

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4727901号
(P4727901)

(45) 発行日 平成23年7月20日 (2011.7.20)

(24) 登録日 平成23年4月22日 (2011.4.22)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/337	(2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14

請求項の数 5 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2002-517055 (P2002-517055)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成13年7月28日 (2001.7.28)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2004-505914 (P2004-505914A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成16年2月26日 (2004.2.26)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/008776		T
(87) 国際公開番号	W02002/011719		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成14年2月14日 (2002.2.14)		グレンツァーヘルストラツセ124
審査請求日	平成15年3月24日 (2003.3.24)	(74) 代理人	100078662
審査番号	不服2007-31782 (P2007-31782/J1)		弁理士 津国 肇
審査請求日	平成19年11月26日 (2007.11.26)	(74) 復代理人	100116919
(31) 優先権主張番号	00117088.5		弁理士 齋藤 房幸
(32) 優先日	平成12年8月9日 (2000.8.9)	(74) 復代理人	100135873
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リパーゼ阻害物質の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脂肪不耐性に関連する機能性消化不良を治療、軽減または予防する医薬を製造するためのオルリスタットの使用。

【請求項 2】

機能性消化不良の治療、軽減または予防が、食事摂取後の膨満強度、悪心、鼓張、胃の不快感を軽減することを含む、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

有効量のオルリスタットを含有することを特徴とする、脂肪不耐性に関連する機能性消化不良を治療または予防するための内用薬。

【請求項 4】

オルリスタットを含有する、脂肪不耐性に関連する機能性消化不良を治療、軽減または予防するための医薬。

【請求項 5】

機能性消化不良の治療、軽減または予防が、食事摂取後の膨満強度、悪心、鼓張、胃の不快感を軽減することを含む、請求項 4 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、機能性消化不良、例えば、少量または多量の食事、特に、脂肪を含むまたは脂肪を多く含む食事を摂取した後の胃膨満強度、悪心、鼓張を治療、軽減または予防するた

めの医薬を製造するためのリパーゼ阻害物質、例えば、オルリスタットの使用、およびそのようにして製造した医薬に関する。

【0002】

機能性消化不良は、少量または多量の食事を摂取した後、特に、脂肪を含むまたは脂肪を多く含む食事を摂取した後の胃膨満感、悪心、鼓張、胃の不快感などを特徴とする状態である。多くの人が、脂肪を多く含む食事または脂肪を多く含む食品目に応じて継続的にまたはより規則的にこうした状態に襲われる。

【0003】

小腸管腔に脂質が到着すると、通常は胃の弛緩、相動性運動の変調、および膵臓胆汁分泌が生じる。しかし、機能性消化不良の患者では、特に脂質が食後の症状を誘発する。腸管腔内の胃および膵臓リパーゼは、トリグリセリドを加水分解して遊離脂肪酸にし、それが、消化不良の症状に関わる脳中枢に作用しうる。

【0004】

驚くべきことに、機能性消化不良の臨床モデルにおいて、リパーゼ阻害物質、好ましくはオルリスタットを経口投与すると、機能性消化不良の治療、軽減および予防に有用であることが認められた。本発明によると、脂肪の消化の阻害は、食後の消化不良症状の強さを低下させる。

【0005】

XENCIAL (登録商標)としても知られている胃腸リパーゼ阻害物質であるオルリスタットは、肥満症および高脂血症の制御または予防に有用な化合物であることが知られている。オルリスタットの製造方法も開示している1986年7月1日発行の米国特許第4,598,089号、および適切な医薬組成物を記載している米国特許第6,004,996号を参照のこと。さらに、適切な医薬組成物は、例えば、国際公開公報第00/09122号、同国際公開公報第00/09123号、同国際公開公報第01/19340号および同国際公開公報第01/19378号に記載されている。

【0006】

十二指腸に注入される脂肪エマルジョンにオルリスタット(THL、テトラヒドロリプスタチン)のようなリパーゼ阻害物質を添加することによって、消化不良の臨床モデル、例えば、注気バルーンで胃を拡張させた臨床モデルにおいて、胃膨満の強度および感度、悪心ならびに鼓張が軽減される。原因不明の消化症状を有する多くの患者が、症状が、多くの場合、脂肪を含む食品を摂取した後に発生し、本発明に従って腸脂質の消化の第一段階を阻害することによって、これらの胃腸症状を有効に軽減することができることと報告していることから、この発見は、非常に重要である。したがって、本発明は、脂肪消化の部分阻害が症状を軽減する有効な手段であり得るという点で、脂肪不耐性に関連する消化不良を病むサブグループの患者の治療に重要な臨床的関わりを有する。以上のことをまとめると、本発明者らのデータは、食後症状の抑制には脂肪消化の阻害が重要であることを示している。

