(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-505294
(P2025-505294A)
(43)公表日　令和7年2月21日(2025.2.21)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/405 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/405		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/198 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/198		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全12頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-548458(P2024-548458)
(86)(22)出願日　令和5年2月8日(2023.2.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月9日(2024.10.9)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/053129
(87)国際公開番号　WO2023/156275
(87)国際公開日　令和5年8月24日(2023.8.24)
(31)優先権主張番号　102022103658.8
(32)優先日　令和4年2月16日(2022.2.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ドイツ(DE)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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
最終頁に続く

(71)出願人　524304378
カンプラード，ヨアヒム
ドイツ連邦共和国　４８４３１　ライネ，ドロスト‐ヒュルショフ‐シュトラーセ　１０２
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100187964
弁理士　新井　剛
(72)発明者　カンプラード，ヨアヒム
ドイツ連邦共和国　４８４３１　ライネ，ドロスト‐ヒュルショフ‐シュトラーセ　１０２
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｌ－トリプトファン、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンおよび末梢分解阻害剤を含む医薬組成物および医薬

(57)【要約】
本発明は、疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法のための、Ｌ－トリプトファン（Ｌ－Ｔｒｙ）およびＬ－５－ヒドロキシトリプトファン（５－ＨＴＰ）および末梢分解阻害剤の同時使用に関する。医薬のすべての成分は、一緒に放出されることになっている。カルビドパおよび／またはベンセラジドは、トリプトファンおよび５－ヒドロキシトリプトファンのための前記末梢分解阻害剤として使用されることになる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｌ－トリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも１つの末梢分解阻害剤を含む、医薬組成物または医薬。
【請求項２】
Ｌ－トリプトファンのＬ－５－ヒドロキシトリプトファンに対する重量比が、２０：１から１：１までである、請求項１に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項３】
（ｉ）持続放出剤形の前記Ｌ－トリプトファンもしくは薬学的に許容されるその塩、および／または
（ｉｉ）持続放出剤形の前記Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンもしくは薬学的に許容されるその塩
を含有する、請求項１または２に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項４】
持続放出剤形のＬ－トリプトファンおよび非持続放出剤形のＬ－５－ヒドロキシトリプトファンを含む、請求項１から４のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項５】
トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンの合計の前記末梢分解阻害剤に対する重量比が、２０：１から１：１までである、請求項１から４のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項６】
前記末梢分解阻害剤が、（２Ｓ）－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドラジノ－２－メチルプロピオン酸（カルビドパ）、ＤＬ－セリン－２－（２，３，４－トリヒドロキシベンジル）ヒドラジド塩酸塩（ベンセラジド）、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項１から５のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項７】
カルビドパおよびベンセラジドを含む、請求項６に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項８】
（ｉ）非持続放出剤形の前記末梢分解阻害剤の少なくとも１つ、または
（ｉｉ）持続放出剤形の前記末梢分解阻害剤の少なくとも１つ
を含有する、請求項１から７のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項９】
１つまたは複数の薬学的に許容される担体、結合剤、崩壊剤、溶媒、香味剤、矯味剤および／または着色剤をさらに含む、請求項１から８のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項１０】
（ｉ）カプセル剤、錠剤、液剤もしくは吸入剤の形態、ならびに／または
（ｉｉ）Ｌ－トリプトファン、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンおよび前記少なくとも１つの末梢分解阻害剤の同時摂取に好適である、請求項１から９のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項１１】
疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法における使用のためのものである、請求項１から１０のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。
【請求項１２】
疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法における使用のための、Ｌ－トリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも１つの末梢分解阻害剤を含む、組成物。

