

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4718836号  
(P4718836)

(45) 発行日 平成23年7月6日(2011.7.6)

(24) 登録日 平成23年4月8日(2011.4.8)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>36/899</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>35/78</b>	<b>U</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/48</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/22</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/22</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>13/08</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>13/08</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	

請求項の数 5 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2004-538657 (P2004-538657)  
 (86) (22) 出願日 平成15年9月22日(2003.9.22)  
 (65) 公表番号 特表2006-502193 (P2006-502193A)  
 (43) 公表日 平成18年1月19日(2006.1.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2003/000803  
 (87) 国際公開番号 W02004/028549  
 (87) 国際公開日 平成16年4月8日(2004.4.8)  
 審査請求日 平成18年9月4日(2006.9.4)  
 (31) 優先権主張番号 02137311.6  
 (32) 優先日 平成14年9月28日(2002.9.28)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

前置審査

(73) 特許権者 502134122  
 李 大鵬  
 中華人民共和国浙江省杭州市経済技術開発  
 区 1 1 号路  
 (74) 代理人 100066692  
 弁理士 浅村 皓  
 (74) 代理人 100072040  
 弁理士 浅村 肇  
 (74) 代理人 100088926  
 弁理士 長沼 暉夫  
 (74) 代理人 100102897  
 弁理士 池田 幸弘  
 (72) 発明者 李 大鵬  
 中国浙江省杭州市(下沙)経済技術開発区  
 1 1 号路

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 前立腺疾病を治療するためのヨクイニン油軟カプセル剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

0.5 - 1.0 g のヨクイニン中性脂質 (Job 's tears から抽出され、coixenolide を含まない) および 0.05 - 1.5 mg の酸化防止剤を含有し、前記ヨクイニン中性脂質の各理化学測定値がそれぞれ、酸価が < 0.56、ヨウ素価が 95.00 - 107.00、ケン化価が 185.00 - 195.00、比重が 0.914 - 0.918 (20)、屈折率が 1.470 - 1.475 (20) であることを特徴とする、前立腺癌を治療するためのヨクイニン中性脂質軟カプセル剤。

【請求項 2】

上記酸化防止剤がビタミン E であることを特徴とする、請求項 1 に記載する前立腺癌を治療するためのヨクイニン中性脂質軟カプセル剤。

10

【請求項 3】

0.45 g のヨクイニン中性脂質と、0.3375 mg のビタミン E を含有することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載する前立腺癌を治療するためのヨクイニン中性脂質軟カプセル剤。

【請求項 4】

請求項 1 に記載するヨクイニン中性脂質軟カプセルと投与説明書を含むことを特徴とする前立腺癌を治療するための軟カプセル剤キット。

【請求項 5】

前記投与説明書には、毎日 0.1 - 1.0 g / kg、経口投与で、3 - 4 回に分けて、

20

ヨクイニン中性脂質軟カプセルを投与することと、1回/4週間、3.75mg/回で、酢酸リュープロレリンを注射併合して投与すれば、前立腺ガン成長の抑制には、合同効果を奏することができることが記載されていることを特徴とする、請求項4に記載する前立腺癌を治療するための軟カプセル剤キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、軟カプセル剤に関するものであり、特に、前立腺疾病を治療するためのヨクイニン中性脂質（Job's tearsから抽出され、coixenolideを含まない）軟カプセル剤に関するものである。

10

【背景技術】

【0002】

特許番号が「93117605.0」である中国特許には、ヨクイニンから、抗腫瘍活性を有し、生物体の免疫機能を向上させるヨクイニン中性脂質（中性油）（以下において、ヨクイニン油と称す）及びその抽出方法が開示されている。特許番号が「93100735.6」である中国特許には、主に動脈、静脈の注射用のヨクイニン油エマルジョンが開示されている。特許番号が「US 5444089」である米国特許には、ヨクイニン油及びヨクイニン油を含有する中性脂質抗腫瘍医薬組成物が開示されている。また、特許番号が「EP0588621」である欧州特許には、ヨクイニン油及びヨクイニン油の抽出方法と医薬組成物が開示されている。しかしながら、現在の既存文献により、ヨクイニン油カプセル剤及びその前立腺疾病を治療する応用はいまだに見出されなかったのである。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、上記した従来の問題を解決するために、前立腺疾病を治療するためのヨクイニン中性脂質（Job's tearsから抽出され、coixenolideを含まない）軟カプセル剤及びその軟カプセル剤キットを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0004】

