

(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2015-520229

(P2015-520229A)

(43) 公表日 平成27年7月16日 (2015.7.16)

| | | |
|-------------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/385 (2006.01) | A 6 1 K 31/385 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 31/221 (2006.01) | A 6 1 K 31/221 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 31/198 (2006.01) | A 6 1 K 31/198 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/16 (2006.01) | A 6 1 K 31/16 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く | | |

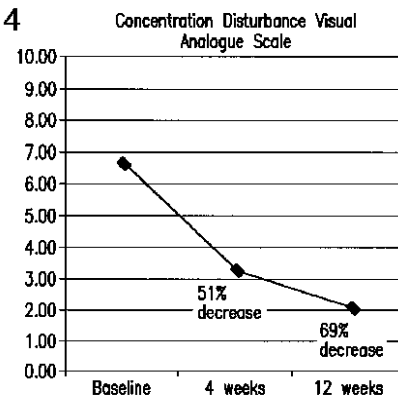
| | | | |
|---------------|------------------------------|-----------|--------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2015-518386 (P2015-518386) | (71) 出願人 | 513323302 |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年11月30日 (2012.11.30) | | ケーパックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成26年2月10日 (2014.2.10) | | アメリカ合衆国カリフォルニア州9494 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2012/067347 | | 1. ミルバレー, レッドウッドハイウェイ |
| (87) 国際公開番号 | W02013/191724 | | 655. スイート346 |
| (87) 国際公開日 | 平成25年12月27日 (2013.12.27) | (74) 代理人 | 100127926 |
| (31) 優先権主張番号 | 13/530,673 | | 弁理士 結田 純次 |
| (32) 優先日 | 平成24年6月22日 (2012.6.22) | (74) 代理人 | 100140132 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 竹林 則幸 |
| | | (72) 発明者 | ジョン・ディー・カイザー |
| | | | アメリカ合衆国カリフォルニア州9494 |
| | | | 1. ミルバレー, レッドウッドハイウェイ |
| | | | 655. スイート346 |
| | | Fターム (参考) | 4C076 AA36 BB01 CC01 |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 神経心理学的障害の治療用の組成物および方法

(57) 【要約】

1日当たり低投与量の中枢神経系 (CNS) 刺激薬と、アセチルL-カルニチン、L-チロシン、N-アセチルシステインおよびアルファ-リポ酸を含有する微量栄養素成分とを含む、ヒト患者における神経心理学的障害の治療用の医薬組成物および方法。低投与量のCNS刺激薬と、1日当たりアセチルL-カルニチン約60~250mg、L-チロシン50~200mg、N-アセチルシステイン60~25mgおよびアルファ-リポ酸25~100mgの範囲の微量栄養素との連日経口投与を簡便にするために、CNS刺激薬および微量栄養素成分を混合物にすることができる。

FIG. 4



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

低投与量までの中枢神経系刺激薬；
 アセチル - L - カルニチン 60 ~ 250 mg ；
 L - チロシン 50 ~ 200 mg ；
 N - アセチルシステイン 60 ~ 250 mg ；
 アルファ - リポ酸 25 ~ 100 mg

を含む、神経心理学的障害の治療用の経口投与組成物。

【請求項 2】

アセチル - L - カルニチンは 90 ~ 190 mg の範囲で存在する、請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 3】

アセチル - L - カルニチンは 100 ~ 150 mg の範囲で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

L - チロシンは 70 ~ 150 mg の範囲で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

L - チロシンは 80 ~ 100 mg の範囲で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

N - アセチルシステインは 90 ~ 190 mg の範囲で存在する、請求項 1 に記載の組成物。 20

【請求項 7】

N - アセチルシステインは 100 ~ 150 mg の範囲で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

アルファ - リポ酸は 35 ~ 75 mg の範囲で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

アルファ - リポ酸は 40 ~ 60 mg の範囲で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

L - タウリン約 25 ~ 100 mg を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。 30

【請求項 11】

L - タウリンは 35 ~ 75 mg の範囲で存在する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

中枢神経系刺激薬は約 2 mg ~ 20 mg の量のアトモキシチン HCl である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

中枢神経系刺激薬は約 0.75 mg ~ 7.5 mg の量のメチルフェニデート HCl である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

中枢神経系刺激薬は約 0.5 mg ~ 5 mg の量のデクスメチルフェニデート HCl である、請求項 1 に記載の組成物。 40

【請求項 15】

中枢神経系刺激薬は約 4 mg ~ 40 mg の量のモダフィニルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

中枢神経系刺激薬は約 4 mg ~ 40 mg の量のアルモダフィニルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

中枢神経系刺激薬は約 1 mg ~ 10 mg の量のアンフェタミンである、請求項 1 に記載の組成物。 50

【請求項 18】

ビタミン B 6 (ピリドキシン) およびビタミン B 12 のうちの 1 つまたはそれ以上を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

ビタミン C、ビタミン E、ベータカロテン、亜鉛およびセレンのうちの 1 つまたはそれ以上を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

アセチル - L - カルニチン、L - チロシン、ビタミン B 6 (ピリドキシン)、ビタミン B 12、N - アセチルシステイン、アルファ - リボ酸、L - タウリン、ビタミン C、ビタミン E およびベータカロテンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 21】

亜鉛、セレン、混合トコフェロール、ビタミン B 1 (チアミン)、ビタミン B 2 (リボフラビン)、ナイアシンアミド、パントテン酸カルシウム、コリン (酒石酸水素塩)、イノシトール、葉酸 (ホラシン)、ピオチン、ビタミン D 3 (コレカルシフェロール (cholecalciferol))、カルシウム、マグネシウム、鉄、ヨウ素、銅、マンガン、カリウム、クロム、モリブデンおよびホウ素から成る群から選択される 1 つまたはそれ以上の付加的なビタミンまたはミネラルを更に含む、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の組成物を患者に投与することを含む、ヒト患者における神経心理学的障害の治療方法。

20

【請求項 23】

1 日当たり低投与量の中枢神経系刺激薬、ならびに

1 日当たり治療上有効な投与量の、アセチル - L - カルニチン、L - チロシン、N - アセチルシステイン、およびアルファ - リボ酸を投与する工程、を含む、ヒト患者における神経心理学的障害の治療方法。

【請求項 24】

約 100 ~ 2000 mg の範囲でアセチル - L - カルニチンを投与する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

約 400 ~ 1600 mg の範囲でアセチル - L - カルニチンを投与する、請求項 23 に記載の方法。

30

【請求項 26】

約 100 ~ 2000 mg の範囲で L - チロシンを投与する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

350 ~ 1400 mg の範囲で L - チロシンを投与する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】

100 ~ 2000 mg の範囲で N - アセチルシステインを投与する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 29】

250 ~ 1250 mg の範囲で N - アセチルシステインを投与する、請求項 23 に記載の方法。

40

【請求項 30】

50 ~ 1000 mg の範囲でアルファ - リボ酸を投与する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 31】

150 ~ 600 mg の範囲でアルファ - リボ酸を投与する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 32】

前記投与を少なくとも 12 週にわたって継続的に行なう、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 33】

神経心理学的障害は脳障害に関連する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 34】

50

神経心理学的障害は外傷性脳損傷に関連する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

神経心理学的障害は慢性疲労に関連する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

C N S 刺激薬および栄養素を、配合錠剤で、一緒に経口投与する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

C N S 刺激薬はメチルフェニデートである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 8】

2 . 5 ~ 4 0 m g / 日の量でメチルフェニデートを投与する、請求項 3 7 に記載の方法 10

【請求項 3 9】

2 0 m g / 日未満の量でメチルフェニデートを投与する、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

C N S 刺激薬はモダフィニルである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 4 1】

3 0 ~ 1 0 0 m g / 日の量でモダフィニルを投与する、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 2】

3 0 ~ 5 0 m g / 日の量でモダフィニルを投与する、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 3】 20

C N S 刺激薬はアルモダフィニルである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 4 4】

2 0 ~ 8 0 m g / 日の量でアルモダフィニルを投与する、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 5】

2 0 ~ 4 0 m g / 日の量でアルモダフィニルを投与する、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 6】

C N S 刺激薬はデクスメチルフェニデートである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 4 7】

2 . 5 ~ 1 0 m g / 日の量でデクスメチルフェニデートを投与する、請求項 3 7 に記載の方法。 30

【請求項 4 8】

2 . 5 ~ 5 m g / 日の量でデクスメチルフェニデートを投与する、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 9】

C N S 刺激薬はアンフェタミンである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 5 0】

2 . 5 ~ 2 0 m g / 日の量でアンフェタミンを投与する、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 5 1】

2 . 5 ~ 1 0 m g / 日の量でアンフェタミンを投与する、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 2】 40

C N S 刺激薬はアトモキセチンである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 5 3】

2 0 ~ 5 0 m g / 日の量でアトモキセチンを投与する、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 5 4】

2 0 ~ 2 5 m g / 日の量でアトモキセチンを投与する、請求項 3 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 1 1 年 6 月 2 4 日に出願した米国仮出願第 6 1 / 5 0 0 , 8 6 9 号の利益を主張する、2 0 1 2 年 6 月 2 2 日に出願した米国特許出願第 1 3 / 5 3 0 , 6 7 3 号 50

の一部継続出願である。

【0002】

本開示は、集中力障害および注意力の低下を含む神経心理学的障害の治療用の医薬組成物および方法に関する。神経心理学的障害は、外傷性脳損傷、脳障害状態、多発性脳卒中、CVA後、アルツハイマー病、ならびに慢性疲労症候群および線維筋痛症等の別の障害の症状であり、慢性疲労症候群および線維筋痛症では、注意力の低下、集中力不足および認知機能低下が主な症状である。特に、本明細書において、低用量の中枢神経系(CNS)刺激薬と複数の高力価の栄養素の群との組み合わせ、即ち神経心理学的障害を経験している患者の転帰を著しく向上させる戦略的組み合わせを利用する医薬組成物および治療レジメンが提供される。

