世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6
A61K 31/20, 31/23, 31/66

A1

(11) 国際公開番号 WO 95/17889

(43) 国際公開日 1995年7月6日 (06.07.95)

(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01729
(22) 国際出願日 1994年10月14日(14. 10. 94)

(30) 優先権データ
特願平5/355269 1993年12月29日(29. 12. 93) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
株式会社 コーワテクノサーチ
(KOWA TEKUNO SACHI CO., LTD.)〔JP/JP〕
〒542 大阪府大阪市中央区南船場1丁目10番19号 Osaka, (JP)
出光マテリアル株式会社
(IDEMITSU MATERIALS CO., LTD.)〔JP/JP〕
〒104 東京都中央区銀座四丁目12番18号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
川岸史和(KAWAGISHI, Fumikazu)〔JP/JP〕
〒586 大阪府河内長野市上田町532番地24 Osaka, (JP)
山田恵子(YAMADA, Keiko)〔JP/JP〕
〒559 大阪府大阪市住之江区御崎6丁目15番24号402
Osaka, (JP)
井口 博(IGUCHI, Hiroshi)〔JP/JP〕
〒580 大阪府松原市天美南3丁目12番2号 Osaka, (JP)
(74) 代理人
弁理士 遠山 勉, 外(TOYAMA, Tsutomu et al.)
〒103 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 ヨコマヤビル6階
Tokyo, (JP)

(81) 指定国
US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : THERAPEUTIC COMPOSITION FOR HYPERPARATHYROIDISM OF PATIENT SUBJECTED TO ARTIFICIAL DIALYSIS

(54) 発明の名称 人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物

(57) Abstract

A therapeutic composition having a sufficient curative effect on the hyperparathyroidism of a patient subjected to artificial dialysis and a high safety, which contains at least one member selected from among γ-linolenic acid, dihomo-γ-linolenic acid and derivatives thereof as the active ingredient.

（５７）要約

γ－リノレン酸、ジホモ－γ－リノレン酸、及びこれらの誘導体から選ばれる１種又は２種以上を有効成分として含有する組成物は、人工透析患者の副甲状腺機能亢進症に対して十分な治療効果を有し、かつ安全性が高い。

情報としての用途のみ
ＰＣＴに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルギナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴー	IS	アイスランド	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IT	イタリー	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュー・ジーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	VN	ヴィェトナム
DE	ドイツ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
		LI	リヒテンシュタイン				

明細書

人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物

技術分野

本発明は、副甲状腺機能亢進による副甲状腺ホルモンの分泌過剰を抑制する人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物に関する。

背景技術

近年の透析療法の発達により、今や慢性腎不全が直接死因となることは少なくなり、適切な治療法を選択することによって２０年以上の長期生存が可能になった。これに伴って、患者の Quality of life （以下、ＱＯＬという）を保つ（普通の生活を続け、身体的に障害されず、精神的に保たれ、社会的に阻害されず、全てに積極的に安定を得る）ことが非常に重要になってきている。したがって、今日では長期生存に伴う合併症の対策や、早期の社会復帰のための適切な治療法が模索されているのが現状である。

慢性腎不全では、腎疾患の種類に関わりなくネフロンの数の減少がみられ、さらに症状が進行すると腎機能が廃絶し透析に移行する。ネフロン数の減少により腎機能が低下すると、血清Ｃａの低下、活性型ビタミンＤ産生減少、副甲状腺ホルモン（Parathyroid hormone：以下、ＰＴＨという）分泌抑制の血清Ｃａ set pointの上昇、副甲状腺活性型ビタミンＤ受容体数の減少、リン代謝異常などが起こり、これらはＰＴＨ過剰分泌の要因となり、二次性副甲状腺機能亢進症を発症する。

ＰＴＨは、カルシウムとリンの代謝調節に必須のもので、骨の維持に大きな影響を与えており、過剰な分泌は骨に作用して線維性骨炎を起こす。また、ＰＴＨは貧血、組織潰瘍、中枢神経症状、痒感、高脂血症などを生じる尿毒症物質の一つともいわれており、透析患者にとって重要な合併症である腎性骨異栄養症発症の大きな因子であり、この症例には一度起こすと治療困難なものが多く、透析患者のＱＯＬを著しく阻害することになる。

