

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4845740号
(P4845740)

(45) 発行日 平成23年12月28日(2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日(2011.10.21)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/145	(2006.01)	A 6 1 K 31/145
A 6 1 K 31/155	(2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K 47/40	(2006.01)	A 6 1 K 47/40
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00

請求項の数 16 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-545568 (P2006-545568)
(86) (22) 出願日	平成16年12月20日(2004.12.20)
(65) 公表番号	特表2007-514771 (P2007-514771A)
(43) 公表日	平成19年6月7日(2007.6.7)
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/042884
(87) 国際公開番号	W02005/063226
(87) 国際公開日	平成17年7月14日(2005.7.14)
審査請求日	平成19年12月18日(2007.12.18)
(31) 優先権主張番号	60/531, 119
(32) 優先日	平成15年12月19日(2003.12.19)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/591, 709
(32) 優先日	平成16年7月27日(2004.7.27)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	506210657
	オメガ バイオ-ファーマ (アイ.ピー. 3) リミテッド
	中華人民共和国 香港特別行政区 クーロン チム シャ ツイ ソールズベリー
	ロード 20 ニュー ワールド センター ウェスト ウイング オフィス ビル
	ディング 6階 ユニット 613
(74) 代理人	100102978
	弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100128048
	弁理士 新見 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病を治療するための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

メトホルミンを同時投与される患者における2型糖尿病の治療用の薬学的組成物を生成するための、システアミンまたはその塩の使用。

【請求項2】

メトホルミンが40 mg/kg体重/日未満の量で投与される、請求項1記載の使用。

【請求項3】

システアミンまたはその塩が、400 mg/kg体重または等モル量未満の量で患者に投与される、請求項1または2記載の使用。

【請求項4】

患者に投与されるシステアミンまたはその塩の量が、30 mg/kg体重または等モル量である、請求項3記載の使用。

【請求項5】

システアミンまたはその塩が、システアミン、システアミン塩酸塩またはリン酸システアミンである、請求項1~4のいずれか一項記載の使用。

【請求項6】

システアミンまたはその塩およびメトホルミンが経口、非経口、静脈内、筋肉内、経皮、口腔内、皮下、または坐剤によって摂取される、請求項1~5のいずれか一項記載の使用。

【請求項7】

10

20

糖尿病に関連した合併症の重症度、強度、または持続を減少させるための薬学的組成物を生成するための、請求項1~6のいずれか一項記載の使用。

【請求項8】

糖尿病に関連した合併症が、皮膚疾患、細菌感染症、真菌感染症、糖尿病性皮膚障害、リポイド類壊死、糖尿病性疾患、発疹状黄色腫症、アレルギー性皮膚反応、指端硬化症、播種性環状肉芽腫、黒色表皮症、歯肉疾患、眼障害、緑内障、白内障、網膜症、腎疾患、ニューロパシー、全身性ニューロパシー、末梢性全身性多発ニューロパシー、中枢性ニューロパシー、大腿ニューロパシー、神経障害性関節炎、頭蓋ニューロパシー、自律神経ニューロパシー、圧迫性ニューロパシー、糖尿病性筋萎縮、痛風、心血管疾患/障害、高血圧症、心疾患、心臓発作、および卒中からなる群より選択される、請求項7記載の使用。

10

【請求項9】

糖尿病または糖尿病に関連した合併症の発症を予防するための薬学的組成物を生成するための、請求項1~8のいずれか一項記載の使用。

【請求項10】

糖尿病と診断された患者における少なくとも一つの生物学的要因を調節するための薬学的組成物を生成するための、請求項1~9のいずれか一項記載の使用。

【請求項11】

生物学的要因がインスリン感受性に影響を及ぼす、請求項10記載の使用。

【請求項12】

インスリン感受性に影響を及ぼす生物学的要因がグルコース輸送体である、請求項11記載の使用。

20

【請求項13】

生物学的要因が、患者における糖尿病、糖尿病関連合併症または病態の発症または診断における要因である、請求項10記載の使用。

【請求項14】

(a) システアミンまたはその塩、および

(b) メトホルミン

を含む、糖尿病の治療における、同時にまたは連続して使用するための生成物。

【請求項15】

包接化合物ホスト物質をさらに含む、請求項14記載の生成物。

30

【請求項16】

包接化合物ホスト物質がシクロデキストリン；M- α -CD；HP- β -CD；HE- γ -CD；ポリシクロデキストリン、E- α -CD；および分枝シクロデキストリンからなる群より選択される、請求項15記載の生成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2003年12月19日に提出された米国特許仮出願第60/531,119号、および2004年7月27日に提出された米国特許仮出願第60/591,709号の恩典を主張する。

40

【0002】

発明の背景

糖尿病は、治癒されない慢性疾患である。現在、約1820万人、または米国において人口の6.3%が糖尿病を有している。およそ1300万人は診断されている一方、520万人は、疾患を有していることに気づいていないと推定される。2000年の疾患による死亡の6番目の主要原因として、糖尿病は、米国の医療機関に毎年推定1320億ドルの費用を課している。National Diabetes Information Clearinghouse, NIH出版 No. 04-3892, November 2003。糖尿病に関連した経済的費用より深刻であるのは、糖尿病に関連した生活の質の低下、健康に関わる重篤な合併症/予後、および死亡である。

【0003】

50

糖尿病は、20～74歳の成人における失明の新規症例の主要原因であり、毎年、約12,000～24,000例の新規症例がある。糖尿病はまた、末期腎疾患の主要原因でもあり、毎年、新規症例の約44%を占める。2001年だけで、約42,800名の人々が、糖尿病を原因とする末期腎疾患（腎不全）に対する治療を開始した。糖尿病罹患者の約60～70%は、軽度から重度の糖尿病性神経障害を有しており、重度では、下肢の切断につながることもある。実際に、非外傷性下肢切断の60%以上は、糖尿病罹患者に対して実施されている。2002～2003年に、約82,000例の非外傷性下肢切断が糖尿病罹患者に対して実施された。糖尿病罹患者は、脳卒中を起こす可能性が2～4倍高い。さらに、糖尿病を有する成人の心臓疾患による死亡率は、糖尿病でない人より約2～4倍高い。

【0004】

糖尿病は、インスリン産生、インスリン作用、またはそれらの双方の異常に起因する、高血糖値を特徴とする疾患群である。糖尿病は、何年間も診断未確定のままとなることがあるため、多くの人々は、生命を脅かす合併症のうちの1つを発症して初めて糖尿病であることに気づく。糖尿病の原因はいまだ不明であるが、遺伝的性質ならびに肥満および運動不足などの環境因子の双方が重要な因子であることが一般に認められている。

【0005】

糖尿病の1つの群である、1型（または、インスリン依存性糖尿病もしくは若年発症糖尿病）は、身体の免疫系が、血糖値を調節するインスリンホルモンを産生する膵臓細胞を破壊すると発症する。1型糖尿病は、通常、子供および若年成人で生じるが、疾患の発症は任意の年齢で起こり得る。1型糖尿病は、糖尿病と診断される全症例の約5～10パーセントを占める。1型糖尿病の危険因子には、自己免疫因子、遺伝因子、および環境因子が含まれる。1型糖尿病と診断された個体は、注射またはポンプによってインスリンを毎日送達することを必要とする。

【0006】

糖尿病のもう1つの群である、2型糖尿病（または、非インスリン依存性糖尿病もしくは成人発症糖尿病）は、身体が十分なインスリンを産生できないこと、または適切に使用できないことに起因する代謝障害である。この疾患は、通常、インスリン抵抗性、すなわち、細胞が適切にインスリンを使用しない障害として始まり、インスリン必要量が高まるにつれ、膵臓は、インスリンの産生能力を徐々に失う。2型糖尿病は、この疾患の最も一般的な型であり、糖尿病の90～95パーセントを占める。2型糖尿病は、アメリカ人の高齢者数の増加、ならびにより高い肥満有病率および座りがちなライフスタイルが原因となって、流行病の比率に近づきつつある。

【0007】

妊娠糖尿病とは、妊娠中の女性において診断されるグルコース不耐性の型を意味する。妊娠中、妊娠糖尿病は、乳児での合併症を回避するために母親の血糖値を標準化するための治療を必要とする。ある比率（5～10パーセント）の妊娠糖尿病の女性は、妊娠後に2型糖尿病を有する。妊娠糖尿病を罹患した女性は、その後の5～10年間に糖尿病を発症する可能性もまた20～50パーセント有する。

【0008】

高インスリン血症とは、膵臓細胞によるインスリンの過剰産生を意味する。しばしば、高インスリン血症は、インスリン作用に対する細胞の抵抗性によって定義される状態である、インスリン抵抗性の結果として生じる。インスリン抵抗性は、上記に定義したように、正常な量のインスリンが、正常以下の生物学的（代謝）応答を生じる状態/障害である。例えば、インスリン処置された糖尿病患者において、インスリンの治療用量が正常な人におけるインスリンの分泌速度を上回る時はいつも、インスリン抵抗性が存在しているとみなされる。

