

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4917712号
(P4917712)

(45) 発行日 平成24年4月18日(2012.4.18)

(24) 登録日 平成24年2月3日(2012.2.3)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/133 (2006.01)	A 6 1 K 31/133
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10

請求項の数 9 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2001-47695 (P2001-47695)	(73) 特許権者	000002934
(22) 出願日	平成13年2月23日(2001.2.23)		武田薬品工業株式会社
(65) 公開番号	特開2001-316293 (P2001-316293A)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公開日	平成13年11月13日(2001.11.13)	(74) 代理人	100080791
審査請求日	平成19年7月3日(2007.7.3)		弁理士 高島 一
(31) 優先権主張番号	特願2000-52297 (P2000-52297)	(74) 代理人	100110456
(32) 優先日	平成12年2月24日(2000.2.24)		弁理士 内山 務
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	杉山 泰雄
			兵庫県川西市大和東5丁目7番2号
		(72) 発明者	小高 裕之
			兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地の1
		(72) 発明者	▲さき▼山 寛
			兵庫県神戸市東灘区住吉南町5丁目10番
			38号 5406

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 併用医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

活性成分としてボグリボースと、レパグリニド及びミチグリニドから選ばれる非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを組み合わせる、糖尿病、糖尿病合併症、又は耐糖能異常の予防・治療用医薬。

【請求項2】

ボグリボースの1日あたりの投与量が0.1~2mgである請求項1記載の医薬。

【請求項3】

非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がレパグリニドである請求項1記載の医薬。

【請求項4】

レパグリニドの1日あたりの投与量が0.5~15mgである請求項3記載の医薬。

【請求項5】

非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がミチグリニドである請求項1記載の医薬。

【請求項6】

ミチグリニドの1日あたりの投与量が1~50mgである請求項5記載の医薬。

【請求項7】

経口剤である請求項1記載の医薬。

【請求項8】

錠剤である請求項 1 記載の医薬。

【請求項 9】

活性成分として、レパグリニド及びミチグリニドから選ばれる非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみと組み合わせて用いられる糖尿病の予防・治療剤製造のためのボグリボースの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、活性成分として - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを組み合わせたり、糖尿病などの予防・治療剤として有用な医薬に関する。

10

【0002】

【従来の技術】

- グルコシダーゼ阻害薬は、例えばスルホニルウレア系インスリン分泌促進薬と併用することが知られており、このような併用は、例えば下記文献に記載されている。

1) 武田研究所報、1995年、54巻、21-33頁には、- グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボースと、スルホニルウレアとを併用することが記載されている。

2) 薬理と治療、1994年、22巻、9号、3759-3770頁には、ボグリボースと、スルホニルウレアであるグリベンクラミドまたはグリクラジドとを併用することが記載されている。

20

3) J. Int. Med. Res., 1996年、24巻、5号、433-437頁には、- グルコシダーゼ阻害薬と、スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬であるトルブタミドとを併用することが記載されている。

4) Ann. Pharmacother., 1996年、30巻、11号、1255-1262頁には、- グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースと、スルホニルウレアとを併用することが記載されている。

5) 総合臨床、1996年、45巻、12号、2760-2764頁には、アカルボースやボグリボース等の - グルコシダーゼ阻害薬と、スルホニルウレアとを併用することが記載されている。

一方、WO99/03478には、- グルコシダーゼ阻害薬を、インスリン感受性増強薬およびインスリン分泌促進薬と併用することが記載されている。

30

しかしながら、上記のいずれの文献にも、活性成分として - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを併用することは記載されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

糖尿病などの予防・治療効果が優れ、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有する併用医薬が切望されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、

40

(1) 活性成分として - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを組み合わせる医薬；

(2) グルコシダーゼ阻害薬がボグリボースである前記(1)記載の医薬；

(3) グルコシダーゼ阻害薬がアカルボースである前記(1)記載の医薬；

(4) グルコシダーゼ阻害薬がミグリトールである前記(1)記載の医薬；

(5) グルコシダーゼ阻害薬がエミグリテートである前記(1)記載の医薬；

(6) 非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬が、レパグリニド、ナテグリニドまたはミチグリニドである前記(1)記載の医薬；

(7) 非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がレパグリニドである前記(1)記載の医薬；

50

(8) 非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がナテグリニドである前記 (1) 記載の医薬 ;

