カルニチンまたはアルカノイル L - カルニチンから選択されるカルニチンまたは医薬上許容されるその塩の、対象におけるうつ病の治療に有用な薬物の調製のための使用。

## 【請求項 2】

対象が老人である、請求項 1 の使用。

## 【請求項 3】

カルニチンが、L - カルニチン、アセチル L - カルニチン、プロピオニル L - カルニチン、バレリル L - カルニチン、イソバレリル L - カルニチンおよびブチリル L - カルニチンからなる群から選択されるか、それらの医薬上許容される塩またはそれらの混合物である、請求項 1 または 2 の使用。 10

## 【請求項 4】

カルニチンが、アセチル L - カルニチンまたはその医薬上許容される塩またはその混合物である、請求項 1 - 3 のいずれかの使用。

## 【請求項 5】

医薬上許容される塩が、塩化物；臭化物；ヨウ化物；アスパラギン酸塩、酸アスパラギン酸塩；クエン酸塩、酸クエン酸塩；酒石酸塩；酸酒石酸塩；リン酸塩、酸リン酸塩；フマル酸塩、酸フマル酸塩；グリセロリン酸塩；グルコースリン酸塩；乳酸塩；マレイン酸塩、酸マレイン酸塩；ムケート；オロチン酸塩；シユウ酸塩；酸シユウ酸塩；硫酸塩、酸硫酸塩；トリクロロ酢酸塩；トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩；バモ酸塩および酸バモ酸塩からなる群から選択される、請求項 1 - 4 のいずれかの使用。 20

## 【請求項 6】

薬物が、カルニチンまたは医薬上許容されるその塩を、医薬上許容される賦形剤および/または媒体と組み合わせて含む組成物の形態である、請求項 1 - 5 のいずれかの使用。

## 【請求項 7】

薬物が、カルニチン 1 日あたり 0.1 から 3 g、または同等量の医薬上許容されるその塩の投与に好適に調製されたものである、請求項 1 - 6 のいずれかの使用。

## 【請求項 8】

薬物が食餌サプリメントの形態である請求項 1 - 7 のいずれかの使用。

## 【請求項 9】

薬物が経口、非経口、直腸、舌下、経皮または経鼻投与に好適なものである、請求項 1 - 8 のいずれかの使用。 30

## 【請求項 10】

薬物が徐放性形態である、請求項 9 の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、特に老人対象のうつ病の治療に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

老年における抗うつ薬治療に対する臨床応答は、時間的にはらつきのある応答となり、寛解時間の中央値は 12 週間である。より新しい抗うつ薬であっても、かかる脆弱な患者集団においては有害な副作用特性を示す。したがって、新規な抗うつ薬の開発が要求されている。かかる抗うつ薬の候補の 1 つは、ヒトの脳に天然に存在し、わずかな副作用しか示さない分子であるアセチル L - カルニチンである。 40

## 【0003】

7 つの並行する二重盲検プラセボ対照試験により、様々な形態の老人性うつ病における ALCAR 有効性が調査されている。リン磁気共鳴分光学 ( <sup>3</sup> <sub>1</sub> P MRS ) により、規定され局在化された脳領域における、膜リン脂質および高エネルギーリン酸代謝に関する情報が直接提供される。重いうつ病におけるインビボ <sup>3</sup> <sub>1</sub> P MRS 研究は限られたもの 50

であるが、前頭前野および大脳基底核領域において、高エネルギーリン酸および膜リン脂質代謝が変化するという証拠がある。対照と比較して、重いうつ病対象の前頭葉において膜リン脂質の前駆体のレベルが上昇[即ち、リン酸モノエステル(PME)レベルが上昇]していることが報告された。他の研究者らはまた、躁鬱病患者においては気分正常時と比較して抑鬱時における方がPMEレベルが高いことを観察した。高エネルギーリン酸については、重いうつ病対象においてアデノシン三リン酸(ATP)レベルの減少が前頭部および大脳基底核において観察された。高エネルギーリン酸緩衝剤である、クレアチニン酸(PCR)のレベルは、穏やかなうつ病の対象と比較して重いうつ病の対象における方が低かった。したがって、うつ病の治療における有用な結果の評価としての膜リン脂質と高エネルギーリン酸代謝の関係が認識されている。