また、二次性副甲状腺機能亢進症は、軽度の腎機能低下の頃からすでに存在するといわれ、長期透析例では合併頻度も程度も強くなることから、早期から予防していくことが肝要である。

二次性副甲状腺機能亢進症の治療としては、例えば低カルシウム血症や活性型ビタミンD産生減少に対しては、活性型ビタミンD剤の使用が行われているが、高カルシウム血症や異所性石灰化を起こしやすいといった副作用がある。次に、活性型ビタミンD剤に対し抵抗性を有する場合に用いられるパルス療法においても、これら不都合に加えて低回転骨症などの問題もある。また、ＰＴＨ分泌抑制の血清Ｃａ set point を下げるために、活性型ビタミンD剤やカルシウム剤が用いられるが、やはり同様の難点がある。一方、リン代謝異常による高リン血症では、水酸化アルミニウムが透析患者では禁忌薬剤となったため、これに代わって炭酸カルシウムや酢酸カルシウム剤が使用されている。しかし、カルシウム製剤はリン吸着能が弱いため大量投与を必要とし、高Ｃａ血症をきたす危険性が大きい。さらに、リン制限に伴って低タンパク食療法も行われているが、低タンパク食による栄養障害や異化亢進作用といった悪影響がある。さらに、外科的処置として副甲状腺摘出術も行われるが、患者にとって大きな精神的、肉体的負担となる。

このように、副甲状腺機能亢進症に対して行われている治療法は、いずれも難点があり、特に長期透析患者の場合にはこれらを組み合わせても満足な治療効果が得られていないのが実状である。

発明の開示

本発明は、上記観点からなされたものであり、十分な治療効果を有し、かつ副作用などの悪影響がなく、ＱＯＬにとっても好結果が得られる人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物を提供することを課題とする。

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ω６系不飽和脂肪酸が、人工透析患者の副甲状腺機能亢進症により過剰分泌されるＰＴＨを有意に低下させることを見出し、本願発明を完成するに至った。

すなわち本願発明は、γ－リノレン酸、ジホモ－γ－リノレン酸及びこれらの

誘導体から選ばれる１種又は２種以上を含有する人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物を提供する。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いるγ－リノレン酸、ジホモ－γ－リノレン酸等のω６系不飽和脂肪酸は、必須脂肪酸として知られており、これら及びその誘導体（以下、「γ－リノレン酸等」ということがある）は、種々の生理活性を有することが知られているが、これらが人工透析患者の副甲状腺機能亢進症に対して有効であるということは全く知られておらず、本発明者らによってはじめて見出された。

また、本発明で用いられるγ－リノレン酸等は、人体にとって必須の脂肪酸であり、人工透析患者のように食事療法下にある患者にとっても安全であり、安心して摂取することができる。

上記γ－リノレン酸等は、ムコール（Mucor）属、モルティエレラ（Mortierella）属、リゾプス（Rizopus）属等の糸状菌類、あるいは月見草、ボレージ等の植物、さらにはスピルリナ等の藻類等に含まれる油脂から得られるが、これらからの抽出物をそのまま用いてもよく、精製したものを用いてもよい。また、γ－リノレン酸等は、化学合成によって得ることもでき、市販されているものを使用してもよい。

上記γ－リノレン酸あるいはジホモ－γ－リノレン酸の誘導体としては、これらと各種アルコール類との反応により得られるエステル、例えばエチルエステル、グリセロールエステル、リン脂質等、あるいは無機、有機の塩基とを等モル比で作用して得られる塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。

