

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6702184号  
(P6702184)

(45) 発行日 令和2年5月27日(2020.5.27)

(24) 登録日 令和2年5月11日(2020.5.11)

(51) Int.Cl.		F 1
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/485</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>1/16</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>7/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>7/10</b>	<b>(2006.01)</b>

A 6 1 K	31/485
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	7/10

請求項の数 4 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2016-518228 (P2016-518228)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月24日 (2016.3.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2016/059350  
 (87) 国際公開番号 W02016/152965  
 (87) 国際公開日 平成28年9月29日 (2016.9.29)  
 審査請求日 平成31年3月4日 (2019.3.4)  
 (31) 優先権主張番号 特願2015-61235 (P2015-61235)  
 (32) 優先日 平成27年3月24日 (2015.3.24)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003159  
 東レ株式会社  
 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号  
 (72) 発明者 鈴木 知比古  
 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東  
 レ株式会社 基礎研究センター内  
 審査官 深草 亜子

最終頁に続く

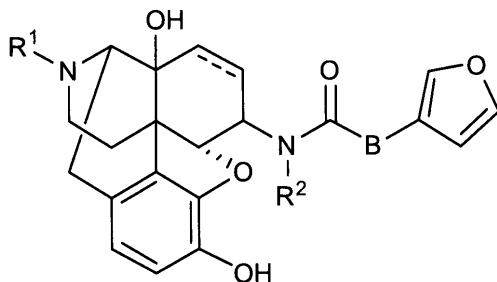
(54) 【発明の名称】 低アルブミン血症の改善剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する、肝疾患に伴う低アルブミン血症の改善剤。

【化 1】



( I )

[ 式中、点線と実線の二重線は、二重結合又は単結合を表し、R<sup>1</sup> は、炭素数 4 ~ 7 のシクロアルキルアルキルを表し、R<sup>2</sup> は、炭素数 1 ~ 5 の直鎖又は分岐アルキルを表し、B は、-CH=CH- を表す。]

【請求項 2】

R<sup>1</sup> は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル又はシクロヘキシルメチルであり、R<sup>2</sup> は、メチル、エチル又はプロピルである、請求項 1 記載の肝疾患に伴う低アルブミン血症の改善剤。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> は、シクロプロピルメチルであり、R<sup>2</sup> は、メチルであり、B は、トランス型の -CH=CH- である、請求項 1 記載の肝疾患に伴う低アルブミン血症の改善剤。

【請求項 4】

(-)-17-(シクロプロピルメチル)-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン又はその薬理的に許容される酸付加塩が有効成分である、請求項 1 記載の肝疾患に伴う低アルブミン血症の改善剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、低アルブミン血症の改善剤に関する。

【背景技術】

【0002】

血清アルブミンは肝臓で合成されるタンパク質であり、血中のタンパク質の約 50 ~ 65% を占める。血中の血清アルブミン濃度の基準値（正常値）は、その測定法の違いにより幅はあるものの約 3.5 ~ 5.3 g/dL であり、血清アルブミン濃度が基準値より低い場合に低アルブミン血症とされ、臨床的には 3.0 g/dL という値が重要視されている（非特許文献 1）。

20

【0003】

低アルブミン血症の原因としては、栄養障害によるアミノ酸供給不足や肝障害によるアルブミン合成の低下、ネフローゼ症候群等の腎不全や火傷等の外傷による血中からのアルブミンの喪失、心不全等による血漿の希釈、甲状腺機能亢進によるアルブミンなどのタンパク質の異化作用の亢進等によって引き起こされる。血中のアルブミンが低下することにより、血液の浸透圧が下がり、浮腫や腹水などを発症する。

【0004】

低アルブミン血症の治療方法としては、高蛋白食による食事療法や、アミノ酸製剤又は血清アルブミンそのものを含む血液製剤による薬物療法などが行われている。

30

【0005】

一方、本発明の有効成分である、モルヒナン骨格を有する化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩については、オピオイド受容体作動性を有すること並びに鎮痛薬及び利尿薬としての用途が報告されている（特許文献 1）。