【請求項１３】
請求項１２に記載の疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法における使用のための組成物であって、
（ｉ）請求項２から１０のいずれか一項で定義されている通りである、ならびに／または
（ｉｉ）Ｌ－トリプトファン、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンおよび前記少なくとも１つの末梢分解阻害剤の同時摂取に好適である、組成物。
【請求項１４】
対象における疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法のための方法であって、そのような処置を必要とする前記対象に、Ｌ－トリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも１つの末梢分解阻害剤を含む、組成物を投与するステップを含む、方法。
【請求項１５】
（ｉ）前記組成物が、請求項２から１０のいずれか一項で定義されている通りである、ならびに／または
（ｉｉ）前記方法が、Ｌ－トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンおよび前記少なくとも１つの末梢分解阻害剤の同時摂取を含む、請求項１４に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、Ｌ－トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンおよび末梢分解阻害剤を含む、医薬組成物または医薬に関する。特に、本発明は、疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法のための、Ｌ－トリプトファン、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンおよび少なくとも１つの末梢分解阻害剤の同時使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｌ－トリプトファン（Ｌ－Ｔｒｙ）および／またはＬ－５－ヒドロキシトリプトファン（５－ＨＴＰ）は、疼痛、うつ病および睡眠障害を処置するために、様々な成功を収めながら使用されている。Ｌ－トリプトファンおよび／またはＬ－５－ヒドロキシトリプトファンは、ＣＮＳにおけるセロトニンの量をそれにより強化するために、過度に投与される。しかしながら、Ｌ－トリプトファンまたはＬ－５－ヒドロキシトリプトファン単独を有効な医薬として用いる試みは、説得力に欠ける。ある程度の高投薬量にもかかわらず、活性が不確実であり（高い末梢分解／血液脳関門における競合／酵素誘導、末梢）、および／または有意な副作用が出現する（非セロトニン作動性ニューロンにおいても高いセロトニン増大／貯蔵からのものを含む）。食事実験は、血液脳関門において競合する中性アミノ酸を排除して実施した（競合的置き換え）。
【０００３】
中枢神経系（ＣＮＳ）における情報の処理および伝達は、神経化学的伝達に基づいて起こる。必要なメッセンジャー（神経伝達物質）は、食品原料、通常はアミノ酸から合成され、次いで、対応する神経構造に利用可能となる。ＣＮＳの多くの疾患は、ＣＮＳにおける１つもしくは複数の神経伝達物質の欠乏に基づくか、または神経伝達物質のバイオアベイラビリティの欠如もしくは欠陥の結果であるかのいずれかである。そのようなメッセンジャーの例として、セロトニンおよびドーパミンが挙げられる。
【０００４】
セロトニンは自然界に広く存在しており、哺乳動物では、ＣＮＳ（視床下部、中脳水道周囲灰白質、中心灰白質、大脳辺縁系）において、肺において、および消化管の銀親和性を有する細胞において、比較的高い濃度で見られる。
【０００５】

セロトニンは、とりわけ、気道および胃腸管の血管の平滑筋に対して、末梢効果を有する。セロトニンは、中枢神経系に対して特に有意な効果を見せる。ここでは、セロトニンは、疼痛管理、気分管理、睡眠調節、および他のセロトニン依存性機能に関与する。

【０００６】

ドーパミンは、とりわけ、脳、副腎および交感神経終末において出現するカテコールアミンであり、視床下部の下垂体刺激性領域の神経伝達物質である。パーキンソン病では、ドーパミンの濃度は、錐体外路系の核において低減する。

【０００７】

セロトニンおよびドーパミン等の神経伝達物質は、血液脳関門を通る移動性の欠如または重大な副作用により、ＣＮＳに直接供給されることができないため、生化学的前駆体が用いられる。

【０００８】

前駆体Ｌ－ＤＯＰＡは、ＣＮＳにおける、とりわけ大脳基底核におけるドーパミンの全身欠乏を補償するために、パーキンソン病の療法において高頻度で投与される。しかしながら、Ｌ－ＤＯＰＡは、末梢で、すなわち血液中でおよび胃腸管中でだけでなく血液脳関門（ＢＢＢ）でも、既に大部分が原則的には望ましい神経伝達物質に変わり、故に、ＣＮＳに到達しないか、または不十分な量でのみ到達する。ドーパミンそれ自体では血液脳関門を通って移動しないため、末梢に流れるが、事実上脳には入らない。これは、悪心、嘔吐、心血管障害、血圧の変化等の公知の末梢副作用をもたらす。そのような副作用を低減させ、ＣＮＳにおいて利用可能なＬ－ＤＯＰＡの量を増大させるために、Ｌ－トリプトファンのようなＬ－ＤＯＰＡがアミノ酸デカルボキシラーゼによって末梢で分解されることから、Ｌ－ＤＯＰＡを末梢分解阻害剤と組み合わせる。結果として、Ｌ－ＤＯＰＡは血漿中で富化され、十分に高い量で血液脳関門を乗り越えることができる。ここで、Ｌ－ＤＯＰＡは所望される通りにドーパミンに分解される。Ｌ－ＤＯＰＡの末梢分解経路は、Ｌ－トリプトファンの末梢分解経路と部分的に同一である。