10

## 【0004】

## (本発明の記載)

本明細書に記載する本発明において、全く驚くべきことに、治療上有効量のL-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチン、ここで直鎖状または分枝状のアルカノイルは2-8の炭素原子を有するものである(以下、カルニチンと総称する)、またはその医薬上許容される塩の1つの使用が、特に老人患者におけるうつ病対象に有用であり、従来の抗うつ薬に示される有害な副作用特性を示さず、治療対象(ヒト対象であるか動物であるかにかかわらず)の生活の質を向上させることが見いだされた。

## 【0005】

したがって本発明の目的は、対象集団、特に老人対象におけるうつ病の治療用の薬物または食餌サプリメントの調製のための、カルニチンまたは医薬上許容されるその塩の使用である。

## 【0006】

本明細書に記載する本発明によると、L-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチンあるいはその医薬上許容される塩のいずれかを含む薬物は、経口、非経口、直腸、舌下、経皮または経鼻投与することができ、徐放性形態も含まれる。好ましくはアルカノイルL-カルニチンは、アセチルL-カルニチン(以下ALCまたはALCARと略称する)、プロピオニルL-カルニチン(以下PLCと略称する)、ブチリルL-カルニチン、バレリルL-カルニチンおよびイソバレリルL-カルニチンからなる群から選択されるか、あるいはそれらの医薬上許容される塩のいずれかである。好ましくは、アセチルL-カルニチン、プロピオニルL-カルニチンおよびブチリルL-カルニチンである。もっとも好ましくはアセチルL-カルニチンである。

30

## 【0007】

L-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチンの医薬上許容される塩とは、毒性または副作用を引き起こさない酸とのL-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチンとの塩である。かかる酸は薬学および医薬の分野における当業者に周知である。

## 【0008】

L-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチンの医薬上許容される塩の例としては、これらに限定されるものではないが、塩化物；臭化物；ヨウ化物；アスパラギン酸塩；酸アスパラギン酸塩；クエン酸塩；酸クエン酸塩；酒石酸塩；酸酒石酸塩；リン酸塩；酸リン酸塩；フマル酸塩；酸フマル酸塩；グリセロリン酸塩；グルコースリン酸塩；乳酸塩；マレイン酸塩；酸マレイン酸塩；ムケート(mucate)；オロチン酸塩、シュウ酸塩；酸シュウ酸塩；硫酸塩；酸硫酸塩；トリクロロ酢酸塩；トリフルオロ酢酸塩；メタンスルホン酸塩；パモ酸塩および酸バモ酸塩が挙げられる。

40

## 【0009】

老人対象とは65歳以上の対象である。

## 【0010】

臨床使用のためのL-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチンの1日の投与の好ましい形態の1つは、1日あたり0.1から3g、好ましくは0.5から3gに相当する量のL-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチン、好ましくはアセチルまたはプロ

50

ピオニル L - カルニチンを含む組成物である。

【 0 0 1 1 】

(好適な態様の記載)

第 1 の好適な態様において、カルニチンはアセチル L - カルニチンである。

【 0 0 1 2 】

12 週間 A L C A R で治療された 2 名のうつ病の老人対象のリン磁気共鳴分光画像処理 ( <sup>3</sup> <sup>1</sup> P M R S I ) 結果を、6 名の正常な非痴呆非うつ病対象の結果と比較した。