10

【背景技術】

【0003】

様々な外傷性状態および生理学的状態は、注意力の欠陥および集中力障害の増加を特徴とする神経心理学的障害を引き起こす。複数の脳震とう、反復性準脳震とう、および軽度から重度の外傷性脳損傷(TBI)、身体的損傷によって誘発される脳障害症候群だけでなく、代謝性脳障害、アルコール性脳障害または肝性脳障害も集中力および注意力の維持が困難であるという症状を特に示す。

【0004】

軍事的な爆風または爆発、自動車事故、および接触型スポーツ(フットボール、ボクシング、ホッケー等)等で起こる、頭部、顔面、頸部(または頭部への衝撃力、激しい加速または激しい減速(例えばむち打ち)を伴う身体のあらゆるところ)への震とう性の衝撃を受けた人は、注意を集中させることができないまたは集中することができない、注意を払い続けることができないといった様々な神経心理学的障害を患う可能性がある。脳震とう後症候群(PCSS)は、軽度、中程度および重度のTBIの一般的な後遺症として認識されているだけでなく、意識消失を引き起こすことがあるまたはないむち打ちおよびそれと類似の傷害による一般的な後遺症としても認識されている。軽度から中程度のTBIの患者の30~80パーセントは、神経心理学的機能の障害、特に、注意力、集中力、記憶力、処理速度および反応時間における障害を含むPCSSを経験する。

20

【0005】

アメリカ合衆国では、毎年約175万人の人々がTBIを経験する。(アメリカ疾病管理予防センター。損傷予防および管理(Injury Prevention & Control):外傷性脳損傷。外傷性脳損傷。非特許文献1で入手可能)。イラクに1年間配属された陸軍歩兵の10パーセントは、意識変容を伴う損傷を報告しており、これらの損傷は概して、震とう性の衝撃、爆風または爆発に関わるものである(非特許文献2)。更に、PCSSの日常生活に支障を来すような症状が数カ月後も続く患者は、最初の心理的外傷または損傷の直後に患者がそうであったのに比べてより一層日常生活に支障を来していることが多い。

30

【0006】

ボクシングというスポーツでは、慢性のTBIは一般的な出来事として認識されており、「ボクサー認知症」と称される。ナショナル・フットボール・リーグの報告では、複数の脳震とうと、結果として生じる神経心理学的障害との既往歴のある選手は「慢性外傷性脳障害」(CTE)と呼ばれている。そのようなボクサーおよびフットボール選手は様々な神経心理学的障害を報告しており、神経心理学的障害として、注意を集中させることができないこと、注意を払い続けることができないこと、見当識障害、錯乱、緩慢な筋肉運動、よろめき歩行および会話のもつれが挙げられる。

40

【0007】

慢性疲労免疫機能不全症候群(CFIDS)または筋痛性脳脊髄炎(ME)としても知られているCFSは、6カ月を超えて持続する抗し難い疲労を伴う注意力欠陥および集中力障害によって特徴付けられる別の障害であり、疲労は休息によって改善せず、身体的活動または精神的活動により悪化する可能性がある。CFS患者は一般的に、疾病の発症前に患者ができていたのに比べて著しく低いレベルの活発さで活動する。

50

【 0 0 0 8 】

C F S 患者は通常、衰弱、筋肉痛、運動後 2 4 時間を超えて持続する疲労、記憶および / または精神集中の低下、注意力の低下、憂うつならびに不眠症を含む様々な症状を訴える。これらの症状は疲れることにより悪化することが多く、患者が起きている時間の大部分で痛みがある。慢性疲労症候群を経験している患者では、免疫系が機能不全であることが多く、そのため、多くの C F S 患者が喉の痛み、悪寒およびインフルエンザ様症状も経験することが多い。一部の患者では良性のリンパ節膨張が発症する可能性もある。通常観察される C F S の別の症状として、腹痛、アルコール不耐症、腹部膨満、胸痛、頭痛、慢性咳、下痢、めまい、眼または口の乾き、耳痛、不整脈、顎の痛み、朝のこわばり、吐き気、寝汗、精神的問題（憂うつ、過敏症、不安および / またはパニック発作）、息切れ、刺痛等の皮膚感覚ならびに体重減少が挙げられる。

10

【 0 0 0 9 】

C F S の原因（単数または複数）は特定されていない。C F S は重度の多因子性の状態である。しかしながら、C F S の無数の症状プロファイルは、視床下部 - 下垂体 - 副腎ホルモン系の機能障害により衰えている可能性がある神経系、内分泌系および免疫系の協調の崩壊に端を発している。

【 0 0 1 0 】

C F S と診断されるためには、患者は典型的には以下の 2 つの基準を満たす：（ 1 ）少なくとも 6 カ月にわたる重度の疲労（本明細書において「慢性疲労」と称する）が重要であり、別の既知の病状（その兆候は疲労を含む可能性がある）が臨床診断で除外されている、および（ 2 ）同時に以下の症状のうちの 4 つ以上：運動後の倦怠感、記憶または集中力の低下、良質でない眠り、筋肉痛、赤みまたは腫れを伴わない多関節痛、頸部または補助リンパ節の圧痛、喉の痛み、頭痛、発病後に連続して 6 カ月以上の間にそのような症状が持続または再発しており、および疲労に先行していない。アメリカ合衆国の約 1 % の住民が C F S と診断されていると推定されている。

20

【 0 0 1 1 】

C F S 専用の処方薬は開発されていない。症状は通常、経時的に、および患者間で、大幅に変化する。この要因は治療プロセスを複雑にする可能性があり、この要因により、患者および医療従事者が彼らの治療戦略を常にチェックして見直すことが概して求められる。C F S を治療するための現在の治療法は、最も衰弱させる症状（即ち、痛み、不眠症および憂うつ）を緩和しようとすることに主眼を置いている。これまでのところ、C F S を著しく改善または治療するアメリカ合衆国食品医薬品局（「 F D A 」）承認の治療法または一般に認められている治療法はない。

30

【 0 0 1 2 】

同様に、「線維筋痛症」は C F S と重複する症状のリストを含む状態であり、疲労、慢性筋骨格痛、慢性的なインフルエンザ様症状、憂うつ、神経心理学的障害および認知機能障害を含むことが多い。線維筋痛症は、広範囲にわたる筋肉痛および疲労により主に特徴付けられる。

【 0 0 1 3 】

線維筋痛症はまた、異常痛覚の進行、睡眠障害、慢性疲労により特徴付けられ、大きな精神的苦痛を伴うことが多い。線維筋痛症を経験している患者はまた、別の症状を有する可能性があり、別の症状として、朝のこわばり、手足の刺痛またはしびれ、偏頭痛を含む頭痛、過敏性腸症候群、思考および記憶の問題（「頭にかかったもや（brain fog）」と称されることもある）、痛みを伴う月経期ならびにその他の疼痛症候群が挙げられる。アメリカ合衆国における線維筋痛の有病率は 2 % と推定されており、2 0 0 5 年では 5 0 0 万人の成人に及んでいる。有病率は男性より女性が高（3 . 4 % 対 0 . 5 % ）（女性：男性比 7 : 1 ）。

40

【 0 0 1 4 】

線維筋痛症の治療用にリリカ（プレガバリン・カプセル）が F D A に認可されている。線維筋痛症は通常、別の目的で開発および承認された様々な薬剤でも治療され、別の目的

50

で開発および承認された薬剤として、鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、抗うつ薬、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、混合型再取り込み阻害剤およびベンゾジアゼピンが挙げられる。

【0015】

慢性疲労はまた、別の病状によって引き起こされる可能性がある。この病状として特に、癌、AIDS、B型およびC型慢性肝炎、自己免疫疾患、ライム病、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、注意欠陥障害（ADD）および注意欠陥多動性障害（ADHD）を含む精神的疾患、多発性硬化症、鎌状赤血球貧血ならびにうつ血性心不全が挙げられる。アメリカ合衆国において、一般住民の24%で疲労が2週以上持続しており、これらの人々の59%～64%では疲労の医学的原因が特定されていないことが報告されている。ある研究において、一次医療診療所の患者の24%が（1カ月を超える）長期疲労を有していることが報告されている。長期疲労がある多くの患者では疲労が6カ月を超えて持続しており、疲労の医学的原因が特定されていない。

10

【0016】

したがって、注意力の低下、集中力欠如および認知機能低下が問題である状態の治療用の組成物および方法の必要性は高い。本開示は、この必要性を満たすことを目的としており、患者の健康管理において大きな利点をもたらすと考えられる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】<http://www.cdc.gov/TraumaticBraininjury/index.html>

20

【非特許文献2】Hoge CW、McGurk D、Thomas JL他、Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. N Engl J Med 2008年；358：453

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本明細書で述べる組成物および治療レジメンは、TBI、PCS、CFS、CTEまたは別の神経心理学的状態による注意および/または注意力の欠陥が認められる神経心理学的障害を治療するために、低用量の中枢神経系（CNS）刺激薬と4種の特定の栄養素の高力価の群との組み合わせを含む。別の神経心理学的疾患としては、代謝性脳障害、アルコール性脳障害または肝性脳障害、多発性脳卒中、CVA後、アルツハイマー病、ならびに注意力の低下、集中力不足および認知機能低下が問題である別の状態および障害（以下、「神経心理学的障害」と称する）が挙げられる。本組成物および本方法は、現在の治療レジメンの使用に比べて著しく良い、短期間および長期間の患者転帰を提供すると考えられる。

30

【課題を解決するための手段】

【0019】

一態様において、本開示は、神経心理学的障害の治療用の組成物を提供し、斯かる組成物は、治療上有効な低投与量の中枢神経系刺激薬、アセチル-L-カルニチン約60～250mg、L-チロシン約50～200mg、N-アセチルシス테인約60～250mgおよびアルファ-リポ酸約25～100mgを含む。

40

【0020】

別の態様において、本開示は、1日当たり低投与量の中枢神経系刺激薬と、治療上有効な1日当たりの投与量のアセチル-L-カルニチン、L-チロシン、N-アセチルシス테인およびアルファ-リポ酸とを投与することによる、ヒト患者におけるそのような神経心理学的障害の治療方法を提供する。好ましい実施形態において、1日当たりの投与として、L-チロシン約350mg～1400mg；ならびにN-アセチルシス테인約25

