

(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2014-532752

(P2014-532752A)

(43) 公表日 平成26年12月8日(2014.12.8)

(51) Int.Cl.

A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/197
A 6 1 K 31/13
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 43/00

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 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2014-540561 (P2014-540561)
(86) (22) 出願日 平成24年11月6日 (2012.11.6)
(85) 翻訳文提出日 平成26年5月6日 (2014.5.6)
(86) 國際出願番号 PCT/HU2012/000119
(87) 國際公開番号 WO2013/068774
(87) 國際公開日 平成25年5月16日 (2013.5.16)
(31) 優先権主張番号 P1100615
(32) 優先日 平成23年11月7日 (2011.11.7)
(33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)

(71) 出願人 591180314
リヒター ゲデオン ニルバーノシャン
ミーケデーレスベニュタールシャシャーグ
ハンガリー国、ハーエー 1103 ブダペスト、ジェムロイ ウート 19-21
(74) 代理人 100064012
弁理士 浜田 治雄
(72) 発明者 コバクス、ペーター
ハンガリー国、ハーエー 1093 ブダペスト、ロニュアイ ウー 42/ア
(72) 発明者 キトカ、タマス
ハンガリー国、ハーエー 1048 ブダペスト、ファルカス エルドー ウー 17

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メマンチンとバクロフェンの治療用組み合わせ及びそれからなる医薬品組成物

(57) 【要約】

本発明は、メマンチンとバクロフェン有効成分の組み合わせに関するものであり、またメマンチンとバクロフェンの同時投与により体重を低下させ、それにより肥満及び関連併存症を治療する方法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

メマンチンとバクロフェン有効成分の組み合わせ。

【請求項 2】

組み合わせが、過体重と肥満の治療に使用される、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 3】

メマンチンの治療的有効量が約 2 から約 4 0 m g / 日の範囲で、バクロフェンの治療的有効量が約 5 から約 1 6 0 m g / 日の範囲にある、請求項 1 又は 2 に記載の組み合わせ。

【請求項 4】

メマンチンの治療的有効量が約 1 0 から約 4 0 m g / 日の範囲で、バクロフェンの治療的有効量が約 2 0 から約 1 6 0 m g / 日の範囲にある、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組み合わせ。 10

【請求項 5】

メマンチンの治療的有効量が約 2 から約 2 0 m g / 日の範囲で、バクロフェンの治療的有効量が約 5 から約 4 0 m g / 日の範囲にある、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の組み合わせと薬剤的に許容可能な賦形剤からなる医薬品組成物。

【請求項 7】

過体重と肥満の治療に使用される、請求項 6 に記載の組成物。 20

【請求項 8】

各投与量単位に、約 1 から 4 0 m g のメマンチンと約 2 から 1 6 0 m g のバクロフェンを含有する、請求項 6 又は 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

各投与量単位に、約 5 から 4 0 m g のメマンチンと約 1 0 から 1 6 0 m g のバクロフェンを含有する、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

各投与量単位に、約 1 から 2 0 m g のメマンチンと約 2 から 4 0 m g のバクロフェンを含有する、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。 30

【請求項 11】

哺乳動物、特に人間の過体重と肥満の治療法であって、治療的有効量のメマンチンとバクロフェンを組み合わせて、同時にまたは順番に治療哺乳動物に投与することを特徴とする方法。

【請求項 12】

メマンチンの治療的有効量が約 2 から約 4 0 m g / 日の範囲で、バクロフェンの治療的有効量が約 5 から約 1 6 0 m g / 日の範囲にある、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

メマンチンの治療的有効量が約 1 0 から約 4 0 m g / 日の範囲で、バクロフェンの治療的有効量が約 2 0 から約 1 6 0 m g / 日の範囲にある、請求項 11 又は 12 に記載の方法。 40

【請求項 14】

メマンチンの治療的有効量が約 2 から約 2 0 m g / 日の範囲で、バクロフェンの治療的有効量が約 5 から約 4 0 m g / 日の範囲にある、請求項 11 又は 12 に記載の方法。

【請求項 15】

請求項 6 に記載の医薬品組成物を治療被験者に投与することを特徴とする、請求項 11 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

医薬品組成物が、各投与量単位に、約 1 から約 4 0 m g の範囲のメマンチンと約 2 から約 1 6 0 m g の範囲のバクロフェンを含有する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

医薬品組成物が、各投与量単位に、約5から約40mgの範囲のメマンチンと約10から約160mgの範囲のバクロフェンを含有する、請求項15又は16に記載の方法。

【請求項18】

医薬品組成物が、各投与量単位に、約1から約20mgの範囲のメマンチンと約2から約40mgの範囲のバクロフェンを含有する、請求項15又は16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メマンチンとバクロフェン有効成分の組み合わせに関するものであり、バクロフェンはまた、ラセミバクロフェン及びバクロフェンの光学異性体および／または前駆薬であっても良い。本発明はまた、過体重、肥満ないしその関連症状を治療する方法、または体重を低減する方法における上記のような組み合わせに関するものであり、メマンチンとバクロフェンは同時または順番に、好ましくは短時間内に投与する。本発明は更に、メマンチンとバクロフェン有効成分からなる医薬品組成物、及び過体重、肥満ないしその関連症状を治療する方法、または体重を低減する方法における上記のような組成物の使用法に関するものである。本発明の治療方法はまた、食事ないし生活様式の変更、栄養補助食品、漢方薬ないし医薬品などの他の手段で補完された治療方法である。

10

【背景技術】

【0002】

過体重と肥満は、現代世界で増大しつつある社会的健康問題である。医療においては、過体重は、 25 kg/m^2 以上の肥満度指数(BMI)で定義づけられるが、一方肥満は、 $\text{BMI} > 30\text{ kg/m}^2$ で定義づけられる。2011年現在、1980当時と比べると、肥満の患者数は2倍以上に増えている(WHO概況報告書N°311, 2011); <http://www.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>。過体重と肥満の患者数は、世界の殆どの地域において次第に増大している(ヨーロッパ、米国、中東及びアジア)。World Health Organization(WHO)の推計によると、過体重と肥満の世界中の患者数は、2008年にはそれぞれ15億人と5億人であった。過体重と肥満の両方とも、すなわち健康的限界を超えて増加する体重により、いくつかの病気の危険度が重症度を増しつつ増大している。本明細書では、肥満は今後、過体重と肥満の範疇の両方を表すこととする。肥満は、糖尿病、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、心不全、脳卒中、胆道疾患、胆囊炎、胆石、骨関節炎、整形外科的異常、呼吸困難、呼吸性無呼吸、卵巣嚢腫、悪性腫瘍、乳癌、前立腺癌、結腸癌、麻酔合併症、胸やけ、静脈瘤、感染症、湿疹、などのいくつかの病気と疾患の周知の危険因子である(Kopelman Nature 404: 635 - 643 2000; Rissanenら. BMJ 301: 835 - 837 1990)。肥満はまた、平均寿命に対してマイナス効果があり、喫煙、高血圧症及び高コレステロール血症と並んで、いくつかの慢性疾患の主要な危険因子の一つである(James, Comparative Quantification of Health Risks Global and Regional Burden of Diseases Attributable to Selected Major Risk Factors, 第8章、WHO、ジュネーブ、2004)。

20

【0003】

過体重と肥満は、地球全体の死亡率にとって5番目の主要な危険因子である。少なくとも280万人の成人が過体重と肥満になる結果、毎年死亡している(WHO概況報告書N°311, 2011)。わずか5%程度の長期体重減少により、心血管罹患率とそれによる死亡率が大幅に改善できるという事実により、肥満体の人々には体重減少が医学的に必要だということが明確に示されている(Goldstein, Int. J. Obes. Relat. Metab. Discord. 16: 397 - 415, 1992)。従って、肥満とその関連する合併症の治療のためには、数多くの未対処の