【０００９】

神経伝達物質であるセロトニンの最初の前駆体は、ほとんどのタンパク質に１から２％で含有されるＬ－トリプトファンである。Ｌ－トリプトファンは、ヒトの自然食品において出現し、必須アミノ酸である。Ｌ－トリプトファンの異なる分解経路が公知である。２－３－ジオキシゲナーゼを経由するおよびキヌレニナーゼを経由する肝臓におけるＬ－トリプトファンの分解が定量的に最も重要であり、９０％を超える。加えて、５－ヒドロキシトリプタミン（５－ＨＴ＝セロトニン）への脱炭酸後にＬ－５－ヒドロキシトリプトファン（５－ＨＴＰ）を経由するＬ－トリプトファンの末梢分解がある。

【００１０】

ＣＮＳ外でのＬ－トリプトファンの末梢分解は、間違った場所でのセロトニンの蓄積、故に、末梢でも、例えば血圧クリーゼ、慢性下痢、気管支けいれん、心臓障害、胃腸障害等の望ましくない副作用につながる。少量のＬ－トリプトファンのみが末梢分解を免れ、妨害されることなくＣＮＳに到着することができ、ここで所望の神経伝達物質に分解されうる。このアミノ酸の有効な蓄積を達成するために可能な限り大量のＬ－トリプトファンを投与する試みは、次いで出現するであろう副作用により、ならびにセロトニンおよびＬ－トリプトファンの脳内および脳外分解の増大により、失敗する。

【００１１】

対照的に、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンは、血液脳関門をより迅速に乗り越え（直接前駆体）、故に、とりわけ末梢分解阻害剤と組み合わせると、適用がより困難であり、より多くの副作用を有する。

【００１２】

末梢アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤ベンセラジドおよびカルビドパ、またはＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤（ＣＯＭＴ阻害剤）としてのエンタカポンと組み合わせた、Ｌ－ＤＯＰＡ調製物によるパーキンソン病患者の処置が公知である。

【００１３】

親水コロイドおよびいくつかの従来の賦形剤を一緒に加えた、持続放出調製物としての、Ｌ－ＤＯＰＡと特異的なデカルボキシラーゼ阻害剤であるベンセラジドとの組合せは、独国特許出願公開第３２３２８７３号明細書に記載されている。血液中における活性原料の比較的迅速な分解は、不都合な効果を有する。

【００１４】

Ｌ－トリプトファンとベンセラジド等の特異的なデカルボキシラーゼ阻害剤との組合せは、欧州特許第３４４１５８号明細書に記載されており、５－ＨＴＰとカルビドパ等の特異的なデカルボキシラーゼ阻害剤との組合せは、国際公開第９１０７９６０号パンフレットに記載されている。

【００１５】

血液脳関門におけるＬ－トリプトファンの永続的な供与を確実にするために、Ｌ－トリプトファンの投与は、高い濃度で、または非常に短い間隔で、または持続放出形態でのいずれかで指示される。米国特許第４１２６６７２号、同第４１４０７５５号、同第４１６７５５８号明細書および上記で言及した独国特許出願公開第３２３２８７３号明細書から、経口適用時に持続放出を示す製剤が公知となっている。これらは、１未満の比重を保有するように流体力学的に平衡化されており、１．０００４から１．０１０までの比重で胃液中に浮遊することになる、カプセル剤または錠剤である。これらの製剤の持続薬物放出は、活性原料と１つまたは複数の親水性親水コロイドとの混合物に基づく。