本発明の人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物の剤型は特に限定されないが、γ－リノレン酸、ジホモ－γ－リノレン酸及びこれらの誘導体から選ばれる１種又は２種以上の混合物、あるいは上記糸状菌類や植物等の油脂から得られる抽出物を、一般に製剤上許容される無害の１種、或は数種のベヒクル、坦体、賦形剤、統合剤、防腐剤、安定剤、香味剤等と共に混和して、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤等の内服剤；坐剤；膣剤；軟膏剤、クリーム、ローション等の外用剤；無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射剤とすることができる。これらは、従来公知の技術を用いて製造することができる。

例えば、上記γ－リノレン酸等の１種あるいは２種以上とコーンスターチ、ゼラチン等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、馬鈴薯デンプン、アルギン酸ナトリウム等の膨化剤、乳糖、ショ糖等の甘味剤等を配剤して散剤、錠剤、丸剤、顆粒剤とすることができる。また、カプセル剤は常法に従い、γ－リノレン酸等と他の油脂類との混合物を軟質ゼラチンカプセル、硬質ゼラチンカプセル等に充填して調製される。さらに、常法によりシクロデキストリンとγ－リノレン酸等とのシクロデキストリン包接物とすることもできる。外用剤とする場合には、基剤としてワセリン、パラフィン、油脂類、ラノリン等が使用される。

また、上記γ－リノレン酸等には、α－リノレン酸、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸などのω３系の不飽和脂肪酸、ミリストオレイン酸などのω５系の不飽和脂肪酸、パルミトオレイン酸などのω７系の不飽和脂肪酸、オレイン酸、エルシン酸などのω９系の不飽和脂肪酸、ラウリン酸、ミリスチン酸などの飽和脂肪酸を任意の割合で添加してもよい。また、γ－リノレン酸等の酸化を防止するために、ビタミンＥ、アスコルビルパルミテート、アスコルビルステアレート等の抗酸化剤を添加してもよい。

投与量に関しては、γ－リノレン酸もしくはジホモ－γ－リノレン酸またはこれらの誘導体の量として特に制限はないが、投与量が多くなりすぎると軟便になりやすい傾向がある。患者の年齢、病歴、疾患の種類、症状等により投与量を適宜設定すればよい。副甲状腺機能亢進症の治療においては、５０～６００ｍｇ／日の範囲、好ましくは１００～４５０ｍｇ／日の範囲で用いることにより、所期の効果が期待できる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の実施例を説明する。

製造例１　カプセル剤

γ－リノレン酸を約２２重量%含有する油脂２３５重量部とビタミンＥ（タマ生化学（株）製ＴＭ－７０Ｇ）６５重量部とを通常の方法で混合し、ゼラチンカ

プセル（富士カプセル（株）製フットボール型Ｎｏ．５）に充填して、１カプセル中にγ－リノレン酸を５０ｍｇ含むカプセルを製造した。

尚、上記γ－リノレン酸を含有する油脂は、特開昭６３－２８３５８９号公報に記載の方法により抽出したものを用いた。すなわち、ムコール　シルシネロイデス（Mucor circinelloides HUT1121(FERM P-9359)）の培養菌体から、ｎ－ヘキサン抽出法により抽出することにより、γ－リノレン酸を含有する油脂を得た。

実施例 本発明の治療組成物の評価

表１に示す透析経歴及び副甲状腺機能亢進症状を有する４名の人工透析患者に、上記製造例により得られたカプセル剤を、１日７カプセル（朝食後４カプセル、夕食後３カプセル）の割合（γ－リノレン酸量として３５０ｍｇ／日）で投与した。投与は、４名とも同じ日に開始し、患者No.1～3については、３カ月間連続投与し、アレグロ Ｉｎｔａｃｔ ＰＴＨキット（日本メジフィジックス（株）製）による値を記載した（表２）。また、患者No.4については、投与開始後３カ月間は上記３名の患者と同量を投与し、その後は朝食後、１日３カプセル（γ－リノレン酸量として１５０ｍｇ／日）を５カ月間連続投与し、ＰＴＨキット「ヤマサ」（ヤマサ醤油（株）製）による値を記載した（表３）。なお、４名の患者は定期的にＰＴＨの値を測定しており、それぞれ投与開始前後のＰＴＨ値を記載するにあたっては、投与開始時を起点とした前後の月数を併記した。