30

40

50

事項に対応することが医学的に必要である。

【0004】

厳格にカロリー制限をして運動することにより肥満を低下することができることは、周知である。しかしながら、その種の生活様式に変更しても、いくつかの患者群に対しては長期的に効果が無く、効用も限られていることが医学上の経験は教えている (Powellら、Am. Psychol. 62: 234-246, 2007; Sahoo, Obesity Drug Markets in the US and EU; Analysis of product pipelines and the competitive environment. ビジネスインサイト社、2008)。従って、低カロリー減量を支援して行動の変更を効果あらしめることができる薬物療法が、社会的に大きく望まれている (Witkamp Pharm. Res. 28: 1792-1818, 2011)。10

【0005】

肥満は多様な因子により進行するが、結局はエネルギーの摂取と消費の調整不全という形で常に現れる。人体はその体重を維持しようとするが、加齢と共に体重がゆっくり増えることは、通常の生理的過程と考えてよい。しかし、現代社会においては、運動しない生活様式や簡単に手に入る高エネルギー食品などのいくつかの環境因子により、体重を通常に且つ恒常的にコントロールすることは大きな影響を受けて、体脂肪が増加して体に貯めこむことにつながってしまう (Bessessen Physiol. Behav. 104: 599-607, 2011)。従って、抗肥満薬物療法は、(1)エネルギー吸収を低下させる、(2)空腹を軽減し、満腹感を増し、それによりエネルギー摂取を減らす、(3)体内のエネルギー消費を増進することにより、未利用エネルギーを低減することを狙っている (Witkamp Pharm. Res. 28: 1792-1818, 2011)。上記3つの薬物療法の選択肢の中で、後半の2つは、中枢神経系 (CNS) で作用する薬を使用すれば達成され得る。20

【0006】

CNSのいくつかの領域は、エネルギー摂取、エネルギー消費及び新陳代謝に重要な役割を担っている。例えば、一つの主要な統合センターは視床下部である (Gaoら、Ann. Rev. Neurosci. 30: 367-398, 2007)。エネルギー恒常性の規制において、その役割が実証されているかまたは役割があるかも知れないと見なされている50以上の神経伝達物質が、視床下部で確認されている。エネルギー恒常性の規制に関わりあう神経伝達物質により、抗肥満薬物療法の目標になり得るもののが得られる。しかし、肥満の進展と、食物摂取及びエネルギー恒常性の規制は、色々の中央及び周辺経路 - その内のいくつかは迅速に適応したり抵抗を受けたりされやすい - に影響されるので、ただ1つの経路を目標とするだけでは、有効な薬物療法を得ることは殆どできない (Aronneら、Expert Opin. Emerg. Drugs 16: 587-596, 2011)。従って、最適の治療効果を得るためにには、より多くの経路を目標とする - 例えば、2つ以上の薬を同時に投与する - ことが必要かもしれない。しかしながら一方で、療法を併用した場合、特にCNS機構が関与している場合には、予期しない相互作用が起こる可能性がある。これらの相互作用には、拮抗的相互作用から、相加効果と相乗相互作用まで含めることが出来る。30

【0007】

治療上の効能に関しては、十分な効能を得ることは基本的に必要なことである。すなわち、抗肥満薬物療法の効能がある限度に達しない場合は、薬品許可庁（食品医薬品局、米国FDAまたは欧州医薬品庁、ヨーロッパEMA）は薬品を許可しないだろう。FDAの実際のガイドラインによれば、平均一次効能終点は、1年で5%の体重減（対プラセボ治療群）が必要であり、一方範疇の平均一次効能終点は、治療個体群の少なくとも35%が5%（対プラセボ治療群）以上の体重減をすることが必要である (Guidance for Industry Developing Products for Weight Management, US Department of Health and40

nd Human Services, FDA (2007)。EMAで規定されている最小体重減は、幾分高めで10%である(Guideline On Clinical Evaluation Of Medicinal Products Used in Weight Control, EMA (2008))。

【0008】

しかし、十分に効果があることだけでは、抗肥満薬にとって不十分である。加うるに、医薬品規制庁は、この種の医薬品に対して非常に高い安全基準を設定している。従って、そのような医薬品は、治療の服用量で実質的に副作用があつてはならない。効率的な抗肥満治療には中枢作用薬が必要であるにも拘らず、現出願を書いている時点で、長期使用できる許可医薬品は市場には無い。このようにCNS医薬品が欠けているのは、少なくとも部分的には高い安全性と忍容性基準に起因する。長期使用の唯一の許可抗肥満治療薬は、非CNS医薬品のオーリスタッフであり、それは食物脂肪の消化とそれに続く吸収を阻止する。しかし、オーリスタッフの効能は望ましいものよりかなり少なく、また厄介な胃腸に対する副作用により、それを幅広く使用することには限界がある(Filippatosら、Drug Saf. 31: 53-65, 2008)。満足な治療指標、すなわち有効投与量と副作用を起こす投与量をうまく区別することは、CNS医薬品については特に骨の折れる課題である。望ましくない副作用のために、2つのCNS医薬品、リモナバンとシブトラミンが、最近市場から撤回された(Kennettら、Pharmacol. Biochem. Behav. 97: 63-83, 2010)。従って、肥満の薬物療法においては、適正な効能と副作用が殆どないこと、それ故忍容性と安全性が良好なことは、重要でかつやりがいのある課題である。別の見方をすると、良好な忍容性と安全性に対する要望を満たす為には、効能と副作用を両立させる投与量を適正に区別することもまた、極必要な基準である。

【0009】

合併症(例えば、糖尿病、高血圧症など)を持っている、著しく肥満している患者(BMI > 35 - 40)で、食餌療法や薬物療法がうまくいかない患者は、いくつかの国では、肥満外科手術と呼ばれる胃腸系の外科的処置で治療される(Powellら、Am. Psychol. 62: 234-246, 2007)。しかし、そのような外科的処置には、死亡の確率、重大な術後副作用や高率の術後合併症を始めとするかなりの危険性がある(Encinosaら、Med. Care 44: 706-712, 2006)。相当な危険性があるにもかかわらず、著しく肥満している患者にとっては、平均余命と生活の質に対する肥満関連併存症の高い影響を考えると、外科的治療の方が今なお利益がある。従って、危険性と副作用がより少ない上に、外科手術とほぼ同等の高い効能、すなわち、20 - 25%の体重低下(Buetterら、Obes. Facts 2: 325-331, 2009)がある今後の薬物療法は、著しく肥満している患者にとってはより良い治療の選択肢であり得ることは妥当である。

【0010】

もともとは他の病気の治療用に開発された医薬品のいくつかが、人間に対して正規の医療投与量で体重低下効果があることが最近分かった(例えば、ゾニサミド、トピラマート、バプロピオン、ナルトレキソン(Kennettら、Pharmacol. Biochem. Behav. 97: 63-83, 2010);アトモキセチン(Gaddeら、Int. J. Obes. (Lond) 30: 1138-1142, 2006);バクロフェン(Arimaら、Intern. Med. 49: 2043-2047, 2010);ベタヒスチン(Barakら、Int. J. Obes. (Lond) 32: 1559-1565, 2008);デュロキセチン(Guerdjikovaら、Int. J. Eat. Disord. Epub ahead of print 2011);フルオキセチン(Serrettiら、J. Clin. Psychiatry 71: 1259-1272, 2010);メマンチン(Hermanusseんら、Econ. Hum. Biol. 3: 329-337, 2005);メチルフェニデート(Leddy