【００１６】

疼痛の処置のための持続放出形態での、Ｌ－トリプトファンとベンセラジドおよびカルビドパ等の末梢分解阻害剤との組合せは、欧州特許第０３４４１５８号明細書に記載されている。血漿中におけるベンセラジドおよびカルビドパの比較的迅速な分解（短い血漿半減期）は公知であるため、特定の剤形でのＬ－トリプトファンおよび末梢分解阻害剤の両方の持続放出が記載されている。この中で、血液脳関門におけるＬ－トリプトファンの永続的な供与（持続放出形態で）は、末梢分解阻害剤（ベンセラジドまたはカルビドパ、同じく持続放出形態で）の永続的な供与によって支持される。

【００１７】

より少ない副作用、忍容性の改善およびガレノス製剤の簡素化を期待して、欧州特許第１７８４１７７号明細書では末梢分解阻害剤（ベンセラジドおよびカルビドパ）の持続放出が省略されており、そのため、本開示は、依然としてＬ－トリプトファンの持続放出に関し、ベンセラジドおよびカルビドパの持続放出に関してではもはやない。

【００１８】

ベンセラジドと組み合わせたＬ－トリプトファンまたはＬ－５－ヒドロキシトリプトファンの使用およびＬ－トリプトファンまたはＬ－５－ヒドロキシトリプトファンの関連する低い投薬量は、F. Sicuteri in “Advances in Pain Research and Therapy” Vol. 1, 1976によって記載されている。これらの組合せは、それらのガレノス製剤の観点から重大な欠点を有し、特に、Ｌ－トリプトファンとベンセラジドとの組合せは、少なくとも２週間のその鎮痛効果の発現の有意な遅れを示す。

【００１９】

Ｌ－トリプトファンだけでなくＬ－５－ヒドロキシトリプトファン（Ｌ－トリプトファンの代謝産物）の投与も、中枢セロトニン代謝およびＣＮＳにおけるセロトニン濃度を増大させる。セロトニン濃度の増大は、とりわけ、疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患のための、療法または予防において用いられうる。Ｌ－トリプトファンは、例えば、睡眠障害、うつ病、疼痛および他のセロトニン依存性愁訴または疾患の処置に用いられうる、生理学的化合物（必須アミノ酸）である。

【発明の概要】

【００２０】

本発明は、疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法のための、Ｌ－トリプトファン（Ｌ－Ｔｒｙ）、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファン（５－ＨＴＰ）および少なくとも１つの末梢分解阻害剤を含有する、医薬

組成物または医薬に関し、この組成物または医薬は、約５日間の鎮痛効果の非常に早期の発現を提供する。

【００２１】

本発明者らの所見に基づき、本発明の不可欠な特色は、トリプトファンに加えて、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンの形態の別の活性原料を用いることである。Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンは、Ｌ－トリプトファンの代謝産物およびセロトニンの直接前駆体である。Ｌ－トリプトファンとは対照的に、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンは、血液脳関門（ＢＢＢ）を迅速に乗り越えることができ、ＢＢＢにおいて他の中性アミノ酸と競合しないが、とりわけベンセラジドまたはカルビドパ等の末梢分解阻害剤と組み合わせると、より重篤な副作用により、扱いがより困難である。Ｌ－トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンそれ自体では長い間公知であり、ヒトにおいて薬物として使用もされてきた。また、Ｌ－トリプトファンまたはＬ－５－ヒドロキシトリプトファンと組み合わせたベンセラジドおよびカルビドパの使用が公知である。Ｌ－トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンは、ＣＮＳへの異なる取り込み機序により異なる速度で作用し、異なる副作用およびリスクを伴うことも公知である。Ｌ－トリプトファンは、ＣＮＳに、よりゆっくりと取り込まれ、よりゆっくりと作用するが、持続モードで、末梢分解阻害剤と組み合わせてもより安全である。Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンは、ＣＮＳに、より迅速に取り込まれ、より迅速に作用し、より強力であるが、より危険でもあり、末梢分解阻害剤と組み合わせると、扱いがより困難である。しかしながら、Ｌ－トリプトファン、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンおよび分解阻害剤の組合せが、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンを加えない組成物よりも鎮痛効果の非常に早期の発現を提供したことは予想外であった。したがって、本発明は、