(9) 非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がミチグリニドである前記 (1) 記載の医薬 ;

(1 0) - グルコシダーゼ阻害薬がボグリボースであり、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がレパグリニドである前記 (1) 記載の医薬 ;

(1 1) 糖尿病の予防・治療剤である前記 (1) 記載の医薬 ;

(1 2) 糖尿病合併症の予防・治療剤である前記 (1) 記載の医薬 ;

(1 3) 耐糖能異常の予防・治療剤である前記 (1) 記載の医薬 ;

(1 4) 哺乳動物に、活性成分として、有効量の - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする糖尿病の治療方法 ;

(1 5) 活性成分として、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみと組み合わせて用いられる糖尿病の予防・治療剤製造のための - グルコシダーゼ阻害薬の使用 ;

(1 6) 糖尿病患者に、活性成分として、有効量の - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする、該活性成分の副作用を低減する方法 ;

(1 7) 糖尿病患者に、活性成分として、有効量の - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする、該活性成分の投与量を低減する方法 ; などに関する。

【 0 0 0 5 】

本発明に用いられる「 - グルコシダーゼ阻害薬」は、アミラーゼ、マルターゼ、デキストリナーゼ、スクラーゼなどの消化酵素を阻害して、澱粉や蔗糖の消化を遅延させる作用を有する薬剤であればよい。該「 - グルコシダーゼ阻害薬」としては、例えばボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。なかでも、ボグリボースが好ましい。

本発明において、 - グルコシダーゼ阻害薬は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【 0 0 0 6 】

本発明に用いられる「非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬」は、膵B細胞からのインスリン分泌促進作用を有する薬剤のうち、スルホニルウレア骨格を有しない薬剤であればよい。該「非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬」としては、例えばレパグリニド (Repaglinide)、ナテグリニド (Nateglinide)、ミチグリニド (Mitiglinide ; KAD-1229)、GLP (Glucagon-like peptide) - 1、GLP - 1 (7 - 36) - アミド、V8 - GLP - 1 (LY-307161)、プラクムリントイド (Praqmlintide ; AC-137)、エクセンジン (Exendin) - 4 (AC-2993)、DPP - 728 - A、グリミジン (Glymidine)、グリブゾール (Glybuzole)、V - 411、JT - 608などが挙げられる。「非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬」は、好ましくは、レパグリニド、ナテグリニドまたはミチグリニドである。とりわけレパグリニドが好ましい。これら非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬は、速放型または超速放型の薬剤、すなわち投与後短時間内に、膵B細胞からのインスリン分泌促進作用を有する薬剤である。

本発明において、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【 0 0 0 7 】

本発明の医薬において、好ましい組み合わせの例としては、例えば

- 1) ボグリボースとレパグリニドとの組み合わせ ;
- 2) ボグリボースとナテグリニドとの組み合わせ ;
- 3) ボグリボースとミチグリニドとの組み合わせ ;
- 4) アカルボースとレパグリニドとの組み合わせ ;
- 5) アカルボースとナテグリニドとの組み合わせ ;
- 6) アカルボースとミチグリニドとの組み合わせ ;

10

20

30

40

50

- 7) ミグリトールとレパグリニドとの組み合わせ；
 8) ミグリトールとナテグリニドとの組み合わせ；
 9) ミグリトールとミチグリニドとの組み合わせ；などが挙げられる。
 なかでも、1) ボグリボースとレパグリニドとの組み合わせ；2) ボグリボースとナテグリニドとの組み合わせ；3) ボグリボースとミチグリニドとの組み合わせが好ましく、とりわけボグリボースとレパグリニドとの組み合わせが好ましい。

【0008】

本発明の医薬は、活性成分である - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容される担体と自体公知の手段 [製剤技術分野において慣用の手段、例えば日本薬局方 (例えば第13改正) に記載の手段等] にしたがって混合することによって製剤化されていてもよい。

本発明の医薬またはその各活性成分の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤 (ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口剤；および注射剤 (例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等)、外用剤 (例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤等)、坐剤 (例、直腸坐剤、膣坐剤等)、ペレット、点滴剤、徐放性製剤 (例、徐放性マイクロカプセル等) 等の非経口剤が挙げられる。

