

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4447661号
(P4447661)

(45) 発行日 平成22年4月7日 (2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月29日 (2010.1.29)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 36/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

C

A 6 1 K 36/23 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

N

A 6 1 K 36/896 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

V

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/10

請求項の数 16 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平10-547729

(86) (22) 出願日 平成10年5月4日 (1998.5.4)

(65) 公表番号 特表2001-524119 (P2001-524119A)

(43) 公表日 平成13年11月27日 (2001.11.27)

(86) 国際出願番号 PCT/EP1998/002627

(87) 国際公開番号 W01998/050054

(87) 国際公開日 平成10年11月12日 (1998.11.12)

審査請求日 平成17年2月7日 (2005.2.7)

(31) 優先権主張番号 9709082.3

(32) 優先日 平成9年5月6日 (1997.5.6)

(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 501251079

ユニフェルシテット ベルン

スイス国、ツェーハー 3012 ベルン
、ホッホシュールシュトラッセ 4

(74) 代理人 100062007

弁理士 川口 義雄

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(72) 発明者 ミュールバウアー、ローマン・コンラッド
スイス国、ツェー・ハー 3255・ラッ
ペルズビル、シュトローレン・85・アー

審査官 菊池 美香

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 増加した骨吸収の治療のための植物抽出物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨粗しょう症の治療または予防用医薬の製造における、タマネギ (*Allium cepa*)、熊ニンク (*Allium ursinum*)、イタリアンパセリ (*Petroselinum crispum var. neapolitanum*) 及びブロッコリ (*Brassica oleracea var. italica*) の抽出物及び濃縮物、またはその混合物からなる群から選択される植物抽出物もしくは濃縮物の使用。

【請求項 2】

固体形態のタマネギ (*Allium cepa*)、熊ニンク (*Allium ursinum*)、イタリアンパセリ (*Petroselinum crispum var. neapolitanum*) 及び/またはブロッコリ (*Brassica oleracea var. italica*) の抽出物もしくは濃縮物を使用する請求の範囲第 1 項に記載の使用。

【請求項 3】

医薬が、1日あたり非溶媒基準で 0.1 ~ 20 g のタマネギ (*Allium cepa*)、熊ニンク (*Allium ursinum*)、イタリアンパセリ (*Petroselinum crispum var. neapolitanum*) 及び/またはブロッコリ (*Brassica oleracea var. italica*) の抽出物もしくは濃縮物を投与するように処方される請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載の使用。

【請求項 4】

(a) タマネギ (*Allium cepa*)、熊ニンニク (*Allium ursinum*)、イタリアンパセリ (*Petroselinum crispum var. neapolitanum*) 及びブロッコリ (*Brassica oleracea var. italica*) の抽出物もしくは濃縮物からなる群から選択される少なくとも1つの植物抽出物もしくは濃縮物、

(b) カルシウム源、

(c) 炭水化物源、脂肪源及び窒素源からなる群から選択される少なくとも1つのエネルギー源、及び任意に

(d) ビタミンD

を含む、骨粗しょう症の治療または予防用医薬組成物。

10

【請求項5】

カルシウム源 (b) が有機カルシウム塩である請求の範囲第4項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

成分 (c) の炭水化物源が、マルトデキストリン、スターチ、ラクトース、グルコース、スクロース、フルクトース、キシリット及びソルビットからなる群から選択される請求の範囲第4項または第5項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

成分 (c) の脂肪源が、 - 6 - ポリ不飽和脂肪酸源、 - 3 - ポリ不飽和脂肪酸源、モノ不飽和脂肪酸源、 $C_6 - C_{12}$ 脂肪酸源及びその混合物からなる群から選択される請求の範囲第4項～第6項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項8】

成分 (c) の窒素源が、大豆由来タンパク質、乳タンパク質、タンパク質加水分解物、必須アミノ酸混合物及びアルギニンからなる群から選択される請求の範囲第4項～第7項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

炭水化物源が組成物の総エネルギー供給量の30～70%、窒素源が組成物の総エネルギー供給量の5～45%、脂肪源が組成物の総エネルギー供給量の0.1～15%を与える請求の範囲第4項～第8項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

3～25重量%の成分 (a)、5～50重量%の成分 (b) 及び1～95重量%の成分 (c) を含む請求の範囲第4項～第9項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項11】

更に、0.2～10重量%のビタミン、ミネラル、微量元素、繊維、フレーバー、保存料、着色剤、甘味料及び乳化剤からなる群から選択される他の薬学的に許容され得る成分を含む請求の範囲第4項～第10項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

50～1500 kcal / 日の栄養補助剤の形態である請求の範囲第4項～第11項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

液体形態である請求の範囲第4項～第12項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項14】

顆粒または粉末形態から選択される固体形態である請求の範囲第4項～第12項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

(a) タマネギ (*Allium cepa*)、熊ニンニク (*Allium ursinum*)、イタリアンパセリ (*Petroselinum crispum var. neapolitanum*) 及びブロッコリ (*Brassica oleracea var. italica*) の抽出物及び濃縮物からなる群から選択される少なくとも1つの植物抽出物もしくは濃縮物、及び

(b) 薬学的に許容され得る担体

50

を含む、骨粗しょう症の治療または予防のための、1回服用量単位形態の医薬組成物。

【請求項16】

糖衣錠、錠剤、カプセル剤、サッシェまたは座薬の形態の経腸投与のための請求の範囲第15項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、特定植物の抽出物もしくは濃縮物を含む栄養補給または医薬組成物並びにその骨吸収の抑制剤としての使用に関する。

最も一般的な代謝性骨疾患は骨粗しょう症である。骨粗しょう症は通常、骨幹組織量の減少を招く骨形成の減少または骨吸収の蓄積のいずれかに起因する骨量の減少として規定される。破骨細胞（骨吸収細胞）は、吸収過程での骨の一部の陥凹に関与する。吸収後、骨芽細胞（骨形成細胞）が現れ、その後吸収された部分が新しい骨で満たされる。

10

若い健康な大人では、破骨細胞及び骨芽細胞が形成され、両者が機能する割合により骨吸収と骨形成のバランスが保たれている。しかしながら、老化の正常な結果として、この再構築過程のバランスが崩れ、その結果として骨が損失する。バランスが崩れた状態が長く続くと、骨質量、よって骨強度が減少して骨折が起こる。

骨粗しょう症を治療するための多くの組成物及び方法が医学文献に記載されている。例えば、エストロゲン、カルシトニン及びビスホスホネートが骨吸収に対する有効な抑制剤であることは公知である。

今や驚くべきことに、例えばユリ科、セリ科及びアブラナ科の植物種に属する特定の植物または野菜から誘導される物質が骨吸収に対して強力な抑制効果を有することが知見された。

20

従って、本発明は、パジェット病、腫瘍起因の骨疾患、または特に骨粗しょう症のような増加した骨吸収を特徴とする病気または症状の治療または予防用医薬または栄養補給剤の製造におけるマメ科及びホップ由来の抽出物もしくは濃縮物を除く、骨吸収に対して抑制効果を有する野菜抽出物もしくは濃縮物の使用に関する。

マメ科とは、大豆、ピーン、ヒナマメまたはヒラマメのような植物種マメ科（*leguminosae*）を意味する。ホップとは、植物種 *Humulus lupulus* を意味する。

本明細書中、骨粗しょう症は、ホルモン欠乏（例えば、閉経期後）及び加齢に起因する骨粗しょう症、並びにステロイド治療に付随するまたは神経性食欲不振による栄養不良に不随する骨粗しょう症のような続発性骨粗しょう症を含む。

30

本発明は更に、パジェット病、腫瘍起因の骨疾患、または特に骨粗しょう症のような増加した骨吸収を特徴とする病気または症状の治療または予防方法を提供し、その方法はヒトまたは他の哺乳動物に対してマメ科及びホップ由来の抽出物もしくは濃縮物を除く野菜抽出物もしくは濃縮物を含む医薬または栄養補給剤を骨吸収を抑制するのに有効な量投与することを含む。

本発明はまた、ネギ属、オランダゼリ属、アブラナ属及びキバナズシロ属の抽出物及び濃縮物からなる群から選択される植物の抽出物もしくは濃縮物の、パジェット病、腫瘍起因の骨疾患、または特に骨粗しょう症のような増加した骨吸収を特徴とする病気または症状の治療または予防用医薬または栄養補給剤の製造における使用をも見越している。

40

本発明はまた、パジェット病、腫瘍起因の骨疾患、または特に骨粗しょう症のような増加した骨吸収を特徴とする病気または症状の治療または予防方法を提供し、その方法はヒトまたは他の哺乳動物に対してネギ属、オランダゼリ属、アブラナ属及びキバナズシロ属の抽出物及び濃縮物からなる群から選択される植物の抽出物もしくは濃縮物を含む医薬または栄養補給組成物を骨吸収を抑制するのに有効な量投与することを含む。

ネギ属、オランダゼリ属、アブラナ属及び／またはキバナズシロ属の抽出物及び濃縮物が好ましい野菜抽出物もしくは濃縮物である。

本明細書中、野菜は、ヒトが生または調理した形態で消費する食用部分を有する草本植物を指す。食用部分は、カブカンラン、ビート、ニンジン及びサツマイモのような根、ジャガイモ及びタロイモのような塊茎または貯蔵茎、アスパラガス及びコールラビのような茎

50

、芽キャベツのような芽、タマネギ及びニンニクのような球根、セロリ及びダイオウのような葉柄、キャベツ、レタス、パセリ及びほうれん草のような葉、カリフラワー、ブロッコリ及びアーティチョークのような幼若花、種、ナス、キュウリ及びトウモロコシのような幼若実、またはトマト及びコショウのような成熟実であり得る。

本明細書中、用語「ネギ属」は属 *allium* (タマネギ科のメンバーであるニンニクのラテン語) を指し、例えば植物種 *Allium cepa* (タマネギ)、*Allium ascalonicum* (シャロット)、*Allium ampeloprasum* (リーキ/巨頭ニンニク)、*Allium porrum* (リーキ)、*Allium schoenoprasum* (エゾネギ)、*Allium ursinum* (熊ニンニク (bear's garlic))、*Allium sativum* (ニンニク) または *Allium fistulosum* (パンチングオニオン (bunching onion)) が含まれる。好ましい種は、*Allium ascalonicum* (シャロット)、*Allium porrum* (リーキ)、*Allium cepa* (タマネギ) 及び *Allium ursinum* (熊ニンニク、熊の爪ニンニク (bear paw garlic) としても公知) であり、後者の2つが特に好ましく、*Allium cepa* が更に好ましい。種 *Allium cepa* のメンバーには一般的なタマネギ (赤色、白色または黄色の皮を有する) またはシャロットが含まれ、レッドまたはホワイトオニオンが好ましい。

10

タマネギ抽出物及び濃縮物は、例えば野菜の全食用部分から調製される。適当なエゾネギ抽出物及び濃縮物は、例えばエゾネギハーブから得られる。適当な熊ニンニク抽出物及び濃縮物は、熊ニンニクの球茎、新鮮なハーブまたは全開花植物から得られ、好ましくは新鮮なハーブから得られる。

20

本明細書中、用語「オランダゼリ属」は、属 *petroselinum* (一般名パセリ) を指し、例えば植物種 *Petroselinum crispum* のメンバーが含まれる。縮れた葉を持つ一般的なパセリである *Petroselinum crispum crispum* が例示される。*Petroselinum crispum radiosum* または *Petroselinum crispum var. neapolitanum* も平らな葉を持つイタリアンパセリとして知られている。

適当なパセリ抽出物もしくは濃縮物は、根、実または種から、また特にハーブから調製され得る。

本明細書中、用語「アブラナ属」は、属 *brassica* (キャベツのラテン語) を指し、例えば *Brassica oleracea* (キャベツ)、*Brassica napus*、*Brassica rapa* (アブラナ)、*Brassica alboglabra*、*Brassica juncea* (カラシナ)、*Brassica perviridis*、*Brassica alba* (シロガラシ) 及び *Brassica nigra* (クロガラシ) のメンバーである。

30

Brassica oleracea は好ましい種であり、この種の好ましいメンバーは *Brassica oleracea var. italica*、すなわちブロッコリ、または *Brassica oleracea var. gemmifera*、すなわち芽キャベツである。ブロッコリ抽出物及び濃縮物がアブラナ科抽出物もしくは濃縮物として特に好ましい。キャベツ種の適当な抽出物及び濃縮物は、有利には野菜の全食用部分または発芽したばかりの芽または若芽から調製される。

40

本明細書中、用語「キバナズズシロ属」は属 *eruca* を指し、特に一般名がキバナズズシロである植物種 *Eruca sativa* (野生種) または *Eruca vesicaria subsp. sativa* (栽培種) のメンバーが含まれる。

本発明の植物/野菜抽出物及び濃縮物を植物または野菜の食用部分から得ることが好ましい。食用部分とは、ヒトが生のまままたは調理して消費する部分を指す。

本発明の植物/野菜抽出物及び濃縮物の好ましいグループは、植物種 *Allium cepa*、*Allium ascalonicum*、*Allium ursinum*、*Petroselinum crispum*、*Brassica oleracea* または *Eruca sativa* のメンバー由来の濃縮物もしくは抽出物を含む。本発明の植物/野菜

50

抽出物及び濃縮物のより好ましいグループは、植物種 *Allium cepa*、*Petroselinum crispum* (特に、*Petroselinum crispum* 及び *Petroselinum crispum* var. *neapolitanum*) 及び *Brassica oleracea* (特に、*Brassica oleracea* var. *italica*) のメンバーの抽出物及び濃縮物、特にタマネギ (*Allium cepa*)、イタリアンパセリ (*Petroselinum crispum* var. *neapolitanum*)、またはブロッコリ (*Brassica oleracea* var. *italica*) の抽出物及び濃縮物を含む。タマネギ抽出物 (特に、ホワイトオニオン抽出物) の使用が特に好ましい。

上記した植物または野菜の抽出物及び濃縮物は、液体または固体、例えば顆粒または粉末の形態をとり得る。

10

適当な植物または野菜の濃縮物は、カットしたばかりの植物または野菜、その根、実または種を乾燥または凍結乾燥し、その後場合により乾燥材料を粉碎または顆粒化することにより、またはカットしたばかりの植物または野菜、その根、実または種を絞り、液体部分を集め、場合により乾燥することにより得られる。上記した植物または野菜の濃縮物を固体形態、特に粉末形態で使用することが好ましい。

上記した植物または野菜の抽出物を得るための適当な方法は当業界で公知である。植物または野菜の抽出物は、例えばカットまたは乾燥したばかりの植物または野菜、その根、実または種を例えば水、1つまたはそれ以上の食品用グレード溶媒、または水と1つまたはそれ以上の食品用グレード溶媒の混合物を用いて抽出することにより得ることができる。

20

適当な食品用グレード溶媒として、プロパン、ブタン、酢酸ブチル、酢酸エチル、エタノール、二酸化炭素、アセトン、亜酸化窒素、メタノール及びプロパン-2-オールが挙げられ、エタノール及び二酸化炭素が好ましく、エタノールが特に好ましい食品用グレード溶媒である。抽出ステップ後、液相を濃縮したり、蒸発または凍結乾燥により乾燥させてもよい。カットまたは乾燥したばかりの植物または野菜材料を、冷たくてもよいが好ましくは熱い水及び/または溶媒、好ましくは水、または水と1つ以上の溶媒の混合物の中に特定の期間投入する。この期間は植物または野菜材料の種類または使用する溶媒の種類に依存して広範囲で変更可能であるが、通常、水抽出の場合には例えば1~30分、好ましくは2~15分、最も好ましくは5~10分、エタノール/水抽出の場合には例えば30~90分、好ましくは60分である。水抽出の場合の好ましい温度範囲は85~95度

30

であり、アルコール/水抽出の場合の好ましい温度範囲は55~65度である。二酸化炭素抽出の場合、抽出を0~40、臨界圧 (例えば、80~200バール) 下で行うことが好ましい。抽出後、液相を分離し、有利には公知の方法に従って濃縮または蒸発乾固させる。濃縮抽出物を得るためには、上記した抽出ステップの2つ以上を組み合わせてもよい。更に、植物または野菜抽出物は、カットまたは乾燥したばかりの植物または野菜を水に投入し、混合物を蒸気蒸留にかけることにより得ることができる。留出物を回収し、その後有利には濃縮または蒸発乾固させる。

抽出物を、液体 (特に、水溶液) 形態、または固体 (特に、顆粒または粉末) 形態で使用してもよい。抽出物が液体形態のとき、その固体含量は例えば1~25重量%、好ましくは2~20重量%、最も好ましくは2~15重量%である。

40

供給すべき本発明の植物/野菜抽出物もしくは濃縮物の量は、所望の治療、治療対象者、その対象者のニーズに応じて広範囲で変更可能である。治療対象者が (通常、約60~75kgの体重を有する) 成人の場合には、通常1日あたり (無溶媒基準で) 0.1~20g、好ましくは0.2~15g、最も好ましくは0.4~10gのネギ属、オランダゼリ属、アブラナ属及び/またはキバナスズシロ属の抽出物もしくは濃縮物が投与されるように処方された組成物で骨吸収に対して満足できる抑制効果が得られる。

上記した植物/野菜抽出物もしくは濃縮物を含む適当な栄養補給組成物も本発明の要旨である。この組成物は、

(a) ネギ属、オランダゼリ属、アブラナ属及びキバナスズシロ属の抽出物及び濃縮物からなる群から選択される少なくとも1つの植物抽出物もしくは濃縮物、

50

(b) カルシウム源、
(c) 炭水化物源、脂肪源及び窒素源からなる群から選択される少なくとも1つのエネルギー源、及び任意に
(d) ビタミンD
を含むことを特徴とする。

成分(a)に関して、ネギ属、オランダゼリ属、アブラナ属及びキバナスズシロ属の抽出物及び濃縮物について上記した定義、選択及び量が適用される。成分(a)が2つ以上の当該植物/野菜抽出物及び濃縮物の混合物であってもよい。本発明の栄養補給組成物は、有利には例えば約0.1~40重量%、好ましくは約3~25重量%、好ましくは5~15重量%の植物/野菜抽出物もしくは濃縮物成分(a)を含む。

10

カルシウム源(b)は、生理学的に許容され得る無機または有機のカルシウム含有塩からなり得る。例えば、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウムまたは炭酸カルシウムのような無機カルシウム塩、全乳または脱脂乳粉末、卵殻カルシウム、カルシウムカゼイン塩または有機酸のカルシウム塩(例えば、クエン酸カルシウム、マレイン酸カルシウム、またはその混合物)のような有機カルシウム成分である。カルシウム源(b)として、有機カルシウム化合物、特に脱脂乳粉末、卵殻カルシウム、カルシウムカゼイン塩またはその混合物を使用することが好ましい。供給すべきカルシウム成分の量は広範囲で変更可能である。通常、本発明組成物は1回服用量単位形態で(元素基準で)約100~1000mg、好ましくは200~700mg、最も好ましくは300~600mgのカルシウムを含む。

20

本発明の栄養補給組成物は、有利には例えば約1~60重量%、好ましくは約5~50重量%、最も好ましくは10~40重量%のカルシウム成分(b)を含む。

適当な炭水化物源として、例えばマルトデキストリン、スターチ、ラクトース、グルコース、スクロース、フルクトース、キシリット及び/またはソルビットが挙げられる。これらの形態で、炭水化物はエネルギー供給源及び甘味料である。本発明組成物は、1つまたは2つ以上の異種炭水化物源を含み得る。

適当な脂肪源として、-6-ポリ不飽和脂肪酸源、-3-ポリ不飽和脂肪酸源、モノ不飽和脂肪酸源、中鎖(C_6 - C_{12})脂肪酸源またはその混合物が挙げられる。上記した脂肪酸は、遊離酸の形態、モノ-、ジ-または特にトリグリセリドの形態、または薬学的または栄養学的に許容され得る天然源の形態で使用され得る。

30

-6-ポリ不飽和脂肪酸の適当な天然源には、サフラワー油、ヒマワリ油、大豆油、綿実油及びコーン油が含まれる。-3-ポリ不飽和脂肪酸の適当な天然源には、アマニ油及び魚油、例えばニシン油、サーモン油、サバ油、ツナ油、タラ油及びアンチョビー油が含まれる。モノ不飽和脂肪酸の適当な天然源は、特に-9-モノ不飽和脂肪酸、例えばオリーブ、カノラ、サフラワー(ハイブリッド)及びヒマワリ(ハイブリッド)である。好ましい脂肪源は、所望量の-6-ポリ不飽和脂肪酸及び-3-ポリ不飽和脂肪酸を供給し、中鎖脂肪酸残基(すなわち、 C_6 - C_{12} 脂肪酸の残基)及び/またはモノ不飽和脂肪酸残基に富むトリグリセリド油からなる。本発明組成物は、1つまたはそれ以上の異種脂肪酸源を含み得る。

本発明の栄養補給組成物の適当な窒素源の例として、大豆由来タンパク質、ホエイタンパク質またはカゼイン塩のような乳タンパク質及び/またはタンパク質加水分解物のような栄養学的に許容され得るタンパク質;及び/または遊離アミノ酸形態または塩形態の必須アミノ酸混合物;及び/または遊離アミノ酸形態または塩形態のアルギニン、アルギニン前駆体、オルニチン等のポリアミンの合成に関連する化合物が挙げられる。

40

栄養補給組成物の好ましい窒素源は、

(i)大豆の形態、または大豆粉末、乾燥大豆新芽、大豆ミルクなどのいずれかの適当な抽出物または濃縮物の形態または大豆からの乾燥水性抽出物として使用され得る大豆由来タンパク質、または

(ii)乳タンパク質、例えばホエイ粉末の形態で使用されるホエイ由来タンパク質またはカゼイン塩、カルシウムカゼイン塩のようなカゼイン塩、及び/または全乳または好ましく

50

は脱脂乳粉末の形態で使用され得るホエイ由来タンパク質またはカゼイン塩、及び/または

(iii) 必須アミノ酸混合物、及び/または

(iv) 窒素源としてのアルギニン

である。

ホエイ粉末、カゼイン塩（特にカルシウムカゼイン塩）及び/または脱脂乳粉末のような乳タンパク質も、本発明の栄養補給組成物の特に好ましい窒素源である。本発明組成物は1つまたはそれ以上の異種窒素源を含み得る。

栄養補給組成物は、例えば約0.1～98.9重量%、好ましくは約1～約95重量%、最も好ましくは10～90重量%のエネルギー源成分(c)を含む。

本発明の栄養補給組成物のカロリーに対する窒素源、炭水化物源及び脂肪源の分配は広範囲で変更可能である。例えば、炭水化物源は組成物の全エネルギー供給量の30～70%、窒素源は組成物の全エネルギー供給量の5～45%、及び脂肪源は組成物の全エネルギー供給量の1～15%を与える。本発明の好ましい組成物において、炭水化物源は組成物の全エネルギー供給量の40～50%、窒素源は組成物の全エネルギー供給量の20～35%、及び脂肪源は組成物の全エネルギー供給量の3～12%を与える。或いは、炭水化物源は組成物の全エネルギー供給量の30～70%、窒素源は組成物の全エネルギー供給量の5～40%、及び脂肪源は組成物の全エネルギー供給量の0.01～5%を与える。

本発明組成物の好ましいエネルギー源(c)は、

全エネルギー供給量の30～70%の、マルトデキストリン、スターチ、ラクトース、グルコース、スクロース、フルクトース、キシリット及びソルビットからなる群から選択される1つ以上の炭水化物源、

全エネルギー供給量の5～45%の、大豆由来タンパク質、乳タンパク質、必須アミノ酸混合物及びアルギニンからなる群から選択される1つ以上の窒素源、及び

全エネルギー供給量の0.1～15%の、-3-及び-6-ポリ不飽和脂肪酸からなる1つ以上の脂肪源を含む。

本発明組成物の特に好ましいエネルギー源(c)は、

全エネルギー供給量の40～60%の、マルトデキストリン、スターチ、ラクトース、グルコース、スクロース、フルクトース、キシリット及びソルビットからなる群から選択される1つ以上の炭水化物源、

全エネルギー供給量の20～35%の、大豆由来タンパク質、脱脂乳粉末及びカゼイン塩からなる群から選択される1つ以上の窒素源、及び

全エネルギー供給量の3～12%の、-3-及び-6-ポリ不飽和脂肪酸からなる1つ以上の脂肪源を含む。

供給すべきビタミンD(任意成分(d))の量は広範囲で変更可能である。通常、本発明組成物は1回服用量単位形態で約400～1000IU、好ましくは約500IUを含む。

本発明の栄養補給製剤は、他の栄養学的に許容され得る成分、例えばビタミン、ミネラル、微量成分、繊維（好ましくは、可溶性繊維）、フレーバー、保存料、着色剤、甘味料、乳化剤等を含み得る。

本発明組成物に配合するのに適したビタミンの例として、薬学的または栄養学的に許容され得る形態のビタミンA、ビタミン、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンC、葉酸、チアミン、リボフラビン、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ナイアシン、ピオチン及びパントテン酸が挙げられる。

本発明組成物に配合するのに適したミネラル元素及び微量元素の例として、薬学的または栄養学的に許容され得る形態のナトリウム、カリウム、リン、マグネシウム、銅、亜鉛、鉄、セレン、クロム及びモリブデンが挙げられる。

本明細書中、用語「可溶性繊維」は、結腸において実質的な発酵を受けて短鎖脂肪酸を生

10

20

30

40

50

成し得る繊維を指す。適当な可溶性繊維の例として、寒天 - 寒天、アルギン酸塩、カルビン(carubin)、カラゲーニン、アラビアゴム、グアーガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、ペクチン、トラガカントまたはキサンタンガムが挙げられる。これらは加水分解されていていなくてもよい。

適当なフレーバーとして、天然または人工フレーバー、例えばバナナ、オレンジ、ピーチ、パイナップルまたはラズベリーのようなフルーツフレーバー、ベジタブルフレーバー、またはバニラ、カカオ、チョコレート、コーヒー等が挙げられる。

本発明の栄養補給組成物の好ましい成分には、前記した成分(a)、(b)、(c)及び(d)に加えて、薬学的または栄養学的に許容され得る形態の - カロチン(ビタミンA)、ビタミンE、ビタミンC、チアミン、ビタミンB₁、B₆及び/またはB₁₂、カリウム、マグネシウム、セレン、亜鉛、リン及び可溶性繊維が含まれる。

10

前記した成分(a)、(b)、(c)及び任意である(d)に加えて、栄養補給製剤は、例えばこれらの追加成分を約0.1~15重量%、好ましくは約0.2~約10重量%、最も好ましくは0.5~5重量%含み得る。

本発明の栄養補給製剤は、経腸投与、例えば経口投与または経管栄養(例えば、鼻腔投与)に適した任意の形態に製剤化され、投与される。有利には、前記製剤は水性液体の形態で投与される。従って、経腸投与に適した製剤は、好ましくは水性液体、または使用前に有利には水に添加される粉末または顆粒の形態である。経管栄養として使用する場合、添加すべき水の量は、患者の流体要求及び状態にとりわけ依存する。

本発明の栄養補給組成物は、単一の栄養源として使用したときに本質的に1日のカロリー、窒素、脂肪酸、ビタミン、ミネラル及び微量元素要件すべてを満たすような(液体または粉末形態の)完全栄養食の形態であってもよい。一般的に、成人に与えるべき1日量は750~3500kcal/日、特に1000~2000kcal/日である。しかしながら、好ましくは、本発明の栄養補給組成物は栄養補助食品として使用される。補助食品により供給されるエネルギー量は、患者の食欲が不必要に抑えられないように過度であってはならない。補助食品は50~1500kcal/日、好ましくは100~900kcal/日、最も好ましくは150~700kcal/日を供給する量のエネルギー源を含むことが有利である。

20

液体形態(例えば、ドリンク形態)、または好ましくは固体形態(例えば、顆粒または粉末形態)である本発明の栄養補給組成物はそれ自体公知の方法により、例えば成分を混合し、場合により水を添加することにより得ることができる。

30

本発明は更に、

(a) ネギ属、オランダゼリ属、アブラナ属及びキバナズシロ属の抽出物及び濃縮物からなる群から選択される少なくとも1つの植物抽出物もしくは濃縮物、及び

(b) 薬学的に許容され得る担体

を含む1回服用量単位形態の医薬組成物に関する。

前記医薬組成物は、経腸投与、例えば経口、経鼻または直腸投与のための組成物である。

適当な医薬組成物は、液体形態または好ましくは固体形態であり得、活性成分(a)を例えば約0.001~100重量%、好ましくは約0.1~約50重量%含む。

活性成分(a)は、上記した定義及び選好が適用されるネギ属、オランダゼリ属、アブラナ属及びキバナズシロ属の抽出物及び濃縮物からなる群から選択される植物/野菜の抽出物もしくは濃縮物である。(a)が2つ以上の前記植物/野菜の抽出物及び濃縮物の混合物であってもよい。

40

経腸投与のための医薬組成物は、例えば糖衣錠、錠剤、カプセル剤またはサッシェのような1回服用量単位形態を有する。前記医薬組成物は、それ自体公知の方法、例えば慣用の混合、造粒、糖衣化、溶解または凍結乾燥方法により製造される。

例えば、経口投与のための医薬組成物は、活性成分を固体担体と混合し、場合により生じた混合物を顆粒化し、所望または所要により適当な賦形剤を添加した後混合物または顆粒を加工して錠剤または糖衣錠とすることにより得ることができる。

適当な担体は、特に充填剤、例えばラクトース、サッカロース、マンニトールまたはソル

50

ビトールのような糖類、セルロース類及び／またはリン酸トリカルシウムまたはリン酸水素カルシウムのようなリン酸カルシウム；及び結合剤、例えばトウモロコシ、小麦、コメまたはジャガイモデンプンを使用するスターチペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース及び／またはポリビニルピロリドンであり、並びに所望により上記スターチ、カルボキシメチルスターチ、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）のような崩壊剤である。賦形剤は、特に流動調節剤及び滑沢剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸またはその塩（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム）、及び／またはポリエチレングリコールである。糖衣錠のコアには、適当な、任意に腸溶性のコーティングが設けられており、コーティングには特にアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び／または二酸化チタンを含み得る濃厚糖溶液、または適当な有機溶媒またはその混合物中のコーティング溶液、または腸溶コーティングを製造するためには適当なセルロース物質（例えば、フタル酸アセチルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース）溶液が使用される。錠剤または糖衣錠コーティングに、例えば同定目的でまたは活性成分の用量の違いを示すために色素または顔料を添加してもよい。

他の経口投与され得る医薬組成物は、硬質ゼラチンカプセル、及びゼラチンとグリセロールまたはソルビトールのような可塑剤からなる軟質密封カプセルである。硬質ゼラチンカプセルは、例えば充填剤（例えば、ラクトース）、結合剤（例えば、スターチ）及び／または滑沢剤（glidants）（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）、及び所望により安定剤と混合して活性剤を顆粒形態で含み得る。軟質カプセルの場合、活性成分を脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールのような適当な液体に溶解または懸濁させることが好ましく、同様に安定剤を添加することもできる。

適当な直腸投与される医薬組成物は、例えば活性成分と座薬基剤からなる座薬である。適当な座薬基剤は、例えば天然または合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールまたは高級アルカノールである。活性成分と基剤からなるゼラチン直腸カプセルを使用することもできる。適当な基剤は、例えば液体トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン炭化水素である。

本発明の植物または野菜抽出物及び濃縮物の骨吸収に対する抑制効果は、

R. C. Mühlbauer

及び H. Fleisch, Am. J. Physiol., 258, R679 - R689 (1990) に記載されているように予め長期にわたり標識したラットからの [^3H] - テトラサイクリンの尿排泄を測定することにより評価され得る。この方法は、(i) [^3H] - 標識テトラサイクリンは硬質組織の形成中その組織に沈着すること、及び (ii) 骨が吸収されると、[^3H] - テトラサイクリンが遊離し、血液中を循環し、尿に排泄され、尿中の [^3H] を計数することにより評価され得ることに基づく。これは多分、骨からの [^3H] - テトラサイクリンがヒドロキシアパタイトに弱く結合した形態で循環し、よって骨から一旦遊離した [^3H] - テトラサイクリンは骨代謝回転中、有効な腎排泄のためにほんの少ししか再利用されないからである。この方法は以下のようにして実施され得る。生後直ぐから約 6 週齢までラットに 1 週間に 2 回漸増容量の [^3H] - テトラサイクリン含有溶液を皮下注射する。約 50 日後、動物を個別の代謝ゲージに移し、各ラットに約 3 週間同一量の標準餌を与える。その後、1 群のラットには精製餌を与え、他群には更に特定量の本発明の植物または野菜濃縮物もしくは抽出物を含む精製餌を与える。実験中、動物には自由に脱イオン水を摂取させる。

ラットが約 60 日齢のとき、24 時間蓄尿を開始し、尿中の [^3H] 含量を液体シンチレーション計数により測定する。次いで、2 つのラット群の尿中の [^3H] - テトラサイクリン含量を時間（日）に対してプロットした図を作成する。

適切な実験で、本発明の植物または野菜抽出物もしくは濃縮物が無傷の雄ラット及び卵巣除去した雌ラットの尿中の累積 [^3H] - テトラサイクリン排泄量をかなり減少させ得ることが示され、このことから骨吸収に対する高い抑制効果が明らかである。従って、本発明の栄養補給及び医薬組成物は、パジェット病、腫瘍起因の骨疾患、または特に骨粗しょう

10

20

30

40

50

う症のような増加した骨吸収を特徴とする病気または症状の予防及び治療のために有用である。

植物または野菜抽出物もしくは濃縮物の骨吸収に対する抑制効果は、単離したばかりの破骨細胞を定着させた象牙スライスを被検抽出物もしくは濃縮物を含む培地とインキュベートするインビトロアッセイ（実施例 3 に記載されている）によっても評価され得る。破骨細胞に対する抑制効果は、象牙スライス上の破骨細胞吸収ピットを数えることにより評価される。

本発明を説明する下記実施例において、特記しない限り % は重量部であり、温度は で示す。

実施例 1

10

本発明の粉末状サプリメントの適当な組成物を例示する。

粉末状補助食品（1 回分）

内容量	6 5 . 0 g
-----	-----------

本発明抽出物 / 濃縮物 ¹⁾	1 4 . 5 g
----------------------------	-----------

炭水化物、タンパク質及び繊維を含む

タンパク質	2 0 . 0 g
-------	-----------

以下の物質を含む：

C a カゼイン塩タンパク質	8 . 7 g
----------------	---------

粉末脱脂乳	1 1 . 0 g
-------	-----------

脂肪	2 . 8 g
----	---------

20

以下の物質を含む：

- 6 - ポリ不飽和酸	1 . 3 g
--------------	---------

- 3 - ポリ不飽和酸	0 . 0 3 g
--------------	-----------

炭水化物（本発明抽出物を含む）	3 1 . 0 g
-----------------	-----------

以下の物質を含む：

ラクトース	1 6 . 5 g
-------	-----------

マルトデキストリン	3 . 5 g
-----------	---------

繊維（可溶性）	5 . 0 g
---------	---------

別の成分	3 . 0 g
------	---------

以下の成分を含む：

30

N a	2 3 0 m g
-----	-----------

K	5 0 0 m g
---	-----------

C a	6 0 0 m g
-----	-----------

M g	9 0 m g
-----	---------

P	4 3 0 m g
---	-----------

C l	3 5 0 m g
-----	-----------

Z n	1 5 0 m g
-----	-----------

レチノール（ビタミン A）	0 . 3 m g
---------------	-----------

カルシフェロール（ビタミン D）	5 . 0 μ g
------------------	-----------

トコフェロール（ビタミン E）	3 . 0 m g
-----------------	-----------

40

フィロキノン（ビタミン K ₁ ）	3 0 . 0 μ g
------------------------------	-------------

チアミン（ビタミン B ₁ ）	0 . 4 m g
----------------------------	-----------

リボフラビン（ビタミン B ₂ ）	0 . 5 m g
------------------------------	-----------

ピリドキシン（ビタミン B ₆ ）	0 . 8 m g
------------------------------	-----------

シアノコバラミン（ビタミン B ₁₂ ）	0 . 8 μ g
---------------------------------	-----------

アスコルビン酸（ビタミン C）	2 0 . 0 m g
-----------------	-------------

ピオチン	5 0 . 0 μ g
------	-------------

葉酸	1 2 0 . 0 μ g
----	---------------

ナイアシンアミド	5 . 0 m g
----------	-----------

パントテン酸	2 . 0 m g
--------	-----------

50

エネルギー値

229 kcal

*1)

a) 乾燥ブロッコリ 48.3 g を蒸留水 483 ml を用いて 89 ± 3 で 10 分間抽出し、その後抽出物を蒸発乾固させて得た抽出物 1；

b) 乾燥イタリアンパセリ 48.3 g を蒸留水 483 ml を用いて 89 ± 3 で 10 分間抽出し、その後抽出物を蒸発乾固させて得た抽出物 2；

c) 乾燥タマネギ 26.4 g を蒸留水 264 ml を用いて 89 ± 3 で 10 分間抽出し、その後抽出物を蒸発乾固させて得た抽出物 3；

d) 乾燥タマネギ 58.9 g を蒸留水 589 ml を用いて 89 ± 3 で 10 分間抽出し、その後抽出物を蒸発乾固させ、更に乾燥させた水抽出物を 85% エノール / 15% 水 324 ml を用いて 60 で 1 時間抽出し、室温に冷却し、 -20 で一晩保持し、上清をデカントし、アルコールを蒸発させ、抽出物を凍結乾燥して得た抽出物 4；

e) 乾燥タマネギ 45.3 g を 85% エタノール / 15% 水 453 ml を用いて 60 で 1 時間抽出し、濾過し、アルコールを蒸発させ、抽出物を凍結乾燥して得た抽出物 5；

f) 新鮮な熊ニンニクを乾燥し、微細粉末に粉碎して得た抽出物 6。

上記サプリメントを水と混合し、食事の間に適当な濃度で摂取する。

実施例 2：ブロッコリ、ドッグパセリ及びタマネギの H_2O 抽出物の骨吸収に対する影響

本発明の植物または野菜抽出物及び濃縮物の骨吸収に対する影響は、

R. C. Mühlbauer

及び H. Fleisch, Am. J. Physiol. 259, R679 - R689 (1990) に記載されている方法に基づく。骨吸収は、上記文献に記載されているように誕生から 6 週間 [3H] - テトラサイクリンで予め標識したウィスターラットにおける 3H の尿排泄によりモニターする。その後、ラットを個別の代謝ケージに収容し、餌 100 g 当たり Ca 1.0 g、P 0.7 g 及びビタミン D_3 80 IU を含有する標準実験餌

(Kliba 331, スイス国 Kaiser

augst に所在の Klingentalmühle)

を 10 日間与える。この順応期間後、すべてのラットに乾燥重量 100 g 当たり Ca 1.0 g、P 1.2 g 及びビタミン D_3 80 IU を含有する食餌を与えた。このためには、基本となる粉末状の低カルシウム・低ホスフェート食餌

(Sodi 2134, スイス国 Kai

seraugst に所在の Klingentalmühle)

に適当量のグルコン酸 Ca 塩及び中性リン酸塩を添加したものを更に 10 日間与え、この間に採尿した。その後、ラットをペアにして 1 日あたり 28 g の湿潤餌 (wet food) を与えた。1 群 (n = 6) には精製餌 ("Diet P", Sodi 2160, スイス国 Kaiseraugst に所在の

Klingentalmühle,

乾燥重量 100 g 当たり Ca 1.0 g、P 1.2 g 及びビタミン D_3 80 IU を含有する、含水量 $45 \pm 2\%$ の湿潤餌として与える) を与える。第 2 群 (n = 5) には、更に 1 日あたり 300 mg のブロッコリ由来抽出物 (蒸留水 10 ml を用いて 89 ± 3 で 10 分間抽出した乾燥ブロッコリ 1.0 g に対応) を含む精製餌を与える。第 3 群 (n = 5) には、更に 1 日あたり 300 mg のイタリアンパセリ由来抽出物 (蒸留水 10 ml を用いて 89 ± 3 で 10 分間抽出した乾燥イタリアンパセリ 1.0 g に対応) を含む精製餌を与える。第 4 群 (n = 5) には、更に 1 日あたり 550 mg のタマネギ由来抽出物 (蒸留水 10 ml を用いて 89 ± 3 で 10 分間抽出した乾燥タマネギ 1.0 g に対応) を含む精製餌を与える。

採尿しない 10 日の順応期間及び採尿する更なる 10 日間後、ラットをそれぞれの処理群

に割り当てた。選択基準として基線 24 時間 [^3H] - テトラサイクリン排泄量を用い、各群につき同等の平均初期値が得られるように特別の注意を払う。その後、ラットを本発明の抽出物を含むか含まない精製餌に切り替え、14 日間にわたり 24 時間蓄尿を実施し、尿中の累積 [^3H] - テトラサイクリン排泄量を液体シンチレーション計数により測定した。

治療の 14 日後の累積骨吸収は、それぞれブロッコリ、イタリアンパセリ及びタマネギの抽出物を毎日与えたラットでは対照群に比して 9.2%、9.5% 及び 17.5% ($p < 0.05$) 低かった。

実施例 3：熊ニンニク濃縮物の骨吸収に対する影響

処置を 6 日間のみ続け、試験群 ($n = 5$) に熊ニンニク由来濃縮物 (新鮮な熊ニンニクを乾燥し、粉碎して得る) 1 g を更に含む精製餌を与える以外は、実施例 2 に記載したと同じ方法を使用する。雄ラットにおいて熊ニンニクは骨吸収を 13.5% ($p < 0.05$) 抑制することが判明した。

実施例 4：タマネギ抽出物のインビトロ吸収に対する影響

タマネギ抽出物のインビトロ吸収に対する影響を、(Arnett TR, Spowage M, 1996, "Modulation of the resorptive activity of rat osteoclasts by small changes in extracellular pH near the physiological range (生理学的範囲に近い細胞外 pH の小変化によるラット破骨細胞の吸収活性の調節)", Bone 18: 277 - 279 に記載されている) 破骨細胞仲介吸収について調べた。ただし、骨ウェハーを使用する代わりに、鉱物基質として象牙質スライスを使用して破骨細胞吸収ピットを評価し、このピットは金スポットリング後接線照射下で計数される (Vitte C, Fleisch H, Guenther HL, 1996, "Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption (ビスホスホネートは破骨細胞仲介吸収の抑制剤を分泌するように骨芽細胞を誘導する)", Endocrinology 137: 2324 - 2433)。本アッセイでは、予め新鮮な単離破骨細胞を定着させた 4×4 mm 象牙質スライスを 48 ウェルプレートの各ウェルあたり被検抽出物を含有する培地 250 μl において 37、5% CO_2 / 空気雰囲気下で 24 時間インキュベートする。各用量につき 8 枚のスライスを使用する。破骨細胞は、軟骨端部を除去後半分に分割し、横方向に細かく切り刻んだ新生ラットの大腿骨から採取する。この方法により、骨芽細胞のような他の細胞を多く含む細胞懸濁物が生ずる。こうすると、広範囲の条件の影響、すなわち破骨細胞に対する直接的影響及び骨芽細胞のような他の細胞により媒介される破骨細胞に対する間接的影響をテストすることができる。

オニオン抽出物は、オニオン微粉末を蒸留水 (100 g / l) 中 90 で 10 分間抽出し、濾過し、濾液を凍結乾燥し、その後乾燥させた水抽出物を 85% エタノール / 15% 水中 60 で 1 時間抽出し、室温に冷却し、-20 で一晩保持して望ましくない材料を沈殿させ、上清をデカントし、アルコールを蒸発させ、こうして得られた残渣を凍結乾燥して得る。こうして、乾燥全タマネギ 1 g につき 250 mg の凍結乾燥したタマネギ抽出物が得られる。

タマネギ抽出物 (0.017、0.17、1.7 mg タマネギ抽出物 / ml - 培地) は、用量依存的に象牙質の破骨細胞仲介吸収を抑制し、タータレート耐性アルカリホスファターゼ陽性 (TRAP⁺) 多核細胞 (MNC) の数は有意に減少しなかった。よって、ピット / TRAP⁺ MNC の比率は有意に減少した ($p < 0.001$)。このことから、タマネギ抽出物の添加にかかわらず、培養物中に多数の TRAP⁺ MNC が存在することは、タマネギ抽出物は前記細胞に対して有毒でなく、むしろ破骨細胞の活性を抑制することを意味する。

10

20

30

40

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平 0 3 - 0 7 7 8 3 0 (J P , A)

特開平 0 8 - 3 3 6 3 7 0 (J P , A)

特開平 0 2 - 1 3 8 1 2 8 (J P , A)

特開昭 5 5 - 0 3 8 3 1 8 (J P , A)

LEPORATTI M L; LATTANZI E, TRADITIONAL PHYTOTHERAPY ON COASTAL AREAS OF MAKRAN (SOUTHERN PAKISTAN), FITOTERAPIA , 1 9 9 4 年, 65 (2), p. 158-161., NAPRALERT

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 36/18

A61K 36/31

A61K 36/8962

A61P 19/10

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/NAPRALERT(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)