【0009】

グルコース恒常性（または代謝）異常とは、血糖値が正常値より高いが、糖尿病に分類される程には高くない状態を意味する。将来的な糖尿病および心血管疾患に対する危険因子とみなされている2つのカテゴリーがある。耐糖能異常（IGT）は、2時間の経口グルコ

10

20

30

40

50

ース負荷試験後のグルコースレベルが140~199mg/dlである時に生じる。IGTは、2型糖尿病の主要危険因子であり、成人の約11パーセント、または約2000万人のアメリカ人に存在する。65歳以上の人の約40~45パーセントが2型糖尿病またはIGTを有している。空腹時血糖異常 (IFG) は、8時間の空腹時血漿グルコース試験後のグルコースレベルが110mg/dlより高いが126mg/dl未満である時に生じる。

【0010】

糖尿病の一般的な特徴である高血糖は、肝臓および末梢組織によるグルコース利用の低減、ならびに肝臓によるグルコース産生の増大によって引き起こされる。肝臓および膵臓細胞中の主要なグルコースリン酸化酵素であるグルコキナーゼ (GK) は、血糖恒常性を調節するうえで重要な役割を果たしている。特に、この酵素のレベルは、2型糖尿病の患者 (Caro, J.F. et al., *Hormone metabolic Res.*, 27:19-22, 1995) およびいくつかの糖尿病動物モデル (Barzilai, N. and Rossetti, L. *J. Biol.Chem.*, 268:25019-25025, 1993) において低下している。

10

【0011】

糖尿病を治療および/または治癒するために、多くの薬学的組成物および方法が提案されている。例えば、糖尿病における高血糖を低減させる1つのアプローチは、肝臓のGK活性を上昇させる段階を含む (Van Schaftingen, E. et al., *Adv. Enzyme Regul.* 32:133-148, 1992)。トランスジェニック糖尿病マウスを含む研究により、GKのコピー数の増加は、肝臓のグルコース代謝の増加、および血漿グルコースレベルの低下をもたらすことが示され (Ferre, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:7225-7230 (1996a) および ASEB *J.*, 10:1213-1218, (1996b); Niswender, K. D. et al., *J. Biol. Chem.*, 272:22570-22575 (1997))、肝臓GKを増加させることが、糖尿病における高血糖の低減に有効となり得ることが実証されている。さらに、Hariharan, N. et al. (*Diabetes* 46:11-16 (1997)) は、肝臓GKの増加が、グルコース恒常性を改善し、トランスジェニックマウスの体重減少をもたらすことを実証した。

20

【0012】

様々なグループが、グルコキナーゼ調節タンパク質 (「GKRP」) が肝細胞の核内でGKに結合し、したがって、インピボでGK活性を調節するために機能し得ることも明らかにした (Brown, K. S. et al., *Diabetes* 46:179-186, 1997; De la Iglesia, N. et al., *FEBS Left.* 456:332-338, 1999; Fernandez-Novell, J. M. et al., *FEBS Left.* 459: 211-214, 1999)。インピボの設定でのこのメカニズムの妥当性は、Cherringtonおよび共同研究者らによる実験で明らかにされている (Shiota, M. et al., *Diabetes* 47:867-873, 1998)。これらの研究では、少量のフルクトースが、肝臓中でフルクトース-1-リン酸に変換され、したがって、遊離のGKを増加させ、絶食状態から給餌状態への移行において認められるのと同様に、正味の肝臓グルコース使用量を実質的に増大させた。

30

【0013】

米国特許第5,714,519号 (以下、特許第519号) は、パンテチン (請求項1~18; col.5、6~15行を参照されたい) またはシステアミン (請求項19~27; col.5、16~22行を参照されたい) を1日の間に所定の間隔で投与することによって高インスリン血症またはインスリン抵抗性のいずれかを制御するための方法を開示している。残念ながら、特許第519号で開示されているパンテチンまたはシステアミンの投与量 (例えば、システアミン500mg) には、ヒトに対して有毒なものもある。実際に、システアミンまたはパンテチンのそのような投与量は、酸産生の増加、またはさらに潰瘍など望ましくない胃腸症状も引き起こし得る (Srivastava, P. K. & L. Field, 「Organic disulfides and related substances .38. Some disulfide and trisulfide sulfinic acid salts as antiradiation drugs,」 *J Med Chem*, 18(8):798-802 (1975))。さらに、特許第519号により教示されているような、必要な特定の投与回数は、治療プログラムに対する患者の服用遵守の助けにならない。

40

【0014】

システアミン自体は、あまり安定な化学化合物ではない。一般に、システアミンは、身体に投与されると極めて急速に (数分で) 消失する。したがって、最適な治療効果のため

50

に標的部位で身体に適切に代謝されるシステアミンの安定な形態を作製することが重要であると考えられる。

【0015】

血糖を低下させるために現在使用されている2つの薬理学的様式は、経口血糖降下剤（抗糖尿病剤）およびインスリンである。インスリン補充は、現在注射によって行われており、糖尿病におけるインスリンの欠乏またはその作用の制限に基づいている。経口抗糖尿病剤は、インスリンと化学的には類似しておらず、それらの糖低下のメカニズムは、直接的なインスリン補充の作用とは異なる。経口血糖降下剤およびインスリンは、現在のところ、糖尿病の個体の必要に応じて、単独でまたは互いに組み合わせて治療に利用されている。一部の個体は、インスリンの有無に関わらず、複数の経口薬剤で最も良く治療される。

10

【0016】

前述の理由から、糖尿病のための、特に、糖尿病に関連した症状を解消または低減させるための新しい治療的処置が必要とされている。

【発明の開示】

【0017】

発明の簡単な概要

本発明は、糖尿病を治療するために用いられる通常物質にしばしば関連する多くの望ましくない副作用を改善しながら糖尿病を治療するための組成物および方法を提供する。好ましい態様において、本発明は、糖尿病および糖尿病に関連する症状を治療および/または予防のためのみならず、糖尿病関連合併症、病態、または疾患の発症を予防または遅らせるための独自の組成物および方法を提供する。

20

【0018】

本発明は、システアミン化合物と、糖尿病の治療において有効であることが知られている少なくとも一つの付加的物質（以降、「付加的治療物質」とを含む組成物）を提供する。付加的治療物質の単独投与にしばしば関連する望ましくない副作用を改善しながら、糖尿病を予防または治療するために；および/または糖尿病に関連した少なくとも一つの合併症の重症度、強度、および/または持続を減少または消失させるために、システアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質とを同時投与することが、本明細書において詳しく例示される。本発明の組成物および方法は、血中グルコースレベルを低下させるために特に有効である。

30

【0019】

本明細書において定義される治療物質は、糖尿病および糖尿病関連症状の治療において用いるために適した、当業者に公知の物質または治療法を指す。治療物質の例には、遺伝子に基づく薬学的化合物；インスリン；スルホニル尿素（すなわち、グリブリド、グリピジド、グリメピリド、トルブタミド、クロロプロプラミド）；インスリン分泌促進物質（すなわち、レパグリニド、ナテグリニド）； α -グルコシダーゼ阻害剤（すなわち、アカルボース、ミグリトール）；ピグアナイド（すなわち、メトホルミン）；およびチアゾリジンジオン（すなわち、ロシグリタゾン、ピアグリタゾン）、メグリチニド、およびD-フェニルアラニンが含まれるがこれらに限定されない。これらの利用可能な治療物質は長年のあいだ、実質的に変化していないが、単独で投与する（すなわち、システアミン化合物の同時投与を行わない）場合に制限を有することが認識されている。

40

【0020】

使用法において、システアミン化合物は、糖尿病および糖尿病関連症状を治療するために、糖尿病の診断前または後に患者に少なくとも一つの付加的治療物質と共に同時投与される。関連する態様において、システアミン化合物は、糖尿病および糖尿病関連合併症を予防および/または治療するために、遺伝子に基づく薬学的化合物、インスリン、スルホニル尿素、ピグアナイド、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオン、メグリチニド、およびD-フェニルアラニンからなる群より選択される少なくとも一つの付加的治療物質と同時投与される。糖尿病の発症を予防するために、本発明に従って用いることができ

50

るさらに企図される付加的治療物質には、以下の療法が含まれるがこれらに限定されない：身体の運動（すなわち、毎日少なくとも30分の中等度の身体活動）、食事の摂取の改善（すなわち、糖分摂取の減少）、および体重の減少。本発明に従って、本発明の組成物は、治療効果を誘発するために如何なる時期（不定時のような）にも投与することができる。

【0021】

以下は、通常の治療物質の投与にしばしば関連する望ましくない副作用である：（1）スルホニル尿素（すなわち、トルブタミドおよびグリピジド）または膵臓-細胞を刺激してより多くのインスリンを分泌させるメグリチニドの投与によって、および/またはスルホニル尿素またはメグリチニドが無効となった場合にインスリンを注射することによって、インスリンの血漿レベルが増加した結果としてインスリン抵抗性組織を刺激するために十分に高いインスリン濃度の増加；（2）インスリンまたはインスリン分泌剤（スルホニル尿素またはメグリチニド）の投与によって、血漿中グルコースの危険な低レベルが起こり得る、およびさらにより高い血漿中インスリンレベルによるインスリン抵抗性レベルの増加が起こり得る；（3）糖尿病を治療するために用いられる他の治療物質と併用することができない（すなわち、スルホニル尿素薬を他の糖尿病薬と併用する場合の臨床上的警告）；および（4）身体的不快感（すなわち、体重の増加、体液貯留の増加、低密度リポタンパク質レベルの増加、鼓腸、および下痢）。