表１　透析患者の背景

患者 No.	性別	年齢	透　析　歴 （投与開始時）
1	女	４４	１年６ヶ月
2	女	６４	１年２ヶ月
3	女	４２	１０年１１ヶ月
4	男	４６	２年９ヶ月

表２ PTH（ｱﾚｸﾞﾛ Intact PTHｷｯﾄによる測定値－正常値11～54pg/mL）

患者 No.	投与開始前	投与開始	投与終了時
1	２９５（３カ月前）		１５３（３カ月後）
2	３００（３カ月前）		６９（３カ月後）
3	８１６（３カ月前）		４２７（３カ月後）

表３ PTH（PTHｷｯﾄ「ﾔﾏｻ」による測定値－正常値160～520pg/mL）

患者 No. 4	投与開始前				
	14,000（13カ月前）	14,000（12カ月前）	17,000（10カ月前）	17,000（７カ月前）	19,000（４カ月前）
	投与開始前	投与開始	投与開始後		
	22,000（１カ月前）		22,000（２カ月後）	14,000（５カ月後）	12,000（８カ月後）

表２及び表３の結果から、本発明の副甲状腺機能亢進症治療組成物を投与された４名の人工透析患者のＰＴＨは、投与後いずれも低下しており、副甲状腺機能亢進症に対して有効であることが明らかである。なお、投与開始前後において特別な治療は行われず、また、定期的に行われている臨床検査値にも特に異常は認められず、安全性にも問題がないことが判った。

産業上の利用性

本発明の人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物は、副甲状腺機能亢進によるＰＴＨの過剰分泌に対して十分な抑制効果を有し、かつ安全性にも優れている。

請求の範囲

1. γ－リノレン酸、ジホモ－γ－リノレン酸及びこれらの誘導体から選ばれる１種又は２種以上を含有する人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/01729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^6 A61K31/20, A61K31/23, A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl^5 A61K31/20, A61K31/23, A61K31/66

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS Online

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP, A, 6-157305 (Scotia Holdings PLC), June 3, 1994 (03. 06. 94) & EP, A, 585058 & CA, A, 2104747	1
P, A	JP, A, 6-157304 (Scotia Holdings PLC), June 3, 1994 (03. 06. 94) & EP, A, 585057 & CA, A, 2104764	1
P, A	JP, A, 6-040904 (Efamol Ltd.), February 15, 1994 (15. 02. 94) & EP, A, 004770, US, A, 4309415	1
A	JP, A, 61-126022 (Nissho Iwai Corp.), June 13, 1986 (13. 06. 86), (Family: none)	1
A	JP, A, 62-096421 (Efamol Ltd.), May 2, 1987 (02. 05. 87) & EP, A, 218460 & US, A, 4826877	1

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
December 1, 1994 (01. 12. 94)	December 20, 1994 (20. 12. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/01729

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ A61K31/20, A61K31/23, A61K31/66

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁵ A61K31/20, A61K31/23, A61K31/66

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAS Online

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
P, A	JP, A, 6-157305（スコシア・ホールディングス・ピ・エル・シィ）, 3. 6月. 1994（03. 06. 94）&EP, A, 585058&CA, A, 2104747	1
P, A	JP, A, 6-157304（スコシア・ホールディングス・ピ・エル・シィ）, 3. 6月. 1994（03. 06. 94）&EP, A, 585057&CA, A, 2104764	1

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
01. 12. 94

国際調査報告の発送日
20.12.94

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）
星野紹英 ㊞ 4C 9283

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
P，A	JP，A，6－040904（エファモル・リミテッド），15．2月．1994（15．02．94）&EP，A，004770，US，A，4309415	1
A	JP，A，61－126022（日商岩井株式会社），13．6月．1986（13．06．86）（ファミリーなし）	1
A	JP，A，62－096421（エファモル・リミテッド），2．5月．1987（02．05．87）&EP，A，218460&US，A，4826877	1