30

上記課題を達成するには、本発明により、前立腺疾病を治療用ヨクイニン中性脂質軟カプセル（soft capsule, soft gel）剤が、0.05 - 1.0gのヨクイニン中性脂質および0.05 - 1.5mgの酸化防止剤を含有する。前記ヨクイニン中性脂質の各理化学測定値がそれぞれ、酸価が<0.56、ヨウ素価が95.00 - 107.00、ケン化価が185.00 - 195.00、比重が0.914 - 0.918（20）、屈折率が1.470 - 1.475（20）である。

本発明の軟カプセルに含有されているヨクイニン中性脂質が特許番号が「CN93117605.0」である中国特許に記載されている方法により、ヨクイニンから抽出した中性脂質である。前記ヨクイニン中性脂質中性脂質が経口投与することができるが、注射用も出来るものである。

40

好ましくは、前記軟カプセル剤に含有されている酸化防止剤はビタミンEである。

好ましくは、本発明のヨクイニン中性脂質軟カプセル剤には、0.45gのヨクイニン中性脂質および0.3375mgのビタミンEが含有される。

好ましくは、本発明の前立腺疾病を治療用ヨクイニン中性脂質の軟カプセル剤キットが、ヨクイニン中性脂質カプセル剤とその投与説明書を含める。

前記投与説明書には、毎日0.1 - 1.0g/kgずつ、経口投与で、3 - 4回に分けて、ヨクイニン中性脂質カプセル剤を投与すると同時に、1回/4週間、3.75mg/回で、酢酸リュープロレリン（Lupron；Leuprolide acetate）を注射で併合投与すれば、前立腺ガン成長の抑制には、合同効果を奏することができるため、より好ましいことが記載されている。

50

本発明のヨクイニン中性脂質軟カプセル剤でガンを含めた前立腺疾病の治療に使用すれば、投与が便利で、治療効果が強い特徴をもっている。特に、酢酸リユープロレリンを注射で併合投与することは、前立腺ガンの成長の抑制には、顕著な腫瘍抑制作用を有する。その腫瘍抑制作用は前記二つ医薬を単独で使用する場合よりも強い。

【発明を実施するための最良の形態】

【0005】

以下、実施例を挙げて、本発明の技術につき、さらなる具体的な説明をする。

製造方法の実施例

配合：ヨクイニン中性脂質 4500g と、酸化防止剤として、ビタミンE 3.375g を秤り取った。ビタミンE を酸化防止剤として、室温において、ヨクイニン中性脂質中に投入し、攪拌して、澄んだ透明の溶液にした。

10

ゾルの整備：グラチン：水：グリセリン：ニパチン（nipagin）エチル（腐食剤防止剤）が 1：1.0：0.4：0.001 の割合で、所定量のコロイド皮膜材料（shell-forming material）を秤り取り、80 の条件下、攪拌してゾルになった。減圧して気泡を除き、60 において保温した。

それから、丸剤機で、軟カプセル剤を製造し、表面に付している油を拭って乾燥させ、整えて、10000 個の軟カプセル剤製品を得た。

【0006】

試験例 1

動物でのヨクイニン中性脂質軟カプセル剤のヒト前立腺癌の成長への抑制作用

20

被験試薬：

ヨクイニン中性脂質軟カプセル剤（注射用ヨクイニン中性脂質）、製造番号：20010412；

カンレット注射液（中国せっこう省カンレット医薬有限公司製、ヨクイニン中性脂質 10g / 100ml を含有する）、製造番号：0011281-1。

被験動物：

体重は 17 - 18g である雄性 BALB / C ヌードマウス（SPF 級）30 個、シャanghai 腫瘍研究所に提供された（合格証明番号は、フイドンツ 02 - 30 - 1）。