50

0 m g ~ 1 2 5 0 m g およびアルファ - リボ酸約 1 5 0 m g ~ 6 0 0 m g の抗酸化微量栄養成分が挙げられる。

【 0 0 2 1 】

更に別の態様において、本発明は、低投与量の中枢神経系刺激薬、アセチル - L - カルニチン約 1 0 0 m g ~ 2 0 0 0 m g、L - チロシン約 1 0 0 0 m g ~ 2 0 0 0 m g ; N - アセチル - システイン約 1 0 0 m g ~ 2 0 0 0 m g およびアルファ - リボ酸約 5 0 m g ~ 1 0 0 0 m g を毎日経口投与することによる、ヒト患者における神経心理学的障害の治療方法を提供する。微量栄養素抗酸化成分は、例えば L - タウリン (約 5 0 ~ 1 0 0 0 m g、1 0 0 ~ 5 0 0 m g または 2 0 0 ~ 4 0 0 m g 等) を更に含むことができる。

【 0 0 2 2 】

本明細書に述べるように治療上有効な低投与量が提供される限り、また本明細書の例証によって提示される例および教示内容を考慮して当業者が求めることができる限り、中枢神経系刺激薬は任意の適切な CNS 剤であることができ、CNS 剤としては、特に、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、モダフィニル、アルモダフィニル、アンフェタミンおよびアトモキセチン HCl が挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 2 3 】

一態様において、組成物および治療法は、治療上有効な量のアセチル - L - カルニチン、L - チロシン、N - アセチルシステインおよびアルファ - リボ酸と共に組み合わせられて経口摂取用の丸剤、カプセル、錠剤、または液状の剤形とされた、低投与量の CNS 剤を利用する。例えば、メチルフェニデート HCl に関して、1つの丸剤、錠剤またはカプセルの組成物は、メチルフェニデート HCl 約 0 . 7 5 ~ 7 . 5 m g、1 . 2 5 ~ 5 m g または 2 ~ 3 m g を通常は含有するが、別の量のメチルフェニデート HCl を含有することができる。同様に、モダフィニルまたはアルモダフィニルに関して、1つの丸剤の組成物は、モダフィニルまたはアルモダフィニル約 4 ~ 4 0 m g、6 ~ 2 5 m g または 1 0 ~ 2 0 m g を通常は含有するが、別の量を含有することができる。デクスメチルフェニデート HCl に関して、1つの丸剤の組成物は約 0 . 5 ~ 5 m g、0 . 6 ~ 3 m g または 0 . 2 ~ 2 m g を通常は含有するが、別の量のデクスメチルフェニデート HCl を含有することができる。アンフェタミンに関して、1つの丸剤の組成物はアンフェタミン 1 ~ 1 0 m g、1 . 2 ~ 6 m g または 0 . 4 ~ 4 m g を通常は含有するが、別の量を含有することができる。アトモキセチン HCl に関して、1つの丸剤の組成物は 2 ~ 2 0 m g、3 ~ 1 8 m g または 5 ~ 1 0 m g を通常は含有するが、別の量のアトモキセチン HCl を含有することができる。カフェインに関して、1つの丸剤の組成物は約 1 5 ~ 2 0 0 m g、3 0 ~ 1 2 5 m g または 5 0 ~ 1 0 0 m g を通常は含有するが、別の量のカフェインを含有することができる。また、神経心理学的障害を治すためにまたは著しく緩和するために、日常的に摂取する剤形で、そのような組成物を、広範囲のマルチビタミンおよびマルチミネラルサプリメントまたはそれらの混合剤と共に提供することができ、または同時に投与することができる。

【 0 0 2 4 】

好ましい実施形態は、比較的低い用量の CNS 刺激薬剤に少なくとも一部において依拠する。CNS 刺激薬の介入により、神経心理学的障害を患っている患者にとって長期の経験および予後への持続した有益な効果をもたらすことができることを示している研究はこれまでない。更に、いくつかの症状に対処するために薬剤がうまく投与される場合であっても、患者の大部分は、全面的な改善には達せず、標準では状態の規則的な再発を伴う。

【 0 0 2 5 】

長期のストレス、精神的外傷および / または感染後に神経系、内分泌系および免疫系の細胞がエネルギーを消耗している場合、これらの系の間のバランスの崩壊が起こる可能性がある。(視床下部 - 下垂体 - 副腎ホルモン系の機能障害によりおそらく衰えている) 神経系、内分泌系および免疫系の協調のこの崩壊は、CFS の一般的な病因であると考えられる。結果として生じる症状プロファイルはほとんどの場合、相当なレベルの慢性疲労および / または慢性疼痛を常に含まれており、患者によって異なることが多い。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】本明細書に開示した組成物および方法の一態様に従って経時的に個人的体力チェックリスト (Checklist Individual Strength、C I S) で測定した患者の疲労を示すグラフである。

【図2】本明細書に開示した組成物および方法の一態様に従って経時的に視覚的アナログ・スケール (V A S) により測定した患者の疲労を示すグラフである。

【図3】本明細書に開示した組成物および方法の一態様に従って経時的にC I Sで測定した患者の疲労および集中力障害を示すグラフである。

【図4】本明細書に開示した組成物および方法の一態様に従って経時的にV A Sで測定した患者の集中力障害を示すグラフである。

10

【発明を実施するための形態】

【0027】

低投与量のC N S 刺激薬をいくつかの高力価の微量栄養素と組み合わせて利用する組成物および方法が本明細書に記載されている。高力価の微量栄養素成分は、神経系、内分泌系および免疫系の細胞が再構成されて機能性の神経 - 内分泌 - 免疫系に復帰することができるようになる細胞燃料 (アミノ酸、抗酸化物質およびミトコンドリア補助因子) を供給し、低用量のC N S 刺激薬は、このプロセスを経時的に高めるとともに刺激するのに必須の触媒 (即ち活気 (spark)) を供給する。換言すれば、高力価の微量栄養素成分は、神経系、免疫系および内分泌系の更なる消耗または崩壊をもたらすことなく神経系、免疫系および内分泌系の機能を補助し、および神経心理学的症状に対して薬がその肯定的な臨床効果を呈することができるレベルに前記機能を高める。

20

【0028】

本明細書で述べる微量栄養素と量との特定の組み合わせは、低用量のC N S 刺激薬剤と共に相乗効果を発揮し、神経心理学的疾患の相当数の患者において神経系、内分泌系および免疫系の再統合を誘発し、症状を著しく緩和し、または軽減し、少なくとも相当数の患者のサブセットが機能的に動く状態に復帰することができ、および / または機能的に動く状態を維持することができると考えられる。

【0029】

本明細書の組成物および治療法のC N S 刺激成分に関して、ほとんどの場合、C N S 刺激薬の製造業者の推奨投与範囲を用いることは、患者の長期治療にとって効果的ではなく、かつ / または有害である。

30

【0030】

本明細書で用いることができる適切なC N S 剤の具体例として、メチルフェニデートH C l (例えばR i t a l i n (登録商標)、D a y t r a n a (登録商標)、C O N C E R T A (登録商標)、M e t a d a t e (登録商標)、M e t h y l i n (商標))、デクスメチルフェニデートH C l (例えばF O C A L I N (登録商標))、モダフィニル (例えばP R O V I G I L (登録商標))、アルモダフィニル (例えばN U V I G I L (登録商標))、アンフェタミン (例えばA D D E R A L L (登録商標)、V y v a n s e (登録商標))、グアンファシン (例えばI n t u n i v (商標))、アトモキセチンH C l (例えばS t r a t t e r a (登録商標)) ならびにそれらの薬学的に許容される塩および誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。しかしながら、本明細書で述べた教示内容、組成物および方法に従って別の中枢神経系刺激薬を選択して用いることができ、別の中枢神経系刺激薬として、リスデキサンフェタミン、フェンテルミン、デキスアンフェタミン、デキストロアンフェタミン、ペモリンおよびカフェイン、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および誘導体が挙げられるが、それらに限定されないことに留意すべきである。

40

【0031】

本明細書で用いる、治療上有効な投与量のC N S 剤は通常、低投与量のC N S 剤である。C N S 剤の「低投与」量は、製造業者が示す初期投与量の約10% ~ 75%、15% ~

50

60%、20%～50%またはより少ない用量を意味する。好ましい用量はほとんどの場合、製造業者が推奨する投与量(MRD)の50%以下である。一態様によれば、本明細書で用いるCNS剤の例示的な低い経口投与量が以下の表1に記載されている。

【0032】

【表1】

表1

| | |
|---|----|
| 1. メチルフェニデートHCl (例えばRitalin (登録商標)、Daytrana (登録商標)、CONCERTA (登録商標)、Metadate (登録商標)、Methylin (商標)) | 10 |
| ・1日当たり2.5mg～40mg (製造業者が推奨する投与範囲は1日当たり18mg～72mgである) | |
| 2. モダフィニル (例えばPROVIGIL (登録商標)) | |
| ・1日当たり30mg～100mg (製造業者が推奨する投与範囲は1日当たり200mg～400mgである) | |
| 3. アルモダフィニル (例えばNUVIGIL (登録商標)) | 20 |
| ・1日当たり20mg～100mg (製造業者が推奨する投与範囲は1日当たり150mg～250mgである) | |
| 4. デクスメチルフェニデートHCl (例えばFOCALIN (登録商標)) | |
| ・1日当たり2.5mg～10mg (製造業者が推奨する投与範囲は1日当たり5mg～20mgである) | |
| 5. アンフェタミン (例えばADDERALL (登録商標)、Vyvanse (登録商標)) | 30 |
| ・1日当たり2.5mg～20mg (製造業者が推奨する投与範囲は1日当たり5mg～40mgである) | |
| 6. アトモキセチンHCl (例えばStrattera (登録商標)) | |
| ・1日当たり20mg～50mg (製造業者が推奨する投与範囲は1日当たり40mg～100mgである) | |
| 7. カフェイン | 40 |
| ・1日当たり50mg～500mg | |

【0033】

一態様において、CNS剤は、メチルフェニデート約2.5～40mg/日、メチルフェニデート約5～20mg/日またはメチルフェニデート約10～20mg/日の経口投与量で投与される。別の態様において、CNS剤は、モダフィニル約30～100mg/日、モダフィニル約30～50mg/日またはモダフィニル約40～50mg/日の量で投与される。別の態様において、CNS剤は、アルモダフィニル約20～80mg/日、アルモダフィニル約20～40mg/日またはアルモダフィニル約30～40mg/日の量で投与される。更に別の態様において、CNS剤は、デクスメチルフェニデート約2.