【0006】

また、その他の用途としては、鎮咳薬（特許文献 2）、脳細胞保護薬（特許文献 3）、止痒薬（特許文献 4）、低ナトリウム血症治療薬（特許文献 5）、ORL-1 受容体拮抗薬（特許文献 6）、神経因性疼痛治療薬（特許文献 7）、角膜又は結膜用止痒薬（特許文献 8）、精神神経疾患治療薬（特許文献 9）、薬物依存治療薬（特許文献 10）、敗血症治療薬（特許文献 11）、多発性硬化症に伴う痒みの治療薬（特許文献 12）、統合失調症治療薬（特許文献 13）、皮膚性状改善治療薬（特許文献 14）、ジスキネジア治療薬（特許文献 15）、線維筋痛症治療薬（特許文献 16）、胆道疾患治療薬（特許文献 17）及び悪液質治療薬（特許文献 18）としての用途が報告されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】国際公開第 93/015081 号

【特許文献 2】国際公開第 95/001178 号

【特許文献 3】国際公開第 95/003307 号

50

- 【特許文献4】国際公開第98/023290号
- 【特許文献5】国際公開第99/005146号
- 【特許文献6】特開2000-53572号公報
- 【特許文献7】国際公開第01/014383号
- 【特許文献8】特開2001-163784号公報
- 【特許文献9】国際公開第02/078744号
- 【特許文献10】国際公開第99/011289号
- 【特許文献11】国際公開第02/089845号
- 【特許文献12】国際公開第06/095836号
- 【特許文献13】国際公開第09/001764号
- 【特許文献14】国際公開第09/044883号
- 【特許文献15】国際公開第08/133297号
- 【特許文献16】特開2011-074018号公報
- 【特許文献17】国際公開第11/093441号
- 【特許文献18】国際公開第12/105475号

10

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】佐藤ら、厚生連医誌、2009年、第18巻、p.26-28

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0009】

しかしながら、現在、低アルブミン血症の改善に主に用いられているのは、静注用のアミノ酸製剤や血液製剤であるが、アミノ酸製剤の静脈内投与の場合は、酸塩基平衡失調、高アンモニア血症、アミノ酸不均衡、高窒素血漿等の副作用の発現に注意を払う必要があり、血液製剤もウイルス混入等の血液製剤特有のリスクがある。また、アルブミンそのものを含む製剤は胃でアルブミンが分解されるため、経口投与できないという問題がある。したがって、安全性が高く経口投与が可能な薬剤が望まれている。

【0010】

そこで本発明は、安全性が高く経口投与が可能な低アルブミン血症の改善剤を提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

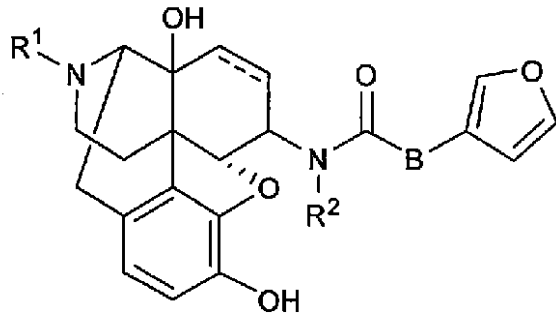
【0011】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、モルヒナン骨格を有する特定の化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩が、低アルブミン血症に対する優れた改善効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

すなわち、本発明は、下記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する、低アルブミン血症の改善剤を提供する。

## 【化1】



(I)

【式中、点線と実線の二重線は、二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は、炭素数4～7のシクロアルキルアルキルを表し、 $R^2$ は、炭素数1～5の直鎖又は分岐アルキルを表し、Bは、 $-CH=CH-$ を表す。】

## 【0013】

$R^1$ は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル又はシクロヘキシルメチルであり、 $R^2$ は、メチル、エチル又はプロピルであることが好ましい。

## 【0014】

$R^1$ は、シクロプロピルメチルであり、 $R^2$ は、メチルであり、Bは、トランス型の $-CH=CH-$ であることがより好ましい。

## 【0015】

また、上記の低アルブミン血症の改善剤は、( ) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 3, 14 - ジヒドロキシ - 4, 5 - エポキシ - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン又はその薬理的に許容される酸付加塩が有効成分であることが最も好ましい。

## 【0016】

また、上記の低アルブミン血症の改善剤は、肝疾患に伴う低アルブミン血症の改善剤であることが好ましく、慢性肝疾患に伴う低アルブミン血症の改善剤であることがより好ましい。

## 【0017】

また本発明は、低アルブミン血症の改善に使用するための、上記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩を提供する。低アルブミン血症は、肝疾患に伴う低アルブミン血症であることが好ましく、慢性肝疾患に伴う低アルブミン血症であることがより好ましい。