【0007】

用語「リパーゼ阻害物質」は、リパーゼ、例えば、胃および膵リパーゼの作用を阻害することができる化合物を指す。例えば、米国特許第4,598,089号に記載されているようなオルリスタットおよびリプスタチンは、リパーゼの有効な阻害物質である。リプスタチンは、微生物由来の天然産物であり、オルリスタットは、リプスタチンの水素化の結果である。他のリパーゼ阻害物質には、一般にパンクリシンと呼ばれる種類の化合物が挙げられる。パンクリシンは、オルリスタットの類似体である(Mutohら、J. Antibiot., 47(12):1369~1375(1994))。用語「リパーゼ阻害物質」は、例えば、国際公開公報第99/34786号(Geltex Pharmaceuticals Inc.)に記載されている合成リパーゼ阻害物質も指す。これらのポリマーは、それらがリパーゼを阻害する一つ以上の基で置換されていることを特徴とする。用語「リパーゼ阻害物質」は、これらの化合物の薬学的に許容される塩も包含する。加えて、用語「リパーゼ阻害物質」は、国際公開公報第00/40569号(Alizyme Therapeutics Ltd.)に記載されている2-オキシ-4H-3,1-ペ

10

20

30

40

50

ンゾオキサジン - 4 - オン、例えば、2 - デシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン、6 - メチル - 2 - テトラデシルオキシ - 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン、および 2 - ヘキサデシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オンも指す。

【0008】

オルリスタットは、肥満症および高脂血症の制御および予防に有用な公知の化合物である。オルリスタットの製造方法も開示している1986年7月1日発行の米国特許第4,598,089号、および適切な薬学的組成物を開示している米国特許第6,004,996号を参照のこと。さらに、適する薬学的組成物は、例えば、国際公開公報第00/09122号、同国際公開公報第00/09123号、同国際公開公報第01/19340号および同国際公開公報第01/19378号に記載されている。

10

【0009】

オルリスタットを製造するためのさらなる方法は、欧州特許出願公開第185,359号、同第189,577号、同第443,449号および同第524,495号に開示されている。

【0010】

好ましい態様において、本発明は、機能性消化不良を治療、軽減または予防する医薬を製造するためのリパーゼ阻害物質の使用に関する。特に、本発明は、機能性消化不良の治療、軽減または予防が、食事摂取中および摂取後の胃膨満強度、悪心、鼓張を軽減することを含む、上記の使用に関する。

20

【0011】

本発明の特に好ましい態様において、リパーゼ阻害物質は、オルリスタットである。

【0012】

さらに、本発明は、有効量の胃腸リパーゼ阻害物質の哺乳動物への投与を含む機能性消化不良の治療、軽減または予防方法に関する。本方法は、脂肪を多く含む食事または脂肪を多く含む食品目を摂取した後の膨満強度、悪心、鼓張、胃の不快感を軽減することを含む。本方法は、特に、リパーゼ阻害物質としてオルリスタットの使用を特許請求する。

【0013】

好ましくは、リパーゼ阻害物質は、経口投与される。

【0014】

したがって、本発明は、有効量のリパーゼ阻害物質、好ましくはオルリスタットを含有することを特徴とする、機能性消化不良を治療または予防するための内用薬を含む。

30

【0015】

好ましくは、リパーゼ阻害物質、例えば、オルリスタットは、特に、脂肪の多い食品摂取中に、1日あたり30~720mgを1日2回から3回の分割量で経口投与される。

【0016】

1日あたり60~360mg、最も好ましくは360mgのリパーゼ阻害物質、好ましくはオルリスタットが、好ましくは1日あたり2回または特に3回の分割量で被験者に投与されることが好ましい。被験者は、正常体重の人であってもよいし、または肥満すなわち過体重の人であってもよい。一般に、リパーゼ阻害物質は、脂肪を含む食事とともに投与されることが好ましい。さらに、例えば米国特許第4,598,089号および国際公開公報第98/34630号に記載されているような、肥満症のような他の疾病および高コレステロール血症、糖尿病などの随伴危険因子を並行して処置することができる。