5 ~ 10 mg / 日、デクスメチルフェニデート約 2 . 5 ~ 5 mg / 日またはデクスメチルフェニデート約 3 . 5 ~ 5 mg / 日の量で投与される。更に別の態様において、CNS 剤は、アンフェタミン約 2 . 5 ~ 20 mg / 日、アンフェタミン約 2 . 5 ~ 10 mg / 日またはアンフェタミン約 5 ~ 10 mg / 日の量で投与される。更に別の態様において、CNS 剤は、アトモセチン約 20 ~ 50 mg / 日、アトモセチン約 20 ~ 25 mg / 日もしくはアトモセチン約 22 . 5 ~ 25 mg / 日、またはカフェイン約 50 ~ 500 mg / 日、カフェイン 100 ~ 400 mg / 日もしくはカフェイン約 100 ~ 300 mg / 日の量で投与される。2 種以上の CNS 剤を同じ組成物または方法に含めることもでき、量は、比例的に減少し得る。

【0034】

10

栄養素成分に関して、その栄養素成分は、治療レジメンにおいて特定の機能を有しているとして分類することができる様々な成分を含む。第 1 の成分はエネルギー生成を刺激する微量栄養素であり、理論に拘束されることを望むものではないが、この栄養素の刺激は、本明細書で規定された低投与量で CNS 薬がより効果的に作用することを促進すると発明者らは考える。第 2 の成分は、細胞のために「バランスの取れた冷却系」を提供する微量栄養素であり、この微量栄養素は、フリーラジカルの総負荷および酸化ストレスレベルを低下させ、結果として CNS 剤の毒性または別の副作用の可能性を小さくすると思われる。

【0035】

20

本明細書の教示内容に従うエネルギー生成に好ましい栄養素として、アセチル - L - カルニチンおよび L - チロシンが挙げられる。いくつかの場合において、エネルギー刺激性微量栄養素成分として、ビタミン B 6 (ピリドキシン) およびビタミン B 12 (メチルコバラミン) を更に挙げることができる。回復および均整効果を発揮する好ましい栄養素として、N - アセチルシステイン、アルファ - リポ酸および場合により L - タウリンが挙げられる。いくつかの場合において、抗酸化性微量栄養素成分として、ビタミン C、ビタミン E およびベータカロテンを更に挙げることができる。回復および均整効果を発揮し、場合により挙げることができる別の栄養素は、特に亜鉛およびセレンである。

【0036】

30

付加的な任意のビタミンおよび栄養素として、混合トコフェロール、ビタミン B 1 (チアミン)、ビタミン B 2 (リボフラビン)、ナイアシンアミド、パントテン酸カルシウム、コリン (酒石酸水素塩)、イノシトール、葉酸 (ホラシン)、フォリン酸、ビオチン、ビタミン D 3 (コレカルシフェロール (cholicalciferol))、カルシウム、マグネシウム、鉄、ヨウ素、銅、マンガン、カリウム、クロム、モリブデンおよび / またはホウ素が挙げられる。

【0037】

40

したがって、本明細書で用いるのに適した高力価の栄養素成分として、エネルギー刺激用の治療上有効な量の 2 種以上の栄養素 (まとめて「微量栄養素刺激成分」)、ならびにフリーラジカル負荷および酸化ストレスレベルを低下させるための 2 種以上の栄養素 (まとめて「微量栄養素抗酸化成分」) が挙げられる。栄養素成分の好ましい組み合わせとして、本明細書で述べた量で、エネルギー生成用の少なくともアセチル - L - カルニチンおよび L - チロシンと、酸化ストレスの低下用のアルファ - リポ酸ならびに N - アセチルシステインおよび場合により L - タウリンとが挙げられる。付随する別の栄養素として、例えば様々な高力価のビタミン、ミネラル、アミノ酸、抗酸化物質、補助因子、フリーラジカル捕捉物質、以下で述べる元素または生化学化合物を挙げることができる。

【0038】

50

微量栄養素の適切な 1 日当たりの経口投与量として、例えば約 100 mg ~ 2000 mg の量のアセチル - L - カルニチン、約 100 mg ~ 2000 mg の量の L - チロシン、約 100 mg ~ 2000 mg の量の N - アセチルシステインおよび約 50 mg ~ 1000 mg の量のアルファ - リポ酸ならびに場合により約 50 mg ~ 1000 mg の量の L - タウリンが挙げられる。別の適切な量として、約 400 mg ~ 1600 mg の量のアセチル

- L - カルニチン、約 350 mg ~ 1400 mg の量の L - チロシン、約 250 mg ~ 1250 mg の量の N - アセチルシステインおよび約 150 mg ~ 600 mg の量のアルファ - リボ酸；または約 800 mg ~ 1200 mg の量のアセチル - L - カルニチン、約 700 mg ~ 1500 mg の量の L - チロシン、約 500 mg ~ 750 mg の量の N - アセチルシステインおよび約 300 mg ~ 450 mg の量のアルファ - リボ酸が挙げられる。

【0039】

別の態様において、微量栄養素の、単回単位の経口投与剤形に適した量として、例えば約 100 mg ~ 150 mg の量のアセチル - L - カルニチン、約 80 mg ~ 100 mg の量の L - チロシン、約 100 mg ~ 150 mg の量の N - アセチルシステイン、約 40 mg ~ 60 mg の量のアルファ - リボ酸および場合により約 40 mg ~ 60 mg の量の L - タウリンが挙げられる。別の場合において、適切な投与量として、約 90 mg ~ 190 mg の量のアセチル - L - カルニチン、約 70 mg ~ 150 mg の量の L - チロシン、約 90 mg ~ 190 mg の量の N - アセチルシステインおよび約 35 mg ~ 75 mg の量のアルファ - リボ酸；または約 60 mg ~ 250 mg の量のアセチル - L - カルニチン、約 50 mg ~ 200 mg の量の L - チロシン、約 60 mg ~ 250 mg の量の N - アセチルシステインおよび約 25 mg ~ 100 mg の量のアルファ - リボ酸が挙げられる。そのような投与剤形用の任意の量の L - タウリンとして、例えば L - タウリン 35 mg ~ 75 g または 25 mg ~ 100 mg が挙げられる。

10

【0040】

本明細書で用いる微量栄養素の例示的な投与量として、例えば約 1 mg / 日 / kg ~ 27 mg / 日 / kg の量のアセチル - L - カルニチン、約 1 mg / 日 / kg ~ 27 mg / 日 / kg の量の L - チロシン、約 1 mg / 日 / kg ~ 27 mg / 日 / kg の量の N - アセチルシステイン、約 0.5 mg / 日 / kg ~ 14 mg / 日 / kg のアルファ - リボ酸および場合により約 0.5 mg / 日 / kg ~ 14 mg / 日 / kg の L - タウリンも挙げられる。微量栄養素の別の適切な投与量として、例えば約 5 mg / 日 / kg ~ 23 mg / 日 / kg の量のアセチル - L - カルニチン、約 5 mg / 日 / kg ~ 20 mg / 日 / kg の量の L - チロシン、約 3 mg / 日 / kg ~ 18 mg / 日 / kg の量の N - アセチルシステインおよび約 2 mg / 日 / kg ~ 9 mg / 日 / kg の量のアルファ - リボ酸；または約 11 mg / 日 / kg ~ 18 mg / 日 / kg の量のアセチル - L - カルニチン、約 10 mg / 日 / kg ~ 15 mg / 日 / kg の量の L - チロシン、約 7 mg / 日 / kg ~ 11 mg / 日 / kg の量の N - アセチルシステインおよび約 4 mg / 日 / kg ~ 7 mg / 日 / kg の量のアルファ - リボ酸が挙げられる。

20

30

【0041】

低用量の CNS 剤と共に、栄養素成分を、例えば以下の表 2 に示す一般的なデイリーマルチビタミンおよびマルチミネラルサプリメントと併用することもできる。

【0042】

【表 2】

表 2

以下を含有する1つ(1)の例示的な錠剤：

典型的な投与範囲：1日当たり1～8錠

抗酸化アミノ酸

| | |
|-------------|-------|
| N-アセチルシステイン | 125mg |
| アルファ-リポ酸 | 50mg |

刺激性アミノ酸

| | |
|--------------|-------|
| アセチル-L-カルニチン | 125mg |
| L-チロシン | 100mg |

低用量の医薬品刺激剤

| | |
|--------------|-------|
| メチルフェニデートUSP | 2.5mg |
|--------------|-------|

任意の抗酸化アミノ酸

| | |
|--------|------|
| L-タウリン | 50mg |
|--------|------|

任意のマルチビタミン・サプリメント：

| | |
|-----------------|----------|
| ベータカロテン | 1,250 IU |
| ビタミンC | 125mg |
| ビタミンE(全ビタミンE) | 50 IU |
| ビタミンB-1(チアミン) | 7.5mg |
| ビタミンB-2(リボフラビン) | 7.5mg |
| ビタミンB-6(ピロキシジン) | 15mg |

| | |
|-------------------------|--------|
| ナイアシンアミド | 7.5mg |
| パントテン酸カルシウム | 7.5mg |
| コリン(酒石酸水素塩) | 7.5mg |
| イノシトール | 7.5mg |
| 葉酸 | 100mcg |
| ビオチン | 100mcg |
| ビタミンD3(コリカルシ | 250 IU |
| フェロール(cholicalciferol)) | |
| ビタミンB12 | 250mcg |
| (メチルコバラミン) | |