## 【0018】

また本発明は、低アルブミン血症を改善するための、上記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩の使用を提供する。低アルブミン血症は、肝疾患に伴う低アルブミン血症であることが好ましく、慢性肝疾患に伴う低アルブミン血症であることがより好ましい。

## 【0019】

また本発明は、低アルブミン血症の改善用医薬の製造における、上記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩の使用を提供する。低アルブミン血症は、肝疾患に伴う低アルブミン血症であることが好ましく、慢性肝疾患に伴う低アルブミン血症であることがより好ましい。

## 【0020】

また本発明は、低アルブミン血症を改善する方法であって、改善の必要のある患者に有効量の上記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩を投与することを含む方法を提供する。低アルブミン血症は、肝疾患に伴う低アルブミン血症

10

20

30

40

50

であることが好ましく、慢性肝疾患に伴う低アルブミン血症であることがより好ましい。

【発明の効果】

【0021】

本発明の低アルブミン血症の改善剤は、安全性が高く経口投与が可能な薬剤として、低アルブミン血症の治療に利用でき、特に肝疾患に伴う低アルブミン血症を改善できる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】低アルブミン値を示す慢性肝疾患によるそう痒症患者の血清アルブミン値に対する化合物1の作用を示す図（投与開始後15日目：投与前値からの変化）である。

【図2】低アルブミン値を示す慢性肝疾患によるそう痒症患者の血清アルブミン値に対する化合物1の作用を示す図（投与開始後15日目：投与前及び後の血清アルブミン値）である。

【図3】低アルブミン値を示す慢性肝疾患によるそう痒症患者の血清アルブミン値に対する化合物1の作用を示す図（投与開始後29日目：投与前値からの変化）である。

【図4】低アルブミン値を示す慢性肝疾患によるそう痒症患者の血清アルブミン値に対する化合物1の作用を示す図（投与開始後29日目：投与前及び後の血清アルブミン値）である。

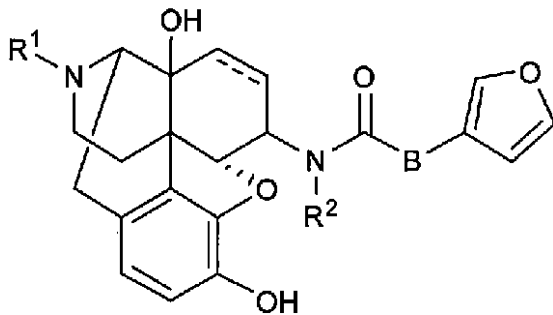
【図5】低アルブミン血症モデルマウスにおける血漿中アルブミン値に対する化合物1の作用を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明の低アルブミン血症の改善剤は、下記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有することを特徴とする。

【化2】



(I)

[式中、点線と実線の二重線は、二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は、炭素数4～7のシクロアルキルアルキルを表し、 $R^2$ は、炭素数1～5の直鎖又は分岐アルキルを表し、Bは、 $-CH=CH-$ を表す。]

【0024】

$R^1$ は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル又はシクロヘキシルメチルであり、 $R^2$ は、メチル、エチル又はプロピルであることが好ましい。

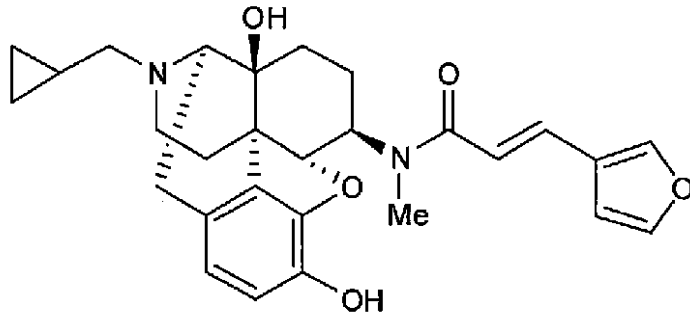
【0025】

$R^1$ は、シクロプロピルメチルであり、 $R^2$ は、メチルであり、Bは、トランス型の $-CH=CH-$ であることがより好ましい。

【0026】

上記の低アルブミン血症の改善剤は、下記の式(II)で示される化合物である、(-)-17-(シクロプロピルメチル)-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン又はその薬理的に許容される酸付加塩が有効成分であることが最も好ましい。

## 【化3】



( I I )