40

【0017】

オルリスタットは、錠剤、コーティング錠、硬および軟ゼラチンカプセル剤、エマルジョン剤または懸濁剤などの従来からの経口用組成物で人に投与することができる。錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤に使用することができる担体の例は、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などである。軟ゼラチンカプセル剤に適する担体は、例えば、植物油、蠟、脂肪、半固体および液体ポリオールなどである。さらに、この医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、

50

湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、コーティング剤および酸化防止剤を含有することができる。これらは、さらに他の治療上有益な物質も含有することができる。または、リパーゼ阻害物質は、硬ゼラチンカプセル剤または咀嚼錠の形態で投与することもできる。この製剤は、単位剤形で適便に提供することができ、また、製薬技術分野において知られているあらゆる方法（上記参照）によって製造することができる。好ましくは、リパーゼ阻害物質、例えば、オルリスタットは、実施例に示す処方に従って投与することができる。

【 0 0 1 8 】

実施例

1 . 材料および方法

リパーゼ阻害物質、特にオルリスタットによる消化不良症状の軽減を機能的消化不良の臨床モデルで示した：特発性消化不良（胃の拡張）の臨床モデルでの十二指腸への脂肪エマルジョン注入中の標準的なボランティア（年齢 2 4 ~ 3 8 歳で、正常体重（BMI (kg / m²)）：女性：2 1 . 9 ± 0 . 4、男性：2 3 . 4 ± 0 . 4）の胃腸疾患の病歴のない健康な被験者（女性 8 人、男性 7 人）による消化不良症状のオルリスタットによる軽減。

【 0 0 1 9 】

胃を拡張させながら、脂肪エマルジョン（表 1）を前に記載したような単一内腔鼻 - 十二指腸ポリビニルゾンデ（Feinle, AJP2000）によって十二指腸内に注入した。胃腸感覚を視覚的アナログ質問表で評価した。

【 0 0 2 0 】

胃の拡張は、その遠位端に結束した超薄弛緩性ポリエチレンバッグ（容量：1 1 0 0 ml）を備えた胃ゾンデ（外径：3 . 5 mm、内径：2 . 8 mm）による空気によって行った。該ゾンデの近位端は、三方コックによって測定装置および胃圧調節器（gastric barostat）のバルーン入口に接続した。

【 0 0 2 1 】

試験は、互いに少なくとも一週間あけた順序無作為の二重盲験ブラシーボ調節交差方式で行った。被験者は、立位で心地よく着席させた。最初に、1 mmHg / 分単位で胃内圧を増加させることによって、最小拡張圧（MDP）を決定した。次に、圧をMDPに固定し、胃の容積の変動がもはや観測されなくなるまで空腹時の調子を記録した。MDPは、8 ± 1 mmHgであり、試験日間での差はなかった。1 0 分（「ベースライン」）後、脂肪エマルジョンの十二指腸注入を 1 ml / 分の速度で開始し、試験を通して継続した。1 mmHg / 分単位でバッグ内の圧を増加させることによる二回の等圧拡張を互いに 1 5 分間あけて行い、この間、対応する容積をモニターした。

【 0 0 2 2 】

視覚的アナログ尺度（VAS）に基づき、被験者の、空腹、飽和、悪心、腹部鼓張および圧についての胃腸感覚を評価した。VASは、0 cmが「感覚不在」を表し、1 0 cmが「かつて感じたことがない強い感覚」を表す 1 0 cmの線から成った。感覚は、十二指腸注入の開始直前および十二指腸注入の間、5 分毎に評価された。被験者が不快感を報告した場合はすぐに拡張法を中止し、直ちにバッグから空気を抜いた。

【 0 0 2 3 】

【表 1】

10

20

30

40

表 1. 脂肪エマルジョンの組成および脂肪液滴径分布の中央値

	LCT	LCT-オルリスタット
LCT	30.0 g	30.0 g
オルリスタット	-	240 mg
大豆レシチン	2.25 g	2.25 g
エタノール	1.75 g	1.75 g
0.9 % 生理食塩水	116.0 g	116.0 g
MPS	10.5 μm	8.5 μm

