(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2007-314518
(P2007-314518A)
(43)公開日　平成19年12月6日(2007.12.6)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 31/4188	(2006.01)	A61K	31/4188		4C086
A61P 9/10	(2006.01)	A61P	9/10	101	
A61P 3/10	(2006.01)	A61P	3/10		
A61P 3/06	(2006.01)	A61P	3/06		

審査請求 未請求　請求項の数 6　ＯＬ　（全 7 頁）

(21)出願番号　特願2007-108056 (P2007-108056)
(22)出願日　平成19年4月17日 (2007.4.17)
(31)優先権主張番号　特願2006-124022 (P2006-124022)
(32)優先日　平成18年4月27日 (2006.4.27)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(71)出願人　306014736
第一三共ヘルスケア株式会社
東京都中央区日本橋小網町１番８号
(74)代理人　100146581
弁理士　石橋　公樹
(74)代理人　100115750
弁理士　矢口　敏昭
(74)代理人　100125025
弁理士　越後　友希
(72)発明者　鳥住　保博
東京都中央区日本橋小網町１－８　第一三共ヘルスケア株式会社内

Ｆターム(参考)　4C086 AA01 AA02 CB28 MA01 MA04 MA37 MA52 NA14 ZA45 ZC33 ZC35 ZC41

(54)【発明の名称】血中ホモシステインを低下させるための組成物

(57)【要約】
【課題】
血中ホモシステインを低下させるための組成物を提供すること。
【解決手段】
ビオチンを含有する組成物。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
血中ホモシステインを低下させるためのビオチンを含有する組成物。
【請求項２】
血中高ホモシステインに起因する疾病を治療又は予防するためのビオチンを含有する組成物。
【請求項３】
動脈硬化を治療又は予防するためのビオチンを含有する組成物。
【請求項４】
ビオチンを投与することによる血中ホモシステインを低下させる方法。
【請求項５】
血中高ホモシステインに起因する疾病を治療又は予防するための請求項４に記載の方法。
【請求項６】
動脈硬化を治療又は予防するための請求項４に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ビオチンを含有する血中ホモシステインを低下させるための組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
古くから「ヒトは血管とともに老いる」と言われてきたが、近年、動脈硬化の独立した危険因子として血中ホモシステインの増加が注目され、広く知られるようになってきた。
【０００３】
ホモシステイン（以下、Ｈｃｙと称す）は、必須アミノ酸の一つであるメチオニンの代謝過程で生成するアミノ酸であるが、遺伝的素因、ビタミン補因子（葉酸、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２等）の欠乏、加齢、性、腎機能低下、糖尿病、その他の疾患、薬剤、喫煙等により、血中Ｈｃｙが上昇することが判っており、この症状は高Ｈｃｙ血症と呼ばれている。現在のところ、高Ｈｃｙ血症に対する治療として、Ｈｃｙ代謝を円滑にすすめるための葉酸投与を第一段階治療とし、第二段階としてビタミンＢ６とビタミンＢ１２の投与が行われている（以上、例えば、非特許文献１参照）。
【０００４】
しかし、その一方で、葉酸、ビタミンＢ６及びビタミンＢ１２の３剤併用療法は血中Ｈｃｙを低下させるが、心血管、心筋梗塞及び脳卒中に起因する死亡率を有意には低下させていないという結果が得られたため、これ以外の方法・機序によるＨｃｙの低下療法を考える必要があることが示唆されている（非特許文献２）。
【０００５】
ビオチンは水溶性ビタミンの一つであり、古くから皮膚と関係が深いビタミンとして知られ、湿疹や脱毛等の皮膚疾患の治療薬として用いられてきた。ビオチンは糖代謝にも関与するため、糖尿病患者にビオチンを投与すると血糖値の低下効果が発現することが知られている（例えば、非特許文献３参照）。また、ビオチンに血中脂質低下作用があること（例えば、非特許文献４参照）や血圧上昇抑制作用があること（非特許文献５参照）等も報告されている。
しかし、動脈硬化の独立した危険因子である血中ホモシステインを、ビオチンが低下させるという薬理作用を有することは、これまでに知られていない。
【非特許文献１】Progress in Medicine, Vol.19, No.8, 1999, p.49-53
【非特許文献２】Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction, New England Journal of Medicine, Vol.354, 2006年3月12日電子ジャーナル公開
【非特許文献３】ビタミン広報センター　ニュースレター, No.106, 2003年1月号