10

20

30

40

50

ら, *Obes. Res.* 12: 224-232, 2004); セルトラリン (*Serretti* ら, *J. Clin. Psychiatry* 71: 1259-1272, 2010); ベンラファキシン (*Malhotra* ら, *J. Clin. Psychiatry* 63: 802-806, 2002)。一方、これらの医薬品は通常、穏やかな効能、一般的にはプラセボあるいは基準線と比較して 5% 以下の体重減の効果を有している。更には、肥満の徵候における安全性の高い規制基準を考慮すると、それらの副作用が果たして許容されるものかどうかも疑問である。

【0011】

アンフェタミン及び類似の医薬品（例えば、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、フェニルプロパノールアミン、マジンドール）が抗肥満効果を持っていることも、極めて長い間知られている。しかし一方で、心臓血管系に対する危険性、乱用の可能性及び精神刺激的副作用のために、上記の種類の医薬品の大半は市場から引き上げられてしまった (*Ioannides-Demos* ら, *Drug Saf.* 29: 277-302, 2006)。それらの薬物の効能もまた、耐性が出やすいことにより限定されて、それが長期の治療の間に時間と共に効能の減衰あるいは喪失に行き着いてしまう。従って、上記の化合物の大部分は、市販許可を取り消されてしまい、米国におけるフェンテルミンのような、まだ市販されているアンフェタミン様化合物が短期治療用に唯一許可されている (*Kennett* ら, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97: 63-83, 2010)。

10

【0012】

要約すると、抗肥満活性が弱い医薬品がいくつか存在しており、それらは単独で投与した場合、効果が不十分であるか許容不可の副作用が出てしまう。しかし、医薬品を組み合わせるとその効果が実際に足し合わされるのか（付加相互作用）、あるいは医薬品の組み合わせが効果の足し合わせにならないのか（付加以下相互作用）、全く明らかではない。更には、どの医薬品の組み合わせが、望まれる作用の点から単なる足し合わせから予想されるよりも高い効能を示すのか（すなわち、付加超相互作用または相乗作用）、あまり明らかではない。組み合わせの成分により、お互いの副作用が上昇するのか減少するのか、あるいは単独の成分のものより組み合わせた方が副作用や治療指數は結局良くなるのか悪くなるのかもまた、明らかではない。望ましい作用に対する相乗作用の場合、相乗性が副作用にも関連するかどうかについても、疑問が残る。実際、主要な効果と副作用の両方にに対する相乗性により、治療指數が良くなることはないだろう。従って、抗肥満効果が既知の 2 つの医薬品の組み合わせが、それらを単独使用した場合に比べて、治療効用と治療効果の点で有利な組み合わせになるかどうかは、全く明確ではない。

20

【0013】

バクロフェンは、中枢作用筋弛緩剤として長年使われてきた。その主たる薬理作用は、ガンマ-アミノ酪酸 B 型 (GABA-B) 受容体に関するアゴニスト効果である (*Davidoff*, *Ann. Neurol.* 17: 107-116, 1985)。診療で使用される医薬品は、左旋回- (S-) と右旋回- (R-) 光学異性体のラセミ混合物である。その経口型を用いて、痙縮と呼ばれる筋緊縮を増加させる CNS 損傷関連傷害と一体化した痙縮を軽減する。最も普通に見られるその副作用は、肥大した筋肉の弛緩に起因する、筋力低下であり、その治療指數は狭い。加えるに、眠気とめまいもまた、バクロフェンの通常の副作用である。従って、有効な抗痙縮性投与水準だが耐容性の良好な投与水準を得るためにには、個々の投与量の力価滴定が推奨される。痙縮の治療のための経口バクロフェンの有効治療投与量は、通常 30-80 mg / 日の範囲である (*Dario* ら, *Drug Saf.* 27: 799-818, 2004)。人間の場合と同様に、抗痙縮性投与量と運動筋肉の副作用を引き起こす投与量は、ハツカネズミと共に通する部分がある (*Farkas* ら, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 52: 264-273, 2005)。

30

【0014】

食餌療法を行っている肥満ハツカネズミの場合、バクロフェンは食物摂取と体重を減ら

40

50

すことが知られている。バクロフェンの光学異性体はどちらも体重低下効果を持っていたが、しかしR-光学異性体がより効果があった(Satoら, FEBS Lett.

581: 4857-4864, 2007)。体重に関するバクロフェンの穏やかな効果はまた、人間を使った小研究論文(10肥満患者)で証明されており、そこでは、バクロフェンを300mg/日の投与量で投与して、10日で段階的に投与量を増やすというやり方で始まり、12週投与を続けた。研究論文には、平均1.7%の体重減が示されている。10患者の内、一人だけが5%以上体重が減った(Arimaら, Intern. Med. 49: 2043-2047, 2010)。上記の限定的なデータには、バクロフェンで耐容が良好な投与量で治療しただけでは、医薬品規制庁の最低限の効能基準に合致しないだろうと示唆されている。例えば、FDAにより権利を付与され(その2010年の“審査完了報告通知”で)、“最小限の効能”を有するとされた新しい医薬品候補のロルカセリンは、12週で3.5-4%体重が低下し、1年の長期治療後は基準線に対して5.8%の体重が低下したことが知られている。ゆえに、30mg/日の投与量のバクロフェンによる12週で2%未満の体重低下効果は、必要最小限以下と考えることが出来る。バクロフェンの食物摂取減少効果に関する人バクロフェン研究が別にあるが、しかしこの研究は、抗肥満効能を評価しようとするものではなかった。Brooftとその協働者達(Brooftら, Int. J. Eat. Disord. 40: 687-691, 2007)は、7人の女性試験参加者について過食に関するバクロフェンの効果を調べた。過食によって肥満が平等に起こっている訳ではなく、7人の参加者のうち2人だけが太り(BMI > 30 kg/m²)、1人は体重超過(BMI > 25 kg/m²)だった。上記の調査において、平均体重の変化(10週間以内に0.9kgの体重増加)に著しい違いはなかったが、しかし大食症と過食が出る期間の回数だけが、バクロフェンで減少した。バクロフェンの目標投与量は60mg/日で、最も共通した副作用は、鎮静作用だった。従って、上記のデータは、バクロフェンは穏やかな食欲低下効果があるが、しかしこの効果だけでは、副作用が無いかあるいは少なくとも許容できる投与量で、臨床的に意味のある体重低下を行うには不十分である、ことを示している。

【0015】

メマンチンは、非常に長期にわたって認可医薬品であった。当初(1978年)、パーキンソン病、痙攣及び神経障害の治療のため、ドイツで市販された。後に、メマンチンは、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体を非競合的に遮断し(Bormann, Eur. J. Pharmacol. 166: 591-592, 1989)、神経保護効果を示しかつ、アルツハイマー病の前臨床モデルにおける認知機能損傷及び組織損傷を予防する効果もあることが分かった(Parsonsら, Neuropharmacology 38: 735-767, 1999; Rammesら, Curr. Neuropharmacol. 6: 55-78, 2008)。次いで、血管性痴呆症とアルツハイマー病の臨床試験でもまた、その効能が実証された(Rainaら, Ann. Intern. Med. 148: 379-397, 2008)。現在、メマンチンは、認可され、アルツハイマー病の治療に幅広く使われている医薬品である。その治療のための一般的な投与量は、臨床診療では20mg/日であり、段階的に投与量を拡大することによってのみその量まで引き上げるのが良い。その診療可能時間域は狭く、そして投与量の拡大が速すぎたり、投与量が多い場合、不穏状態、精神錯乱またはより重体の幻覚などの、NMDA拮抗薬に特有の副作用が現れる可能性がある。しかし一方、勧告通りの薬剤投与計画に従って投与した場合、メマンチンの副作用は滅多に起こらない:不穏状態(1.3%)、吐き気(0.9%)、めまい(0.8%)、疲労感(0.4%)(Mobiusら, Drugs of Today 40: 685-695, 2004)。動物実験のどんな投与量が、人間の診療の投与量に相当するかを決めるのは難しい。しかし、ネズミにおけるメマンチンの有効抗アルツハイマー投与量範囲は、血漿濃度データまたはアルツハイマー病の動物モデルにおける認知機能効果及び神経組織効果に基づいて、経口投与で5-30mg/kg/日と推定できる(Dongら, Neuropsychopharmacology 33: 3226-