【 0 0 1 3 】

12 週間の開放臨床 <sup>3</sup> <sup>1</sup> P M R S I 研究計画を用いて、非痴呆の老人性の重いうつ病 ( N D G - M D D ) における脳の代謝および抑うつの総体症状に対する A L C A R の可能性のある効果を調べた。70 歳と 80 歳の 2 名のうつ病の非痴呆 [ Folstein Mini-Mental State Exam ( M M S E ) > 24 ] 男性対象を、6 名の、年齢、社会経済状態、および医学面で同等な非痴呆対照 ( すべて男性、平均年齢 73.6 ± 3.6 歳、69.7 - 78.2 歳の範囲 ) と比較した。2 名の老人性うつ病対象に、 D S M - I V ( S C I D ) I / P 、バージョン 2.0 のベースライン構造臨床問診、 H D R S ( 17 項目 ) 、 M M S E 、 U K U 副作用強度スケール ( U K U ) および、累積疾病強度スケール ( C I R S ) を行って医学的負担、ベースライン身体状態、 E C G を評価し、血液学、尿分析、免疫病理、および血液化学についての臨床問診を行った。うつ病対象についてのフォローアップ来診は、12 週間隔週行った。有効性 ( 精神医学評価 ) は H D R S の変化によって評価し、 H D R S はベースラインおよび 12 週間にわたって隔週行い、二次的測定 ( M M S E ; C I R S ; および U K U ) もともに行なった。ここで C I R S は、ベースライン、6 および 12 週目に行なった。理学的検査および E C G は、ベースライン、6 および 12 週目に行なった。ベースライン M R 評価は A L C A R 投与の前に計画して行なった。フォローアップ M R 評価は 6 および 12 週目とした。アセチル L - カルニチンを 590 mg のアセチル L - カルニチン塩酸塩 ( 500 mg アセチル L - カルニチン ) を含む経口錠剤の形態で投与した。投与計画は、12 週間、1 日 3 回 2 錠、1 日量 3 グラムのアセチル L - カルニチンに固定した。

【 0 0 1 4 】

<sup>3</sup> <sup>1</sup> P M R S I 取得 - 特注の二重に調整した送受信ボリュームヘッドコイルを用いて <sup>1</sup> H M R I および 2 D <sup>3</sup> <sup>1</sup> P M R S I データを、 G E Signa 1.5 T 全身 M R撮像装置で取得した。まず、一連の軸および矢状調査 M R 画像を取得した。30 mm の厚さの M R S I 切片を、右および左前頭前野、大脳基底核、上側頭、下頭頂、後頭、および半卵円中心領域を含めるように、前交連 - 後交連線に平行に位置づけた。有効フリップ範囲 60 度およびエコー時間 2.5 ms の自動再焦点スピンドルパルス系列を用いて <sup>3</sup> <sup>1</sup> P M R S I ( 360 mm 視野、 30 mm 切片厚さ、 8 × 8 位相符号化工程 [ 45 × 45 × 30 mm <sup>3</sup> ノミナル・ボクセル・ディメンジョン ] 、 2 s T R 、 1024 データポイント、 4.0 kHz スペクトルバンド幅および 16 N E X ) を取得した。

【 0 0 1 5 】

M R S I 処理後および定量 - 6 つの領域についての右および左ボクセル位置を最適化するために、 8 × 8 <sup>3</sup> <sup>1</sup> P 格子を解剖学的 M R I についてシフトし、中程度の空間的アボディゼーション ( 即ち、 90 % 直径および 5 % 転位幅のフェルミ・ウインド ) を適用した後に、逆フーリエ変換を行なった。残りの処理工程は 100 % 自動的であった。5 Hz の指數関数アボディゼーションを適用し、 P M E 、ホスホジエステル ( P D E ) 、 P C r 、 - 、 - 、および - A T P 、および無機オルトリニン酸塩 ( P i ) を、 Marquardt-Levenberg アルゴリズムを用いて最初の 2.75 ms の自由誘導減衰 ( F I D ) を省くことによって指數関数的減衰シヌソイドの時間領域においてモデル化した。このアプローチにより、 P M E および P D E 共鳴が、 P M E および P D E スペクトル領域のなかの比較的プロードな基調シグナルの影響なく、第一に自由に可動な、短相関時間 ( s - <sub>c</sub> ) 、水溶性 P M E ( s - <sub>c</sub> ) および P D E ( s - <sub>c</sub> ) 代謝産物を反映することが確認された。 P M E ( s - <sub>c</sub> ) ( 即ち、ホスホエタノールアミン、ホスホコリン、およびイノシトール -

10

20

30

40

50

1 - リン酸塩)が主にリン脂質のブロックを構築し、それゆえ、これら代謝産物の相対濃度が膜の活性な生合成の尺度である; PDE (s -  $\backslash_c$ ) (即ち、グリセロホスホコリンおよびグリセロホスホエタノールアミン)は膜分解の主要な産物である。PME および PDE スペクトル領域内の中間相関時間 (i -  $\backslash_c$ ) 成分を得るために、FID を再びモデル化したが、FID の最初の 0.75 ms を省いた。ついで 2 つのモデル化された結果の PME および PDE 振幅の差をとった。PME (i -  $\backslash_c$ ) 部分に含まれる可動性分子は少なかった。可動性分子の例は、例えば、リン酸化タンパク質および巨大分子に (MRS の点において) 密接に結合した PME である [即ち、膜リン脂質に挿入された PME である]。PDE (i -  $\backslash_c$ ) 部分に含まれる可動性 PDE は少なく、可動性 PDE とは、小膜リン脂質構造の一部、例えば、ミセル、シナプラス小胞、および輸送 / 分泌小胞およびより大きな分子構造に結合した PDE 部分である (即ち、膜リン脂質構造に挿入された PDE である)。右側 / 左側効果は、フィッティングの前に 2 つのボクセルからのシグナルを平均することにより排除した (これには位相および共鳴振動数の補正が含まれる)。さらに、代謝産物レベルは全<sup>31</sup>P シグナルに対するモル%として表す。

10

#### 【0016】

統計分析は Statview (SAS Institute, Inc.) ソフトウェアパッケージを用いて行った。ピアソン  $t$  相関検定を用いて変数同士を相関づけた。

#### 【0017】

2 名の老人性うつ病対象は DSM - IV 基準によって MDD と診断された。この研究前 3 ヶ月以内にはこれら対象は抗うつ薬を服用していなかった。対象 #1 は、ベースライン、6 および 12 週目の HDRS スコアが 15、1 および 0 であり、対象 #2 のスコアはそれぞれ 20、17 および 3 であった。したがって両うつ病対象は終末点において臨床的に改善されており、寛解の基準を満たした (HDRS < 8)。うつ病対象において診断された医学状態には以下のものが含まれた: 対象 #1 において、s / p 膝関節症検査、s / p 頸部椎間板除去、聴覚損失および良性の前立腺肥大、そして対象 #2 において良性の前立腺肥大。臨床的に重要な異常はうつ病対象の実験室調査および EKG ではみられなかった。ベースライン、6 および 12 週目の CIRS はそれぞれ、対象 #1 について 7、6 および 5 であり、対象 #2 については 4、4 および 2 であった。この変化は抑うつの総体症状の改善を反映する。ALCAR 治療による副作用は穏やかであり、対象 #1 において口渴、対象 #2 においてわずかな発汗増加がみられた。