【非特許文献４】Journal of Nutritional Biochemistry, Vol.16, No.7, 2005, p.424-427
【非特許文献５】ビタミン, Vo.78, No.3, 2004, p.175-176
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
本発明者は、血中ホモシステインを低下させる方法を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、ビオチンに、血中ホモシステイン量を低下させるという新たな薬理作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明は、（１）血中ホモシステインを低下させるためのビオチンを含有する組成物であり、好適には、
（２）血中高ホモシステインに起因する疾病を治療又は予防するためのビオチンを含有する組成物及び
（３）動脈硬化を治療又は予防するためのビオチンを含有する組成物である。
【０００８】
また、本発明は、
（４）ビオチンを投与することによる血中ホモシステインを低下させる方法、
（５）血中高ホモシステインに起因する疾病を治療又は予防するための（４）に記載の方法及び
（６）動脈硬化を治療又は予防するための（４）に記載の方法を提供する。
【０００９】
本発明において、「ビオチン」とは、水溶性ビタミンの１種であり、ビタミンＨとも呼ばれるものである。
【００１０】
本発明において、「血中ホモシステインを低下させる」とは、血中ホモシステインの上昇を抑制すること、及び、血中ホモシステインを減少させることを意味する。なお、血中ホモシステインの上昇を引き起こすものとして、例えば、加齢、喫煙、ホモシステイン代謝に関わる栄養障害、薬剤性、腎機能低下、慢性腎不全、糖尿病、インスリン抵抗性、悪性腫瘍、甲状腺機能低下、悪性貧血等が挙げられる。
【００１１】
本発明において、「血中高ホモシステインに起因する疾病」とは、血中ホモシステインが高まることに起因して発症する疾病であれば特に限定はないが、例えば、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Ｂｕｒｇｅｒ病、Ｒａｙｎａｕｄ病等の循環器疾患、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆等の脳血管障害、アルツハイマー病、パーキンソン病等の神経系疾患等を挙げることができる。
【００１２】
なお、上記疾患初期においては際立った自覚症状はなく、自己判断は容易ではないが、本発明における「血中高ホモシステインに起因する疾病」に関わる自覚症状としては、例えば、頭痛、偏頭痛、めまい、しびれ又はしびれ感、四肢の冷感、肩こり等が挙げられる。従って、これら自覚症状に対して本発明の組成物を使用することで、上記疾患を初期段階で治療することができる。
【００１３】
本発明において「治療」とは、病気又は症状を治癒させること又は改善させること或いは症状を抑制させることを意味し、「予防」とは、病気又は症状の発現の未然に防ぐことを意味する。
【発明の効果】
【００１４】
本発明の組成物は、血中ホモシステインを低下させるので有用である。また、動脈硬化

等の循環器系疾患の治療又は予防に有用である。更に、動脈硬化等の循環器系疾患に起因する末梢血行障害による、肩こり、首すじのこり、手足のしびれ、手足の冷えの治療又は予防にも有用である。

【００１５】

また、本発明の組成物は、加齢、喫煙、ホモシステイン代謝に関わる栄養障害、薬剤性、腎機能低下、慢性腎不全、糖尿病、インスリン抵抗性、悪性腫瘍、甲状腺機能低下、悪性貧血等に起因する血中ホモシステイン増加の予防又は治療に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１６】

ビオチンは医薬品としても食品としても販売・使用されており、容易に入手できる。

【００１７】

ビオチンの１回服用量又は摂取量は、適応症や年齢により異なるが、通常、０．０１ｍｇ乃至２ｍｇであり、これを１日に、１乃至３回服用又は摂取する。

【００１８】

固形又は半固形の剤形の場合において１回量中に含有されるビオチンの含有量は、通常、０．００１ｍｇ乃至２０ｍｇであり、好適には、０．０１ｍｇ乃至２ｍｇである。

【００１９】

液状又は半液状の剤形の場合において含有されるビオチンの含有量は通常、０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至１０ｍｇ／ｍＬであり、好適には、０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至１ｍｇ／ｍＬである。

【００２０】

本発明においては、ビオチンの他、必要に応じてＨＭＧ－ＣｏＡリダクターゼ阻害剤等の血中脂質低下剤、各種降圧剤、各種ビタミン類又はビタミン様物質、生薬類、各種食品素材等を本発明の効果を損なわない範囲で含有させることができる。

【００２１】

これらの具体的な形態としては、例えば、医薬品では錠剤、咀嚼錠剤、細粒剤（顆粒・散剤を含む）、カプセル剤、液剤等、食品ではゼリー剤、クッキー、ガム、チョコレート、キャンデー、ドロップ、マーマレード、マヨネーズ、ドレッシング、パン、プリン、打錠菓子、粉末ジュース、ふりかけ又はトッピング、飲料等をあげることができ、各剤形に適した医薬添加剤、食品添加剤、基材等を適宜使用し、日本薬局方等に記載された通常の方法に従い、製造することができる。

【００２２】

例えば、錠剤の場合、乳糖、結晶セルロース等を賦形剤として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は酸化マグネシウム等を安定化剤として、ヒドロキシプロピルセルロース等をコーテイング剤として、ステアリン酸マグネシウム等を滑沢剤として使用することができ、細粒剤及びカプセル剤の場合、乳糖又は精製白糖等を賦形剤として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は酸化マグネシウム等を安定化剤として、トウモロコシデンプン等を吸着剤として、ヒドロキシプロピルセルロース等を結合剤として、使用することができる。その他、各形態において、必要に応じ、クロスポビドン等の崩壊剤、ポリソルベート等の界面活性剤、ケイ酸カルシウム等の吸着剤、三二酸化鉄やカラメル等の着色剤、安息香酸ナトリウム等の安定剤、ｐＨ調節剤、香料、更には、砂糖、水あめ、カカオバター、バター、マーガリン、食用油脂、食塩、練乳、小麦粉、その他の食品素材及び食品添加物等を配合することができる。

【実施例】

【００２３】

以下に、実施例等を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【００２４】

（実施例１）錠剤

（１）成分（１乃至２錠中、ｍｇ）

（表１）

ビオチン	1
乳糖	１２０
ステアリン酸マグネシウム	8
トウモロコシデンプン	５０
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	適量

。

（２）製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「錠剤」の項に準じて錠剤を製造する。

【００２５】

（実施例２）細粒剤

（１）成分（１包中、ｍｇ）

（表２）

ビオチン	1
乳糖	３００
ステアリン酸マグネシウム	１０
Ｄ－マンニトール	９００
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	適量

。

（２）製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製造する。

【００２６】

（実施例３）カプセル剤

（１）成分（１乃至２カプセル中、ｍｇ）

（表３）

ビオチン	1
乳糖	９０
ステアリン酸マグネシウム	6
トウモロコシデンプン	７０
ヒドロキシプロピルセルロース	適量

。

（２）製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製造した後、カプセルに充てんして硬カプセル剤を製造する。

【００２７】

（実施例４）シロップ剤

（１）成分（６０ｍＬ中、ｍｇ）

（表４）

ビオチン	1
安息香酸ナトリウム	１００
ポリビニルアルコール	５０
白糖	９００
精製水	残部

。

（２）製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「シロップ剤」の項に準じてシロップ剤を製造

した後、褐色ガラス瓶に充てんしてシロップ剤を製造する。

【００２８】

（実施例５）ホワイトチョコレート

（１）成分（１００ｇ中、ｇ）

（表５）

ビオチン	０．００１
ビターチョコレート	１８
カカオバター	２２
全脂粉乳	２０
レシチン	０．３
バニリン	微量
砂糖	残部

。

（２）製法

上記成分及び分量をとり、通常のチョコレート製造方法に準じて製造する。

【００２９】

（実施例６）キャンデー

（１）成分（１００ｇ中、ｇ）

（表６）

ビオチン	０．００１
水あめ	５５
クエン酸	適量
香料	微量
砂糖	残部

。

（２）製法

上記成分及び分量をとり、通常のキャンデー製造方法に準じて製造する。

【００３０】

（実施例７）パン

（１）成分（１００ｇ中、ｇ）

（表７）

ビオチン	０．００１
小麦粉	８５
食塩	適量
ショートニング	適量
イースト	3
水	残部

。

（２）製法

上記成分及び分量をとり、通常のパン製造方法に準じて製造する。

【００３１】

（試験例）

（１）被験物質

ビオチンはＤＳＭニュートリションジャパン（株）製のものを使用した。

（２）動物

試験動物としては、Ｃｏｖａｎｃｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　Ｉｎｃ．からビーグル犬雄を５箇月齢で購入し、約１箇月間の検疫および馴化飼育後に使用した。

（３）投与剤形、製剤の調整方法および製剤の保存方法
試験動物毎の体重をもとに算出した必要量の被験物質を、ＴＯＲＰＡＣ社のゼラチンカプセル（１／２オンス）に充填した。充填後、カプセルは動物毎に区分されたケースに入れ、投与時まで冷蔵保存した。
（４）投与経路および投与期間
被験物質を充填したカプセルは、１日１回９：００～１２：３０の間に、試験動物に強制経口投与した。なお、試験動物は投与前２乃至３時間絶食させた。
【００３２】
投与期間は１１日間とした。
（５）被験試料の調製
カプセル投与前－１４および－７日（投与開始前第２週および第１週）、投与後４日、８日、１２日に、橈側皮静脈から約１０mL採血した。なお、採血前約１８時間、試験動物は絶食させた。
【００３３】
得られた血液を試験管にとり、室温で３０分から１時間放置後、遠心分離（約１６００×ｇ、１０分間）して得られた血清を用いた。
（６）試験方法
血中ホモシステイン量は、臨床検査にて常用されているＨＰＬＣ法を用いて求めた。
（７）試験結果
ビオチン投与における検査値は、投与２週間前および１週間前の血中検査値の平均を１００として換算して求めた。
【００３４】
得られた結果を表８に示す。なお、各値とも１群５匹の平均値である。
（表８）

被験物質	血中ホモシステイン量の変動率％		
（ｍｇ／Ｋｇ）	投与後４日	投与後８日	投与後１２日
ビオチン（０．５）	９５．３	９６．４	９１．５．

。
【００３５】
ビオチン投与により血中ホモシステイン（Ｈｃｙ）の低下作用が認められた。正常な動物でＨｃｙ低下作用が認められたことは、糖尿病の改善に起因するものでなく、ビオチンの新たな薬理作用であることを意味する。
【産業上の利用可能性】
【００３６】
本発明の組成物は、血中ホモシステインを低下させるので有用である。また、動脈硬化等の循環器系疾患の治療又は予防に有用である。更に、動脈硬化等の循環器系疾患に起因する末梢血行障害による、肩こり、首すじのこり、手足のしびれ、手足の冷えの治療又は予防にも有用である。
【００３７】
また、本発明の組成物は、加齢、喫煙、ホモシステイン代謝に関わる栄養障害、薬剤性、腎機能低下、慢性腎不全、糖尿病、インスリン抵抗性、悪性腫瘍、甲状腺機能低下、悪性貧血等に起因する血中ホモシステイン増加の予防又は治療に有用である。