【0022】

本発明に従って、システアミン化合物を患者に投与すると、グルコース輸送体の発現およびアディポネクチンレベルを増加させることができることが初めて発見された。グルコース輸送体発現の増加およびアディポネクチンレベルの増加はいずれも、患者のインスリン感受性を増加させて、このように、システアミン化合物または付加的治療物質単独の投与の場合では認められないであろう治療効果の増強を確実にするために、システアミン化合物および付加的治療物質を非常に有効に作用させることができる。

【0023】

同様に、本出願に従って、システアミン化合物を患者に投与すると、糖尿病関連合併症または病態を表すまたはそれらを発症する可能性がある他の生物学的要因に影響を及ぼすことが認められた。例えば、本発明に従って、システアミン化合物を患者に投与すると、患者におけるC-ペプチド、インスリン様増殖因子、血中尿酸、遊離の脂肪酸、アディポネクチン、トリグリセリド、高密度リポタンパク質（HDL）、低密度リポタンパク質（LDL）、およびマイクロアルブミン尿症レベルに影響を及ぼし得る。特に、システアミン化合物を患者に投与すると：インスリン様増殖因子1（IGF-1）を減少させる、C-ペプチドレベルを低下させる、遊離の脂肪酸レベルを低下させる、血中尿酸レベルを低下させる、アディポネクチンレベルを増加させる、トリグリセリドレベルを低下させる、LDLレベルを低下させる、HDLレベルを増加させる、およびマイクロアルブミン尿症レベルを低下させることができる。これらの生物学的要因は全て、糖尿病関連合併症または病態の診断および/または発症に関連していることから（Reist, GC et al., 「Changes in IGF activities in human diabetic vitreous」 *Diabetes*, 53(9):2428~35(Sept. 2004)；Janssen, JA and Lamberts, SW, 「The role of IGF-1 in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible?」 *Eur J Endocrinol.*, 146(4):467~77(2002)；Chakrabarti, S et al., 「C-peptide and retinal microangiopathy in diabetes,」 *Exp Diabetes Res.*, 5(1):91~6(Jan-Mar 2004)；Gottsater, A. et al., 「Plasma adiponectin and serum advanced glycated end-products increase and plasma lipid concentrations decrease with increasing duration of type 2 diabetes,」 *Eur J Endocrinol.*, 151(3):361~6(Sept 2004)；Tseng, CH., 「Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes,」 *Diabet Med.*, 21(7):724~9(July 2004)；Liese, AD et al., 「Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95」, *J. Hum. Hypertens.*, 15(11):799~804(200

10

20

30

40

50

1) ; および Wollesen, F. et al., 「Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein (a) in diabetes,」 Diabetes Care., 22(1):93~8(1999)を参照されたい)、システアミン化合物を単独または付加的治療化合物と同時に投与することは、糖尿病関連合併症および病態を治療するために記述のように用いることができる。

【0024】

システアミン化合物を少なくとも一つの付加的治療物質と同時に投与すると、材料は共に、単独で送達された如何なる単剤より有利な治療効果を提供する。ピグアナイドは、一般的に非インスリン依存性糖尿病または2型糖尿病を治療するために用いられる。本発明者らは意外にも、メトホルミンのようなピグアナイドとシステアミン化合物との併用によって、ピグアナイドまたはシステアミン化合物単剤を用いて得られ得る場合より良好な血糖値の制御が得られることを発見した。この有益な作用は、真性糖尿病、遺伝性糖尿病、1型および2型糖尿病、ならびに妊娠性糖尿病と診断された患者において特に有効である。

10

【0025】

もう一つの態様において、システアミン化合物および少なくとも一つの付加的治療物質を含む組成物が提供される。関連する態様において、そのような組成物には、複合体が固体の形状で取り扱われ、含まれる成分(システアミン化合物のような)がその後放出(すなわち、アルカリ環境に曝露することによって、溶媒の作用によって、または融解によって)され得るように、気体、液体、または化合物を包接複合体として固定する「包接化合物ホスト物質」が含まれ得る。

【0026】

さらにもう一つの態様において、本発明は、糖尿病に関連した少なくとも一つの合併症の重症度、強度、および/または持続を減少および/または消失させるための組成物および方法を提供する。糖尿病に一般的に関連する、バックグラウンド糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、白内障、リポイド類壊死、糖尿病性皮膚障害、真菌感染症、うっ血性心不全、腎疾患、糖尿病性腎症のような合併症、病態、および疾患は、本発明に従ってシステアミン化合物および少なくとも一つの付加的治療物質を投与することによって減少および/または消失させることができる。

20

【0027】

本発明のさらなる長所には、糖尿病の発症の予防が含まれる。本発明に従って、糖尿病の診断の前または発症時に、システアミン化合物を少なくとも一つの付加的治療物質と共に患者に同時投与すると、糖尿病が発症しないように、またはシステアミン化合物および付加的治療物質の非存在下において認められるであろう場合より低い程度に発症するように、患者の代謝を変化させることができる。インスリン感受性を増強することによって(すなわち、グルコース輸送体の発現の増加によって)、本発明の組成物および方法は、糖尿病および糖尿病関連症状を治療および/または予防する可能性があると共に、糖尿病関連合併症または病態を治療および/または予防する可能性がある。本発明に従って、異常なグルコース代謝またはインスリン抵抗性を有する被験者は、システアミン活性(すなわち、グルコース輸送体ならびにアディポネクチンおよび脂質代謝において認められたシステアミン調節)の結果としてグルコース利用およびインスリン抵抗性が改善されるために糖尿病を発症しないはずであるが、完全な糖尿病を有する被験者(例えば、肥満)はそうではない。

30

40

【0028】

本発明に従って、糖尿病と診断された、または糖尿病に関連した合併症、病態、または疾患を有する患者に投与されるシステアミン化合物の1日量は、システアミン約0.1 mg ~ 約400 mg/kg患者の体重(BW)(またはシステアミン塩酸塩600 mg/kg BW)、またはシステアミン化合物の等モル量である。好ましくは、システアミンの1日量約30 mg/kg BWまたはシステアミン化合物の等モル量を、本発明に従って患者に投与する。付加的治療物質の投与量はシステアミン化合物と同時に投与した場合に所望の反応を誘発するであろう量に基づく。

【0029】

50

発明の詳細な開示

本発明は、糖尿病と診断された患者を治療するための方法を提供する。本発明は、糖尿病を治療するために、システアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質との有益な治療的併用を初めて提供する。好ましい態様において、本発明は、システアミン化合物およびメトホルミンの同時投与による、糖尿病の発症と共に糖尿病に関連した合併症を治療および/または予防するための組成物および方法を提供する。

【0030】

本明細書において用いられるように、「糖尿病」は、真性糖尿病、遺伝性糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、および妊娠性糖尿病が含まれるがこれらに限定されない全ての糖尿病病態を意味すると意図される。「糖尿病」という用語はまた、結果としてグルコース不耐性が起こるインスリンの相対的または絶対的欠損を特徴とする慢性疾患を指す。1型糖尿病はまた、インスリン依存的真性糖尿病 (IDDM) と呼ばれ、同様に例えば若年性真性糖尿病が含まれる。1型は主に膵臓β細胞の破壊による。2型真性糖尿病はまた、非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM) として知られ、部分的に食後のインスリン放出障害を特徴とする。インスリン抵抗性はまた、2型真性糖尿病の発症に至る要因となり得る。遺伝性糖尿病は、β細胞の機能および調節を妨害する変異による。

【0031】

本明細書において用いられる糖尿病は、約130 mg/dlより高いもしくはそれに等しい絶食時血中グルコースレベルである、または約75 gの糖負荷の経口投与後もしくは食後約2時間で評価した約180 mg/dlより高いもしくはそれに等しい血漿グルコースレベルであるという特徴を有する。当業者によって理解されるように、糖尿病を同定するために用いられる特徴は、変更されることがあり、世界保健機構によって開示された標準のような最新の標準を用いて、本発明において提供される糖尿病を定義することができる。

【0032】

「糖尿病」という用語はまた、慢性高血糖症、高インスリン血症、グルコース恒常性または耐性の障害、およびインスリン抵抗性を含む、高血糖症を有する人が含まれると意図される。高血糖の人における血漿中のグルコースレベルには、例えば信頼できる診断指標によって決定されるように正常より高いグルコース濃度が含まれる。そのような高血糖症の人は、真性糖尿病の明白な臨床症状を発症するリスクを有する、または素因を有する。