【0009】

以下に、経口剤および非経口剤の製造法について具体的に説明する。

経口剤は、活性成分に、例えば賦形剤 (例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸など)、崩壊剤 (例、炭酸カルシウム、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸など)、結合剤 (例、化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、メチルセルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリンなど) または滑沢剤 (例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイドシリカ、ポリエチレングリコール6000など)などを添加して圧縮成形することにより製造される。また、経口剤には、活性成分の溶解促進を目的として、塩酸、リン酸、マロン酸、コハク酸、DL-リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸等の酸類または炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム等の塩基を添加してもよい。

【0010】

さらに、味のマスキング、腸溶化あるいは徐放化を目的として、自体公知の方法により、経口剤にコーティングを行ってもよい。コーティング剤としては、例えば腸溶性ポリマー (例、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、メタアクリル酸コポリマーS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等)、胃溶性ポリマー (例、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE等)、水溶性ポリマー (例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等)、水不溶性ポリマー (例、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体等)、ワックスなどが用いられる。コーティングを行う場合、上記コーティング剤とともに、ポリエチレングリコール等の可塑剤、酸化チタン、三酸化鉄等の遮光剤を用いてもよい。

【0011】

注射剤は、活性成分を分散剤 (例、ツイーン(Tween)80 (アトラスパウダー社製、米国)、HCO60 (日光ケミカルズ製)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤 (例、メチルパラベン、プロピルパラベ

10

20

30

40

50

ン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、D-マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、果糖等)などと共に、水性溶剤(例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等)あるいは油性溶剤(例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油;プロピレングリコール、マクロゴール、トリカブリン等)などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。

この際、所望により、溶解補助剤(例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、懸濁化剤(例、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤;ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子等)、緩衝化剤(例、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液等)、安定剤(例、ヒト血清アルブミン等)、無痛化剤(例、プロピレングリコール、塩酸リドカイン、ベンジルアルコール等)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等)等の添加物を用いてもよい。

10

【0012】

外用剤は、活性成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、活性成分をそのまま、あるいは賦形剤(例、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、白糖など)、増粘剤(例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など)などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれもpH調節剤(例、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸など)などを含んで

20

30

【0013】

坐剤は、活性成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物の製造の際に用いられる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ)など〕、中級脂肪酸トリグリセライド〔例、ミグリオール類(ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ)など〕、植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0014】

本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時に - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) - グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを別々に

40

50

製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、
- グルコシダーゼ阻害薬、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬の順序での投与、
あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。なかでも、上記2）または3）が好ましい。

さらに具体的には、
- グルコシダーゼ阻害薬および非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を別々に錠剤などの経口剤とし、該経口剤を同時に、または時間差をおいて投与することが好ましい。

本発明の医薬において、
- グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを食前（例えば食事の5ないし60分前、好ましくは食事の15ないし30分前）に、同時に、または時間差をおいて投与することが好ましい。

10

【0015】

本発明の医薬は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、経口的または非経口的に安全に用いられる。本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。

- グルコシダーゼ阻害薬および非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬の投与量は、臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することもできる。

例えば - グルコシダーゼ阻害薬を成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01~1000mg、好ましくは0.1~500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

20

とりわけ - グルコシダーゼ阻害薬としてボグリボースを用いる場合、1日あたりの投与量は、通常0.1~2mg、好ましくは0.5~1mgである。とりわけ、ボグリボースは、0.2ないし0.3mg、好ましくは0.2mgを、1日3回、食前に経口投与することが好ましい。

【0016】

非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01~1000mg、好ましくは0.1~500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

以下に、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合の投与量について詳述する。

30

レパグリニドの1日あたりの投与量は、通常0.1~20mg、好ましくは0.5~15mgである。とりわけ、レパグリニドは、0.5~4mg、好ましくは2mgを、1日3回、食前に経口投与することが好ましい。

ナテグリニドの1日あたりの投与量は、通常10~1000mg、好ましくは50~600mgである。とりわけ、ナテグリニドは、50~200mg、好ましくは90mgを、1日3回、食前に経口投与することが好ましい。

ミチグリニドの1日あたりの投与量は、通常0.5~100mg、好ましくは1~50mgである。とりわけ、ミチグリニドは、1~10mg、好ましくは5mgを、1日3回、食前に経口投与することが好ましい。