移植性腫瘍：

ヒト前立腺ガン（PC - 3M）、シャanghai 医薬工業研究院に代一代と続かせて、生存させていった。

30

【0007】

試験方法：

よく育てられている PC - 3M の腫瘍塊をとって、生理食塩水で 1：4 の割合でホモジネートを作った。1 匹のマウスに脇皮下 0.2ml を接種させ、ランダムで次のような群に分けた。

生理食塩水の対照群；

ヨクイニン中性脂質カプセルの群（5ml/kg、p × 10日）；

ヨクイニン中性脂質カプセルの群（10ml/kg、p × 10日）；

カンレット注射液の群（25ml/kg、iv × 10日）；

40

サイクロフォスファミド（cyclophosphamide）（CTX）の群（100mg/kg、ip × 3(d1、d5、d9)）；

【0008】

翌日から、薬物投与した。接種してから 21 日目、頸椎脱臼して処死し、解剖して、腫瘍塊を取った。各群れの腫瘍の重量を比較して、以下の式より、結果を判別した。

【数 1】

$$\text{腫瘍抑制率}\% = \frac{\text{（対照群の平均腫瘍重量）} - \text{投与された群の腫瘍平均重量}}{\text{対照群の平均腫瘍重量}}$$

50

【 0 0 0 9 】

試験結果は表 1 に示した。

【 0 0 1 0 】

【表 1】

表 1：ヨクイニン中性脂質カプセル剤のヒト前立腺ガン（PC-3M）への腫瘍抑制作用

各群	投与量 (ml/kg)	投与方法	動物数 最初 最終	動物の体重(g) 最初 最終	腫瘍の重量(g) $\bar{X} \pm SD$	腫瘍の抑制率(%)
ブランク (生理食塩水)	25	経口×10	6 6	17.5 18.3	1.55±0.15	
C T X	100mg/kg	ip×3 (1,5,9)	6 6	17.0 17.8	0.12±0.04**	92.47
カンレット注射液	25	iv×10日	6 6	17.2 18.3	0.75±0.10**	51.61
ヨクイニン中性脂質 カプセル	5	経口×10	6 6	17.3 17.2	1.00±0.14**	35.48
ヨクイニン中性脂質 カプセル	10	経口×10	6 6	18.0 18.8	0.63±0.10**	59.14

生理食塩水群と比較して、\*\*  $P < 0.01$ 

【 0 0 1 1 】

上記からも分かるように、動物に対して、本願のヨクイニン中性脂質カプセル剤を経口

10

20

30

40

50

投与で10ml/kgで服用すれば、ヒト前立腺ガン成長への顕著な腫瘍抑制作用があり、腫瘍抑制率が59.14%にもなり、カンレット注射液の25ml/kgでの静脈注射の場合の51.61%より優れる。

#### 【0012】

##### 試験例2

動物でのヨクイニン中性脂質カプセル剤の酢酸リユープロレリンとの併合投与のヒト前立腺癌に対する成長への抑制作用

被験試薬：

ヨクイニン中性脂質軟カプセル剤（注射用ヨクイニン中性脂質）、製造番号：011209；

酢酸リユープロレリン（Takeda Chemical Industries, Ltd. Osaka, Japan 541）、製造番号：47978AP；

被験動物：

体重は19-21gである雄性BALB/Cヌードマウス（SPF級）、シャンハイ腫瘍研究所に提供された（合格証明番号は、フィドンズ 02-30-1）。

移植性腫瘍：

ヒト前立腺ガン（PC-3M）、シャンハイ医薬工業研究院に代一代と続かせて、生存させていった。

#### 【0013】

試験方法：

よく育てられているPC-3Mの腫瘍塊をとって、生理食塩水で1：4の割合でホーモジネートを作った。1匹のマウスに脇皮下0.2mlを接種させ、それから、ランダムで次のような群に分けた。