（１）Ｌ－トリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも１つの末梢分解阻害剤を含む、医薬組成物または医薬であって、疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法における使用に特に好適である、医薬組成物または医薬、

（２）疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法における使用のための、Ｌ－トリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも１つの末梢分解阻害剤を含む、組成物、あるいは

（３）対象における疼痛、うつ病、睡眠障害およびＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患または障害の予防および療法のための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、Ｌ－トリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも１つの末梢分解阻害剤を含む、組成物を投与するステップを含む、方法

を提供する。

【００２２】

本明細書で前に定義した本発明の（医薬）組成物、医薬または方法は、疼痛、うつ病、睡眠障害またはＣＮＳの他のセロトニン依存性疾患の処置のための、好ましくは持続放出形態での、ベンセラジドまたはカルビドパ等の少なくとも１つの末梢分解阻害剤と組み合わせたＬ－トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンの同時摂取に好適である。

【００２３】

例えばベンセラジドまたはカルビドパと組み合わせたＬ－トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンの同時使用により、ならびにそれらの有利な点および不利な点を持つ異なる成分の異なる代謝機序により、有効性の強化および少ない副作用は、以前用いられていた剤形と比較して考慮されるべきである。加えて、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンの同時使用により、活性の早期の発現が生じる。

【発明を実施するための形態】

【００２４】
本明細書で前に定義した本発明の（医薬）組成物、医薬または方法において、Ｌ－トリプトファンのＬ－５－ヒドロキシトリプトファンに対する重量比は、ほとんどいかなる値に設定されてもよい。以下において、Ｌ－トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンに言及する場合、これは、ナトリウム塩等、前記化合物のそれぞれの薬学的に許容される塩を含む。しかしながら、本発明に従って特に好ましいのは、Ｌ－トリプトファンのＬ－５－ヒドロキシトリプトファンに対する重量比が２０：１から１：１までである、（医薬）組成物または医薬である。本発明に従う（医薬）組成物または医薬のすべての成分は、可能ならば一緒に放出されることになっている。特に、カルビドパおよび／またはベンセラジドは、トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンのための前記末梢分解阻害剤として使用されることになる。

【００２５】
持続放出形態（遅延製剤）のＬ－トリプトファンとトリプトファンの末梢分解阻害剤との組合せは、血液脳関門を通る取り込み機序により、言及した疾患の処置のために重要性の高いものである。好ましくは、アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤および／またはキヌレニナーゼ阻害剤および／またはトリプトファン－２－３－ジオキシゲナーゼ阻害剤が、本発明においてＬ－トリプトファンのための末梢分解阻害剤として使用される。ベンセラジドおよびカルビドパが最も好ましくは用いられる。

【００２６】
（医薬）組成物または医薬が、持続放出剤形のＬ－トリプトファンを含むことが、本発明に従って特に好ましい。Ｌ－トリプトファンのための持続放出剤形は、それ自体、当業者に公知である。Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンの持続放出は、同じ手法で可能である。

【００２７】
代替的にまたは付加的に、本発明に従う（医薬）組成物または医薬は、持続放出剤形のＬ－５－ヒドロキシトリプトファンを含有してもよい。したがって、特に好ましい（医薬）組成物または医薬は、持続放出剤形のＬ－トリプトファンおよび持続放出剤形のＬ－５－ヒドロキシトリプトファンを含む。

【００２８】
（医薬）組成物または医薬が、２０：１から１：１、とりわけ３：１から５：１までの、トリプトファンおよびＬ－５－ヒドロキシトリプトファンの末梢分解阻害剤に対する重量比を含むことが、本発明に従って特に好ましい。

【００２９】
本発明に従う（医薬）組成物または医薬において、前記末梢分解阻害剤は、好ましくは、（２Ｓ）－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドラジノ－２－メチルプロピオン酸（カルビドパ）またはＤＬ－セリン－２－（２，３，４－トリヒドロキシベンジル）ヒドラジド塩酸塩（ベンセラジド）、およびそれらの混合物から選択される。したがって、カルビドパおよびベンセラジドを含有する本発明に従う（医薬）組成物または医薬が、特に好ましい。