40

GLP-1またはGLP-1(7-36)-アミドの1日あたりの投与量は、通常0.1~10mg、好ましくは0.5~5mgである。とりわけ、GLP-1またはGLP-1(7-36)-アミドは、0.1~1mg、好ましくは0.4mgを、1日3回、食前にバツカル剤として経口投与することが好ましい。

V8-GLP-1の1日あたりの投与量は、通常0.1~50mg、好ましくは0.2~20mgである。とりわけ、V8-GLP-1は、バツカル剤、経口剤、徐放性製剤を含む皮下あるいは筋肉内投与製剤として投与することが好ましい。

プラクムリントイドの1日あたりの投与量は、通常10~1000μg、好ましくは50~500μgである。とりわけ、プラクムリントイドは、30~100μgを1日2ないし3回、皮下あるいは静脈内投与することが好ましい。

50

エクセンジンの1日あたりの投与量は、通常0.1～500 μ g、好ましくは0.2～100 μ gである。とりわけ、エクセンジン-4は、0.5～50 μ gを皮下投与することが好ましい。

DPP-728-Aの1日あたりの投与量は、通常1～2000mg、好ましくは5～1000mgである。とりわけ、DPP-728-Aは、10～500mgを経口投与することが好ましい。

グリミジンの1日あたりの投与量は、通常0.1～500mg、好ましくは0.5～100mgである。とりわけ、グリミジンは、1～50mgを経口投与することが好ましい。グリブゾールの1日あたりの投与量は、通常0.1～500mg、好ましくは0.5～100mgである。とりわけ、グリブゾールは、1～50mgを経口投与することが好ましい。

10

V-411の1日あたりの投与量は、通常1mg～10g、好ましくは5mg～5gである。とりわけ、V-411は、20mg～1gを経口投与することが好ましい。

【0017】

本発明の医薬において、 α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えば α -グルコシダーゼ阻害薬1重量部に対し、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を通常0.0001～100重量部程度、好ましくは0.001～10重量部程度用いればよい。

【0018】

本発明の医薬および各活性成分は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤；耐糖能不全（IGT）の予防・治療剤；耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤；高脂血症（例、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症など）の予防・治療剤；高インスリン血症の予防・治療剤；糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害など）の予防・治療剤；冠動脈および脳血管障害の予防・治療剤；高アンモニウム血症の予防・治療剤；肥満の予防・治療剤；シンドロームXをもたらず高血圧、内臓肥満、インスリン抵抗性の予防・治療剤；骨減少症や骨粗しょう症などの骨代謝障害の予防・治療剤；食欲調節剤；脂肪肝、肝炎、便秘、下痢、腸炎などの消化器系疾患の予防・治療剤；ダンピング症候群の予防・治療剤；糖原病の予防・治療剤；乳酸菌増加作用に基づく腸内細菌叢の正常化剤などとして用いることができる。

20

30

【0019】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満および75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満の両方を満たす状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

40

【0020】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告においても、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上か、あるいは75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態

50

である。さらに、A D Aの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg / d l以上126 mg / d l未満の状態をI F G（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、W H Oの報告によれば、該I F G（Impaired Fasting Glucose）のうち、75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg / d l未満である状態のみI F G（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明の医薬は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、I F G（Impaired Fasting Glucose）およびI F G（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明の医薬は、境界型、耐糖能異常、I F G（Impaired Fasting Glucose）またはI F G（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

10

【0021】

本発明の医薬が有する糖尿病治療効果（例、血糖低下作用など）は、例えば該医薬の投与前後に、投与対象の静脈血漿中のグルコースまたはH b（ヘモグロビン）A 1 cの濃度を測定し、得られる濃度を投与前後で比較することにより評価できる。ここで、H b A 1 cとは、糖化ヘモグロビン（glycosylated hemoglobin）を意味し、血中グルコース濃度に対応して徐々に生成される。よって、H b A 1 cは、糖尿病患者における急激な血糖変化に影響されにくい血糖コントロール指標として重視されている。本発明の医薬は、優れたH b A 1 c低下効果を有する。

【0022】

本発明の医薬および各活性成分と食物繊維とを組み合わせることで用いることによって、本発明の各活性成分またはその組み合わせ投与により二次的作用（例、下痢等の消化器障害など）が生じた場合、その作用を軽減することができる。

また、本発明の医薬および各活性成分は、投与量を通常より低い用量から高い用量へ徐々に増加することによって、各活性成分の有する二次的作用（例、下痢等の消化器障害、インスリン過剰分泌など）を軽減することができる。

さらに、本発明の医薬および各活性成分は、食事に混入して投与することにより、通常より低い用量でも十分な効果が得られる。

【0023】

本発明の医薬は、各活性成分の単独使用する場合と比較して、優れた医薬的性質〔例、増強された血糖低下作用、活性成分の使用量の低減、二次的作用（例、下痢等の消化器障害、インスリン過剰分泌など）の軽減、安定性の向上、バイオアベイラビリティーの向上、体内吸収性の向上など〕を有する。

とりわけ、本発明の医薬においては、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬によってもたらされるインスリン過剰分泌が、 α -グルコシダーゼ阻害薬によって抑制される。したがって、本発明の医薬は、インスリン過剰分泌に起因する各種疾患（例、血管合併症、低血糖、動脈硬化、肥満など）の危険性の低い糖尿病予防・治療剤として極めて有用である。

【0024】

【発明の実施の形態】

以下に、参考例および実施例を掲げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【実施例】

参考例 1

常法にしたがい、以下の組成を有する錠剤を製造する。

（錠剤1錠あたりの組成）

20

30

40

1) ボグリボース	0.3mg
2) トウモロコシデンプン	35.0mg
3) ヒドロキシプロピルセルロース	5.8mg
4) 乳糖	0.6mg
5) ステアリン酸マグネシウム	適量
計	200.0mg

参考例 2

10

常法にしたがい、以下の組成を有する錠剤を製造する。

(錠剤1錠あたりの組成)

1) ボグリボース	0.2mg
2) トウモロコシデンプン	23.0mg
3) ヒドロキシプロピルセルロース	0.4mg
4) 乳糖	0.6mg
5) ステアリン酸マグネシウム	適量
計	130.0mg

20

【0025】

実施例 1

同一の糖尿病患者に対し、以下のような実験を行うことにより、本発明の医薬の血糖低下効果を評価できる。

- 1) 糖尿病患者に、ボグリボース0.2mg錠とレパグリニド2mg錠を、朝食前に投与し、食後1時間経過後の血糖値を測定する。
 - 2) ボグリボース0.2mg錠のかわりにプラセボ錠を用いる以外は、上記1)と同様にして、糖尿病患者の食後1時間経過後の血糖値を測定する。
 - 3) レパグリニド2mg錠のかわりにプラセボ錠を用いる以外は、上記1)と同様にして、糖尿病患者の食後1時間経過後の血糖値を測定する。
- 上記1)で測定した血糖値は、上記2)または3)で測定した血糖値と比較して、有意に低下している。

30

【0026】

参考例 3

スプラグー・ドーリーラット (Sprague - Dawley: SD rat) の経口蔗糖負荷試験におけるグルコシダーゼ阻害薬 (ボグリボース) と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬 (ナテグリニド) の併用効果を検討した。

まず、SDラット (7週齢、雄性) を6群 (各6匹) に分け、1) 対照群 (蒸留水投与)、2) ボグリボース0.1 mg/kg投与群、3) ナテグリニド10あるいは30mg/kg投与群、4) ボグリボース0.1 mg/kgおよびナテグリニド10あるいは30 mg/kg併用投与群とした。すべてのラットは一晚絶食後上記薬剤を単独あるいは併用経口投与し、引き続き2.5 g/kgの蔗糖溶液を経口投与した。蔗糖溶液投与前と投与後15、30、60および120分後に、ラット尾静脈から採血し、血漿グルコース値を測定した。血漿グルコース値は、LタイプワコーGlu 2 (和光純薬) を用いて酵素法により測定した。

40

各時間帯における血漿グルコース値を用いて、台形法 (小高ら、ジャーナル・オブ・ニュートリショナル・サイエンス・アンド・ビタミンロジー (J. Nutr. Sci. Vitaminol.) 38巻、37頁、1992年) により、血漿グルコース増加面積を算出した。結果を [表1] に示す。

50

[表 1]

薬剤 (投与量 : mg/kg)	血漿グルコース増加面積 (mg・h/dl)
対 照	86±25
ボグリボース(0.1)	30±10**
ナテグリニド(10)	65±28
ナテグリニド(30)	54±15*
ボグリボース(0.1)+ナテグリニド(10)	14± 8**###&
ボグリボース(0.1)+ナテグリニド(30)	7±13**###&

10

平均値±標準偏差。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (対照に対するダンネット検定)

: $p < 0.01$ (対応するナテグリニド 10 あるいは 30 mg/kg 群に対する T 検定)

& : $p < 0.05$, && : $p < 0.01$ (ボグリボース 0.1 mg/kg 群に対する T 検定)

[表 1] に示されるように、ボグリボースとナテグリニドとを併用することにより、各薬剤単独投与時よりも血漿グルコース増加面積が有意に低下した。すなわち、両薬剤の併用によって、優れた血糖低下効果が得られた。

20

【 0 0 2 7 】

実施例 3

スプラグー・ドーリーラット (Sprague - Dawley: SD rat) の経口蔗糖負荷試験におけるグルコシダーゼ阻害薬 (ボグリボース) と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬 (レパグリニド) の併用効果を検討した。

まず、SDラット (10週齢、雄性) を4群 (各 6 匹) に分け、1) 対照群 (蒸留水投与)、2) レパグリニド 0.05 mg/kg 投与群、3) ボグリボース 0.1 mg/kg およびレパグリニド 0.05 mg/kg 併用投与群とした。すべてのラットは一晚絶食後上記薬剤を単独あるいは併用経口投与し、引き続き 2.5 g/kg の蔗糖溶液を経口投与した。蔗糖溶液投与前と投与後 15、30 および 60 分後に、ラット尾静脈から採血し、血漿グルコース値を測定した。血漿グルコース値は、LタイプワコーGlu2 (和光純薬) を用いて酵素法により測定し、血漿インスリン値は、インスロテックモチダ (持田製薬) を用いてラジオイムノアッセイにより測定した。各時間帯における血漿グルコースおよび血漿インスリン値を用いて、台形法 (小高ら、ジャーナル・オブ・ニュートリショナル・サイエンス・アンド・ピタミノロジー (J. Nutr. Sci. Vitaminol.) 38巻、37頁、1992年) により、血漿グルコースおよび血漿インスリン増加面積を算出した。結果を [表 2] に示す。

30

[表2]

薬剤 (投与量: mg/kg)	血漿グルコース増加面積 (mg・h/dl)	血漿インスリン増加面積 (μ U・h/ml)
対 照	38 \pm 9	213 \pm 83
レパグリニド(0.05)	6 \pm 13**	432 \pm 117
レパグリニド(0.05) +ボグリボース(0.1)	-8 \pm 8**	121 \pm 42#

平均値 \pm 標準偏差。

** : $p < 0.01$ (対照に対するダンネット検定)

: $p < 0.05$ (レパグリニド0.05 mg/kg群に対するT検定)

[表2]に示されるように、ボグリボースとレパグリニドの併用投与は、レパグリニドの単独投与時に見られるインスリンの過分泌を軽減しながら、血糖値を有意に低下させた。すなわち、両薬剤の併用によって、優れた血糖低下効果が得られた。

【0028】

【発明の効果】

本発明の医薬は、各活性成分の単独使用する場合と比較して、優れた医薬的性質 [例、増強された血糖低下作用、活性成分の使用量の低減、二次的作用 (例、下痢等の消化器障害、インスリン過剰分泌、低血糖など) の軽減、安定性の向上、バイオアベイラビリティーの向上、体内吸収性の向上など] を有する。

10

20

フロントページの続き

- (72)発明者 岩崎 真人
東京都文京区小石川5丁目3番12
(72)発明者 舟津 雅美
大阪府寝屋川市三井南町2番7号

審査官 深草 亜子

- (56)参考文献 特開平11-130696(JP,A)
国際公開第99/003478(WO,A1)
岩本安彦, III. 糖尿病 3b. 治療 - 薬物療法, Annual Review内分泌, 代謝, 1999年, 第1
37-141頁
葛谷 健, 糖尿病 - 最近の薬物療法 -, 日本薬剤師会雑誌, 1999年, 第51巻第10号, 第
1497-1503頁
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/33-33/44
CABIus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPIus/JMEDPIus/JST7580(JDreamII)