任意のマルチミネラルサプリメント：

| | |
|--------|----------|
| カルシウム | 25mg |
| マグネシウム | 12.5mg |
| 鉄 | 2.25mg |
| ヨウ素 | 18.75mcg |
| 銅 | 0.25mg |
| マンガン | 12.5mg |

| | |
|-------|---------|
| 亜鉛 | 3.75mg |
| セレン | 25mcg |
| クロム | 12.5mcg |
| モリブデン | 37.5mcg |
| カリウム | 1.25mg |
| ホウ素 | 0.25mg |

【0043】

本明細書で用いる場合、用語「栄養素」は、微量栄養素および主要栄養素のどちらか、または両方を含むことを意図する。微量栄養素として、生化学的および生理的プロセスに必須の有機化合物または化学元素を挙げることができる。そのような有機化合物および化学元素として、例えばビタミン、ミネラル、アミノ酸、抗酸化物質、補助因子、フリーラジカル捕捉物質、または生化学的および生理的プロセスの維持、制御もしくは機能に利用される別の生化学化合物を挙げることができる。主要栄養素として、動物の生化学的および生理的プロセスに比較的多量に必要である有機化合物および化学元素を挙げることができる。主要栄養素の具体例として、タンパク質、炭水化物および脂肪が挙げられる。

【0044】

本明細書において用語「ビタミン」は、様々な代謝プロセスの制御において少量で通常は作用するが、エネルギー源または構成単位として通常は機能しない微量栄養素を意味する。ビタミンは通常、生合成能力の欠如に起因して、定期的に摂取され、またはヒトの中

10

20

30

40

50

に大量に蓄えられている。本明細書における組成物および方法と組み合わせる特に有益であることができる任意のビタミン微量栄養素の具体例として、ビタミン A、B、C、D および E が挙げられる。

【0045】

本明細書において用語「ミネラル」は、天然に生じる均質なまたは見かけ上均質な、通常は固体結晶性の化学元素または化合物を意味しており、前記化学元素および化合物は、自然界の無機プロセスから生じ、特徴的な結晶構造および化学組成を有する。本明細書における組成物および方法と組み合わせる特に有益であることができる任意のミネラル微量栄養素および化学元素微量栄養素の具体例として、亜鉛、セレン、鉄、ヨウ素およびホウ素が挙げられる。

10

【0046】

本明細書において用語「抗酸化物質」は、酸化に拮抗する物質、または、例えば酸素、過酸化物もしくはフリーラジカルにより促進される反応を抑制する物質を意味する。本明細書における組成物および方法と組み合わせる有益である付加的な抗酸化微量栄養素の具体例として、ビタミン C、バイオフィラポノイド複合体、ビタミン E、ビタミン B 6 およびベータ - カロテンが挙げられる。本明細書における組成物および方法と組み合わせる有益である補助因子微量栄養素の具体例として、ビタミン B 1、ビタミン B 2 およびビタミン B 6 が挙げられる。

【0047】

本明細書で用いる場合、用語「高力価」は、抗酸化物質に言及して用いられる場合、非ビタミンまたは非ミネラルの抗酸化物質を意味することを意図する。本明細書における組成物中のそのような高力価の抗酸化物質の化学強度もしくは薬剤強度または効能は、例えば、別の抗酸化物質と比較して、またはこれらの同じ抗酸化物質が食品中で通常に見出される量と比較して、こうした化学種により誘発される酸化、フリーラジカルの破壊または化学反応を大きく低下させることができる。本明細書における栄養素成分に用いられている高力価の抗酸化物質の化学的効能は、例えば、抗酸化物質のモル量がより大きいこと、または抗酸化物質の効能が高められていることに起因しており、抗酸化物質のモル量の増大および抗酸化物質の効能の向上は、本明細書における製剤中の別の抗酸化物質または栄養素との協調的な組み合わせに起因する。本明細書で用いるのに好ましい高力価の微量栄養素抗酸化物質は、N - アセチルシステインおよびアルファ - リポ酸である。本明細書で用いられる付加的な高力価の抗酸化物質の例として、L - タウリン、コエンザイム Q 10 および / またはグルタチオンが挙げられる。

20

30

【0048】

組成物またはその組成物の成分の用語「治療上有効な量」は、所望の治療目的に有効である量を指す。例えば、神経心理学的障害の治療において「治療上有効な量」は、以下の実施例で実証しているように、注意力の低下、集中力不足および / または認知機能低下を患っている個人に対する顕著なプラス効果をもたらすのに有効な任意の量である。開示した組成物および方法の C N S 成分に関して、「治療上有効な量」は前記で定義した低投与量であり、または本明細書に開示したように、治療上有効な量の微量栄養素刺激薬および微量栄養素抗酸化成分と共に投与される場合に過度の副作用を起こすことなく注意力および集中力低下障害に関する患者への刺激を誘発するのに十分な任意の量である。本明細書に開示した微量栄養素刺激薬に関して、「治療上有効な量」は、単独で、または本明細書に開示したように治療上有効な量の C N S 剤および微量栄養素抗酸化成分と共に投与される場合に注意力および集中力低下障害に関する患者への刺激を達成するのに十分な任意の量である。微量栄養素抗酸化剤において「治療上有効な量」は、単独で、または本明細書に開示したように治療上有効な量の C N S 剤および微量栄養素刺激成分と組み合わせる場合にフリーラジカルおよび酸化ストレスの低下をもたらすのに十分な任意の量である。

40

【0049】

治療上有効な量の例示的な例を表 2 および以下の実施例に示す。栄養素および C N S 剤

50

の治療上有効な量はまた、本明細書に示す例示的な経口投与量の約25%～約200%超の範囲で変化することができる。ある場合において、初期投与量は、2錠の丸剤×2回/日としての服用で1日当たり4錠の丸剤であることができ、各丸剤は表2に示す栄養素成分および1日当たり同様に低投与量の表1に示すCNS剤を有する。しかしながら、処方薬または栄養サプリメントの服用に対して極度に敏感である患者では、有効な投与量を1日当たり1錠の丸剤まで少なくすることができる。1～2週間以内に初期投与量に反応しない患者に関しては、次いで、治療における投与量を1日当たり6錠の丸剤（3錠の丸剤×2回/日としての服用）に増加させることができ、必要な場合には、1日当たり8錠の丸剤（4錠の丸剤×2回/日としての服用、各丸剤は表2に示す成分を有する）に増加させることができる。そのため、表2に示す1つまたはそれ以上の栄養素の経口投与量に関する治療上有効な量は、例えば表2に示す量の30、40、50、60、70、80、90、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200%超であることができる。本明細書に記載の教示内容および指針を考慮して、当業者は前記に例示したもの以外の有効な量を求めることができる。

10

20

30

40

50

【0050】

ある場合において、微量栄養素成分は、例えば前記表2の態様で示すようなものであることができるデイリーマルチビタミン/ミネラルサプリメントを更に含むことができる。したがって、栄養素成分は、ビタミン、ミネラルおよび高力価の抗酸化物質の組み合わせを含むことができる。栄養素成分は、ビタミンおよびミネラル抗酸化物質、ビタミンおよび高力価の抗酸化物質、またはミネラルおよび高力価の抗酸化物質の組み合わせを含むことができる。栄養素成分はまた、これらの抗酸化物質の様々な別の組み合わせを含むことができ、例えば1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはより多くの異なる抗酸化物質を含むことができる。抗酸化物質は生理的プロセスに有益であり、その理由は、細胞および組織内で抗酸化物質が免疫力または生理的解毒機能を高めるからである。更に、様々な細胞プロセスにおける複合栄養素の相互依存関係により、複合栄養素の組み合わせは生理的に有益である。例えば、複数の哺乳類ミトコンドリアは、健全に、かつ効率的に機能するために、複合栄養素に関して相互に依存している。複合栄養素抗酸化製剤を投与することにより、そのような抗酸化物質に依存する機能を高めることができるだけでなく、抗酸化物質とビタミンおよびミネラル等の別の栄養素との相互作用に依存する機能を高めることもできる。いくつかの態様において、本明細書において栄養素成分として含まれる栄養素の組み合わせは、2種以上の栄養素の相互依存の役割を互いに補助する栄養素の量または種類を含むことができる。そのような相互依存の具体例は、天然ビタミンE（トコフェロール）をその酸化状態から再生するビタミンC（アスコルビン酸塩）の能力、および天然ビタミンC（アスコルビン酸塩）をその酸化状態から再生するアルファ-リポ酸の能力である。

【0051】

N-アセチルシステイン（NAC）は、強力な抗酸化活性を備える栄養素である。アミノ酸システインのアセチル部分は、グルタチオンの、生物学的に利用可能である一般的な経口源である。グルタチオンは強力な抗酸化物質であり、グルタチオンペルオキシダーゼ酵素系の構成要素である。

【0052】

アルファ-リポ酸は、例えばミトコンドリア中に見出される強力な抗酸化物質である。アルファ-リポ酸は、好気性呼吸を促進するためのクレブス回路のアルファ-ケト-デヒドロゲナーゼ酵素複合体中の補酵素として作用するだけでなく、アスコルビン酸塩、アルファ-トコフェロールおよびグルタチオンのデノボレベルを再生する代謝経路にも関与する。アルファ-リポ酸はまた、親水性細胞画分および疎水性細胞画分の両方において強力なフリーラジカル捕捉物質として機能する。

【0053】

アセチル-L-カルニチンは刺激性栄養素（アミノ酸）である。アセチル-L-カルニチンはミトコンドリアの燃料混合物を豊富にする。アミノ酸カルニチンのアセチル部分は

、ミトコンドリアの膜を介する脂肪酸輸送を制御する。アセチル - L - カルニチンは、ストレスがかかる際には追加の燃料貯蔵物をミトコンドリア中に輸送することにより、ミトコンドリアの機能およびエネルギー生成を高める。アセチル - L - カルニチンはまた、嫌気条件下でミトコンドリアのエネルギー生成能力を高める燃料源をミトコンドリアに供給するように機能する。ミトコンドリア DNA の枯渇に起因して電子伝達鎖が制御されていない場合、例えば嫌氣的代謝が生じる可能性がある。