LCTは、大豆油であり、MPSは、粒径分布の中央値である。

【 0 0 2 4 】

オルリスタットを含むおよび含まない大豆油と大豆レシチンから 20 % (w / w) の油を含む脂肪エマルジョンを調製した。大豆レシチンを完全にエタノールに溶解した後に大豆を添加し、振盪して、透明溶液を得た。その後、等張生理食塩水を添加し、得られた分散液を、ホモジナイザーを用いて 3 9 0 0 0 rpm で 1 分間、3 回、均質化した。オルリスタットが完全にエタノールに溶解した後に大豆レシチンを添加した。そのエマルジョンを調製から一時間以内に用いた。エマルジョンに分散した油滴の粒径分布を測定した。エマルジョンの粒径は変化せず、クリーミングの徴候は検出されなかった。粒径分布の中央値は、表 1 に記載した。

【 0 0 2 5 】

2 . データ分析

ベースライン記録中 (1 0 分) に MDP で得られた平均容積と十二指腸注入中に MDP で得られた平均容積との間の差を計算することによって、十二指腸注入中の胃の調子の変化を定量した。

【 0 0 2 6 】

拡張の間の連続加圧段階中の胃内容積は、各加圧段階の最後の 2 0 秒の間に得られた容積読取値を平均することによって計算した。次に、これらのデータを用いて、圧力 - 容積のプロフィールを作製した。胃の拡張中に得られた一切のプロフィール間の差をその曲線の下面積 (AUC) を比較することによって評価した。

【 0 0 2 7 】

統計的に有意な差が得られた場合には、データを ANOVA (分散分析法) 、続いてそのあとの (post-hoc) 分析法によって分析した。データは、平均 \pm SEM で提示した。 $p < 0 . 0 5$ の確率値は、統計的に有意であると考えた。

【 0 0 2 8 】

3 . 十二指腸注入中の応答

油性エマルジョンの注入は、胃のベースライン容量を有意に増大させた ($p < 0 . 0 5$) 。オルリスタットの添加は、注入中の容積変化を完全に停止させた ($p < 0 . 0 5$) 。

【 0 0 2 9 】

4 . 胃の拡張中の応答

オルリスタット含有エマルジョンは、胃の拡張中、脂肪のみの注入よりも胃内容積の増大を有意に小さくした ($p < 0 . 0 5$) (AUC 、 MDP + 4 mmHg での胃内容積および p - V 曲線の勾配によって示されるとおり) (表 2) 。

【 0 0 3 0 】

【 表 2 】

10

20

30

40

50

表 2. 胃の拡張および脂肪の十二指腸注入中の圧力-容積の関係

	LCT	LCT-オルリスタット
AUC (mmHg.ml)	1388 ± 75*	516 ± 54
MDP での容積		
+ 4 mmHg (ml)	533 ± 25*	245 ± 25
勾配 (ml/mmHg)	94 ± 6*	52 ± 5

10

LCTは、大豆油である。データは、平均±SEMである。

*は、有意差、 $P < 0.05$ を示す。

【0031】

胃内圧の増加は、すべての十二指腸注入中に、膨満、鼓張、悪心および圧力についての点数を増加させ、空腹についての点数を低下させた。脂肪注入中の変化は、顕著であった（圧力-点数曲線の勾配によって、MDP + 4 mmHgでの点数によって、およびAUCによっても示された）。LCTの影響は、オルリスタットによって有意に減少し、これは、食後の

20

【0032】

【表3】

表 3. 胃の拡張および脂肪エマルジョンの十二指腸注入中の症状を特徴付けるパラメータ

	LCT	LCT-オルリスタット
<u>AUC (mmHg)</u>		
鼓張	7.1 ± 1.1*	3.5 ± 0.6
膨満	16.7 ± 1.1*	10.9 ± 1.0
空腹	11.9 ± 1.3*	19.6 ± 1.4
悪心	10.5 ± 1.3*	1.8 ± 0.6
圧力/痛み	9.2 ± 1.3*	5.8 ± 0.8
<u>MDP + 4 mmHgでの点数</u>		
鼓張	2.8 ± 0.4*	1.3 ± 0.2
膨満	5.8 ± 0.4*	3.8 ± 0.3
空腹	1.7 ± 0.3*	4.3 ± 0.4
悪心	4.5 ± 0.5*	0.9 ± 0.2
圧力/痛み	3.8 ± 0.4*	2.5 ± 0.3
<u>勾配 (1/mmHg)</u>		
鼓張	0.5 ± 0.1*	0.2 ± 0.0
膨満	0.8 ± 0.1*	0.5 ± 0.1
空腹	-0.7 ± 0.1*	-0.3 ± 0.0
悪心	0.9 ± 0.1*	0.2 ± 0.0
圧力/痛み	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1

30

40

LCTは大豆油である。データは、平均±SEMである。

*は、各々のオルリスタットの状況との有意差、 $P < 0.05$ を示す。

【0033】

胃の拡張中、十二指腸脂肪注入中の最大耐圧は、オルリスタットによって有意に増大した（ $p < 0.05$ ）。

【0034】

50

5. 医薬組成物

【0035】

【表4】

A)

成分	量 mg/カプセル
オルリスタット	120.00
微結晶性セルロース (AVICEL PH-101)	93.60
デンプングリコール酸ナトリウム (PRIMOJEL)	7.20
ラウリル硫酸ナトリウム	7.20
ポリビニルピロリドン (ポビドン (K-30))	12.00
精製水*	—
タルク	0.24
合計	240.24 mg

10

20

*加工中に除去

【0036】

手順：

1. 適するミキサー内でオルリスタット、微結晶性セルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムを混合した。
2. 精製水中のポリビニルピロリドンおよびラウリル硫酸ナトリウムの溶液により造粒した。
3. 顆粒を押し出し機に通し、押し出された物をスフェロナイザーに通してペレットを形成した。
4. ペレットを30℃で乾燥させた。
5. タルクを添加して、混合した。
6. 硬ゼラチンカプセルに充填した。

30

【0037】

【表5】

B)

成分	量 mg/ カプセル
オルリスタット	60
微結晶性セルロース	46.8
デンプングリコール酸ナトリウム	3.6
ラウリル硫酸ナトリウム	3.6
ポリビニルピロリドン	6.0
精製水*	—
タルク	0.12
合計	120.12 mg

10

* 加工中に除去

【 0 0 3 8 】

20

手順：

- 1．適するミキサー内でオルリスタット、微結晶性セルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムを混合した。
- 2．精製水中のポリビニルピロリドンおよびラウリル硫酸ナトリウムの溶液により造粒した。
- 3．顆粒を押し出し機に通し、押し出された物をスフェロナイザーに通してペレットを形成した。
- 4．ペレットを30℃で乾燥させた。
- 5．タルクを添加して、混合した。
- 6．硬ゼラチンカプセルに充填した。

30

【 0 0 3 9 】

【表 6】

C)

成分	量 mg/カプセル	
	オルリスタット	60
ラクトース	40	80
微結晶性セルロース	60	120
ラウリル硫酸ナトリウム	5.7	11.4
デンプングリコール酸ナトリウム	20	40
ポリビニルピロリドン	10	20
精製水*	—	—
タルク	0.2	0.4
合計	195.9 mg	391.8 mg

10

*加工中に除去

20

【 0 0 4 0 】

手順：

- 1．適するミキサー内でオルリスタット、ラクトース、微結晶性セルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムを混合した。
- 2．精製水中のポリビニルピロリドンおよびラウリル硫酸ナトリウムの溶液により造粒した。
- 3．顆粒を押し出し機に通し、押し出された物をスフェロナイザーに通してペレットを形成した。
- 4．ペレットを30℃で乾燥させた。
- 5．タルクを添加して、混合した。
- 6．硬ゼラチンカプセルに充填した。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ファインル, クリスティーン
オーストラリア国、サウス・オーストラリア 5064、アデレード、グレン・オズモンド、ヴァ
イン・レーン 20
- (72)発明者 フリート, ミハエル
スイス国、ツェーハー - 8038 チューリッヒ、エッツェルシュトラッセ 61
- (72)発明者 レングスフェルト, ハンス
スイス国、ツェーハー - 4054 パーゼル、マルシャルケンシュトラッセ 35
- (72)発明者 ラデス, トーマス
ニュージーランド国、ダニーディン、エリオット・ストリート 14

合議体

審判長 内田 淳子
審判官 伊藤 幸司
審判官 大久保 元浩

- (56)参考文献 Gut, 2000, Vol. 46, No. 6, pp. 774 - 781
Obes Res, 1995, Vol. 3, No. 6, pp. 573 - 581
Drugs, 1993, Vol. 45, No. 6, pp. 918 - 930

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K45/00
A61K31/00
A61K33/00
CA/STN
REGISTRY/STN
MEDLINE/STN
BIOSIS/STN
EMBASE/STN