## 【0027】

(-) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 3, 14 - ジヒドロキシ - 4, 5 - エポキシ - 6 - [ N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド ] モルヒナンの一般名は、ナルフラフィンである。その塩酸塩であるナルフラフィン塩酸塩 ( (-) - 17 - (シクロプロピルメチル) - 3, 14 - ジヒドロキシ - 4, 5 - エポキシ - 6 - [ N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド ] モルヒナン塩酸塩 ) は、止痒薬 (効能・効果：血液透析患者又は慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善) として経口投与用の薬剤として既に用いられていることから、安全性が高く経口投与が可能な低アルブミン血症の改善剤として最も好ましい。

10

20

## 【0028】

「薬理的に許容される酸付加塩」としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩若しくはフタル酸塩等の有機カルボン酸塩、又は、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩若しくはカンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられる。その中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩又はメタンスルホン酸塩等が好ましく用いられる。

30

## 【0029】

上記の一般式 ( I ) で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩は、国際公開第 93 / 015081 号に記載の方法に従って製造することができる。

## 【0030】

上記の一般式 ( I ) で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩は、低アルブミン血症の改善作用を有する。上記の低アルブミン血症の改善剤は、肝疾患に伴う低アルブミン血症の改善剤として好ましく用いられる。

## 【0031】

「低アルブミン血症の改善剤」とは、低アルブミン血症の治療剤ともいい、低アルブミン血症の改善剤は低アルブミン血症の治療剤として用いることもできる。

40

## 【0032】

「低アルブミン血症」とは、血清アルブミン値が基準値より低い場合を意味する。臨床的には、血清アルブミン値が 3 . 0 g / d L という値が重要視されており、3 . 0 g / d L 未満の低アルブミン血症では、死亡率が顕著に増加する (佐藤ら、厚生連医誌、2009年、第18巻、p . 26 - 28)。

## 【0033】

肝疾患としては、例えば、劇症肝炎、慢性若しくは急性肝炎、ウイルス性肝炎、脂肪肝、肝硬変、肝がん、アルコール性肝疾患、閉塞性黄疸、胆汁うっ滞又は原発性胆汁性肝硬変などが挙げられる。肝疾患としては、慢性肝疾患が好ましい。

## 【0034】

50

上記の低アルブミン血症の改善剤は、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ又はサル等）に対して低アルブミン血症の改善剤として用いることができ、特にヒトに対して投与する場合に好ましく用いられる。

【0035】

上記の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩は、医薬品用途にまで純化され、必要な安全性試験に合格した後、そのまま、又は公知の薬理的に許容される酸、担体及び/又は賦形剤等と混合した医薬組成物として、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与における剤型は、錠剤、カプセル剤、口腔内崩壊剤、散剤又は顆粒剤等、非経口的な投与としては静脈内急速注入、静脈内持続注入、筋肉内注射、皮下注射、皮内注射、テープ剤又はパッチ剤等を選択できる。

10

【0036】

医薬組成物中の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩の含量は、特に限定されず、一服用あたり通常  $0.1 \mu\text{g} \sim 100 \text{mg}$  となるように調整され得る。また、投与量は、患者の症状、年齢、性別及び体重並びに投与方法等に応じて適宜選択することができる。通常、成人一日当り、上記の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩の量として、 $0.1 \mu\text{g} \sim 20 \text{mg}$ 、好ましくは  $1 \mu\text{g} \sim 1 \text{mg}$ 、より好ましくは  $1 \mu\text{g} \sim 40 \mu\text{g}$  程度を投与することができ、それぞれ一回又は数回に分けて投与することができる。

【0037】

上記の低アルブミン血症の改善剤は、上記の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩を単独で、又は疾患の治療若しくは予防、症状の減少若しくは抑制に対して用いられる一種類又はそれ以上の薬剤と組み合わせて投与することができる。組み合わせる薬剤は、低分子化合物、高分子のタンパク質、ポリペプチド若しくは抗体又はワクチン等であってもよい。この際、組み合わせる薬剤と同時又は時間差をおいて投与することもできる。なお、組み合わせる方法はそれぞれの薬剤を併用しても良いし、合剤とすることも可能である。組み合わせる薬剤の投与量は、それぞれ临床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。また、上記の低アルブミン血症の改善剤と、組み合わせる薬剤との配合比は、投与対象、投与対象の年齢、体重及び症状、投与時間、剤形、投与方法並びに薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。

20

【0038】

上記の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩が、低アルブミン血症の改善に有効であることは、例えば、低アルブミン値を示す患者に上記の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩を投与して、投与前後の血清アルブミン値を比較することで評価できる。又は、低アルブミン血症状態にあるモデル動物を用いて評価することもできる。