【0033】

本明細書において用いられるように、「糖尿病合併症」という用語は、糖尿病と診断された患者においてよりしばしば起こる医学/臨床問題を指す。本明細書において企図されるように、糖尿病の合併症には、糖尿病の結果としての血管および/または神経の変化に由来する医学/臨床問題が含まれる。これらには、皮膚疾患 (すなわち、細菌感染症、真菌感染症、糖尿病性皮膚障害、リポイド類壊死、糖尿病性疾患 (すなわち、糖尿病性水疱)、発疹状黄色腫症、アレルギー性皮膚反応、指端硬化症、播種性環状肉芽腫、および黒色表皮症)、歯肉疾患、眼障害 (すなわち、緑内障、白内障、網膜症)、腎疾患、ニューロパシー (すなわち、全身性ニューロパシー、末梢性全身性多発ニューロパシー、中枢性ニューロパシー、大腿ニューロパシー、神経障害性関節炎、頭蓋ニューロパシー、自律神経ニューロパシー、圧迫性ニューロパシー、および糖尿病性筋萎縮)、痛風、および心血管疾患/障害 (すなわち、高血圧症、心疾患、心臓発作、卒中) が含まれるがこれらに限定されない。

【0034】

本明細書において用いられるように「患者」という用語は、本発明に従う組成物による治療が提供される、哺乳類を含む生物を記述する。開示の治療法によって利益が得られる哺乳類種には、類人猿、チンパンジー、オランウータン、ヒト、サル; およびイヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモットおよびハムスターのような家畜動物 (すなわちペット) が含まれるがこれらに限定されない。

【0035】

本明細書において用いられるように「同時投与」および「同時投与する」は、糖尿病の

10

20

30

40

50

治療において用いるために適した少なくとも一つの付加的治療物質（すなわち、インスリンおよび/または血糖降下化合物）を投与することを指す。例えば、少なくとも一つの付加的治療物質は、薬学的組成物におけるような、システアミン化合物と混合して提供され得る；または付加的治療物質とシステアミンとを例えば、連続、同時、または異なる時期に投与される異なる薬学的組成物のような、異なる化合物として提供することができる。好ましくは、糖尿病を治療するためのシステアミン化合物および付加的治療物質を個別に投与する場合、それらは、システアミン化合物と付加的治療物質とが相互作用できないほど互いに離れて投与されない。

【0036】

本明細書において用いられるように、「システアミン化合物」という言及には、システアミン、様々なシステアミン塩（システアミン塩酸塩およびリン酸システアミンのような）と共に、例えば体内で容易に代謝されてシステアミンを産生するシステアミンのプロドラッグが含まれる。本明細書において記述されるように、糖尿病に関連した合併症を治療および/または改善するために、システアミンの類似体、誘導體、結合体、および代謝物（シスタミンのような）も同様に本発明の範囲に含まれる。システアミンの様々な類似体、誘導體、結合体、および代謝物が周知であり、当業者に容易に用いられ、これには、例えば米国特許第6,521,266号、第6,468,522号、および第5,714,519号に記述されるような化合物、組成物、および送達法が含まれる。

10

【0037】

本明細書において企図されるように、システアミン化合物には、パントテン酸が含まれる。パントテン酸は、哺乳類において、多くの生理反応にとって必須の物質であるコエンザイムAに変換される天然に存在するビタミンである。システアミンは、コエンザイムAの成分であり、コエンザイムAレベルが増加すれば循環中のシステアミンレベルは増加する。3塩基リン酸マグネシウムおよび亜硫酸マグネシウム（エプソム塩）のようなアルカリ金属塩は、コエンザイムAの形成を増強する。さらに、コエンザイムAのシステアミンへの切断は、クエン酸のような還元剤の存在下で増強される。このように、パントテン酸とアルカリ金属塩の併用によって、コエンザイムA産生の増加が起こり、同時にシステアミン産生の増加が起こる。

20

【0038】

したがって、本発明の一つの態様において、本明細書において記述されるように、システアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質とを同時投与する長所は、コエンザイムAの作用を通して、またはシステインの代謝物として天然の代謝プロセスを通してシステアミンの内因性の産生を促進することによって得ることができる（図1および2を参照されたい）。これは、例えばパントテン酸と少なくとも一つの付加的治療物質とを同時投与することによって得ることができる。

30

【0039】

本明細書において用いられるように、「有効量」または「治療的有效量」という用語は、望ましい生体反応を誘発するために必要な量を指す。本発明に従って、治療的有效量は、糖尿病を治療および/または改善するためと共に、特定の糖尿病関連合併症（すなわち、網膜症、緑内障、白内障、心疾患、卒中、高血圧症、腎症、皮膚障害、歯肉疾患等）の重症度を低下させるまたは予防するために必要なシステアミン化合物および少なくとも一つの付加的治療物質の量である。低下は、合併症の重症度の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、または99%低下であってもよい。

40

【0040】

本発明は、糖尿病を治療するためにシステアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質の有益な治療的併用を初めて提供する。システアミン化合物を少なくとも一つの付加的治療物質と同時投与する場合、材料は都合よく機能して、いずれかの単独を送達する場合より大きい治療効果を提供する。システアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質とを含む本発明の組成物は、そのような組成物が、治療結果（すなわち、グルコースレベルの低下）を誘発するために如何なる時期にも投与できることから（既定の期間、投与

50

の必要がない)、糖尿病および糖尿病関連合併症を治療するために特に有効である。

【0041】

ビッグアナイドは一般的に、非インスリン依存性糖尿病を治療するために用いられる。本発明者らは意外にも、ビッグアナイド(メトホルミンのような)とシステアミン化合物との併用によって、メトホルミンのような付加的治療物質およびシステアミン化合物単独を用いて得ることができる場合より良好な血糖制御が得られることを発見した。この有益な作用は、真性糖尿病、1型および2型糖尿病、ならびに妊娠性糖尿病と診断された患者において特に有用である。

【0042】

患者における糖尿病を治療および/またはその発症を予防するために、または糖尿病に関連してその後発症した合併症の重症度、強度、もしくは持続を減少させるために、システアミン塩酸塩(および/またはその類似体、誘導体、およびプロドラッグ)と少なくとも一つの付加的治療物質との同時投与が本明細書において特に企図される。好ましくは、システアミン塩酸塩と少なくとも一つの付加的治療物質との同時投与は不定期に行うことができる。網膜症、緑内障、白内障、心疾患、高血圧症、卒中、歯肉疾患および皮膚障害のような、しかしながらこれらに限定されない糖尿病に関連した合併症は、本発明に従ってシステアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質とを摂取することによって治療、予防、および/または減少させることができる。

10

【0043】

本発明のさらなる長所には、糖尿病の治療および/またはその発症の予防が含まれる。詳しく述べると、システアミン(および/またはその類似体、誘導体、およびプロドラッグ)を、糖尿病の診断前、または診断時に少なくとも一つの付加的治療物質と共に同時投与することができる。または、システアミン化合物および付加的治療物質は、糖尿病を治療するために用いられる他の公知の療法と同時に投与することができる。

20

【0044】

システアミン化合物が同時投与される、本明細書において言及される付加的治療物質には、遺伝子に基づく薬学的化合物;インスリン;スルホニル尿素(すなわち、グリブライド、グリピジド、グリメピリド、トルブタミド、クロロプロプラミド);インスリン分泌促進物質(すなわち、レパグリニド、ナテグリニド); α -グルコシダーゼ阻害剤(すなわち、アカルボース、ミグリトール);ビッグアナイド(すなわち、メトホルミン);およびチアゾリジンジオン(すなわち、ロシグリタゾン、ピアグリタゾン)、メグリチニド、D-フェニルアラニン、身体運動、食事の摂取の改善、および体重減少が含まれるがこれらに限定されない。

30

【0045】

一つの態様において、システアミン化合物は、1型糖尿病、2型糖尿病、ならびに関連病態および症状を治療するためにインスリンと同時に投与される。2型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、糖尿病関連高血圧症、肥満、または血管、眼、腎臓、神経、自律神経系、皮膚、結合組織、もしくは免疫系に対する損傷の場合、システアミン化合物は、インスリンの代わりに血糖降下化合物と同時に投与される。

【0046】

または、システアミン化合物は、2型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、糖尿病性高血圧症、肥満、または血管、眼、腎臓、神経、自律神経系、皮膚、結合組織、もしくは免疫系に対する損傷を治療するために、インスリンおよび血糖降下化合物と同時に投与される。

40

【0047】

本発明の組成物は、例えば錠剤、カプセル剤等のような経口投与型、または非経口投与、静脈内、筋肉内、経皮、口腔、皮下、坐剤もしくは他の経路を含む、多様な投与経路において用いることができる。そのような組成物は、本明細書において一般的に「薬学的組成物」と呼ばれる。典型的に、それらは単位投与剤形、すなわち各単位が一つまたはそれ以上の薬学的に許容される他の成分、すなわち希釈剤または担体に関連して、所望の治療

50

効果を生じるように計算された既定量の活性成分を含む、ヒトの摂取のための単位用量として適した物理的に個別の単位となり得る。

【0048】

本発明のシステアミン化合物および付加的治療物質は、薬学的に有用な組成物を調製するための公知の方法に従って調製することができる。調製は、当業者に周知であって、容易に入手可能な多くの文献に記述されている。例えば、「Remington's Pharmaceutical Science」(Martin EW [1995] Easton Pennsylvania, Mack Publishing Company, 19th ed.) は、本発明に関連して用いることができる製剤を記述している。非経口投与に適した製剤には、例えば製剤を意図するレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および溶質を含んでもよい水性滅菌注射溶液；ならびに懸濁剤および濃化剤を含んでもよい水性および非水性滅菌懸濁剤が含まれる。製剤は、単位用量、または多用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルに入れてもよく、滅菌液体担体、例えば注射用水を使用直前に必要とするだけでよい凍結乾燥(凍結乾燥)状態で保存してもよい。即時調製注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒、錠剤等から調製してもよい。先に特に言及した活性成分の他に、本発明の製剤には、問題の製剤のタイプに関して当技術分野で通常の他の成分が含まれ得ると理解すべきである。

10

【0049】

本発明に従うシステアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質との同時投与は、当業者にとって現在または将来的に公知である任意の適した方法および技術によって行うことができる。好ましい態様において、システアミン化合物および少なくとも一つの付加的治療物質とは、丸剤、ロゼンジ、錠剤、ガム、飲料等のような特許権を受けられる、容易に摂取される経口製剤に調製される。摂取は糖尿病の診断時、診断前、または診断後に行われる。

20

【0050】

本発明の特定の態様において、患者は、システアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質との同時投与の前に、インスリン依存性糖尿病(IDDM)を発症するリスクを同定するために評価される(すなわち、身体運動、食事の摂取の改善、および体重減少)。IDDMの臨床発症に先立つ重要なマーカーとして様々なマーカーが最近同定されている。無症候性の患者における糖尿病の感受性を評価するために当業者に公知の方法を用いて検出することができる免疫マーカーには、インスリンに対する自己抗体(IAA)；グルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)；およびIA-2と呼ばれるチロシンホスフェートファミリーの受容体型の島細胞メンバーのような、島細胞に対する自己抗体(ICA)が含まれるがこれらに限定されない。本発明に従って用いることができるそのようなマーカーを検出することによって糖尿病に対して感受性がある無症候性の患者を同定する方法には、米国特許第6,391,651号および第6,316,209号が含まれるがこれらに限定されない。

30

【0051】

本発明に従って、活性成分としてシステアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質との有効量を含む組成物には、一つまたはそれ以上の非毒性の薬学的に許容される担体または希釈剤が含まれる。本発明において用いるためのそのような担体の例には、エタノール、ジメチルスルホキシド、グリセロール、シリカ、アルミナ、デンプン、ソルビトール、イノシタール、キシリトール、D-キシロース、マンニトール、粉末セルロース、微結晶セルロース、タルク、コロイド状二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、水酸化アルミニウム、デンプンリン酸ナトリウム、レシチン、ならびに同等の担体および希釈剤が含まれる。

40

【0052】

一つの態様において、システアミン化合物、少なくとも一つの付加的治療物質、および包接化合物ホスト物質のような担体を含む組成物が提供される。包接化合物ホスト物質のような担体を提供することによって、安定化されたシステアミン化合物分子は、毒性を誘導しない用量で患者に安全に送達され得ると考えられる。さらに、そのような担体材料には、腸におけるようなアルカリ環境においてコーティングを溶解させるコーティング物質

50

(すなわち腸溶コーティング)が含まれ得る。

【0053】

本発明に従って用いることができる包接化合物ホスト物質には、参照により本明細書に組み入れられる、米国特許出願第20040033985号に開示される材料が含まれる。企図される包接化合物ホスト物質には、タンパク質(アルブミンのような)、クラウンエーテル、ポリオキシアルキレン、ポリシロキサン、ゼオライト、コレスチラミン、コレスチポル、コレセベラム、コレスチミド、セベラメル、セルロース誘導体、デキストラン誘導体、デンプン、デンプン誘導体、および薬学的に許容されるその塩が含まれる。企図されるセルロース誘導体およびデキストラン誘導体には、DEAE-セルロース、グアニジノエチルセルロース、またはDEAE-セファデックスが含まれる。本発明の組成物に含まれる好ましいデンプンまたはデンプン誘導体には、シクロデキストリン、退化デンプン、分解デンプン、退化および分解デンプンの組み合わせ、疎水性デンプン、アミラーゼ、デンプン-ジエチルアミノエチルエーテル、およびデンプン-2-ヒドロキシエチルエーテルが含まれる。

10

【0054】

本発明に従って、好ましい包接化合物ホスト物質には、シクロデキストリンおよび/またはその誘導体(すなわち、メチル-シクロデキストリン(M- β -CD)、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン(HP- β -CD)、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン(HE- β -CD)、ポリシクロデキストリン、エチル-シクロデキストリン(E- β -CD)、および分枝シクロデキストリン)が含まれるがこれらに限定されない。当業者は、任意のシクロデキストリンまたはシクロデキストリン混合物、シクロデキストリンポリマー、または改変シクロデキストリンを本発明に従って利用できることを認識するであろう。シクロデキストリンは、Wacker Biochem Inc., Adrian, MichiganまたはCerestar USA, Hammond, Indianaと共に他の業者から入手可能である。シクロデキストリンまたはその誘導体を用いる包接複合体の調製によって、成分(すなわち、システアミン化合物)は、蒸発の損失から保護される、酸素、酸、可視光および紫外光による攻撃、ならびに分子内および分子間反応から保護される。

20

【0055】

シクロデキストリンの一般化学式は、 $(C_6O_5H_9)_n$ である。本発明の組成物における包接化合物ホスト物質の含有量は、約1~80重量%の範囲となり得る。好ましくは、本発明の組成物における包接化合物ホスト物質の含有量は、約1~60重量%の範囲である。用いられる包接化合物ホスト物質の実際の量は、本発明の組成物を調製するために用いられるシステアミン化合物および付加的治療物質の実際の含有量に大きく依存するであろう。

30

【0056】

所望の治療的治療のためのそのような用量の投与を提供するために、本発明の組成物は典型的に、少なくとも一つの付加的治療物質および組成物全体の残りを構成する担体および/または希釈剤と共に、少なくとも一つのシステアミン化合物の約1%~99%を含むであろう。用いる用量は、治療される個体の年齢、体重、健康、または性別に基づいて変化し得る。

【0057】

本発明に従って、システアミン化合物と少なくとも一つの付加的治療物質とを、インスリン抵抗性を有すると診断された患者に同時投与すると、血糖値を正常な許容される範囲内(米国糖尿病協会によって承認されるように、絶食後90~130 mg/dL)に維持することができる。

40

【0058】

特定の態様において、付加的治療物質がインスリンである場合、システアミン化合物とインスリンとを含む組成物の好ましい1日量は、システアミン約0.1~400 mg/kg体重(BW)(またはシステアミン化合物の等モル量)およびインスリン約0.1~約50.0単位/kgである。好ましくは、システアミンの1日量約30 mg/kg BW(またはシステアミン化合物の等モル量)が、患者にインスリンと共に同時投与される。

【0059】

50

付加的治療物質がスルホニル尿素（すなわち、アマリール、グリナーゼ、ミクロナーゼ、グルコトロールXL、グルコトロール、ディアビネーゼ、オリナーゼ、またはトリナーゼ）である場合、システアミン化合物とスルホニル尿素の双方を含む組成物に関する好ましい1日量は、システアミン約0.1～400 mg/kgまたは600 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）、およびスルホニル尿素約0.1～3,000 mgである。好ましくは、システアミンの1日量約30 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）が、患者にスルホニル尿素と同時投与される。

【0060】

ビグアナイド（すなわち、メトホルミン）をシステアミン化合物と同時投与する場合、各物質の好ましい用量は、システアミン約0.1～400 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）、およびビグアナイド約0.1～3,000 mgである。好ましくは、システアミンの1日量約30 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）が、患者にビグアナイドと同時投与される。

10

【0061】

少なくとも一つの α -グルコシダーゼ阻害剤（すなわち、アカルボース、ミグリトール）がシステアミン化合物と同時投与される場合、各物質の好ましい1日量は、システアミン約0.1～400 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）、および α -グルコシダーゼ阻害剤約10～1,000 mgである。好ましくは、システアミンの1日量約30 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）が、患者に α -グルコシダーゼ阻害剤と同時投与される。

20

【0062】

チアゾリジンジオン（すなわち、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン）がシステアミン化合物と同時投与される場合、各物質の好ましい1日量は、システアミン約0.1～400 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）、およびチアゾリジンジオン約0.1～200 mgである。好ましくは、システアミンの1日量約30 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）が、患者にチアゾリジンジオンと同時投与される。

【0063】

メグリチニド（すなわち、レパグリニド）がシステアミン化合物と同時投与される場合、各物質の好ましい用量は、システアミン約0.1～400 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）、およびメグリチニド約0.1～100 mgである。好ましくは、システアミンの1日量約30 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）が、患者にメグリチニドと同時投与される。