【 0 0 5 4 】

L - チロシンは、タンパク質を合成するために細胞に用いられる 2 0 種のアミノ酸うちの 1 種である。チロシンリン酸化反応は、シグナル伝達および酵素活性の制御において重要な工程のうちの 1 つであると考えられる。L - チロシンはまた、中枢神経および内分泌系への強力な刺激効果を発揮する神経伝達物質であるノルエピネフリンの前駆体である。

10

【 0 0 5 5 】

本明細書において微量栄養素成分に含めるために選択することができるビタミン抗酸化物質として、例えばベータ - カロテン、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン B 6 またはビタミン B 1 2 が挙げられる。これらの、または任意のビタミン抗酸化物質のうちの 1 つまたはそれ以上を、開示した実施形態の微量栄養素成分に含めることができる。

【 0 0 5 6 】

ベータカロテンは、動物の肝臓中でビタミン A に変換可能でもあるビタミン抗酸化物質である。この種の栄養素として、用語「レチノイド」で定義される全てのものが挙げられ、またレチノールとして説明されているものが挙げられる。ビタミン A は動物性食品中でのみ見出されることから、ヒトにおいて毎日摂取されるレチノイドの約 3 分の 2 はベータカロテンである。ベータカロテンは、消化管および肝臓の両方でビタミン A に変換される。ビタミン A は、網膜の機能および暗所での視力を高めるために身体に用いられ、感染に対する身体の一次障壁を形成する健全な上皮組織の形成および維持にも関与する。

20

【 0 0 5 7 】

ビタミン C またはアスコルビン酸もしくはアスコルビン酸塩は強力な還元剤であり、デヒドロアスコルビン酸に可逆的に酸化可能である。本明細書で用いる場合、用語ビタミン C は、アスコルビン酸の立体異性体であるケト・アルドン酸の様々なエノール・ラクTONのいずれかを含むことを意図する。前述したように、ビタミン C は例えばクレブス回路において機能し、欠乏は壊血病を招く可能性がある。ビタミン C はまた、骨基質、軟骨、象牙質、コラーゲンおよび一般的な結合組織の構築および維持において機能する。更に、ビタミン C は、ストレスを受けて、またはストレスに対抗して、免疫系および適切な副腎の機能による感染への抵抗に関与する。

30

【 0 0 5 8 】

自然界では混合トコフェロールとして見出されるビタミン E は、抗酸化特性を備える脂溶性トコフェロール複合体である。ビタミン E はまた、細胞膜脂肪酸の酸化的損傷からの保護に関与する。ビタミン E は哺乳類にとって栄養学的に必須であり、哺乳類において、ビタミン E の欠乏は不妊症、筋ジストロフィーまたは血管系の異常を伴う。本明細書で用いる場合、用語ビタミン E は、有機化合物であるトコフェロール群内で見出される構造的に類似した化合物のうちのいずれかを含むことを意図する。

40

【 0 0 5 9 】

ビタミン B 6 またはピロキシジン H C 1 もしくはピリドキシンはビタミン B 複合体の水溶性成分であり、赤血球および血管、神経機能、歯肉ならびに歯の正常な形成および健康に関与する。ビタミン B 6 の活性型では、ピリドキサルリン酸 (B 6 - P O ₄) は、アミノ酸、炭水化物および脂肪の代謝で起こる多くの種類のアミノ基転移反応 (アミノ酸代謝) および脱カルボキシル化反応に関わる補酵素である。ビタミン B 6 はまた、免疫系機能における補助因子である。抗酸化物質であるとは一般に考えられていないが、ビタミン B 6 は抗酸化特性を示す。

【 0 0 6 0 】

ビタミン B 1 2 は、(コリンおよび葉酸と共に) メチル基転移反応に関わる栄養因子で

50

ある。ビタミン B 1 2 は、赤血球の形成および健全な神経系機能に関わる。

【 0 0 6 1 】

本明細書において栄養素成分に含めるために任意選択により選択することができるミネラル抗酸化物質として、例えば亜鉛またはセレンが挙げられる。これらのミネラルのうちのどちらか一方または両方ならびにビタミン抗酸化物質を、開示した実施形態の微量栄養素成分に任意選択により含めることができる。

【 0 0 6 2 】

例えばピコリン酸塩、炭酸塩、アスコルビン酸塩またはキレート化したアミノ酸と錯体化した形で摂取される亜鉛は、抗酸化活性を示すミネラルの一種である。亜鉛はまた、約 2 0 0 個以上の酵素の代謝活動に利用されており、細胞分裂ならびに DNA およびポリペプチドの合成に重要であると考えられている。亜鉛欠乏は成長遅延の一因となり、軽度の欠乏でさえ、その他は健全な子供の成長を制限する可能性がある。亜鉛は、例えば乳酸デヒドロゲナーゼ酵素系の一部としてエネルギー代謝において機能する。亜鉛はまた、創傷治癒の促進を増進するという役割からも明らかなように免疫機能に関与し、スーパーオキシドジスムターゼ酵素系の一部として、抗酸化物質として機能する。

【 0 0 6 3 】

例えばピコリン酸塩、炭酸塩、アスコルビン酸塩またはキレート化したアミノ酸と錯体化した形で摂取されるセレンは、抗酸化活性を有する別のミネラルである。セレンは、例えば酵素グルタチオンペルオキシダーゼ、ヨードチロニン - 5 ' - デヨージナーゼおよび哺乳類のチオレドキシンレダクターゼの活性部位の構成要素である。セレンはまた、哺乳類のいくつかの別のセレンタンパク質中に存在する。グルタチオンペルオキシダーゼ触媒反応およびチオレドキシンレダクターゼ触媒反応の両方は、酸化的損傷およびフリーラジカルによる損傷からの細胞成分の保護に関与する。そのため、セレンおよび亜鉛は、1 つまたはそれ以上の個々の抗酸化酵素系内において酵素の活性を高める。セレンはまた、有害な細胞の過酸化物質に対する哺乳類細胞の副次的な防衛線としての役割を果たす。セレンは、グルタチオンペルオキシダーゼ酵素系の不可欠な部分として、この役割を果たす。

【 0 0 6 4 】

前述の栄養素抗酸化物質および当技術分野で既知である別のもののいずれかを、任意選択により本明細書における組成物および方法の栄養素成分に含めることができる。また、例えば 1 つまたはそれ以上の前述の抗酸化酵素系または別の酵素系中で機能する別の栄養素を含めることもできる。

【 0 0 6 5 】

本明細書における組成物および治療レジメンに含めることができる付加的なビタミンまたはミネラルとして、混合トコフェロール、ビタミン B 1 (チアミン)、ビタミン B 2 (リボフラビン)、ナイアシンアミド、パントテン酸カルシウム、コリン (酒石酸水素塩)、イノシトール、葉酸 (ホラシン)、ピオチンもしくはビタミン D 3 (コレカルシフェロール (cholicalciferol)) 等の付加的なビタミンおよび / またはカルシウム、マグネシウム、鉄、ヨウ素、銅、マンガン、カリウム、クロム、モリブデンもしくはホウ素等の付加的なミネラルが挙げられる。例えば、ビタミンのカテゴリーから 1 つまたはそれ以上の栄養素を付加的に含めることができる。同様に、ミネラルのカテゴリーから 1 つまたはそれ以上の栄養素を付加的に含めることができる。また、ビタミンおよびミネラルの両方のカテゴリーから 1 つまたはそれ以上の栄養素を、開示した実施形態の微量栄養素成分に付加的に含めることができる。そのため、開示した実施形態の微量栄養素成分は、以下のビタミンまたはミネラルの様々な組み合わせのうちのいずれか 1 つまたはそれ以上だけでなく、前記組み合わせの全ても含むことができる: ベータカロテン、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン B 6、ビタミン B 1 2、亜鉛、セレン、混合トコフェロール、ビタミン B 1 (チアミン)、ビタミン B 2 (リボフラビン)、ナイアシンアミド、パントテン酸カルシウム、コリン (酒石酸水素塩)、イノシトール、葉酸 (ホラシン)、ピオチン、ビタミン D 3 (コレカルシフェロール (cholicalciferol))、カルシウム、マグネシウム、鉄、ヨウ素、銅、マンガン、カリウム、クロム、モリブデンおよび / またはホウ素。

【 0 0 6 6 】

カルシウムは、人体中に大量に存在しており、例えば、構造的完全性、血液凝固および神経細胞の機能に必要である。カルシウムはまた、神経系を補助するとともにその神経系のバランスを取るミネラルであり、そのため本明細書に開示した組成物および方法のいくつかの態様で特に有益である。

【 0 0 6 7 】

マグネシウムは、炭水化物およびタンパク質等の高分子の健全な細胞内代謝に関与する。多くの生化学反応において基質として用いられる A T P の形態はマグネシウム - A T P 錯体である。マグネシウムは神経系を補助するとともにその神経系のバランスを取るミネラルであり、そのため本明細書に開示した組成物および方法のいくつかの態様において特に有益である。

10

【 0 0 6 8 】

別の態様において、本開示は、栄養素および / または 1 つもしくはそれ以上の C N S 剤の組み合わせと、任意選択により薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を提供する。当技術分野で既知の従来の方法により組成物を調製することができる。用語「薬学的に許容される担体」は、C N S 刺激薬および / または栄養素を投与するための製剤で用いるのに適している任意の不活性な物質を指す。担体は、抗粘着剤、結合剤、コーティング剤、崩壊剤、賦形剤または希釈剤、防腐剤（抗酸化剤、抗菌剤または抗真菌剤等）、甘味料、吸収遅延剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤等であることができる。