【００３０】
本発明に従う（医薬）組成物または医薬は、その剤形に応じて、１つまたは複数の薬学的に許容される担体、結合剤、崩壊剤、溶媒、香味剤、矯味剤、着色剤等をさらに含んでもよい。

【００３１】
末梢分解阻害剤（１つまたは複数）は、非持続放出剤形にまたは持続放出剤形に含有されてもよい。

【００３２】
ガレノス剤形は、ほとんどいかなる形態でも、例えば、カプセル剤、錠剤、液剤または吸入剤の形態で実現されうる。

【００３３】

前記末梢分解阻害剤は、Ｌ－トリプトファンと同時に投与されてよい。

【００３４】

以下の実施例において本発明をさらに記載するが、これは本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【００３５】

［例１］（比較例）

持続放出Ｌ－トリプトファンおよび持続放出ベンセラジドを用いる、本発明に従わない２つの研究を実施した。

【００３６】

第１の研究：In the Weserland-Klinik hospital in Bad Seebruch/Vlotho, Germany. Title: Analgetic with sustained release in patients with fibromyalgia (L-tryptophan in combination with a peripheral degradation inhibitor, here benserazide), 2004.

２２人の対象（１２人は真薬（verum）、１０人は偽薬）、二重盲検、無作為化。

結果：２週間後に効果の発現、４週間後に約４５％の疼痛低減。

【００３７】

第２の研究：Outpatient Pain Department of the Jacobi Krankenhaus hospital in Rheine, Germany. Title: Treatment of chronic pain with a combination drug consisting of L-tryptophan and benserazide (sustained release), 2001.

３６人の対象（１８人は真薬、１８人は偽薬）、二重盲検、無作為化。

結果：２週間後に効果の発現、４週間後に約４５％の疼痛低減。

【００３８】

ベンセラジドの非持続放出摂取をモデル化するために、３回用量のベンセラジドおよび５人の対象のみを用いて別の小検査を実施した。結果は同様であった。

【００３９】

結果：研究は、Ｌ－トリプトファンに起因しうる優れた鎮痛効果に加えて、Ｌ－トリプトファンの連続投与（持続放出投与に対応する）が、最適効果および常に高い血漿レベルのために必要とされることを示した。加えて、研究は、ベンセラジドの持続放出投与が、効果を達成するために有用であるが、必須ではないことを示した。

【００４０】

不利な点として、効果の発現は残念ながら驚くほど遅く、すなわち約２週間後にようやくであることが分かった。

【００４１】

［例２］

製剤：

（ａ）１つのカプセル剤／錠剤：６００ｍｇのＬ－トリプトファンおよび６２．５ｍｇのベンセラジド、遅延、ならびに５０ｍｇのＬ－５－ヒドロキシトリプトファン、非遅延。朝および夕方にそれぞれ１つから２つのカプセル剤／錠剤。

（ｂ）１つのカプセル剤／錠剤：６００ｍｇのＬ－トリプトファンおよび６２．５ｍｇのベンセラジド、遅延、ならびに５０ｍｇのＬ－５－ヒドロキシトリプトファン、遅延。

【００４２】

研究：朝および夕方にそれぞれ１つから２つのカプセル剤／錠剤は、製剤（ａ）および（ｂ）の両方について、すなわち、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンに適用された遅延に関わりなく、約５日後に鎮痛効果の早期の発現および２週間後に約４５％の疼痛低減を提供することが示された。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/053129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K31/165 A61K31/198 A61K31/405 A61P25/00
A61P25/04 A61P25/24 A61P43/00 A61K9/48
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7 517 908 B2 (UNIV DUKE [US]) 14 April 2009 (2009-04-14) claims; examples column 2, line 54 - column 3, line 35 column 14, line 51 - column 15, line 54 -----	1,6,9-15
Y	US 8 642 639 B2 (KAMPRAD JOACHIM [DE]; KAMPRAD KG [DE]) 4 February 2014 (2014-02-04) claims column 1, line 11 - line 18 column 2, line 8 - line 28 column 2, line 60 - column 3, line 4 examples ----- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier 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	Date of mailing of the international search report
2 May 2023	11/05/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Moutafidou, Nikoleta