30

【実施例】

【0039】

以下の実施例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は、これらによって限定されるものではない。

【0040】

（実施例1）低アルブミン値を示す慢性肝疾患によるそう痒症患者の血清アルブミン値に対する作用：

低アルブミン値を示す慢性肝疾患によるそう痒症患者の血清アルブミン値に対する、上記の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩の作用を評価した。

40

【0041】

上記の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩として、  
 ( - ) - 17 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - [ N - メチル - トランス - 3 - ( 3 - フリル ) アクリルアミド ] モルヒナン塩酸塩（以下の化合物1）を用いた。

50



アルブミン値の変動の様子を示す。

【0047】

図1～4に示した結果から、投与開始後15日目及び29日目のいずれにおいても、化合物1投与群の血清アルブミン値は増加し、偽薬投与群の血清アルブミン変化値と比較して化合物1投与群の血清アルブミン変化値は統計学的に有意に増大した。したがって、化合物1の投与により低アルブミン血症の改善作用が示された。なお、正常血清アルブミン値を示す被験者の場合には、化合物1を投与しても血清アルブミン値の変動は認められなかった。

【0048】

したがって、上記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩は、低アルブミン血症を改善する作用を有することが示された。

【0049】

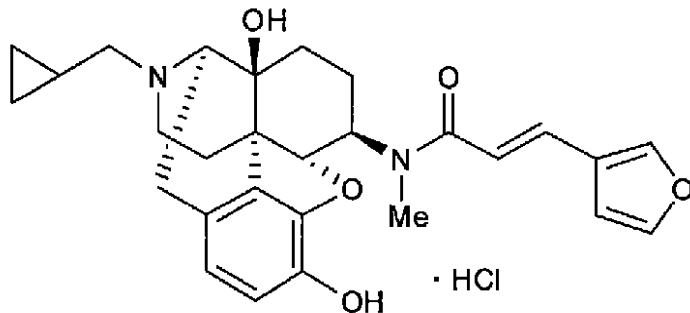
(実施例2)低アルブミン血症モデルマウスに対する作用：

Huynhらの方法(Molecular cancer therapeutics、2007年、第6巻、P.2959-2966)に従って、卵巣癌細胞の腹膜播種による低アルブミン血症モデルマウスを作製し、低アルブミン血症に対する、上記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩の作用を評価した。

【0050】

上記の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩として、(-)-17-(シクロプロピルメチル)-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン塩酸塩(以下の化合物1)を用いた。

【化5】



化合物1

【0051】

ヒト卵巣癌細胞株OV-90(CRL-11732; American type culture collection)を、15%ウシ胎仔血清を含むMEM培地を用いて、37℃、5%CO<sub>2</sub>インキュベータで培養し維持した。OV-90細胞をトリプシン/EDTAにて剥離し回収した後、PBS(-)で洗浄した。OV-90細胞をPBS(-)に懸濁して、OV-90細胞懸濁液を調製した。雌性SCIDマウス(C.B.-17/1cr-scid/scid-jcl、7～8週齢;日本クレア株式会社)の腹腔内に、OV-90細胞懸濁液(5×10<sup>6</sup>細胞/匹)を移植した。なお、ヒト卵巣癌細胞を移植しなかった同一週齢の雌性SCIDマウスを、対照群とした(n=3)。

【0052】

細胞懸濁液移植の37日後から化合物1の投与を開始した(この日を投与開始日とする)。化合物1の投与液は、生理食塩水に溶解して調製し、30μg/kgの用量で、皮下隔日投与した(n=6;化合物1投与群)。溶媒投与群として、化合物1の代わりに、同容量の溶媒を同様に投与した(n=7)。

【0053】

10

20

30

40

50

4 回目の投与が終了した 1 日後（投与開始日から 4 4 日後）に、対照群、溶媒投与群及び化合物 1 投与群の各個体の腋下静脈からイソフルラン吸入麻酔下にて採血した。採取した血液に抗凝固剤として EDTA を添加した後、血漿を得た。

【 0 0 5 4 】

血漿中のアルブミン濃度測定は、生化学分析装置（DRY - CHEM 4000S、富士フィルム）により測定した。血漿は一旦凍結保存したものを測定当日に融解し、原液 10  $\mu$ L を富士ドライケムスライド（ALB - PS、富士フィルム株式会社）に滴下し、マニュアルに従いアルブミン濃度を測定した。