20

【 0 0 6 9 】

医薬組成物は、液状の剤形、半固形の剤形および固形の剤形等の任意の適切な形態であることができる。液状の剤形の例として、液剤（例えば注射剤および不溶性液剤）、マイクロエマルション、リポソーム、分散液または懸濁液が挙げられる。固形の剤形の例として、錠剤、丸剤、カプセル、マイクロカプセルおよび粉末が挙げられる。C N S 刺激薬および栄養素成分の投与に適した組成物の具体的な形態は、丸剤等の固体の剤形である。

【 0 0 7 0 】

任意の適切な経腸的経路または非経口経路の投与によって組成物を投与することができる。経腸的経路の例として、経口、粘膜、頬内粘膜（buccal）および直腸経路、または胃内経路が挙げられる。非経口経路の投与の例として、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、経気管、硬膜外および胸骨下（intrasternal）、皮下または局所投与が挙げられる。経口摂取、経鼻胃チューブ、注射、点滴、埋め込み型注入ポンプおよび浸透圧ポンプ等の任意の適切な方法を用いて組成物を投与することができる。

30

【 0 0 7 1 】

好ましい実施形態において、安全で効果的な治療を施すために、低用量の C N S 刺激薬剤および栄養素成分が経口摂取用の単位剤形（丸剤、錠剤、カプセルまたは液体等）で組み合わせられる。主要な微量栄養素（少なくともアセチル - L - カルニチン、L - チロシン、N - アセチルシステインおよびアルファ - リポ酸）と C N S 剤との間の前述した投与関係が治療を成功させるのに有益であるように、薬剤と栄養素との間には密接な関係がある。したがって、C N S 刺激薬剤および栄養素成分を単一の剤形中に共に供給することができる。この単一の剤形により、患者は正確な割合の栄養素成分および C N S 薬剤を確実に受け取っている。したがって、C N S および栄養素成分を別々の錠剤として、またはより好ましくは 1 つに組み合わせられた錠剤として製剤化することができる。好ましい医薬製剤は固形組成物であり、具体的には錠剤、硬カプセルおよび液体入りカプセルである。成分の経口投与が好ましい。いくつかの態様によれば、患者は、治療への反応に応じて例えば表 2 に示すように 1 日当たり 1 ~ 8 錠の錠剤を服用することができる。いずれにせよ、ほとんどの場合で C N S 薬剤は 1 日当たり低投与量に規定される。1 日当たり 1 回で、1 日当たり 2 回または複数回で、ならびに症状が現れなくなるまで、および / または症状が大幅に沈静化するまで治療期間中に継続して、典型的には 4 週、8 週または 1 2 週にわたって継続して剤形を投与することができるが、症状が現れなくなった後または大幅に沈静化した後に、主治医の判断で予防手段として長期間継続することもできる。

40

50

【 0 0 7 2 】

ある場合において、神経心理学的障害を患っている患者を治療するための初期投与量は、患者の個々の反応に基づいて例えば1日当たり2回で2錠の錠剤（表2）であることができるが、投与量を例えば1日当たり2回で4錠の丸剤または1日当たり2回で1錠の丸剤に変更することもできる。任意の特定の対象のために、個々の要求および組成物の投与を管理している専門家の専門的な判断に基づいて、具体的な投与レジメンを経時的に調整しなくてはならないことを理解すべきである。したがって、患者は1つの用量で開始され得るが、患者の状態が変化するとともにその用量を変更することができる。

【 0 0 7 3 】

用語「1日当たり」は、1日に少なくとも1回は投与する投与量を意味する。頻度は1日当たり1回でもよいが、任意の規定した1日当たりの投与量を超えないという条件で1日当たり1回を超えることができる。

【 0 0 7 4 】

用語「組み合わせ」は、CNSおよび栄養素成分それぞれの1日当たりの投与量が治療日中に投与されることを意味する。前述したように、組み合わせの成分を同時に、即ち両方の成分を含有する単一の剤形として、または別々の投与単位として投与することが特に好ましい。所望の1日当たりの投与量が達成されているという条件で組み合わせの成分を治療日中の異なる時間に投与することもできる。

【 0 0 7 5 】

一態様において、治療期間中に治療レジメンの中断がないことが好ましい。したがって、CNSおよび栄養素の組み合わせの「連続投与」は、全治療期間中において1日当たり少なくとも1回は前記組み合わせが投与されることを意味する。治療する症状に応じて治療期間を変更することができる。患者との意思疎通に加えて医者による評価が治療の継続期間の決定の助けになる。投与量レジメンは不定、長期、短期、または12週末満、8週もしくは4週末満であることができる有限項の治療であることができる。治療レジメンの過程に患者がミスをする可能性があり、または1回もしくは数回の投与量の服用を忘れる可能性があるとして予測されるが、そのような患者はまだ連続投与を受けていると見なす。

【 0 0 7 6 】

栄養素成分の効能は栄養素の純度レベルと相関する。高純度レベルではより大きな活性が得られ、その結果として、1回またはそれ以上の投与での量を削減することができる。

【 0 0 7 7 】

本明細書における組成物および方法で用いるCNS薬剤および栄養素は、約90%を超える純度レベルを好ましくは有し、より好ましくは約95%を超える純度レベル、最も好ましくは約98%を超える純度レベルを有する。当技術分野で周知の方法により、これらの高純度レベルを得ることができる。また、賦形剤、結合剤またはステアレートもしくはパルミテート等の潤滑剤を省略することにより、全重量の約98%を超える純度レベルおよび特に約99%を超える純度レベルを得ることができる。また、微量栄養素成分の活性を損なうことなく約98~99%を超える純度を達成するために、個人における成分の吸収、生物学的利用または耐性を抑制するか、または抑制する可能性があることが当技術分野で既知である別の物質を製剤から除外することもできる。しかしながら、望ましい場合には、そのような賦形剤、結合剤、滑沢剤または別の物質を含むこともできることを理解すべきである。本明細書に記載されている教示内容および指針を考慮して、当業者は、前述の純度レベル未満の栄養素成分を用いるべきか、または付加的な物質および薬学的に許容される添加剤を製剤に含めるべきかが分かる。したがって、栄養素または別の投与可能な化合物の包装および投与用に当技術分野で既知の薬学的に許容される担体の様々な製剤を、開示した実施形態と共に利用することができる。

【 0 0 7 8 】

本明細書の製剤で用いる栄養素を、当業者に既知の様々な供給源のいずれかから得ることができる。例えば、本明細書に例示した量または投与量を満たす個々の栄養素または組み合わせを商業用の製造業者が製造することができる。商業用の製造業者の例として、E

10

20

30

40

50

n z y m a t i c T h e r a p y (グリーンベイ、ウィスコンシン州、および U R L e n z y m a t i c t h e r a p y . c o m で 見 つ け る こ と が で き る) が 挙 げ ら れ る 。 ま た 、 当 業 者 に 既 知 の 方 法 を 用 い て 栄 養 素 を 生 化 学 的 に 精 製 す る こ と ま た は 化 学 的 に 合 成 す る こ と が で き る 。

【 0 0 7 9 】

以下の実施例は例示を意図しており、限定することを意図していない。患者それぞれの状況に対して適切な標準的治療を維持するために、別の複数の CNS 刺激薬またはそれらの組み合わせを用いることができるだけでなく、投与のスケジュールおよび継続時間を変更することができ、かつ/または、より少ないもしくは付加的な微量栄養素、マルチビタミンおよびミネラルを使用することができる。

10

【 実 施 例 】

【 0 0 8 0 】

フェーズ I I a の臨床試験をカリフォルニア州、ミルバレーで行なった。この前向き非盲検 1 2 週臨床試験の結果は、慢性疲労、注意力低下および集中力障害を患っている個人に対する有意のプラス効果を強く示した。

【 0 0 8 1 】

目的：微量栄養素の高力価の組み合わせと併用される低用量のアンフェタミン誘導体を利用する栄養素 - 薬剤ハイブリッド治療の疲労、集中力障害および慢性疲労症候群 (C F S) の患者の生活の質に対する効果を研究すること。

【 0 0 8 2 】

20

研究デザイン：慢性疲労症候群に関する 1 9 9 4 年の C D C の基準を満たし集中力が低下している 1 5 例の患者における前向き非盲検 1 2 週臨床試験。研究継続期間：1 2 週。適格条件：主な適格条件は、C F S に関する 1 9 9 4 年の C D C の症例定義を満たし、1 8 ~ 6 5 歳の年齢であり、ならびに注意力および/または集中力の欠如の自覚症状を有する男性または女性の被験者であった。

【 0 0 8 3 】

研究介入：メチルフェニデートおよび栄養素を別々の丸剤で投与したことを除いて表 2 に列挙した栄養素および投与量を含む栄養素 - 薬剤ハイブリッドから成る経口治療を 1 5 例の C F S 患者に施した。1 回 / 日服用するメチルフェニデート 1 0 m g および 4 錠の栄養素の丸剤の初期投与量で治療を開始した。治療の 3 日後、本研究の患者に連絡を取り、本研究の患者が支障なく治療に耐えていた場合、治療の投与量を、2 回 / 日服用するメチルフェニデート 1 0 m g および 4 錠の栄養素の丸剤に増加した。この投与量は、1 日当たり合計 8 錠の丸剤 (4 錠の丸剤を 2 回服用 / 日) に相当する、表 2 に示す栄養素およびメチルフェニデートの投与量を示す。

30

【 0 0 8 4 】

患者の標準的治療を維持するために (本研究の患者は、研究中に提供されたもの以外の任意の追加の栄養素、ビタミンまたはミネラルを摂取しないことに事前に同意していた) 、C N S 剤、4 種の主要な栄養素および広範囲のマルチビタミン / ミネラルサプリメントを含む、表 2 に示す組成物を研究治療で用いた。

【 0 0 8 5 】

40

少なくとも C F S 患者の半数における臨床的に有意な改善を、本研究に関する主要転帰の目的とした。本研究の目的に関して、臨床的に有意な改善をいずれの疲労の主要転帰尺度においても 3 3 % 以上の改善と定義する。これまで、この水準の効果を示している C F S 治療はない。