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/053129

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 344 158 B1 (KAMPRAD JOACHIM [DE]; LUDGER ROLF [DE]) 8 April 1992 (1992-04-08) claims page 3, line 28 - line 30	1-15
Y	WO 2019/148087 A1 (UNIV DUKE [US]) 1 August 2019 (2019-08-01) claims page 6, line 17 - line 18 page 8, line 1 - line 8	1-15
Y	US 6 207 699 B1 (ROTHMAN RICHARD BRIAN [US]) 27 March 2001 (2001-03-27) claims; examples	1-15
Y	Cupp Melanie Johns ET AL: "5-Hydroxytryptophan (5-Hydroxy-L-Tryptophan, L-5-Hydroxytryptophan, Oxitriptan)" In: "Dietary Supplements", 10 December 2002 (2002-12-10), Humana Press, New Jersey, XP093043323, ISBN: 978-1-59259-303-3 vol. 0, pages 267-276, DOI: 10.1385/1-59259-303-8:267, the whole document	1-15
Y	US 2006/257469 A1 (BULKA YOCHANAN R [US]) 16 November 2006 (2006-11-16) paragraph [0007]	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/053129

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7517908 B2	14-04-2009	EP 1746985 A2	31-01-2007
		EP 1751312 A2	14-02-2007
		US 2006029951 A1	09-02-2006
		US 2006142375 A1	29-06-2006
		US 2009192166 A1	30-07-2009
		US 2010256116 A1	07-10-2010
		US 2013338192 A1	19-12-2013
		WO 2005112906 A2	01-12-2005
		WO 2005113833 A2	01-12-2005
US 8642639 B2	04-02-2014	AT 429912 T	15-05-2009
		AU 2005270573 A1	16-02-2006
		BR PI0514217 A	03-06-2008
		CA 2576385 A1	16-02-2006
		CN 101022795 A	22-08-2007
		DE 102004039196 A1	02-03-2006
		DK 1784177 T3	24-08-2009
		EP 1784177 A2	16-05-2007
		JP 2008509170 A	27-03-2008
		KR 20070048777 A	09-05-2007
		RU 2377983 C2	10-01-2010
		US 2011288145 A1	24-11-2011
		WO 2006015590 A2	16-02-2006
		ZA 200700395 B	30-04-2008
EP 0344158 B1	08-04-1992	AT 74505 T	15-04-1992
		AU 634149 B2	18-02-1993
		CA 1320133 C	13-07-1993
		DE 3642668 A1	23-06-1988
		DK 169120 B1	22-08-1994
		EP 0344158 A1	06-12-1989
		JP H0645539 B2	15-06-1994
		JP H02500746 A	15-03-1990
		KR 890700025 A	02-03-1989
		US 5216019 A	01-06-1993
		WO 8804170 A1	16-06-1988
WO 2019148087 A1	01-08-2019	AU 2019211458 A1	06-08-2020
		BR 112020015068 A2	05-01-2021
		CA 3089068 A1	01-08-2019
		CN 111902137 A	06-11-2020
		EP 3746058 A1	09-12-2020
		IL 276059 A	31-08-2020
		JP 2021511365 A	06-05-2021
		KR 20200116110 A	08-10-2020
		RU 2020125170 A	28-02-2022
		SG 11202007178V A	28-08-2020
		US 2021346345 A1	11-11-2021
		WO 2019148087 A1	01-08-2019
US 6207699 B1	27-03-2001	NONE	
US 2006257469 A1	16-11-2006	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/52*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/52	
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*9/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/22	
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12	
Ａ６１Ｋ	*9/72*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/72	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*25/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ	*25/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Ｆターム（参考）

4C076 AA11 AA24 AA36 AA38 AA53 AA67 AA93 BB01 BB27 CC01 FF31

4C084 AA22 MA02 MA13 MA17 MA35 MA37 MA52 MA56 NA06 NA12 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA21 ZC41 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC14 MA03 MA04 MA10 MA13 MA17 MA35 MA37 MA52 MA56 NA06 NA12 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA21 ZC41 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA56 HA03 KA01 MA03 MA04 MA14 MA33 MA37 MA55 MA57 MA72 MA76 NA06 NA12 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA21 ZC75