30

【0064】

付加的治療物質がD-フェニルアラニン（すなわち、ナテグリニド）である態様において、システアミン化合物とD-フェニルアラニンとを含む組成物の好ましい用量は、システアミン約0.1～400 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）、およびD-フェニルアラニン約10～1,000 mgである。好ましくは、システアミンの1日量約30 mg/kg BW（またはシステアミン化合物の等モル量）が、患者にD-フェニルアラニンと同時投与される。

【0065】

より好ましくは、望ましい反応を誘発するために患者に投与されるシステアミンの1日量は、メトホルミン約40 mg/kg BW未満、好ましくはメトホルミン2,000 mg未満の1日量と同時投与した場合に、約30 mg/kg BWまたはそれ未満（またはシステアミン化合物の等モル量）である。望ましい反応には、（1）糖尿病に関連した合併症の重症度、持続、または強度の減少；（2）グルコースに対する代謝反応の調節；（3）糖尿病に関連した合併症の消失；（4）糖尿病または糖尿病関連症状の治癒および/または改善；ならびに（5）症候性または無症候性の患者における糖尿病および/または糖尿病関連合併症、症状、または病態の発症の予防、が含まれ得る。

40

【0066】

以下は、本発明を実践するための技法を説明する実施例である。これらの実施例は、制限的に解釈してはならない。特に明記していなければ、百分率は全て重量であり、溶媒混

50

合比率は容積である。

【0067】

実施例1

体重 300 ± 20 gのオスのGoto-Kakizakiウイスターラット（GKラット）19匹を1ケージに3～4匹ずつ、スチール製ケージ内で飼育した。ケージを2日毎に交換した。室内温度および相対湿度を、それぞれ 23 ± 3 および $65 \pm 1\%$ に維持した。飼料および飲料水を与えた。GKラットを1ヶ月間順化させた。すべてのGKラットが糖尿病の症状（すなわち、多食、多飲、頻尿、ならびに高い血漿グルコース値およびインスリン抵抗性）を示した時、それらを無作為に3群に分けた：対照群にラット7匹、処置I群および処置II群にラット各6匹。

【0068】

前段階の期間：

実験の1日前の17時00分に、全群から飲料水以外のすべての飼料を取り除いた。2日目の9時30分に、すべてのGKラットの空腹時血漿グルコースを測定した。10時00分に、グルコース負荷試験（2g/kg BW）を実施し、同様に、すべてのGKラットの血漿グルコースレベルを測定した。3日目に、対照群のGKラットに生理食塩水溶液（2ml/ラット）を経口投与し、処置I群およびII群のGKラットにメトホルミン溶液を経口投与した（17mg/kg体重（BW）、1日1回9時30分に2ml）。この治療プログラムをその後の数日間実施した。9日目に、空腹時血漿グルコースを測定し、全群の全GKラットに対して経口グルコース負荷試験を再度実施した。

【0069】

中期段階の期間：

10日目に、処置II群のGKラットに対する治療プログラムを変更し、その後の6日間は、システアミン塩酸塩とともにメトホルミンを経口投与した（メトホルミン17mg/kg BW、システアミン塩酸塩15mg/kg BW）。一方、対照群および処置I群に対する治療プログラムは未変更のままとした。この治療プログラムを6日間実施した。

【0070】

後期段階の期間：

治療プログラム変更後6日間に、空腹時血漿グルコースを測定し、かつグルコース負荷試験を実施し、ならびに全群の全GKラットの血液および組織試料（肝臓、十二指腸、膵臓、脂肪、および筋肉）を採取した。血液試料を4℃で3時間保存し、3500rpmで10分間遠心分離した。次いで、血清を回収し、 -20°C で保存した。組織試料は、採取後に液体窒素中に入れ、次いで、 -80°C で保存した。

【0071】

実施したグルコース負荷試験は、GKラットを一晩絶食させる段階を含んだ。翌日の9時30分に、空腹時血漿グルコースを測定した。10時00分に、グルコース溶液（2g/kg BW）の経口投与を実施した。0時間、0.5時間、1時間、2時間、および3時間後に尾静脈から血液試料を採取し、次いで、血漿グルコース試験装置を用いて検査を実施した。

【0072】

血清学検査方法は、放射能測定により血清インスリンレベルを測定する段階、ならびに公知の試験キットおよびプロトコルを用いてコレステロール、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドを測定する段階を含んだ。

【0073】

実施例の前段階、中期段階、および後期段階における全群のGKラットに対する経口グルコース負荷試験結果を、それぞれ、表1、2、3、および図3、4、5に示す。これらの期間中の空腹時血漿グルコースレベルの変化を表に示し、図6に要約する。これらの結果は、メトホルミンの単独経口投与により、ある程度、十二指腸の血漿グルコースレベルおよびインスリン抵抗性が低下することを示している。しかしながら、メトホルミンをシステアミン塩酸塩と同時に投与する場合、予期しない改善された結果が観察された。具体的には、メトホルミンおよびシステアミン塩酸塩の双方を投与する場合、（糖尿病を示す）血漿インスリンレベルおよび遊離脂肪酸レベルが、メトホルミン（またはシステアミン化合物）

10

20

30

40

50

を単独投与した場合よりも低かった（図7～10を参照されたい）。さらに、メトホルミン/システアミン塩酸塩投与の中止後は、メトホルミンまたはシステアミン化合物のいずれかを単独投与した場合より、より長い期間にわたって低レベルの血漿インスリンおよび遊離脂肪酸が維持されるであろうことが予想される。

【0074】

（表1）前段階の間に実施したグルコース負荷試験

	空腹時	0.5 時間	1 時間	2 時間	3 時間
対照群	5.87	15.57	15.37	10.91	7.31
処置群I	6.08	15.74	16.76	11.4	7.82
処置群II	6.02	15.28	16.7	11.38	7.6

10

【0075】

（表2）中期段階の間（メトホルミン経口投与の6日後）に実施したグルコース負荷試験

	空腹時	0.5 時間	1 時間	2 時間	3 時間
対照群	5.03	17.04	18.46	11.5	8.59
処置群I	4.98	15.68	15.93	10.55	8.5
処置群II	5.03	15.65	15.8	10.55	8.37

【0076】

（表3）後期段階の間（メトホルミンおよびシステアミン塩酸塩の経口投与の6日後）に実施したグルコース負荷試験

	空腹時	0.5 時間	1 時間	2 時間	3 時間
対照群	5.27	12.83	14.57	10.81	7.52
処置群I	4.75	12.98	13.42	8.6	6.67
処置群II	4.77	11.75	12.37	8.17	6

20

【0077】

実施例2-メトホルミン（実施例1の用量より高用量）とシステアミン化合物の同時投与が糖尿病ラットにおけるグルコース代謝、グルコース輸送体発現、およびアディポネクチンレベルに与える効果

30

約13週齢かつ体重321～323gのGoto-Kakizakiウィスター（GK）ラット36匹（Shanghai S laccas Laboratory Animal Centerから購入）を個別のケージに2週間入れて動物施設に順化させた。飼料および水を適宜与えた。

【0078】

体重（BW）および血漿グルコースレベルに基づき、36匹のGKラットを4群に分けた。1群（対照、n=10）は、胃管栄養法により生理食塩水（2ml/ラット）で処置した；2群（DC、n=6）は、胃管栄養法によりシステアミン塩酸塩（22.5mg/kg BW、水道水2ml中）で処置した；3群（メトホルミン、Met、n=10）は、胃管栄養法によりメトホルミン（34mg/kg BW、水道水2ml中）で処置した；4群（Met+DC、n=10）は、最初の10日間は水道水2ml中の34mg/kg BW/日のメトホルミンで処置し、続いて、次の10日間は、水道水2ml中の22.5mg/kg BWのシステアミン塩酸塩および34mg/kg BWのメトホルミンの双方で処置した。すべての動物に、20日間、10時00分に処置を行った。

40

【0079】

4つの群の動物を同じ室内（温度 23 ± 3 、相対湿度 $65 \pm 1\%$ ）で、実験期間中の食糞を低らすための金網底が付いた別々のケージ内で飼育した。午後10時00分から、グルコース負荷試験に供する前の、翌日9時30分まで、ラットを一晩絶食に供した。グルコース負荷試験のために、9時30分に、水道水2ml中の2g/kg BWのグルコースでラットを処置し、グルコース注入後0.5、1、2、3時間に尾静脈から血液を採取した。Glucotrendr2装置（Roche Diagnostics、バーゼル、スイス）により、血漿グルコース濃度を測定した。ラジオイム

50

ノアッセイ (Shanghai Radioimmunoassay Research Institutionから購入したInsulin RI A Kit NO:0410) により、血漿インスリン濃度を測定した。血漿グルコースレベルに対する効果を表4に示し、血漿インスリンレベルおよびアディポネクチンレベルに対する効果を表5に示し、ならびに様々な組織に対する効果を表6に示す。「p」値は、対照群との比較である。

【0080】

(表4) GK糖尿病ラットにおける、システアミン塩酸塩 (DC) および/またはメトホルミンに対するグルコース負荷試験 (平均 ± STD、mmol/L)

	N	絶食時	0.5 時間	1 時間	2 時間	3 時間
対照	10	5.56±0.22	15.78±1.96	15.32±1.58	11.52±1.45	8.85±0.8
DC	6	5.80±0.36	16.68±1.1	15.68±0.8	11.00±0.8	8.33±0.64
メトホルミン	10	5.53±0.53	15.24±1.34	13.98±0.95*	9.62±0.83*	7.71±1.37*
メトホルミン + DC	10	5.46±0.46	14.07±1.84+	12.44±0.96*	7.71±0.83*	6.35±0.73*

10

【0081】

メトホルミンを投与した群について、1時間、2時間、および3時間後に得られた結果は、対照群と統計学的に異なる ($p < 0.05$ 、表4に * として示す)。メトホルミンと同時にシステアミン塩酸塩を投与した場合、1時間、2時間、および3時間後に得られた結果は、メトホルミンのみを投与した群と統計学的に異なる ($p < 0.05$ 、表4に * として示す)。メトホルミンおよびシステアミン塩酸塩の同時投与の場合、0.5時間後に得られた結果は、対照群と比較すると低下している ($p=0.059$ 、表4に+として示す)。

20

【0082】

(表5) GK糖尿病ラットにおけるインスリン (IU/L) およびアディポネクチン (ng/ml) に対するシステアミン塩酸塩 (DC) および/またはメトホルミンの効果 (平均 ± STD、mmol/L)

平均 ± STD	対照	CYS	メトホルミン	メトホルミン + DC
絶食時インスリン	20.69±1.67	22.46±2.65	18.75±3.98	21.08±4.37
P		0.132	0.23	0.82
アディポネクチン	3922±528	4318±590	3917±416	3743±366
P		0.034	0.971	0.206

30

【0083】

メトホルミン単独で投与した群のグルコース摂取後1時間、2時間、および3時間の時点でのグルコースレベルに関する表5からの結果は、それぞれの対照群とは統計学的に有意に異なっていた。システアミン塩酸塩単独では、GK糖尿病ラットのグルコースレベルまたはインスリンレベルのいずれにも影響を及ぼさなかった。メトホルミンの投与により、インスリンレベルは低下したが、統計学的に有意ではなかった。しかしながら、メトホルミンをシステアミン塩酸塩と同時投与した場合、絶食の時点を除くすべての時点で、(特に単独投与時のメトホルミンの治療効果と比較した場合) グルコースレベル低下の改善が観察された。アディポネクチンはシステアミンによって有意に増加するがメトホルミンのみでは増加しないことも観察された。

40

【0084】

(表6) 対照レベルと比較した変化倍率として表した、GK糖尿病ラットの様々な組織におけるグルコース輸送体 (glut4) 発現に対するシステアミン塩酸塩 (DC) および/もしくはメトホルミンまたはそれらの併用の効果 (平均 ± STD)

	DC	メトホルミン	メトホルミン+DC
肝臓	3.77±3.15	2.43±1.85	2.8±1.0
<i>p</i>	0.002	0.31	0.04
筋肉	1.5±0.74	1.38±0.67	1.31±0.75
<i>p</i>	0.001	0.152	0.633
脂肪細胞	2.7±1.16	2.14±1.39	3.49±2.37
<i>p</i>	0.005	0.095	0.095

【 0 0 8 5 】

表6に示すように、システアミン化合物（システアミン塩酸塩など）は、GKラットにおける肝臓、筋肉、脂肪細胞中の全glut4の発現を有意に増加させることが可能である。この増加は、筋肉と比較すると、肝臓および脂肪細胞においてはるかに大きい。有意ではないが、メトホルミン単独でも、測定したすべての組織において全glut4の発現レベルが増加した。しかしながら、全グルコース輸送体（glut4）の発現レベルは、メトホルミンをシステアミン化合物と同時投与した場合、さらに増強された。

10

【 0 0 8 6 】

実施例3-糖尿病ラットに対するシステアミン化合物投与の効果

小規模の非盲検無作為化試験を中国のnational reference center for diabetesで実施した。II型糖尿病と診断された両方の性別の60名の患者（年齢30～75歳）を採用した。全被験者は説明を受け、参加することに同意した。糖尿病は、1999年に設けられたWHOの基準に基づいて診断した。さらに、選択された患者は、以下の基準を満たした：（1）糖尿病歴5年未満、（2）空腹時血漿グルコースレベルが7～14mmol/L、（3）血清トリグリセリドレベルが2.5mmol/L以上、（4）尿タンパク排出量が30mg/日以上、および（5）過去1ヶ月内に抗脂質薬およびACE阻害剤を摂取していないこと。以下の状態を有する患者は調査から除外した：（1）心臓、肝臓および/または腎臓の機能障害、（2）過去3ヶ月間に、急性の糖尿病合併症および/もしくは任意の急性の心血管合併症、または他の慢性疾患を罹患、ならびに（4）妊娠または授乳中。

20

【 0 0 8 7 】

各15名の患者からなる4つの群に、患者を無作為に分けた。被験者の対照群には抗糖尿病薬を投与しなかった。システアミン（DC）単独の群は、540mg/日のシステアミン塩酸塩で処置した。メトホルミン単独（Met）の群では、メトホルミンの用量は2ヶ月間変更しなかった。DC+Met群の患者に対しては、追加のシステアミン塩酸塩100mg/日を含む、最初に投与されたメトホルミンと同用量のメトホルミンを維持した。すべての患者を2ヶ月間の処置に供し、かつ分析のために、試験の開始時、1ヶ月後、および2ヶ月後に試料を採取し測定した。

30

【 0 0 8 8 】

（表7）糖尿病患者の脂質およびインスリンに対するシステアミン塩酸塩の効果

	治療前	n	治療後	n	二点識別	95% CI	p
IGF	49.36± 5.75	10	44.37± 7.28	10	4.99±5.12	1.33~8.65	0.013
FINS	35.39± 14.43	6	13.25±6.36	6	22.14± 19.39	1.79~42.5	0.038
FCP	739±183	7	557±119	7	182±164	30.1~333.9	0.026
FBS	7.52±1.57	11	8.21±2.43	11	-0.69±2.11	-2.11~0.72	0.301
HOMA	11.94±4.62	6	5.43±3.19	6	6.51±4.94	1.32~11.7	0.023
UA	389±50.98	11	359±60.16	11	29.5±37.87	4.07~54.95	0.027
24h マイクロアルブミン尿症	42.73± 31.33	8	30.97± 25.12	8	11.77± 40.73	-22.28~45.82	0.441

10

【0089】

表7に示すように、システアミン塩酸塩の投与により、空腹時インスリン（FINS）、HOMA（恒常性モデル評価：Homeostasis Model Assessment）、および血中尿酸（UA）のレベルが有意に低下する。一方、メトホルミンを単独投与すると、IGF-1のみが減少した。このような結果は、インスリン抵抗性を改善するために、システアミン化合物を患者に投与することができることを示唆している。さらに、これらの結果は、システアミン塩酸塩の投与により、患者におけるインスリン様成長因子1（IGF1）、Cペプチド（CP）、およびマイクロアルブミン尿が有意に低下することを示し（明らかではあるが統計学的に有意ではない）、このことは、糖尿病およびインスリン抵抗性症候群に関連した合併症を治療または予防するために、システアミン化合物を単独でまたは付加的治療物質と組み合わせて使用することができることを示唆している。略語FBSは、空腹時血糖値を表している。

20

【0090】

実施例4-製剤

本発明の新規な組成物は、1~95重量%のシステアミン化合物と包接化合物ホスト物質のような担体を1~80重量%含む。ある態様において、本発明の組成物はさらに、システアミン化合物と同時に投与した場合、治療的成果を確実にする用量の付加的治療物質を含む。

30

【0091】

本実施例では、包接化合物のホスト物質は、メチル-β-シクロデキストリン（cyclodextrin）（M-β-CD）、ヒドロプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、ヒドロエチル-β-シクロデキストリン（HE-β-CD）、ポリシクロデキストリン、エチル-β-シクロデキストリン（E-β-CD）および分枝シクロデキストリンを含む群より選択される、シクロデキストリンおよび/またはその誘導体を主に含む。システアミン含有組成物中の包接化合物ホスト物質の使用可能な含有量は1~80重量%の範囲であるが、好ましい使用可能範囲である1~60重量%、およびより好ましい使用可能範囲である10~40重量%の包接化合物ホスト物質もまた使用され得る。使用される包接化合物ホスト物質の実際の量は、システアミン含有組成物を調製する際に使用するシステアミン化合物および付加的治療物質の実際の含有量に依存すると考えられる。