【 0 0 8 6 】

主要転帰尺度：3 つの手段を用いて、確立されている測定技法に従って疲労および集中力を評価した。例えば B l o c k m a n s , D . 他、 「 D o e s M e t h y l p h e n i d a t e R e d u c e t h e S y m p t o m s o f C h r o n i c F a t i g u e S y n d r o m e ? 」 A m . J . o f M e d i c i n e (2 0 0 6) 1 1 9 , 1 6 7 . e 2 3 - 1 6 7 . e 3 0 参照。

50

【 0 0 8 7 】

2つの手段を用いて疲労の変化を評価した：(1) 個人的体力チェックリスト(CIS)は、20～140に順位付けした、前2週間にわたる疲労の重症度を評価する自己申告式質問票である。本研究の目的のため、臨床的に有意な応答を、疲労スコアでの33%低下、または従事者での推定疲労に関するカットオフ・ポイントとして事前に定義している76%以下のCISスコアと定義した。これらの基準を満たしている患者を応答者と見なした。(2) 第2の手段として、主観的疲労を測定する視覚的アナログ・スケール(VAS)を用いた(範囲0～10)。

【 0 0 8 8 】

一方ではCIS(5項目、範囲5～35)の集中力サブスケールを用いて、および他方では主観的集中力を測定するVAS(範囲0～10)を用いて、集中力障害を評価した。CISの総スコアと同様に、有意な臨床的改善をCISサブスケールでの集中力障害スコアの33%低下と定義した。

【 0 0 8 9 】

研究結果：主要転帰測定値：

疲労：4週目での中間解析では、CISの総スコアにおいて33%以上の低下で判断する疲労の臨床的に有意な減少が、疲労症状が平均して33%低減している参加者の66%[15例中10例が有意に応答した]で見られた。12週目での中間解析では、CISの総スコアにおいて33%以上の低下で判断する疲労の臨床的に有意な減少が、疲労症状が平均して41%減少している(図1参照)参加者の100%[7例の患者中7例が有意に
20
応答した]で見られた。視覚的アナログ・スケール(VAS)でも同様の結果が見られ、この結果は、12週目において疲労症状が平均して54%低減している(図2参照)本研究の患者の66%[15例中10例が有意に応答した]での疲労症状の臨床的に有意な減少と一致した。

【 0 0 9 0 】

集中力障害：4週目での中間解析では、CISの集中力サブスコアにおいて33%以上の低下で判断する集中力障害の臨床的に有意な減少が、集中力障害症状が平均して36%減少している参加者の66%[15例中10例が有意に応答した]で見られた。12週目での解析では、CISの集中力サブスコアにおいて33%以上の低下で判断する集中力障害症状の臨床的に有意な減少が、集中力障害症状が12週目で平均して50%減少している(図3参照)参加者の85%[7例の患者中6例が有意に応答した]で見られた。視覚的アナログ・スケール(VAS)でも同様の結果が見られ、この結果は、12週目において集中力障害症状が平均して54%低減している(図4参照)本研究の患者の80%[15例中12例が有意に応答した]での集中力障害症状の臨床的に有意な減少と一致した。

【 0 0 9 1 】

結論：上記表2に示し本明細書に開示したように、栄養素 - 薬剤の組成物による治療は、CFS患者の大部分で疲労、注意力および集中力障害を有意に改善した。本研究で用いた栄養素 - 薬剤ハイブリッド治療は効果的であり、良好な耐用性を示した。

【 0 0 9 2 】

本明細書で引用した全ての特許および刊行物を参照によって本明細書に組み入れる。本発明は以上に説明および例示した特定の実施例および実施形態に限定されないことを容易に理解しなくてはならない。むしろ、本発明の精神および範囲と等しい、前述しなかった多くのCNS薬、栄養素成分、投与技術および別のバリエーション、代替、置き換えまたは等価な配置を組み込むために、実施例および実施形態を変更することができる。例えば、実施例では低用量のメチルフェニデートを用いるCFSの治療に関して本発明を実施するためのいくつかの好ましい実施形態に関して説明されているが、別のCNS薬による組成物の調製および神経心理学的障害の治療に本発明を用いることができるだけでなく、注意力の低下および集中力欠陥が主な症状である慢性疲労および別の状態の治療に本発明を用いることもできる。したがって、本発明は前述の説明に限定されず、添付した特許請求の範囲によってのみ限定される。

10

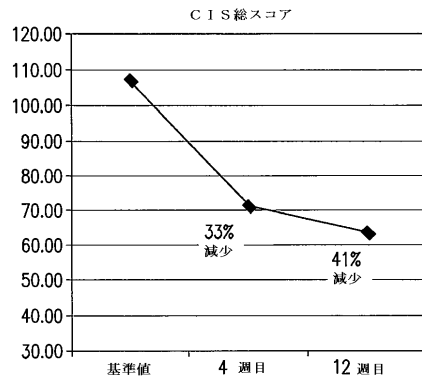
20

30

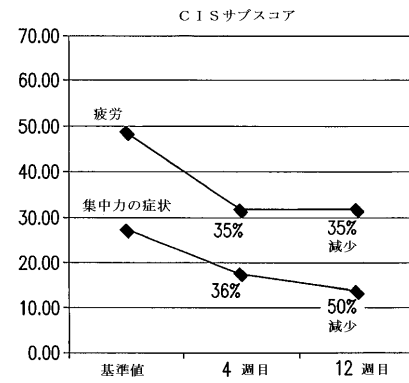
40

50

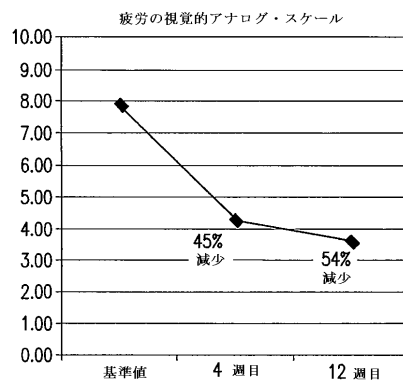
【図 1】



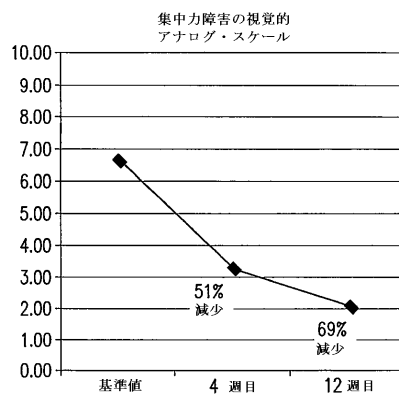
【図 3】



【図 2】



【図 4】



【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US 12/67347 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 37/02 (2012.01) USPC - 514/547 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) IPC(8) - A01N 37/02 (2012.01) USPC - 514/547 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/547, 689, 563 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, PubWest, Freepatentsonline, DialogWeb, Google Scholar Search terms: carnitine, tyrosine, cysteine, lipoic, atomoxetine, methylphenidate, dexamethylphenidate, modafinil, armodafinil, amphetamine, traumatic brain injury, micronutrient, nutrient, neuropsychological | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | US 6,845,777 B2 (Pera) 25 June 2005 (25.06.2005), col 4, ln 17-18; col 9, ln 3; col, 16, ln 40-41; col 18, ln 12, 28-29, 31-32, 36; abstract | 1-54 |
| Y | US 2008/0213401 A1 (Smith) 04 September 2008 (04.09.2008), para [0008] | 1-54 |
| Y | US 2007/0197863 A1 (Epstein et al.) 23 August 2007(23.08.2007), para [0487], [0489], [0130]. | 12-13, 15, 17, 32-34, 37-42, 49-54 |
| Y | WO 2010/015028 A1 (Bird et al.) 11 February 2010 (11.02.2010), para [0090], [0093] | 14, 16, 43-48 |
| Y | US 2008/0213397 A1 (Kaiser) 04 September 2008 (04.09.2008), para [0046], [0103] | 20, 21, 35 |
| E/X | US 2012/328695 A1 (Kaiser) 27 December 2012 (27.12.2012) entire document | 1-54 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> | | |
| * 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 application or patent 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 January 2013 (17.01.2013) | | Date of mailing of the international search report 21 FEB 2013 |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201 | | Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 |

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 31/185 (2006.01) | | A 6 1 K 31/185 | | |
| A 6 1 K 31/137 (2006.01) | | A 6 1 K 31/137 | | |
| A 6 1 K 31/4458 (2006.01) | | A 6 1 K 31/4458 | | |
| A 6 1 K 31/165 (2006.01) | | A 6 1 K 31/165 | | |
| A 6 1 K 31/4415 (2006.01) | | A 6 1 K 31/4415 | | |
| A 6 1 K 31/714 (2006.01) | | A 6 1 K 31/714 | | |
| A 6 1 K 31/375 (2006.01) | | A 6 1 K 31/375 | | |
| A 6 1 K 31/015 (2006.01) | | A 6 1 K 31/015 | | |
| A 6 1 K 31/355 (2006.01) | | A 6 1 K 31/355 | | |
| A 6 1 K 33/30 (2006.01) | | A 6 1 K 33/30 | | |
| A 6 1 K 33/24 (2006.01) | | A 6 1 K 33/24 | | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | | A 6 1 P 25/00 | 1 0 1 | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | | A 6 1 P 25/28 | | |
| A 6 1 P 21/00 (2006.01) | | A 6 1 P 21/00 | | |
| A 6 1 K 9/20 (2006.01) | | A 6 1 K 9/20 | | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | | A 6 1 P 43/00 | 1 2 1 | |

(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, RS, 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, 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, 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

Fターム(参考) 4C084 AA22 MA35 MA52 NA05 ZA021 ZA081 ZA151 ZA161 ZC751
 4C086 AA01 AA02 BA09 BA18 BB04 BC18 BC21 DA39 HA03 HA08
 MA03 MA05 MA07 MA08 MA10 MA35 MA52 NA05 ZA02 ZA08
 ZA15 ZA16 ZC75
 4C206 AA01 AA02 BA04 FA09 FA10 FA53 FA59 JA08 JA19 JA59
 KA01 KA17 MA03 MA05 MA11 MA13 MA14 MA30 MA55 MA72
 NA05 ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZC75