

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6000251号
(P6000251)

(45) 発行日 平成28年9月28日(2016.9.28)

(24) 登録日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407
A 6 1 K 31/7036 (2006.01)	A 6 1 K 31/7036
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107
A 6 1 P 39/00 (2006.01)	A 6 1 P 39/00

請求項の数 8 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2013-528185 (P2013-528185)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月12日(2011.9.12)
 (65) 公表番号 特表2013-537192 (P2013-537192A)
 (43) 公表日 平成25年9月30日(2013.9.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/001567
 (87) 国際公開番号 W02012/033538
 (87) 国際公開日 平成24年3月15日(2012.3.15)
 審査請求日 平成26年8月22日(2014.8.22)
 (31) 優先権主張番号 12/923, 257
 (32) 優先日 平成22年9月10日(2010.9.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 511222283
 ステイブル ソリューションズ エルエル
 シー
 STABLE SOLUTIONS LLC
 アメリカ合衆国、カルフォルニア 931
 17、ゴレタ、ミルズ ウェイ 551
 (74) 代理人 110001999
 特許業務法人はなぶさ特許商標事務所
 (72) 発明者 ドリスコル、デイビッド、エフ.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
 324、ブリッジウォーター、グレンジパ
 ーク 75

審査官 高橋 樹理

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非経口投与治療薬物ピークルとしてオメガ-3脂肪酸を用いる薬物有害事象の軽減方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) オメガ-3脂肪酸トリグリセライド及び/又はオメガ-3脂肪酸エチルエステルからなる群から選択されるオメガ-3脂肪酸成分；

b) 少なくとも一種の薬物；及び

中鎖トリグリセライド(MCT)

を含む組成物であって、

該組成物は水中油型エマルションの形態にあり、

該少なくとも一種の薬物は、ケトロラク、ゲンタマイシン及び薬学的に許容可能なそれらの塩から選択されるものであり、

該エマルションが油成分と水成分を含み、

前記油成分が、油成分の質量に基いて、魚油トリグリセライドを55%乃至90%の量で含み、そして少なくとも一種の中鎖トリグリセライドを含むものであり；前記魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、オメガ-3脂肪酸を少なくとも60%の量で含み；前記魚油トリグリセライドは、EPAとDHAの総量を魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、少なくとも45%の量で含み、そして前記少なくとも一種の中鎖トリグリセライドの全量は油成分の質量に基いて、10%乃至45%であり、そして

該少なくとも一種の薬物の腎毒性の軽減に使用することを特徴とする

非経口投与のための、医薬組成物。

10

20

【請求項 2】

少なくとも一種のオメガ - 3 脂肪酸成分及び少なくとも一種の薬物が同時に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記オメガ - 3 脂肪酸成分は、総オメガ - 3 脂肪酸含有量の質量に基いて、エイコサペンタエン酸を 30 % 以上の量で、ドコサヘキサエン酸を 30 % 以下の量で、そしてドコサペンタエン酸を 40 % 以下の量で含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記少なくとも一種の薬物が、前記組成物の質量に基いて、0.005 % 乃至 1.5 % の量で存在する、請求項 1 乃至請求項 3 のうち何れか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

前記薬物を 0.5 乃至 50 mg / kg 体重の量で前記薬物の連日非経口投与による治療に使用する、請求項 1 乃至請求項 4 のうち何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

オメガ - 3 脂肪酸トリグリセライドと、中鎖トリグリセライドと、ケトロラク及びゲンタマイシンから選択される薬物を含む水中油型エマルジョンを含む、請求項 1 乃至請求項 5 のうち何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

a) オメガ - 3 - 脂肪酸トリグリセライド及びオメガ - 3 - 脂肪酸エチルエステルからなる群から選択されるオメガ - 3 - 脂肪酸成分、並びに中鎖トリグリセライドを含む一種以上の容器；及び

20

b) 少なくとも一種の薬物を含む容器
を含み、

該少なくとも一種の薬物は、ケトロラク、ゲンタマイシン及び薬学的に許容可能なそれらの塩から選択されるものであり、

a) 容器内の内容物は水中油型エマルジョンの形態であり、

該エマルジョンが油成分と水成分を含み、

該油成分が、油成分の質量に基いて、魚油トリグリセライドを 55 % 乃至 90 % の量で含み、そして少なくとも一種の中鎖トリグリセライドを含むものであり；前記魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、オメガ - 3 脂肪酸を少なくとも 60 % の量で含み；前記魚油トリグリセライドは、EPA と DHA の総量を魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、少なくとも 45 % の量で含み、そして前記少なくとも一種の中鎖トリグリセライドの全量は油成分の質量に基いて、10 % 乃至 45 % であり、そして

30

該少なくとも一種の薬物の腎毒性の軽減に使用することを特徴とする、キット。

【請求項 8】

少なくとも二種の区画

a) オメガ - 3 - 脂肪酸トリグリセライド及びオメガ - 3 - 脂肪酸エチルエステルからなる群から選択されるオメガ - 3 - 脂肪酸成分、並びに中鎖トリグリセライドを含む第一区画；及び

40

b) 少なくとも一種の薬物を含む第二区画
を含み、

該少なくとも一種の薬物は、ケトロラク、ゲンタマイシン及び薬学的に許容可能なそれらの塩から選択される薬物であり、

該第一区画内の内容物は水中油型エマルジョンの形態であり、

該エマルジョンが油成分と水成分を含み、

該油成分が、油成分の質量に基いて、魚油トリグリセライドを 55 % 乃至 90 % の量で含み、そして少なくとも一種の中鎖トリグリセライドを含むものであり；前記魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、オメガ - 3 脂肪酸を少なくとも 60 % の量で含み；前記魚油トリグリセライドは、EPA と DHA の総量を魚油ト

50

リグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、少なくとも45%の量で含み、そして前記少なくとも一種の中鎖トリグリセライドの全量は油成分の質量に基いて、10%乃至45%であり、そして

前記オメガ-3-脂肪酸成分と前記薬物が同時に投与される、
該少なくとも一種の薬物の腎毒性の軽減に使用することを特徴とする、非経口投与のための製剤システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

この出願は優先権の利益を主張するものであり、且つ、米国特許出願第12/923,257号(2010年9月10日出願)(その全内容が、参照により組み込まれる)の一部継続出願である。

【0002】

本発明は、例えば、天然起源魚油由来の非経口オメガ-3脂肪酸の十分量を含み得、新規な“治療”薬物キャリア又はビークル(vehicle)として働き得る、医薬品製剤に関する。この提案された新規出願は、従来の“医薬品”キャリア又はビークルとは大きく異なる。

【背景技術】

【0003】

背景

分野

魚油含有製剤は、水成分に加えエマルションの油成分としてトリグリセライド又はエステル分子が結合したオメガ-3脂肪酸を含む、エマルション形態の薬物ビークルであり得る。これらエマルションの2つの成分は、オメガ-3脂肪酸含有魚油を伴わない非経口投与がなされる場合、しばしば重要臓器に付随的損傷を引き起こすとみられる一種以上の薬物とともに、適切な界面活性剤を用いて、分離しているが混和性の相として存在し得る。新規魚油含有製剤は、薬物を含有する水中油型エマルションとして、静脈内投与によって与えられ得る。選択された薬物を含有する製剤に対するオメガ-3脂肪酸(例えば、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)及び/又はドコサペンタエン酸(DPA))の添加は、静脈内投与に関してそれら薬物の少なくとも一つの有害事象を減少できる。少なくとも一種の有害事象プロファイルは、薬物毒性に起因し得、酸化ストレス、炎症、免疫刺激又は一つ以上の重要臓器の虚血、或いはそれらの組み合わせが認められる。

【0004】

関連技術

生体活性オメガ-3(又はn3)脂肪酸(n3-FAs)は、天然起源の魚油トリグリセライド中に存在し、例えば軟ゼラチンカプセル、食品、経腸栄養製剤、及び非経口水中油型栄養エマルションなどの形態で様々な市販製品に栄養補助食品として含まれている。同様に、半合成由来のn3-FAsもまた、例えば高トリグリセライド血症の治療に使用する、液体入りカプセル中にオメガ-3脂肪酸エステルとして高精製された形態で存在する。魚油の生体活性成分は、三種の主なオメガ-3脂肪酸:すなわち、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)及び、より少量のドコサペンタエン酸(DPA)で構成される。

【0005】

救命救急診療の場において、オメガ-3脂肪酸で臨床栄養補助された、魚油含有脂質注入エマルションでの投与は、死亡率、抗生物質の使用及び入院期間の減少を示してきた(参照[8]及び[17])。これらの一般的に有益な効果は急性疾患外科患者に見られ、しかし、これらの陽性所見の特別な理由は、以下の研究結果の一つからの引用に記載されるように、明瞭でない:“重病における診断に関連する栄養の単一基質の介入に関する実

10

20

30

40

50

体的な研究文書が欠如している観点から、本データは仮設の構築に使用される・・・” (参照 [8])。言い換えると、これらは n 3 - F A s を急性疾患患者に提供することの一般的な、又は非特異的な臨床的有益性を裏付ける証拠であり、しかし、これらの有益性に関する理由については殆ど理解されていない。

【 0 0 0 6 】

比較して、重病の内科患者において、魚油の非経口栄養エマルジョンによる補給は、炎症又は転帰に影響を及ぼさない (参照 [3 3])。最終的に、非経口栄養エマルジョンに含まれる魚油の役割に関する最近の報告において、以下の報告が臨床医学におけるそれらの現状を要約する：“・・・少なすぎる研究と、得られる矛盾した結果の報告のために、炎症過程、免疫機能、及び臨床的評価項目への影響は明らかでない” (参照 [3 1])。患者集団の不均一性のために、そして疾患及び治療の複雑性のために、n 3 - F A s それ自体に関する本願は、非特異的である。加えて、市販の魚油エマルジョン及び様々な油脂組成物 (米国特許出願第 1 2 / 3 8 2 , 1 9 6 号及び国際出願第 P C T / U S 2 0 1 0 / 0 0 0 7 2 3 号) に対して、かなりの質的差異が存在し、さらに潜在的な任意の臨床的利点が隠されている。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本発明の実施態様は、少なくとも一種のオメガ - 3 脂肪酸と少なくとも一種の薬物とを含む非経口投与のための医薬組成物に関する。

【 0 0 0 8 】

さらなる実施態様は、

a) オメガ - 3 脂肪酸トリグリセライド及び / 又はオメガ - 3 脂肪酸エチルエステルなどのオメガ - 3 脂肪酸エステルから選択されるオメガ - 3 脂肪酸成分 ; 及び

b) 少なくとも一種の薬物

を含む、非経口投与のための医薬組成物である。

【 0 0 0 9 】

好ましくは、本発明の組成物の非経口投与は静脈内投与である。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 0 】

例示的な実施態様は、静脈内サポートを要求する急性疾患患者の治療に関して重要な側面を対処可能であり、臨床転帰の決定に大きな影響を与える寄与因子となり得る。静脈内療法は、患者、疾患及び予後に応じて、様々な環境 (例えば病院、外来治療、ホスピス、老人介護施設、リハビリテーション又は家庭) で処方され得る。非経口薬物の同時投与は、重要臓器に損傷を引き起こすことが知られ、しかしながら、薬物療法の開始時に、今や治療薬物のピークルとして特定の n 3 - F A s を伴い、原形質細胞膜に n 3 - F A s の迅速な取り込みを可能とした。n 3 - F A s は典型的な食事供給源に存在する n 6 - F A s に取って代わることができ、そのため、例えば、産生される脂質メディエータの生産を変化させ、そして恐らく臨床転帰を改善することにより、前者はこれら重要臓器に対する損傷を減少できる。

【 0 0 1 1 】

例示的態様によれば、組成物を非経口投与する方法が提供され、本方法は、少なくとも一種のオメガ - 3 脂肪酸と少なくとも一種の薬物を含む組成物をヒトに非経口で投与する工程を含み、前記方法は少なくとも一種のオメガ - 3 脂肪酸と少なくとも一種の薬物を同時に投与することを含む。

【 0 0 1 2 】

よって、医薬組成物の好ましい実施態様によれば、少なくとも一種のオメガ - 3 脂肪酸と少なくとも一種の薬物が同時に投与される。本発明の一実施態様において、医薬組成物はまた、組成物の個々の成分が互いに一部又は完全に分離にされている、製剤システムで構成され得る。この製剤システムはまた 2 つ以上の区画を有し得る。さらに本発明の実施

10

20

30

40

50

態様は、少なくとも2種の区画

a) オメガ-3-脂肪酸トリグリセライド及びオメガ-3-脂肪酸エチルエステルなどのオメガ-3-脂肪酸エステルからなる群から選択されるオメガ-3-脂肪酸成分を含む第一区画；及び

b) 少なくとも一種の薬物を含む第二区画

を含み、前記オメガ-3脂肪酸成分と前記薬物は、同時に投与される、非経口投与のための、製剤システムである。例示的な態様において、製剤システムの区画に存在する成分の投与の前に、第一区画の内容物を第二区画の内容物と混合する混合工程が実施される。代わりに、第一容器の内容物と第二容器の内容物を、患者に対して個別に、ただし同時に投与できる。好ましい実施態様によれば、第一区画の内容物は静脈内に投与され、一方でそれと同時に、第二区画の内容物が投与され、好ましくは静脈内に投与される。好ましくは、第一区画は水中油型エマルジョンとしてオメガ-3脂肪酸成分を含み、第二区画は液体に、好ましくは水に溶解された薬物を含む。病院及び救急の場合のために、異なる成分の本発明の医薬組成物を含むキットが有用である。更なる本発明の実施態様は、

10

a) オメガ-3-脂肪酸トリグリセライド及びオメガ-3-脂肪酸エチルエステルなどのオメガ-3-脂肪酸エステルからなる群から選択されるオメガ-3-脂肪酸成分を含む一種以上の滅菌容器；及び

b) 少なくとも一種の薬物を含む滅菌容器

を含むキットである。

【0013】

20

患者に対する投与の前に、本発明のキットにおける異なる滅菌容器の内容物を混合して、本発明の医薬組成物を形成できる。代わりに、異なる滅菌容器の内容物を患者に対して個別に但し同時に投与してもよい。

【0014】

例示的な態様によれば、組成物は天然又は半合成由来のオメガ-3脂肪酸（すなわち、n3-脂肪酸、又はn3-FAs）の生物有効量を含み得る。オメガ-3脂肪酸は、それらの副作用プロファイルが重要臓器に対する重大な損傷と関連する処方薬とともに、治療の有益性を提供するために、医薬品として十分な濃度で存在し得る。この組み合わせは特有の“治療薬物ピークル”又は“TDV”を形成し得る（米国特許出願第12/382,196号及び国際出願第PTC/US2010/000723号）。

30

【0015】

別の例示的な態様によれば、少なくとも一種の処方薬と油含有注入エマルジョンとしてn3-FAs含有油の双方を含む組成物を、静脈内投与によって投与する。

【0016】

別の例示的な態様によれば、濃縮されたn3-FAsと、単一注射剤において重要臓器に付随的損傷を引き起こすことが知られている少なくとも一種の処方薬を組合せた静脈内投与は、経口或いは経腸ルートでの投与では獲得できない高い生体利用効率と、n3-FAsの原形質膜への迅速な取り込みを保障する。

【0017】

別の例示的な態様によれば、重要臓器に対する薬物毒性の少なくとも一種の悪影響は、顕著な酸化ストレス、炎症、免疫調節及び/又は一種以上の重要臓器に作用する虚血から臓器傷害を減少させる役割を果たせる、n3-FAs、EPA、DHA及び/又はDPAの薬理学的作用によって改善される又は除外され得る。

40

【0018】

別の例示的な態様によれば、組成物にも存在する少なくとも一種の処方薬によって引き起こされる一種以上の重要臓器に対する損傷を軽減するために、生体活性n3-FAsの量、すなわち、EPA、DHA及び/又はDPAの合計が非経口製剤中に1乃至300mg/kgの総濃度の範囲で存在する。