【 0 0 5 5 】

統計解析は、溶媒投与群と化合物 1 投与群との間の 2 群間で行い、等分散性の検定（F 検定）により Student の t 検定を行った。統計解析の結果、P 値が 0 . 0 5 未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

10

【 0 0 5 6 】

その結果を図 5 に示す。図 5 の縦軸は、血漿中アルブミン濃度（g / d L）（平均値  $\pm$  標準誤差；n = 3 ~ 7）を示し、横軸の「対照」は対照群、「溶媒」は溶媒投与群、「化合物 1」は化合物 1 投与群を示す。また、図中の記号 \*（アスタリスク）は、溶媒投与群と比較して統計学的に有意（Student の t 検定；P < 0 . 0 5）であることを示す。

【 0 0 5 7 】

溶媒投与群は、対照群と比較して血漿中アルブミン濃度の低下が認められ、低アルブミン血症であることが示された。化合物 1 の投与により、この血漿中アルブミン濃度の低下は抑制された（溶媒投与群の血漿中アルブミン濃度と比較して化合物 1 投与群の血漿中アルブミン濃度は、統計学的に有意に増大した（P < 0 . 0 5））。したがって、化合物 1 は、低アルブミン血症を改善することが示された。

20

【 0 0 5 8 】

したがって、上記の一般式（I）で示される化合物又はその薬理的に許容される酸付加塩は、慢性肝疾患とは異なる疾患である卵巣癌細胞の腹膜播種による低アルブミン血症においても、低アルブミン血症を改善する作用を有することが示された。

【 産業上の利用可能性 】

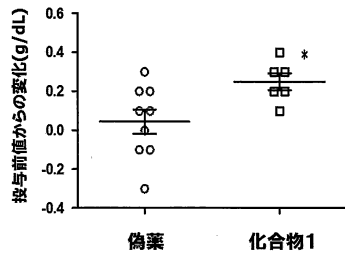
【 0 0 5 9 】

本発明は、医薬の分野において、低アルブミン血症の改善剤として利用できる。

30

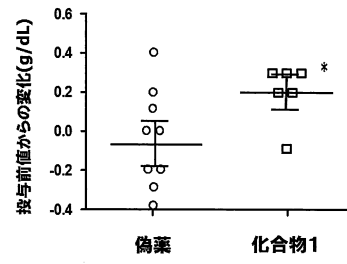
【 図 1 】

【 図 1 】



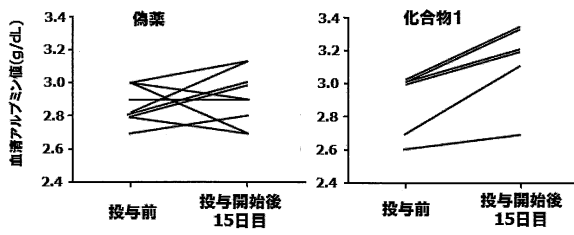
【 図 3 】

【 図 3 】



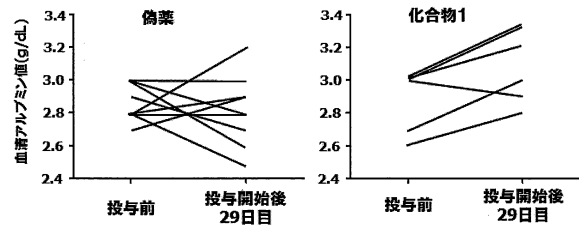
【 図 2 】

【 図 2 】



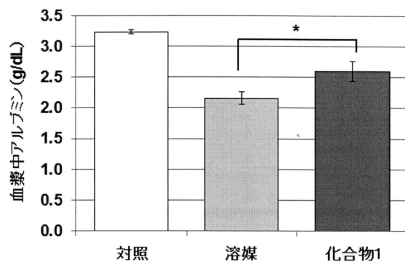
【 図 4 】

【 図 4 】



【 図 5 】

【 図 5 】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2012/105475(WO, A1)

特表2013-534208(JP, A)

NAITO, Takafumi et al., Impact of cachexia on pharmacokinetic disposition of and clinical responses to oxycodone in cancer p, Eur. J. Clin. Pharmacol., 2012年, Vol.68, pp.1411-1418, ISSN:1432-1041

福浦竜樹ほか, 炎症と栄養 大腸癌患者における炎症としての癌悪液質とエイコサペンタエン酸, 栄養 - 評価と治療, 2011年, Vol.28 No.3, pp.201-204, ISSN:0915-759X

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/80

A61P 1/00 - 43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS  
(STN)