10

20

30

40

50

3236, 2008; Minkeviciene ら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 311: 677-682, 2004; Ramme ら, Curr. Neuropharmacol. 6: 55-78, 2008)。

【0016】

5人の肥満女性患者の非盲検臨床試験(Hermannusseんら, Econ. Hum. Biol. 3: 329-337, 2005)において、通常の診療投与量(必要なら投与量を補正して、20-30mg/日)より高い投与量のメマンチンは、食欲、過食が出る期間の回数と体重を減らすことが分かった。しかし、これらの患者の1人を除いた全員が短期(21日以下)の治療なので、抗肥満治療に対する効用の評価に関する上記の観察の関連性は、極めて限られている。何人かの患者は、治療中めまいを覚えた。標識付で推奨された薬剤投与計画に従って、メマンチンを肥満で過食の16人の患者に投与した、更に範囲を広げた盲検研究(すなわち、投与量を徐々に20mg/日に増やすか、あるいは必要なら耐容性を良好にするために低いままにした)では、メマンチンにより、過食が出る期間の回数は減ったが体重は減らなかった(Brennanら, Int. J. Eat. Disord. 41: 520-526, 2008)。従って、上記のデータにより、メマンチンを使って食欲を少し減らすことは出来るが、現在の診療用途における耐容性を良好に示す投与量では、大幅に体重を減らすことはできないことが示唆されている。この結論は、メマンチンにより過食障害のネズミの過食回数は減ったが、体重は減らなかった動物実験から得られたデータに従っている(Popikら, Amino Acids 40: 477-485, 2011)。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0017】

本発明は、メマンチンとバクロフェンを組み合わせて用いることにより、肥満ネズミ群の体重低下に驚くべき強い、明らかに相乗的な効果が表れたことを思いがけなく発見したことに基づいてなされたものである。それに対して、既知の体重低下効果を持つ別の医薬品であるフェンテルミンとバクロフェンを組み合わせて投与しても、明らかに相加的以下の相互作用しか現れなかった。更に、現在の適応症の試験に使われた関連ネズミ群で、既知の治療効能を示すのに十分な投与量より少ない投与量で、メマンチンとバクロフェンの相乗的かつ顕著な体重低減効果が認められたという、もう一つの予期しない発見があった。

【0018】

また、メマンチンとバクロフェンを組み合わせて用いると、副作用に関しては相加的以下の相互作用しか現れず、結果として治療指標を改善することにつながった、という驚くべき発見があった。

【0019】

本発明は、メマンチンとバクロフェン有効成分の組み合わせに関するもので、バクロフェンはラセミバクロフェン及びバクロフェンの光学異性体及び/または前駆薬でも良い。

【0020】

本発明はさらに、メマンチンとバクロフェン有効成分からなる医薬品組成物に関する。

【0021】

本発明はまた、過体重、肥満あるいは関連症状を治療する方法又は体重を低下する方法における、メマンチンとバクロフェン有効成分の組み合わせと組成物の使用法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】ハツカネズミのDIO試験における、メマンチン、バクロフェン及びそれらの組み合わせの効能を示す。

【図2】ハツカネズミのDIO試験における、メマンチン、バクロフェン及びそれらの組み合わせの体重低下効果の大きさを示す(2つの研究結果を合わせたもの)。

【図3】ハツカネズミの食餌療法誘起肥満試験におけるフェンテルミン、バクロフェン及びそれらの組み合わせの効能を示す。

【図4】ハツカネズミのロータロッド試験における、メマンチンとバクロフェン間の薬理的相互作用のイソボログラフィック分析を示す。

【図5】ハツカネズミの水平運動活動性に関する、メマンチン、バクロフェン及びそれらの組み合わせの効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明は、メマンチンとバクロフェン有効成分の組み合わせに関するものであり、バクロフェンはまた、ラセミバクロフェン及びバクロフェンの光学異性体および／または前駆薬であっても良い。本発明はまた、過体重、肥満ないしその関連症状を治療する方法、または体重を低下する方法における上記のような組み合わせの使用法に関するものであり、メマンチンとバクロフェンは同時または順番に、好ましくは短時間内に投与する。本発明は更に、メマンチンとバクロフェン有効成分からなる医薬品組成物、及び過体重、肥満あるいは関連症状を治療する方法、または体重を低下する方法における上記のような組成物の使用法に関するものである。本発明の治療方法はまた、食事ないし生活様式の変更、栄養補助食品、漢方薬ないし医薬品などの他の手段で補完された治療方法である。

10

【0024】

実験を行う中で、メマンチンとバクロフェンの組み合わせにより、現在人の治療に用いているそれらの投与量以下の投与量でも、顕著な体重低下が起こるという驚くべき発見をした。加えるに、同様な相乗作用がその副作用には見られないとしても、これらの医薬品の組み合わせにより副作用と治療指數も改良することが出来る。体重低下の点で明確な相乗効果を発揮する投与量の組み合わせでこれらの医薬品をハツカネズミに投与した場合、バクロフェンに良く起こるCNS副作用、すなわち、ロータロッド機能で測定する筋力低下とめまいに関しては相乗性は無いことが立証された。更には、メマンチンの自発運動活性向上効果、すなわち、メマンチンで治療後にネズミにみられる、NMDA拮抗化合物に良く出る効果を、バクロフェンは打ち消すことが思いがけず観測された。

20

【0025】

実験結果に基づいて、新規の組み合わせの主要な特徴を以下の様に要約することが出来る。

(1) メマンチンとバクロフェンを組み合わせることにより、FDAにより提示されている許容閾値より高い体重低下を達成できる。

30

(2) 上記の効能は、通常の治療投与量より低い、又は現在の標識付けに従って推奨されている投与量範囲の下端値にある、バクロフェンの投与量で達成できる(生成物特徴の要約)。従って、バクロフェンの規定抗肥満投与量範囲は、患者の体重に応じて5-40mg/日である。

(3) メマンチンの場合、その通常の治療投与量(20mg/日)又はそれより少ない投与量(2-20mg/日)で、体重低下効果をうまく達成できる。

(4) より少ない投与量及び／又は成分の副作用の打ち消し効果のお陰で、メマンチンとバクロフェンの組み合わせにより治療可能時間域と副作用の様相が良くなることが観測できる。

(5) より高い健康上の危険性があり、非常に高い効能が必要な病的な肥満の場合、副作用の様相が少々劣っていても、危険性／利益評価においては許容できる。従って、そのような場合、これらの化合物を、通常の治療投与量の上方域の投与量で併用することが出来る。その上、極端に重い患者(>120kg)の場合は、臨床診療に従って投与量を高い体重に合わせて変更する必要がある。従って、いくつかの場合、特に病的な肥満体の場合は、上記よりも高い投与量(すなわち、バクロフェン20-160mg、メマンチン10-40mg)を投与することは妥当である。

40

【0026】

本発明に従い、メマンチンとバクロフェンは、メマンチンが約2から約40mg/日の範囲で、バクロフェンが約5から約160mg/日の範囲で併用するのが好ましい。更に好ましい実施態様では、メマンチンが約2から約20mg/日の範囲で、バクロフェンが

50

約 5 から 約 4 0 m g / 日 の 範 囲 で 併 用 さ れ る。重 症 に 必 要 な 場 合 は、メ マン チ ノ ン は 約 1 0 から 約 4 0 m g / 日 の 範 囲 で、バ ク ロ フ ェ ノ ン は 約 2 0 から 約 1 6 0 m g / 日 の 範 囲 で 併 用 す る の が よ り 好 ま し い。

【 0 0 2 7 】

本 発 明 は ま た、メ マン チ ノ ン と バ ク ロ フ ェ ノ ン の 組 み 合 わ せ と 薬 剂 的 に 許 容 可 能 な 濃 形 剤 か ら な る 医 薬 品 組 成 物 に 関 す る。

【 0 0 2 8 】

投 与 の 適 切 な 経 路 は、例 え ば、経 口、直 腸、経 皮 投 与 あ る い は 非 経 口 投 与 が あ る。本 発 明 の 医 薬 品 組 成 物 は、液 体 ま た は 固 体、溶 液、懸 濁 液、乳 液、リ ポ ゾ ノ ム、顆 粒、錠 剂、膜 状 顆 粒 な い し カ プ セ ル な ど と し て 处 方 さ れ る。

10

【 0 0 2 9 】

医 薬 品 組 成 物 は、多 様 な 経 路 及 び 投 与 形 態 で 投 与 す る こ と が 出 来 る。メ マン チ ノ ン と バ ク ロ フ ェ ノ 有 効 成 分 は、組 み 合 わ せ て 又 は 別 々 に 医 薬 品 組 成 物 に 处 方 し て も 良 い し、組 成 物 は 1 回 で ま た は 複 数 回 で 投 与 し て も 良 い。

【 0 0 3 0 】

治 療 効 果 を 発 現 す る の に 必 要 な 投 与 量 は、広 い 制 限 の 中 で 変 わ り 得 る し、そ れ ぞ れ の 特 殊 な ケース の 個 々 の 必 要 条 件 に 合 わ セ ら れ る だ ろ う が、そ れ は、患 者 の 有 効 成 分 に 対 す る 鋭 敏 性、投 与 の 経 路 及 び 每 日 の 治 療 の 回 数 は も と よ り、病 気 の 段 階、症 状 及 び 治 療 を 受 け る 患 者 の 体 重 に も 左 右 さ れ る。使 用 す る 有 効 成 分 の 実 際 の 投 与 量 は、治 療 を 受 け る 患 者 を 熟 知 し た 熟 練 の 主 治 医 に よ つ て 安 全 に 決 め ら れ れ ば 良 い。

20

【 0 0 3 1 】

簡 単 な 投 与 の た め に は、医 薬 品 組 成 物 は、一 回 に 投 与 す る 有 効 成 分 の 量 を 含 ん で いる 投 与 单 位、あ る い は そ の 数 倍 量、又 は 半 分、三 分 の 一 あ る い は 四 分 の 一 量 か ら な る の が 良 い。そ の よ う な 投 与 单 位 は、例 え ば 錠 剂 で あ り、有 効 成 分 の 必 要 量 を 正 確 に 投 与 す る た め に、そ の 錠 剂 を 二 等 分 又 は 四 等 分 す る 溝 で 分 け る の が 良 い。

【 0 0 3 2 】

本 発 明 の 有 効 成 分 を 含 む 医 薬 品 組 成 物 は、好 ま し く は 1 か ら 4 0 m g の メ マン チ ノ ン と 2 か ら 1 6 0 m g の バ ク ロ フ ェ ノ 从 ら な る、3 か ら 2 0 0 m g の 有 効 成 を 通 用 一 つ の 投 与 单 位 中 に 含 む。組 成 物 は、さ ら に 好 ま し く は 1 か ら 2 0 m g の メ マン チ ノ ン と 2 か ら 4 0 m g の バ ク ロ フ ェ ノ 2 0 を 各 投 与 单 位 中 に 含 む。病 气 の 段 階 に 従 い、組 成 物 は、よ り 好 ま し く は 5 か ら 4 0 m g の メ マン チ ノ ン と 1 0 か ら 1 6 0 m g の バ ク ロ フ ェ ノ 2 0 を 各 投 与 单 位 中 に 含 む こ と が 出 来 る。

30

【 0 0 3 3 】

も ち ろ ん、い く つ か の 組 成 物 ま た は 組 み 合 わ せ に お け る 有 効 成 分 の 量 は、上 記 上 限 又 は 下 限 値 を 超 え て も 良 い。

【 0 0 3 4 】

本 発 明 の 医 薬 品 組 成 物 は、そ れ 自 身 既 知 の 方 法 で、例 え ば、従 来 の 混 合、溶 解、粒 状 化、糖 衣 锭 化、均 質 混 合、乳 化、カ プ セ ル 化、包 括 又 は 锭 剂 化 工 程 で 製 造 す る こ と が 出 来 る。

40

【 0 0 3 5 】

本 発 明 の 医 薬 品 調 製 法 の 目 的 は、体 重 低 下 を 促 進 す る 2 つ の 有 効 成 分 を 含 む 新 しい 経 口 医 薬 品 組 成 物 を 開 発 す る こ と、及 び 2 つ の 有 効 成 分 を 組 成 物 中 に 均 質 に 分 散 さ れ、組 成 物 の 安 定 性 を 有 効 期 限 の 終 点 ま で 保 証 し、厳 格 な 医 薬 品 規 制、安 定 性 及 び 安 全 性 へ の 要 望 を す べ て 滿 た す 組 成 物 の 再 現 性 の あ る 工 業 的 製 造 法 を 作 り 上 げ る こ と で あ る。適 切 な 工 業 法 を 経 由 し、有 効 成 分 を 处 方 し、カ プ セ ル、錠 剂、膜 锭 剂、ペ レ ッ ツ や 锭 剂 を 充 填 し た カ プ セ ル、ペ レ ッ ツ か ら 誘 導 す る 膜 锭 剂 を 作 る。

【 0 0 3 6 】

本 発 明 に 従 つ て 使 用 す る 医 薬 品 組 成 物 は、有 効 成 分 を、藥 学 的 に 使 用 可 能 な 調 製 物 へ の 加 工 を 容 易 に す る 濃 形 剤 や 助 剂 か ら な る、生 理 的 許 容 性 の 少 な く と も 一 つ の 担 体 を 用 い て、従 来 法 で 調 製 す る こ と が 出 来 る。選 択 す る 投 与 経 路 に よ つ て 適 切 な 处 方 を 決 め る。周 知

50

の技術、担体及び賦形剤のいずれも、適切で業界で理解されているので使用することができる。

【0037】

有効成分は、通常使用されている希釈剤、例えば、ラクトース、セルロース、でんぶん、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムと混合することが出来る。微結晶セルロースは希釈剤として機能するだけではなく、潤滑剤や崩壊剤の性質も有しており、それらがセルロースの使用価値を高めている。カルシウムカルボキシメチルアミロペクチン、ナトリウムカルボキシメチルアミロペクチン、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニールピロリドン、でんぶんを、崩壊剤として特に添加することが出来る；ゼラチン、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、ポリビドンを、結合剤として特に使用することが出来る；そして、他の賦形剤を添加して有効成分の溶解性及び／又は放出性を修正することが出来る。

10

【0038】

追加の賦形剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸及びステアリン酸亜鉛を、必要に応じていずれかの操作段階で、潤滑剤または滑剤として粉末あるいは顆粒混合物に添加し、及び／又は、別の着色剤及び／又は香味剤、及び／又は医薬品放出を調整する添加剤を使用してもよい。圧縮した錠剤又は充填したカプセルを、フィルムまたは糖でコーティングしても良い。

20

【0039】

上記した成分と、異なる製造経路は、単に代表的なものである。業界で周知の加工技術等はもとより、他の材料を使用することも出来る。

【0040】

本発明の組み合わせ及び組成物は、体重を軽減し、過体重、肥満または関連症状を治療するのに有用である。従って、本発明は、メマンチンとバクロフェンの有効量を投与して、哺乳動物、特に人間の過体重と肥満を治療する法に関するものである。併用するメマンチンとバクロフェンは、同時または順番に投与される。

【0041】

本発明の実証研究及びその結果

30

ネズミの食餌療法誘因肥満試験を用いる体重低下の効能研究

食餌療法誘因肥満（DIO）試験を使って実験を行った。DIO試験は、病気、その典型疾患及び医薬品治療への応答にうまく追従する、ヒト肥満の広く容認された動物モデルである（Hariri and Thibault, Nutr. Rev., 23: 270-299, 2010）。若い（22-25g）オスC57B16ハツカネズミに高脂肪餌を与える（例えば、D12492, Research Diets Inc., New Brunswick, NJ, USA），そのようにして、調整食餌を続けたハツカネズミに比べて肥満させた。最初の実験では、対照と肥満ネズミの体重はそれぞれ、31.84 ± 0.89gと45.74 ± 0.78g（群当たりのn = 8, 平均 ± SEM）であった。2度目の実験では、上記の値は、30.47 ± 0.58gと45.38 ± 0.61g（群当たりのn = 20）で、3度目の実験（研究2）では、27.61 ± 0.34gと41.00 ± 0.91g（群当たりのn = 8）であった。次に、動物達は別の群に割り当てられて、媒質や試験化合物を使って治療を受けた。試験化合物は水に溶解して、1日2回、10ml / 体重1kgの体積で経口投与した。実験中、動物達は毎日体重測定を行った。基準体重と比較した各動物の重量減パーセントは、2週長期実験の終わりに計算した。媒質群の体重変化の平均パーセントを、各動物の体重変化のパーセントから差し引いて、媒質補正重量減を計算した。結果の統計評価には、記述統計が含まれた（平均及び標準誤差）。更に、群の間の違いの統計的有意性を、一方向または階乗ANOVA試験、次いでダンカンのポストホック試験を行って評価した。別々の治療（すなわち、薬品の組み合わせ）間の相互作用を階乗ANOVA試

40

50

験で評価した。

【0042】

実施例1

2.5 mg / kg のメマンチンと 2 mg / kg のバクロフェンの効果を別々に及び組み合わせて実験を行い、メマンチンは、媒質対照（体重減：0.1%）と比べて治療を受けた動物の体重に影響を及ぼさないことが分かった。バクロフェンにより、体重は 3.2% 低下したが、それは統計的には意味のないものだった。それに対して、メマンチンとバクロフェンの組み合わせでの治療では、体重は 8.7% 低下した。メマンチンとバクロフェンの組み合わせでの治療を受けた群の体重減は、媒質群、メマンチン単独投与群及びバクロフェン単独投与群よりも高く ($p < 0.05$ 、一方向 ANOVA 試験及びダンカンのポストホック試験)、統計的には意味のあるものだった（図1）。図1に示した投与量は、毎日2回経口投与した。結果は、媒質補正体重減パーセントの平均 \pm SE として示されている。他の3つの群の間には、統計上の差は無かった（動物の数：n = 8 / 群、ただしメマンチン群：n = 7）。

【0043】

上記のデータにより、顕著な相乗効果が示された。従って、この明確な相乗効果の可能性を統計的に評価するために、群の数を増やして (n = 20 / 群)、実験を繰り返した。

【0044】

2つの要素として2つの医薬品で治療を行った階乗ANOVA試験で、もし2つの要素間に有意の相互作用があることが示されたら、相乗性が統計的に実証されたと考えて良いだろう (Slinker J. Mol. Cell. Cardiol., 30: 723-731, 1998)。相互作用の帰無仮説は、2つの医薬品はそれぞれ独立にその効果を表すので、組み合わせ投与した場合は、その効果は足し合わされる、ということである（線形加算性）。もし帰無仮説が成立しなければ（有意の相互作用）、それは、2つの医薬品（単独投与）の効果の合計と組み合わせ医薬品の効果との間に有意差があることを意味する（偏差値の方向により、反加算性または超加算性）。データが1つ以上の実験から得られた場合、実験階層により、統計分析に3つ目の要素が加わる。従って、最初の実験（小さな群、n = 8）と2番目の実験（n = 20）の結果は、最終分析に蓄積しておき、以下の3要素；1：メマンチン治療；2：バクロフェン治療；3：実験階層、を有する上記のデータについて、階乗ANOVA試験を行った。要素としての実験階層は、単独投与でも、治療（メマンチン × 実験： $p = 0.429$ ；バクロフェン × 実験： $p = 0.648$ ）のいずれとの相互作用でも有意な変化を生じないので、2つの実験から得られるデータセットを蓄積することは正当である。これに対して、要素としてのメマンチン治療とバクロフェン治療は共に、高度に有意な効果（メマンチン： $p = 0.010$ ；バクロフェン： $p < 0.001$ ）を示した。メマンチンとバクロフェン治療の間の相互作用の欠如の可能性は、 $p = 0.058$ であった。上記の結果により、2つの医薬品の効果の間の強く、少なくとも加算的な相互作用が確認されて、超加算的相互作用（相乗作用）の存在の可能性も、高い確率（94.2%）で暗に示している（図2）。図2のデータは、媒質補正体重減パーセントの平均 \pm SE として示されている。相乗相互作用の統計的分析は、階乗ANOVA試験を用いて行われた (Slinker J. Mol. Cell. Cardiol., 30: 723-731, 1998)。群の大きさ：n = 28 / 群 (n = 27 のメマンチン群以外)。この種のグラフ（図2）において、平行線は加算性を表し、右側の分岐線は相乗相互作用を示す。

【0045】

実験結果により、明らかに相互作用があることが示され、それによりメマンチン単独では、顕著な体重低下効果は発揮されないが、バクロフェンの体重低下効果は増強されることが示される。上記の解釈は、最初の実験においても、蓄積されたデータセットにおいても、メマンチン治療群の重量減は媒質治療群の重量減から有意には違っていたという知見により裏付けられた（最初の実験： $p = 0.957$ 、蓄積されたデータセット： $p = 0.449$ 、ダンカンのポストホック試験）。これに対して、メマンチンを、バクロフ

10

20

30

40

50

エンと組み合わせて投与した時、組み合わせ投与群の体重低下は、バクロフェン単独治療群より有意に高かったので、組み合わせ投与は、バクロフェンの効果を有意に増大させた（最初の実験： $p = 0.019$ 、蓄積されたデータセット： $p = 0.005$ 、ダンカンのポストホック試験）。

【0046】

実施例2

フェンテルミンとバクロフェンの組み合わせの試験も行った。2.5 mg / kg のフェンテルミンと2 mg / kg のバクロフェンの効果を調べた実施例において、どちらの医薬品でも、体重は穏やかに低下した（それぞれ5.4%と3.6%）。しかし、これらの医薬品の組み合わせを投与した動物の体重低下は、フェンテルミン単独による体重低下を超えることは無かった。群（媒質群も含めて）の間の有意差は無かった。群の規模（ $n = 8$ / 群）は比較的小さかったが、上記の結果により、組み合わせを投与した時の2つの医薬品間の、加算以下の相互作用が示された（図3）。図3のデータは、媒質補正体重減パーセントの平均±SEとして示されている。

【0047】

結論として、体重低下に関する組み合わせ治療の効能の研究により、体重低下効果に関して、メマンチンとバクロフェンの間に相乗効果（超加算的）または少なくとも加算的相互作用があることが示された。一方、穏やかな体重低下効果を有する2つの医薬品を併用しても、その結果として必ずしも加算的あるいは相乗相互作用をもたらす訳ではないということも示された。