- 1) 生理食塩水対照群；
- 2) ヨクイニン中性脂質カプセル剤の群（5ml/kg、p × 10日）；
- 3) ヨクイニン中性脂質カプセル剤の群（10ml/kg、p × 10日）；
- 4) 酢酸リユープロレリン（0.75mg/kg、sc × 1）；
- 5) 酢酸リユープロレリン（1.50mg/kg、sc × 1）；
- 6) ヨクイニン中性脂質カプセル剤の群（5ml/kg、p × 10日）+ 酢酸リユープロレリン（0.75mg/kg、sc × 1）；
- 7) ヨクイニン中性脂質カプセル剤の群（10ml/kg、p × 10日）+ 酢酸リユープロレリン（1.50mg/kg、sc × 1）；

#### 【0014】

接種の翌日から、ヨクイニン中性脂質軟カプセル剤（注射用ヨクイニン中性脂質）を投与した。一日一回、胃管で注入投与で、10日間続けた。接種の翌日、酢酸リユープロレリンを一回皮下注射した。接種して21日目、頸椎脱臼して、動物を処死して、腫瘍塊を取った。かく群の腫瘍の重量を比較して、以下の式より、結果が判別された。試験結果は表2に示した。

#### 【0015】

10

20

30

【表 2】

表 2 : ヨクイニン中性脂質カプセル剤のヒト前立腺ガン (PC-3M) への腫瘍抑制作用

各群	投与量 (ml/kg)	投与方法	動物数 最初 最終	動物の体重 (g) 最初 最終	腫瘍の重量 (g) X ± SD	腫瘍の抑制率 (%)
ブランク (生理食塩水)	25	経口×10	6 6	19.6 22.0	1.48±0.17	
ヨクイニン中性脂質 カプセル剤	5	経口×10	6 6	19.0 21.5	1.18±0.34	20.22
	10	経口×10	6 6	20.0 21.8	0.82±0.12**	44.94
酢酸リユープロレリン	75 (mg/kg)	sc×1	6 6	19.8 19.8	0.93±0.23**	37.08
	1.50 (mg/kg)	sc×10		19.5 20.3	0.77±0.14	48.31
ヨクイニン中性脂質 カプセル剤+	5	経口×10	6 6	19.7 21.3	0.63±0.16**	57.30
酢酸リユープロレリン	0.75 (mg/kg)	sc×1				
ヨクイニン中性脂質 カプセル剤+	10	経口×10	6 6	19.4 21.2	0.55±0.44**	62.92
酢酸リユープロレリン	0.50 (mg/kg)	sc×1				

生理食塩水群と比較して、\*\* P&lt;0.01

## 【0016】

上記からも分かるように、動物に対して、本願のヨクイニン中性脂質軟カプセル剤（注射用ヨクイニン中性脂質）をそれぞれ、5, 10 ml/kg で、連続10日間で投与した

10

20

30

40

50

ら、腫瘍抑制率がそれぞれ、20.22%と44.94%であった。酢酸リュープロレリンをそれぞれ、0.75, 1.50 mg/kgで一回皮下注射する場合、その腫瘍抑制率がそれぞれ、37.08%と48.31%になった。ヨクイニン中性脂質軟カプセル剤の群(5ml/kg、p × 10日) + 酢酸リュープロレリン (0.75ml/kg、sc × 1) の場合、その腫瘍抑制率が57.30%であったが、ヨクイニン中性脂質カプセル剤群(10mg/kg、p × 10日) + 酢酸リュープロレリン (1.50mg/kg、sc × 1) の場合、その腫瘍抑制率が62.92%になったのである。上記試験結果からも分かるように、ヨクイニン中性脂質軟カプセル剤 + 酢酸リュープロレリンは効果を増大できる。

また、本願のヨクイニン中性脂質軟カプセル剤は、前立腺肥大などのその他の前立腺の疾病にも一定の治療効果を有するものであることが見出された。

---

フロントページの続き

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 特開平07-115942(JP,A)  
特開平03-038592(JP,A)  
特開2002-275079(JP,A)  
特開平02-240019(JP,A)  
特開平06-247858(JP,A)  
特開平01-186815(JP,A)  
国際公開第02/030393(WO,A1)  
特開平06-207194(JP,A)  
Chemical and Pharmaceutical Bulletin , 1961年, Vol.9, No.1, P.43-46  
Natural Medicines , 1997年, Vol.51, No.3, P.177-185

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K 36/00-36/9068  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)