20

30

#### 【0018】

図 1 は、両うつ病対象についての前頭前野からの PME (s -  $\backslash_c$ ) ( $r = 0.86$ 、 $p = 0.069$  および PCr ( $r = 0.97$ 、 $p = 0.002$ ) ) レベルと HDRS スコアの相関を示す。図 2 は、2 名のうつ病対象についてのベースライン、6 および 12 週目の、前頭前野および大脳基底核 PCr ならびに PME (s -  $\backslash_c$ ) レベルおよび 6 名の正常対照の平均 PCr および PME (s -  $\backslash_c$ ) レベルを示す。残念なことに、対象 #1 についての 6 週間目の<sup>31</sup>P MRSI セッションの質が悪く、データが採用できず、この時点はグラフから除外される。うつ病対象のベースライン前頭前野 PME (s -  $\backslash_c$ ) レベルは 1.5 から 2.0 SD 対照の平均より高く、この増加は ALCAR 治療により正常化された。両うつ病対象は前頭前野 PCr レベルが対照の平均より 1 SD 高く、ALCAR 治療によってさらに PCr レベルがそれぞれ 27% および 31% 上昇した。PME (s -  $\backslash_c$ ) および PCr レベルにおける類似の変化が大脳基底核領域において観察されたが (図 2)、これら代謝産物レベルは HDRS スコアと相関していなかった。もっとも顕著な変化は前頭前野に起きたが、うつ病対象と対照の間の有意な PME (s -  $\backslash_c$ ) および PCr の変化の z - スコアのプロットは、他の脳領域も ALCAR 治療によって変化したことを示す。図 3 は正常対象と比較して、2 名の未治療うつ病対象はベースラインの PME (s -  $\backslash_c$ ) レベルが前頭前野において高かったことを示す ( $p = 0.006$ ) (図 3)。ALCAR 治療の 12 週間後、PME (s -  $\backslash_c$ ) は前頭前野において正常化したが、上側頭領域では上昇していた ( $p = 0.05$ )。さらに、PCr レベルは ALCAR 治療の 12 週間後に、前頭前野 ( $p = 0.001$ )、大脳基底核 ( $p = 0.022$ )、お

40

50

より後頭 ( $p = 0.027$ ) 領域において上昇していた。その他の代謝産物レベルには有意差はなかった。

#### 【0019】

特定の理論に拘束される意図はないが、上記の知見は、アセチル L - カルニチンの有用な臨床効果が、脳前頭前野 P M E ( $s - \backslash_c$ ) および P C r レベルの変化に関連していることを示唆する。前頭前野において、A L C A R 治療の 12 週間後のうつ病対象は対照と比較して、P M E ( $s - \backslash_c$ ) の正常化および P C r レベルの上昇を示す。

#### 【0020】

P M E ( $s - \backslash_c$ ) 共鳴は主に、ホスホコリン、ホスホエタノールアミンおよびイノシトール - 1 - リン酸塩から構成され、これらは膜リン脂質代謝の前駆体である。うつ病における P M E ( $s - \backslash_c$ ) の上昇は、他者によっても観察されているが、完全には解明されておらず、さらなる研究が必要である。A L C A R 治療は P M E ( $s - \backslash_c$ ) レベルを正常に回復させるようであり、P M E レベルの低下が臨床的改善と相関している傾向があった。前頭前野において、12 週間の A L C A R 治療は P C r も増加させた。P C r は A T P の直接の前駆体である高エネルギーリン酸代謝産物である。

#### 【0021】

対照群と比較して、同様の知見が大脳基底核 P M E ( $s - \backslash_c$ ) および P C r レベルについても観察されたが、代謝産物レベルは H D R S スコアと相関していなかった。これはおそらく分析したうつ病患者数が少なかったためである。その他の脳領域もうつ病によって冒されている可能性があり、かかる変化は A L C A R 治療によって改善される（図 3）。

#### 【0022】

本発明を現時点でもっとも実践的かつ好適な態様に関して記載したが、本発明は開示された態様に限定されず、反対に、添付の特許請求の範囲の精神および枠内に含まれる様々な改変及び均等な態様も包含する意図であることを理解されたい。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0023】

【図 1】図 1 (a) は、両うつ病患者における前頭前野からの P M E ( $s - \backslash_c$ ) レベルと H D R S スコアとの相関を示すグラフである（対象 # 1； 対象 # 2）；図 1 (b) は、両うつ病患者における前頭前野からの P C r レベルと H D R S スコアとの相関を示すグラフである（対象 # 1； 対象 # 2）；

【図 2】図 2 (a) は、ベースラインおよび 6 週目、12 週目のフォローアップにおける 2 名のうつ病患者（対象 # 1； 対象 # 2）および正常対照（、 $n = 6$ ）の a) 前頭前野の P M E ( $s - \backslash_c$ ) および P C r レベルを示すグラフである。対照値は平均  $\pm$  S D を含む； 図 2 (b) は、ベースラインおよび 6 週目、12 週目のフォローアップにおける 2 名のうつ病患者（対象 # 1； 対象 # 2）および正常対照（、 $n = 6$ ）の大脳基底核の P M E ( $s - \backslash_c$ ) および P C r レベルを示すグラフである。対照値は平均  $\pm$  S D を含む。

【図 3】図 3 (a) は、最初と 12 週目の有意差を示す領域についての対照と比較した 2 名のうつ病対象の a) P M E ( $s - \backslash_c$ ) 代謝産物レベルの Z - スコアを示す図である。着色強度を画像の下に示すスケールに与えられた z - スコア（平均差 / S D）に対してスケール付けした。前頭部における P M E ( $s - \backslash_c$ ) および P C R レベルについての Z - スコアはそれぞれ 3.0 および 2.0 を超える。図 3 (b) は、最初と 12 週目の有意差を示す領域についての対照と比較した 2 名のうつ病対象の a) P C r 代謝産物レベルの Z - スコアを示す図である。着色強度を画像の下のスケールに与えられた z - スコア（平均差 / S D）に対してスケール付けした。前頭部における P M E ( $s - \backslash_c$ ) および P C R レベルについての Z - スコアはそれぞれ 2.0 および 2.0 を超える。

10

20

30

40

【図1】

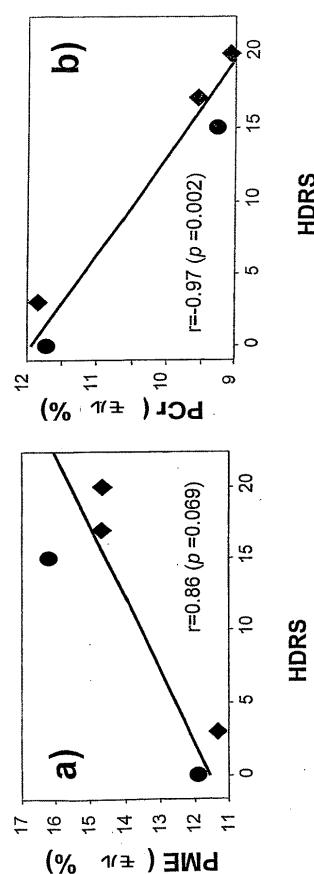


Figure 1

【図2】

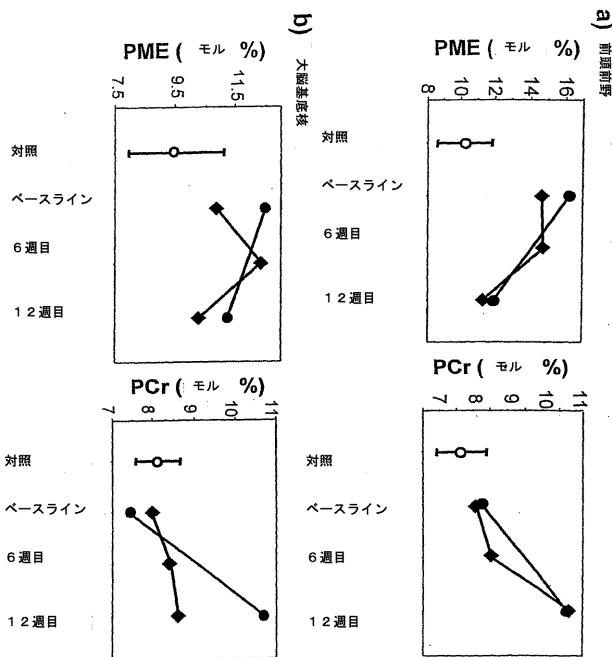


FIGURE 2

【図3】

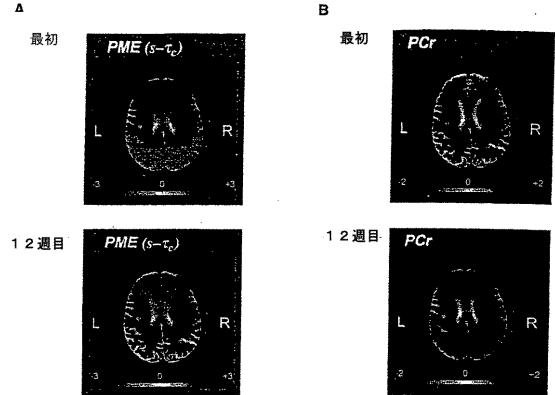


FIGURE 3

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internal Application No PCT/11 03/00023						
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/205 A61P25/24								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data								
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">           PETTEGREW JAY W ET AL: "31P-MRS study of acetyl-L-carnitine treatment in geriatric depression: preliminary results."            BIPOLAR DISORDERS. SWEDEN FEB 2002, vol. 4, no. 1, February 2002 (2002-02), pages 61-66, XP002244514            ISSN: 1398-5647            the whole document            ---            -/--         </td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-10</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	PETTEGREW JAY W ET AL: "31P-MRS study of acetyl-L-carnitine treatment in geriatric depression: preliminary results." BIPOLAR DISORDERS. SWEDEN FEB 2002, vol. 4, no. 1, February 2002 (2002-02), pages 61-66, XP002244514 ISSN: 1398-5647 the whole document --- -/--	1-10
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	PETTEGREW JAY W ET AL: "31P-MRS study of acetyl-L-carnitine treatment in geriatric depression: preliminary results." BIPOLAR DISORDERS. SWEDEN FEB 2002, vol. 4, no. 1, February 2002 (2002-02), pages 61-66, XP002244514 ISSN: 1398-5647 the whole document --- -/--	1-10						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.								
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search  17 June 2003		Date of mailing of the international search report  04/07/2003						
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  Zimmer, B						

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal	Application No
PCT/JP	03/00023

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TEMPESTA E ET AL: "L-ACETYL CARNITINE IN DEPRESSED ELDERLY SUBJECTS. A CROSS-OVER STUDY VS PLACEBO" DRUGS UNDER EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH, BIOSCIENCE EDIPRINT INC, XX, vol. 13, no. 7, 1987, pages 417-423, XP000874764 ISSN: 0378-6501 abstract page 422 ---	1-10
X	BELLA R ET AL: "Effect of acetyl-L-carnitine on geriatric patients suffering from dysthymic disorders" INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY RESEARCH, BIOSCIENCE EDIPRINT, GENEVA, CH, vol. 10, no. 6, 1990, pages 355-360, XP002078732 ISSN: 0251-1649 the whole document	1-10
X	FULGENTE T ET AL: "LEVO ACETYL CARNITINE NICETILE TREATMENT OF SENILE DEPRESSION" CLINICAL TRIALS JOURNAL, vol. 27, no. 3, 1990, pages 155-163, XP009010423 ISSN: 0009-9325 the whole document	1-10
X	PETTEGREW J W ET AL: "Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: Relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression" MOLECULAR PSYCHIATRY 2000 UNITED KINGDOM, vol. 5, no. 6, 2000, pages 616-632, XP009010394 ISSN: 1359-4184 page 625-627 ---	1-10
X	GARZYA G ET AL: "EVALUATION OF THE EFFECTS OF L ACETYL CARNITINE ON SENILE PATIENTS SUFFERING FROM DEPRESSION" DRUGS UNDER EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH, vol. 16, no. 2, 1990, pages 101-106, XP009010399 ISSN: 0378-6501 the whole document	1-10
X	US 5 889 055 A (HOWARD JAMES R) 30 March 1999 (1999-03-30) column 10, line 58 -column 11, line 67 ---	1,3,4,8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No  
PCT/IT 03/00023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5889055	A 30-03-1999	US 5973004 A	26-10-1999

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,PT,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,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジェイ・ダブリュー・ペティグリュー

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30,400、シグマ  
-タウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ

(72)発明者 サミュエル・ガーション

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30,400、シグマ  
-タウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA59 KA14 KA15 MA01 MA04 MA72 MA75 MA77  
MA79 MA80 MA83 NA14 ZA12 ZC41 ZC52