40

【0092】

ある態様において、本発明に従って作製される組成物は、各顆粒が実質的に0.28~0.90 mmの好ましい直径を有する小顆粒の形態である。これらの顆粒は、マイクロカプセル化法を用いて調製される。この方法は、包接特性を有する高分子物質を使用する段階を含む。使用してよい1つの物質は、前述の（主にシクロデキストリンを含む）包接化合物ホスト物質である。包接化合物ホスト物質は、システアミンおよび/または付加的治療物質の分子を包み込む分子カプセルの役割を果たす高分子物質であり、それにより、組成物中のシ

50

ステアミン化合物および/または治療物質は、周囲の光、熱、空気、および湿気から保護および隔離される。システアミン化合物の安定性はこのようにして維持される。マイクロカプセル化法で使用される包接化合物ホスト物質は、好ましくは、バチルス属 (Bacillus) の存在下でシクロデキストリン グリコシド トランスフェラーゼとデンプンを反応させることによって生成される、6~12個のグルコース分子を有する環状の多糖類化合物である。急性毒性試験、亜急性毒性試験、および慢性毒性試験を用いた様々な研究により、高分子物質は患者における毒性レベルを低下させることができることが示された。マイクロカプセル化加工の後、前述のコーティング物質の少なくとも単一、および好ましくは複数の層で各顆粒をコーティングしてもよい。

【0093】

以下は、システアミン化合物に関する前述の製剤を調製する方法の例である。ポリテトラフルオロエチレンで連結され、かつポリテトラフルオロエチレンでコーティングされた攪拌機を備えた被覆反応器中に、75重量%のシステアミン塩酸塩のエタノール溶液4080gを主に窒素雰囲気中で加える。使用するシステアミンの純度、融点、および燃焼残渣は、好ましくは、それぞれ98%またはそれ以上、66~70、および0.05%またはそれ以下である。次いで、同様に窒素ガスの保護下で -シクロデキストリン1200gを反応器中に加える。(-シクロデキストリンの品質は、食品添加物に対する条件に従う。特に、乾量基準での純度は98%より高く、乾燥減量は10.0%未満であり、燃焼残渣は0.2%未満であり、重金属含有量は10ppm未満であり、ヒ素含有量は2ppm未満である。) 次いで、混合物を40で3時間加熱する。次いで、加熱を止め、その後2時間攪拌を続け、次いで、それらから得られた生成物を、40~50の温度で減圧乾燥した後に、粉碎し、網目(例えば、40メッシュ)フィルターを通してふるい分けする。組成物の成分と接触する可能性がある装置のすべての部品は、好ましくは、ステンレス鋼で製造されるべきである。

【0094】

前述の包接加工を施されたシステアミン化合物4200g(乾量基準)、増量剤2600g、および崩壊剤1200gおよび結合剤1700gを、乾燥した環境の保護下でタンク型混合機に加える。次いで、これらの成分を完全に混合し適切な量の無水エタノールを加え、次いでそれらと混合してのよい。得られる混合物は、適度な硬さを有する軟質物質となり、したがって、手のひらで軽く握ることにより、球形にすることができる。次いで、得られた球形の混合物は軽く触ることによって分解することができる。混合物を窒素保護下で造粒機によって小さな球形にした後、そこから得られる小顆粒を直ちに流動層乾燥機に導入し、次いで実質的に真空環境において40~50の温度で乾燥させる。

【0095】

次いで、腸溶コーティング物質を、以下の製剤を用いる方法によって調製する：酢酸フタル酸セルロース8.0g、ポリエチレングリコールテレフタレート2.4ml、酢酸エチル33.0ml、および酢酸イソプロピル33.6ml。上記のようにして得られた合成顆粒を、窒素保護下で、前述の腸溶コーティング物質の少なくとも単一だが、好ましくは複数の層で均一にコーティングする。腸溶コーティング物質は、アルカリ性環境でのみ溶解する。これにより、組成物がまだ患者の胃の中にある間に、システアミン化合物がその組成物から時期尚早に漏れるのを防止することができる。先に述べたように、システアミン化合物は、患者の胃の胃粘膜を不利益に刺激し得る。

【0096】

次いで、実質的に真空状態の乾燥機中で、40~50の温度で、システアミン含有組成物の合成顆粒を完全に乾燥させる。次いで、溶媒をすべて除去する。次いで、合成顆粒を室温になるまで冷まし、カンチレバー式の二重らせん型ブレンダーによって、マイクロカプセルを適切な量の矯味剤および矯臭剤 (smelling agent) と共に混合した。システアミン含有組成物は、その内部にシステアミン塩酸塩およびシクロデキストリンを有し、かつその外部を腸溶コーティング物質でコーティングされているマイクロカプセルである。

【0097】

生成された組成物は、滑らかな表面と高い流動特性を有する小顆粒(または微粒子)の

10

20

30

40

50

形状を示すと考えられ、様々な動物用飼料と混合することが容易である。組成物の各顆粒の直径は、好ましくは0.28~0.90mmである。この組成物はまた、優れた安定性を有する。組成物を密封したプラスチック製の袋で包装し、かつ乾燥した冷暗所で1年間の保存後、それらの特性は変わらないことが分かっている。

【0098】

前述の特有の構造を有する組成物には、システアミン化合物単独と比べていくつかの機能上の利点を有する。第一に、組成物中に含まれるシステアミン化合物および/または付加的治療物質の活性は、組成物が生成された後も保存される。第二に、この組成物は、患者に対して胃への任意の目立った副作用を引き起こすべきではない。第三に、この組成物の活性は、保存中だけでなく、より重要なことには、胃管を通して患者の腸に到達するまで移動する場合にも保存される。

10

【0099】

本明細書において言及または引用したすべての特許、特許出願、および刊行物は、それらが本明細書の明示的な教示内容と矛盾しない範囲で、すべての図および表を含む、全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0100】

本明細書に記載された実施例および態様は、例示するためのものにすぎないこと、ならびにそれらを考慮した様々な修正および変更が当業者に示唆され、かつそれらが本出願の精神および範囲内に含まれることを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

20

【0101】

【図1】補酵素Aの構成要素としてのシステアミンを示す。

【図2】システアミンの代謝経路を示す。

【図3】本発明の系および方法の有効性を実証する、マウスモデルで実施した経口グルコース負荷試験の結果を示す。

【図4】本発明の系および方法の有効性を実証する、マウスモデルで実施した経口グルコース負荷試験の結果を示す。

【図5】本発明の系および方法の有効性を実証する、マウスモデルで実施した経口グルコース負荷試験の結果を示す。

【図6】本発明の系および方法の有効性を実証する、マウスモデルで実施した空腹時血漿グルコース試験の結果を示す。

30

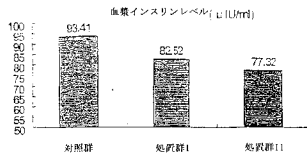
【図7】本発明の系および方法の有効性を実証する、マウスモデルで実施した血清学検査の結果を示す。

【図8】本発明の系および方法の有効性を実証する、マウスモデルで実施した血清学検査の結果を示す。

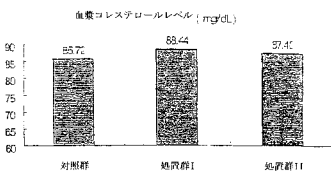
【図9】本発明の系および方法の有効性を実証する、マウスモデルで実施した血清学検査の結果を示す。

【図10】本発明の系および方法の有効性を実証する、マウスモデルで実施した血清学検査の結果を示す。

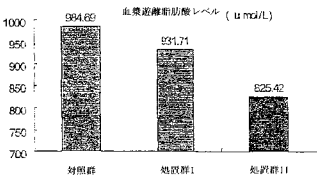
【 7】



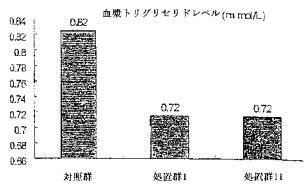
【 8】



【 9】



【 10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P 27/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/12
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 チャン ビル ピュウ
中華人民共和国 北京市 ハイダン ディストリクト マディアン シティチャンブ パレス #
6 - 2 - 8 エイ
- (72)発明者 ウォン ゲイリー クウォン ポー
中華人民共和国 香港特別行政区 クーロン ナム シャン エステイト ナム ワイ ハウス
ルーム 1 0 3 2
- (72)発明者 シュー ジンシーアン
中華人民共和国 上海市 プドン ボー シン ロード ナンバー 9 1 6 ティー 3 3 - 6 0 3
- (72)発明者 チ フランシス
中華人民共和国 香港特別行政区 クーロン ラ サール ロード 1 6 ビバリー ヴィラス
タワー 1 0 1 1 階 フラット ディー

審査官 安居 拓哉

- (56)参考文献 特開昭 6 1 - 5 0 0 4 9 6 (J P , A)
特表 2 0 0 3 - 5 1 9 6 2 1 (J P , A)
Carlo Donati et al , Pantetina, diabete e aterosclerosi. Indagine clinica su 1045 pazie
nti , La Clinica Terapeutica , 1 9 8 9 年 , Vol. 128 , p. 411-422
田中千賀子 , NEW 薬理学 , 2 0 0 2 年 , 改訂第 4 版 , p. 524-527

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K 31/00-31/80
A61P 3/10
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)