【0048】

ハツカネズミの副作用に関する研究

ハツカネズミにおけるロータロッド性能阻害効果の試験

ロータロッド試験は、げっし動物の運動機能に影響する副作用を検出する方法であり、広く使われていて、簡単で客観的な方法である。この方法ではまた、中枢性筋弛緩効果の高感度検出が可能であり、その効果は、メマンチンとバクロフェン両方の薬理的特徴である（Farkasら, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 52: 264-273, 2005）。しかし、他のCNS副作用（例えば、眠気、整合障害）もまた、ロータロッド性能を損なう。従って、この方法は、望ましくない副作用を作り出すメマンチンとバクロフェン組み合わせの作用を評価するのに使われた。

【0049】

ハツカネズミを、12 rpmの定速で回転する棒の上に置いた。訓練の後、すなわち、前日に3回、120秒間ロータロッドに慣れさせた後で、ハツカネズミは通常、落下することなく棒の上を120秒間走ることが出来る。試験化合物で治療を受ける直前に、ハツカネズミを試験して、棒の上に120秒間とどまることが出来たものだけ、実験に供された。試験化合物は蒸留水（溶媒）に溶解し、10匹のオスNMR Iハツカネズミ（20-24 g）の群に経口投与した。1つの群は、各実験区間に於いて溶媒で治療を受けた。3つの別々の実験区間に於いて、メマンチン、バクロフェン及びそれらの組み合わせの用量反応関係を調べた。各群に生じる平均潜伏期間と、溶媒群における潜伏期間に対する変化率を計算した。化合物の効果の特性を明らかにするために、ED₅₀値（50%の機能不全を引き起こす有効投与量）を、各化合物及びロジスティック回帰を使った治療タイプに対して計算した。ANOVA試験、次いでダンカンのポストホック試験を使って、潜伏期を統計的に分析した。組み合わせの効果が、化合物単独の効果より高いのかどうかを示すために、また超加算性または加算以下の相互作用があるのかどうかを明確にするために、イソボログラフィック分析を行った（Tallaridaら、Psychopharmacology (Berlin) 133: 378-382, 1997）。結果を表1と図4に示す。

【0050】

10

20

30

40

【表1】

表1

ロータロッド試験に入る時間（平均とS E）

| メマンチン [mg/kg] | 0 | 5 | 10 | 20 | |
|-----------------|-------|-------|-------|---------|--------|
| 平均潜伏期間 (秒) | 120 | 112.7 | 96.3 | 41.8 ** | |
| S E | 0.0 | 7.3 | 12.5 | 10.1 | |
| | | | | 10 | |
| バクロフェン [mg/kg] | 0 | 5 | 10 | 20 | |
| 平均潜伏期間 (秒) | 118.1 | 106.7 | 94.2 | 53.7 ** | |
| S E | 2 | 9 | 12.4 | 13.5 | |
| | | | | 20 | |
| メマンチン [mg/kg] | 0 | 2.5 | 5 | 10 | 20 |
| +バクロフェン [mg/kg] | 0 | 2 | 4 | 8 | 16 |
| 平均潜伏期間 (秒) | 120 | 120 | 106.9 | 85.8 ** | 7.6 ** |
| S E | 0 | 0 | 9.1 | 12.7 | 0.9 |

【0051】

表1に示した潜伏期間値はすべて、10匹の動物から得られた平均値（及びS E 平均値の標準誤差）を示す。投与量“0”は、媒質（蒸留水）のみで治療を受けた群を表す。治療後60分間、治療を行った。** : p < 0.01 (ANOVA試験、次いでダンカンのポストホック試験；星印の無いもの : p > 0.05)。

30

【0052】

投与量が20mg/kgのメマンチンにより、媒質群に比べて潜伏時間が著しく減少した。しかし、5と10mg/kgの投与量では、潜伏時間が著しく減少しなかった。メマンチンのED₅₀は、16.1 ± 1.7mg/kg（平均 ± SEM）であった。バクロフェンは、20mg/kgの投与量だけで有意の効果を示し、そのED₅₀（18.3 ± 3.3mg/kg）は、メマンチンと同程度であった。メマンチンとバクロフェンの4つの1.25:1固定投与量比（1.25:1）の組み合わせの1つで治療を受けた群の場合、2つの最高投与量（メマンチンとバクロフェン：10と8；それぞれ、20と16mg/kg）では、有意の効果が示された。計算された組み合わせのED₅₀は、21.6 ± 1.5mg/kg（合計有効投与量で）であり、それは、加算性を仮定して計算した理論ED₅₀（17.0 ± 1.7mg/kg）より著しく高かった（図4）。

40

【0053】

ネズミDIO試験で、メマンチン（2mg/kg/治療）と併用して体重低下効果を効率的に発揮したバクロフェンの投与量は、筋弛緩または他の副作用を誘発する投与量以下である、というのが結論である。更に、体重低下効果の点で、相乗性または加算性を示す投与量の組み合わせは、運動副作用の点で、相乗性を示さないが、加算以下の相互作用を示す。

【0054】

自発運動活性に関する効果の研究

50

NMDA受容体拮抗薬は、げっし動物に投与量依存行動活性化を引き起こすことが知られており、それは、自発運動量が増加することに現れる (Sukhanovら, Behav. Pharmacol. 15: 263-271, 2004)。この行動は、焦燥や情動不穏などの、臨床診療で見られる副作用に相当し、それらはメマンチンでは滅多に見られない。メマンチンをバクロフェンと組み合わせてハツカネズミに投与した時のメマンチンの自発運動活性増加効果に関するバクロフェンの変調効果を研究した。オス C57B16Jハツカネズミ (25 - 32g; Wobbe-Harlan, Hungary; 8 - 10ハツカネズミ/群) の群に、2mg/kgバクロフェン、2.5mg/kgメマンチンまたはそれらの組み合わせまたは媒質(蒸留水)を、昼光 暗闇の周期の昼光相の間に毎日2回、経口投与で治療を行った。それを1日続けて慣れさせた後、自動行動活性測定装置 (LABORAS, Metris, オランダ) により、治療の初日と14日目に24時間連続して、動物達の活動性を記録した。しかし、昼光相 (12時間) から得られたデータのみを示す。動物達は、実験の間中ずっとめいめい自分の籠の中におり、それが活動を記録することも可能にした。動物達の動きによって引き起こされた機械的振動と重力関連静的信号を、装置によって電気信号に変換して、そしてこれらの記録信号を、コンピューターアルゴリズムによりオフライン評価した (Quinnら, J. Neurosci. Methods 130: 83-92, 2003)。

ハツカネズミの行動は、自発運動活性、不動状態、よじ登りとグルーミングとして、ソフトウェアにより分類した。12時間の昼光相の間に水平自発運動に使われた時間の平均とSEMを、図5に示す。ANOVA試験、次いでターキーのポストホック試験を使って、統計的分析を行った。媒質群と他の医薬品治療群と比較して、医薬品治療の効果の統計的有意性を計算した。

【0055】

2.5mg/kgメマンチンと2mg/kgバクロフェン単独及びその組み合わせを研究して、メマンチンにより、水平自発運動が治療の14日目に増加して (NMDA拮抗薬に通常現れる効果)、それは統計的に有意性 ($p < 0.05$) のあるものだった。メマンチンのこの効果は、治療の初日には統計的有意差には至らなかった。それに対して、バクロフェン単独でもその併用でも、治療の初日であれ14日目であれ自発運動活性に変化は無かった (図5)。

【0056】

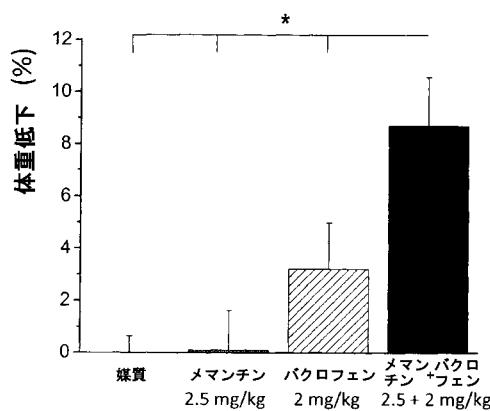
結論として、体重低下投与量の点で相乗効果を示す組み合わせ投与量は、自発運動活性と関係する副作用の点では、相乗効果を示さない。反対に、バクロフェンは、明らかにメマンチンの自発運動活性増加効果を弱めた。

10

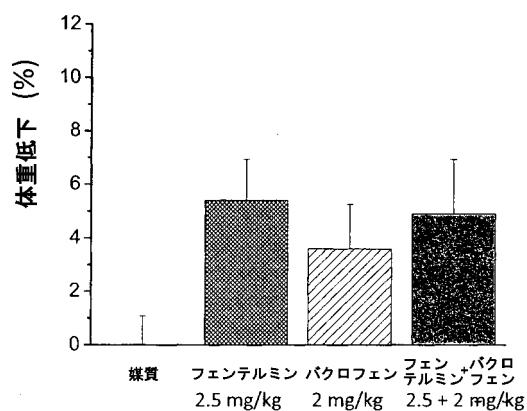
20

30

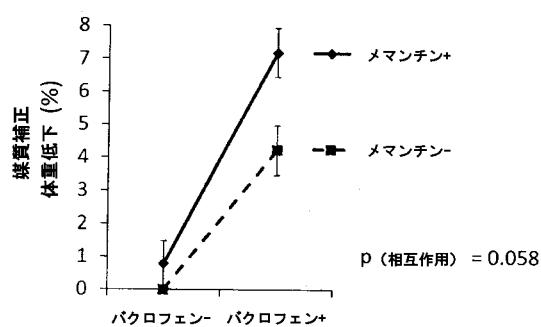
【図1】



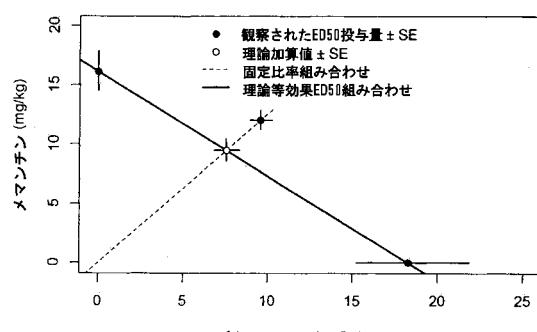
【図3】



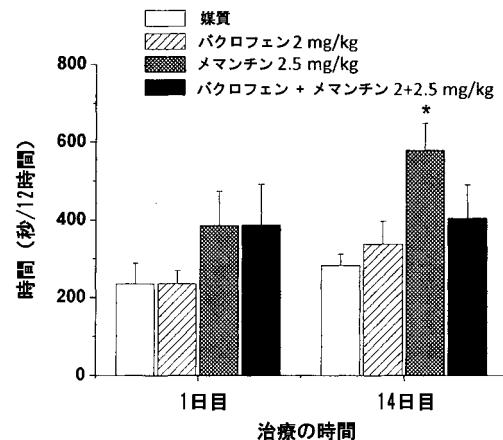
【図2】



【図4】



【図5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | International application No PCT/HU2012/000119 | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|-----------|--|-----------------------|---|--|------|---|--|------|---|---|------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/13 A61K31/195 A61P3/04 ADD. | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <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="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">EP 2 058 008 A1 (UNIV NAGOYA NAT UNIV CORP [JP]) 13 May 2009 (2009-05-13) claims; examples -----</td> <td style="padding: 2px;">1-18</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">PIOTR POPIK ET AL: "Memantine reduces consumption of highly palatable food in a rat model of binge eating", AMINO ACIDS ; THE FORUM FOR AMINO ACID AND PROTEIN RESEARCH, SPRINGER-VERLAG, VI, vol. 40, no. 2, 23 June 2010 (2010-06-23), pages 477-485, XP019873224, ISSN: 1438-2199, DOI: 10.1007/S00726-010-0659-3 discussion -----</td> <td style="padding: 2px;">1-18</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2004/102525 A1 (KOZACHUK WALTER E [US]) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0224] - paragraph [0230] -----</td> <td style="padding: 2px;">1-18</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | Y | EP 2 058 008 A1 (UNIV NAGOYA NAT UNIV CORP [JP]) 13 May 2009 (2009-05-13) claims; examples ----- | 1-18 | Y | PIOTR POPIK ET AL: "Memantine reduces consumption of highly palatable food in a rat model of binge eating", AMINO ACIDS ; THE FORUM FOR AMINO ACID AND PROTEIN RESEARCH, SPRINGER-VERLAG, VI, vol. 40, no. 2, 23 June 2010 (2010-06-23), pages 477-485, XP019873224, ISSN: 1438-2199, DOI: 10.1007/S00726-010-0659-3 discussion ----- | 1-18 | Y | US 2004/102525 A1 (KOZACHUK WALTER E [US]) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0224] - paragraph [0230] ----- | 1-18 |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | |
| Y | EP 2 058 008 A1 (UNIV NAGOYA NAT UNIV CORP [JP]) 13 May 2009 (2009-05-13) claims; examples ----- | 1-18 | | | | | | | | | | | | |
| Y | PIOTR POPIK ET AL: "Memantine reduces consumption of highly palatable food in a rat model of binge eating", AMINO ACIDS ; THE FORUM FOR AMINO ACID AND PROTEIN RESEARCH, SPRINGER-VERLAG, VI, vol. 40, no. 2, 23 June 2010 (2010-06-23), pages 477-485, XP019873224, ISSN: 1438-2199, DOI: 10.1007/S00726-010-0659-3 discussion ----- | 1-18 | | | | | | | | | | | | |
| Y | US 2004/102525 A1 (KOZACHUK WALTER E [US]) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0224] - paragraph [0230] ----- | 1-18 | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | | | | | | | | | |
| <small>* Special categories of cited documents :</small> <small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small> <small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small> <small>"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)</small> <small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small> <small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small> | | | | | | | | | | | | | | |
| <small>"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</small> <small>"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</small> <small>"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</small> <small>"Z" document member of the same patent family</small> | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 20 December 2012 | | Date of mailing of the international search report 08/01/2013 | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentdaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Venturini, Francesca | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/HU2012/000119

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|----|------------------|----|-------------------------|------------|------------------|
| EP 2058008 | A1 | 13-05-2009 | EP | 2058008 A1 | 13-05-2009 | |
| | | | US | 2010197789 A1 | 05-08-2010 | |
| | | | WO | 2008018275 A1 | 14-02-2008 | |
| US 2004102525 | A1 | 27-05-2004 | US | 2004102525 A1 | 27-05-2004 | |
| | | | US | 2010076075 A1 | 25-03-2010 | |

フロントページの続き

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

(72)発明者 ミスニョブツツキー , メリンダ

ハンガリー国、ハー - 1 1 3 4 ブダペスト、ギドファルビィ ウー 1 9、9 / 3

(72)発明者 バルガ , バラズス

ハンガリー国、ハー - 1 1 0 3 ブダペスト、ソムファ コーズ 1 0

(72)発明者 フアルカス , サンドル

ハンガリー国、ハー - 1 1 0 3 ブダペスト、オライリゲット ウー 4 2

(72)発明者 ホルバス , チッラ マリア

ハンガリー国、ハー - 1 1 0 4 ブダペスト、カーダ ウー 1 3 9 / アー

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA29 FA44 MA02 MA04 NA05 ZA70 ZC75