【0019】

別の例示的な態様によれば、製剤に存在する生体活性n3-FAsの型及び相対量は、例

50

えばEPA、DHA及びDPAといった各n3-F A油成分に関し、全てのn3-F A油成分の所定の総濃度に関して0乃至100%で様々であり得る。

【0020】

別の例示的態様によれば、注射製剤において各処方薬に加えて、効果的な組み合わせ(EPA±DHA±DPA)とn3-F A sの用量(1mg/kg乃至300mg/kg)は、n3F A +特異的薬物、n3-F A +特異的薬物カテゴリーであるか、又は、特定の組み合わせ-n3-F A計画用量に対応する薬物の幅広い薬効範囲に対して適合する。

【0021】

別の例示的態様によれば、処方薬は、薬物が油性であるか水性であるかに応じて、それぞれ、注射製剤の油性画分又は水性画分のいずれか、すなわち、“分散”相(すなわち“内部”)又は“連続”相(すなわち“外部”)のエマルジョン中に、存在し得る。その結果、薬物の位置に関する薬学的因果関係の欠如、すなわち、分散相又は連続相で存在するかどうか、本開示の新規性である。すなわち、最も伝統的な薬物ベースの注射可能なエマルジョン中の薬物は、通常不溶性であり、そしてそれ故、分散(油)相にほぼ常に必ず存在する。その結果として、そのようなエマルジョンは最初に薬物キャリアのみ、或いは医薬品ピークルのみが供給される。対して、本開示では、薬物がエマルジョンの油画分又は水画分に存在するかによらず、例えば、エマルジョンの内部(分散)相又は外部(連続)相に存在するかどうかによらず、n3-F A油含有“キャリア”それ自身が治療薬物ピークルとして、活性な薬理学的役割を果たす。

【0022】

別の例示的態様によれば、特定薬物と組み合わせられたn3-F A sは、特定の薬物単体によって引き起こされる臓器の損傷を減少させるn3-F A sの役割によらず、目的とする薬物治療の薬理学的作用を際立たせることができる。よって、薬物治療の治療反応の改善は臨床転帰を改善できる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は様々な濃度のケトロラクで24時間処置したマウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 3)における細胞毒性効果を示す図である。

【図2A】図2Aはマウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.005%濃度のLO-3 5/5で48時間処置の効果を示す図である。

【図2B】図2Bはマウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.005%濃度のLO-3 7/3で48時間処置の効果を示す図である。

【図2C】図2Cはマウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.005%濃度のLO-3 9/1で48時間処置の効果を示す図である。

【図3A】図3Bは、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.01%濃度のLO-3 5/5で48時間処置の効果を示す図である。

【図3B】図3Cは、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.01%濃度のLO-3 7/3で48時間処置の効果を示す図である。

【図3C】図3Aは、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.01%濃度のLO-3 9/1で48時間処置の効果を示す図である。

【図4A】図4Aは、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.02%濃度のLO-3 5/5で48時間処置の効果を示す図である。

【図4B】図4Bは、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケ

10

20

30

40

50

トロラクの細胞毒性効果における0.02%濃度のLO-3 7/3で48時間処置の効果を示す図である。

【図4C】図4Cは、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.02%濃度のLO-3 9/1で48時間処置の効果を示す図である。

【図4D】図4Dは、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のケトロラクの細胞毒性効果における0.02%濃度のO-6-LCTで48時間処置の効果を示す図である。

【図5】図5は、様々な濃度のゲンタマイシンで24時間処置したマウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)における細胞毒性を示す図である。

【図6】図6は、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のゲンタマイシンの細胞毒性効果における0.005%濃度のLO-3 9/1で48時間処置の効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

詳細な説明

本発明の実施態様は、少なくとも一種のオメガ-3脂肪酸と少なくとも一種の薬物を含む非経口投与のための医薬組成物である。

【0025】

さらに好ましい実施態様は、

a) オメガ-3脂肪酸トリグリセライド及び/又はオメガ-3脂肪酸エチルエステルなどのオメガ-3脂肪酸エステルからなる群から選択されるオメガ-3脂肪酸成分；及び

b) 少なくとも一種の薬物

を含む、非経口投与のための医薬組成物である。

【0026】

例示的实施態様は、例えば長鎖オメガ-3、又はn-3脂肪酸(n3-FAs)含有魚油トリグリセライド由来の十分な濃度の油；一種以上の重要臓器に対する損傷に関連する拒絶反応プロファイルを有する薬物；そして静脈内注射のために設計されたエマルジョンの水成分；を含む、新規注入可能な薬物投与組成物に関する。例示的組成物は、薬学的に関連し得る特定の病状に取り組む目的で、特定のそして濃縮された生体活性n3-FAsを含む(米国特許出願第12/382,196)。例えば、生体活性n3-FAsは、一部が血流減少、すなわち虚血によって薬物誘発性腎毒性がもたらされる、医原性が原因の腎臓疾患の安全な治療を、トロンボキサンA2の血管収縮作用に変化させることにより提供可能である(国際出願第PCT/US2010/000723)。

【0027】

本書では、用語“オイル含有n3-FAs”は、魚油に存在するトリグリセライドなどの成分、並びに、トリグリセライドからエステル形態へのn3-FAsのエステル交換から得られる誘導体又は製品であるエチルエステル等の成分に関連する。しかしながら、任意の薬物製剤のための、n3-FAsの原料は、例えば完全に天然物(例えば未処理の魚油)又は反合成由来(例えば処理された魚油)などであり得る。n3-FAsの原料は、特定の重要臓器系における任意の処方薬の悪影響を軽減させる又は減少させるために、例えば、トリグリセライド又はエチルエステル分子が結合された生体活性EPA、DHA及び/又はDPAの十分量を提供し得る。薬物関連損傷から生じる酸化的ストレス、炎症、免疫刺激及び虚血の減少などの、有益な薬理学的作用は、それら生体活性n3-FAsに起因する。

【0028】

EPA、DHA及び/又はDPA等の生体活性n3-FAsの提供及びプロスタグランジン代謝における下流効果、並びにこれらn3-FAs前駆体(例えばレゾルビン及びプロテクチン)からの重要な内因性化学伝達物質の生成は、多くの疾患の病態生理学的効果における有益な効果を潜在的に有する。この開示は、体の重要臓器に悪影響を及ぼす選択さ

10

20

30

40

50

れた薬物に対して適用されるそれら潜在的有益に拡張される。例えば、オメガ - 6、又は n 6 が豊富な食事を代用するために、脂肪酸（リノレン酸及びアラキドン酸）と n 3 - F A s（E P A、D H A 及び / 又は D P A）が豊富な食事との組み合わせは、エイコサノイドプロファイルの大幅な変更を可能にする（2 - シリーズ プロスタグランジン 3 - シリーズ プロスタグランジン；2 - シリーズ トロンボキサン 3 - シリーズ トロンボキサン；4 - シリーズ ロイコトリエン 5 - シリーズ ロイコトリエン）。例えば、n 6 - F A s 由来の 2 - シリーズのプロスタグランジンは、n 3 - F A s 由来の 3 - シリーズのプロスタグランジンと比較して炎症促進性である；n 6 - F A s から得られる 2 - シリーズのトロンボキサンは、n 3 - F A s から得られる 3 - シリーズのトロンボキサンと比べて、血管収縮促進性 / 凝固剤である；そして、n 6 - F A s 由来の 4 - シリーズのロイコトリエンは、n 3 - F A s 由来の 5 - シリーズのロイコトリエンと比べて、誇張された免疫応答を生じる。

10

【 0 0 2 9 】

n 3 - F A s から産生される化学伝達物質（例えばレゾルピン及びプロテクチン）に関する近年の研究結果は、炎症過程に関する臨床有益性が、当初の効果を越えて拡張し得ることを示している。加えて、これら伝達物質は、酸化ストレスの拡張を減少し、並びに、患部のデブリのクリアランスを促進し、そして、組織障害（例えば感染、外傷、手術等）の様々な生理学的原因に起因する過度の全身性炎症反応から周囲組織に対する付随的損傷（コラテラルダメージ）を減少させる。酸化ストレス、炎症、免疫応答刺激及び虚血は、重要臓器に対する薬物誘発性損傷の薬理学的原因に関与する重要な病因的因子となり得、そして薬物療法の開始時に非経口の n 3 - F A s を供給することは、これら薬物副作用を大幅に減少させ、そして付随する罹患率並びに死亡可能性を縮小又は除去する。

20

【 0 0 3 0 】

別の例示的な実施態様において、n 3 - F A s 含有治療薬物ピークルは、静脈内投与を対象とした処方薬と組み合わせて使用され得る。好ましくは本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態である。

【 0 0 3 1 】

表 1 は、臨床の場で例示的に使用される、5 0 m L の静注薬物混合物から対応する生体活性 n 3 - F A s の摂取量とともに、例示的組成物における油と水の様々な例示的比率を提供する。例えば、組成物の油対水の比率は約 0 . 1 : 9 9 . 0 ~ 2 0 . 0 : 8 0 . 0 であり得る。油対水の比率は、例えば、油相の n 3 - F a 含有量に、使用される特定の少なくとも一種の薬物と魚油に、そして特定の治療に依存する。

30

【 0 0 3 2 】

別の例示的な実施態様によれば、体循環に直接的に投与されない薬物の吸収及び / 又は代謝が変化するために、別ルートの投与（例えば経口、局所、筋注、皮下、座薬など）と比べて、静注療法は増加した生体利用率（例えば、投薬量の約 1 0 0 %）を提供し得る。静脈内投与の治療薬物ピークルは、それ自体、原形質膜内への n 3 - F A s の取り込み率を増加させ（例えば、点滴時間とともに）、そして、薬物治療を開始する前に n 3 - F A s で概して数日又は数週間の前治療を含み得る経口又は経腸の投薬ルートと比較して、n 3 - F A s の有益な効果の発現を著しく加速する。例えば、従来方法において、実験的腎毒性の動物モデルに胃洗浄を経由してピークルとして魚油を使用すると、腎障害を軽減するのに十分な細胞膜濃度を獲得するために 1 4 日の前治療期間を要する（参照 [9]）。従来方法において、例えば関節リウマチ及び心疾患患者に、治療として経口魚油カプセルを与えるという状況においては、臨床的有益性は数ヶ月の補給後になるまで明白でない（参照 [1 3]）。よって、治療薬物ピークルとして n 3 - F A 含有注入エマルジョンが使用される場合、生体利用率、そして原形質細胞膜への迅速且つ思い通りの取り込みは、薬物有害事象の軽減を獲得するのに極めて重大である。

40

【 0 0 3 3 】

別の例示的な実施態様は、それらの使用が酸化ストレス、炎症、免疫刺激及び臓器組織に対する虚血性障害を伴う毒性のメカニズムなどの重要臓器に対する重大な副作用と関

50

連し得る、静注が規定される薬物候補を対象とする（参照〔10〕）。前記薬物の静脈内への投与のために、そこで生じる高い生体利用率がこれら医薬品の潜在毒性を増加させ得る。ヒトの重要臓器は、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓を含み得る。例えば、脳は、ニューロン構造の周りに保護鞘を形成するミエリンとして知られる脂質含有組織によって保護された神経細胞及び線維を含有する、脂質に富む環境であることが知られている。損傷のリスクは、例えば抗不整脈薬、アミオダロン、甲状腺ホルモンの構造類似体などの高い親油性薬物によって引き起こされ、これらの脂質組織に蓄積してミエリン鞘を破壊し、そして神経伝導を妨害する。これらの神経毒作用は、末梢性神経障害（ニューロパシー）を引き起こし得る。

【0034】

中枢神経系において作用する他の薬物、例えば、パーキンソン疾患患者に使用されるレボドパは、 $n3$ -FAsの利益を享受し得る。レボドパの長期使用は、脳内のアラキドン酸濃度の高濃度化と関連がある運動機能の合併症（不随意運動）と関連している。 $n3$ -FAsの供給は、 $n6$ -FA、すなわちアラキドン酸と競合し得、人の代謝における重要な脂肪酸にとって好ましい基質である。よって、 $n6$ -FA濃度の低減は、レボドパの副作用を減少するためにパーキンソン疾患患者に対して有利であり得る（参照〔11〕）。別の例において、抗ガン剤のドキソルビシン（アントラサイクリン系抗生物質）は、心臓組織に損傷を引き起こす酸化ストレス及び反応性酸素種の産生による、急性又は慢性心毒性を引き起こし得る。実験動物において、少なくとも3週間の $n3$ -FA強化食品による前治療は、アントラサイクリン抗新生物薬の治療指数の改善を示唆している（参照〔12〕）。

【0035】

別の例において、抗ガン剤であるブレオマイシン（塩基性グリコペプチド）は、低レベルの薬物不活性化酵素であるブレオマイシン加水分解酵素を含有する肺組織に酸化的負担を引き起こす。ブレオマイシンの肺組織レベルの上昇は、サイトカイン、例えば腫瘍壊死因子の放出を引き起こし得、そして、危険なフリーラジカル産生を順に引き起こす、鉄と酸素分子の相互作用をもたらす。アミオダロンにさらされる肺内皮細胞培養において、 $n3$ -FAsによる前治療は、毒性に対して保護を示す（参照〔13〕）。別の例において、抗けいれん薬であるバルプロ酸（分枝鎖状脂肪酸）は、重大な肝臓疾患につながる肝脂肪変性、又は“脂肪肝”を引き起こし得る。壊死性炎症性肝臓傷害の動物モデルにおいて、 $n3$ -FAsによる前治療は、酸化的損傷を減少させ、効果を保護する（参照〔14〕）。 $n3$ -FAsによる前処置の動物に関連するさらに他の例において、いくつかの一般的な抗生物質（ゲンタマイシンなど）（参照〔15〕）及び免疫抑制剤（シクロスポリンなど）（参照〔16〕）が、より少ない腎臓損傷を引き起こすことを示している。例えば、ケトロラク及びインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬物、並びに、イオン性放射線造影剤といった、腎臓損傷を引き起こし得る他の薬物候補が、それらの薬物又は製剤を含有する静注エマルジョンにおいて $n3$ -FAsを含むことによって利益を得ることができる。

【0036】

例示的な実施態様において、特定の $n3$ -FAsによる前治療の代わりに、例えば治療薬物ピークルとしてオメガ-3酸含有魚油を用いた高濃度でそして十分な静脈投与量での併用投与は、目下重要臓器に副作用を与える非経口投与される薬物の安全性プロフィールを著しく改善する。薬物治療前の $n3$ -FAsによる前治療は、迅速な対応が重大となる薬物治療を必要とする急性疾患患者に対して概して合理的な選択ではない。従って、そのような場合には、経口又は経腸投与による $n3$ -FAsの供給は概して実行可能又は実際的ではない。この有利性は、前記薬物（類）は狭い治療指数（例えば、低率の半数致死量対半数効果量）を有する場合に特に重要となる。治療指数は、毒性効果を生じるのに必要な投与量、並びに、所望の治療反応を引き起こすのに必要とされる投与量の比率を言及し、そして、薬物の潜在有効性と安全性の相対的な目安である。例えば、狭い治療指数を有する少なくとも一種の薬物は、有効量と中毒性量の間にかかなりの重複部分が存在する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

狭い治療指数を有する薬物の例は、好気性のグラム陰性菌に対する、広範囲の非経口投与の抗生物質である、アミノグリコシド、ゲンタマイシンである。プラズマ（血漿）における例示的な治療範囲は、4乃至10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるが、谷の血中濃度（次の投与前の血中レベル）が2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると、腎毒性が生じる。こうした例示的薬物は狭い治療範囲を有し、腎臓に対する毒性は排泄食害と薬物の蓄積と関連する。

【 0 0 3 8 】

狭い治療指数を有する別の薬物の例は、高い腎毒性を有しそして薬効用量域で生じる、抗真菌性抗生物質のアンフォテシリンBである。狭い治療指数を有する薬物のさらなる例としては、シクロスポリン、ケトロラク、シスプラチン、アントラサイクリン抗ガン剤のドキソルピシンが挙げられる。ドキソルピシンの場合、550 mg/m^2 を超える累積投与量は、心筋症と関連し得る。例示的な実施態様において、狭い治療指数を有するこれら薬物との治療薬物ブーケルとしてのn3 - F A sの使用は、重要臓器に対する毒性反応を軽減し得る。

10

【 0 0 3 9 】

表2は、重要臓器に対する傷害に関連し得る薬物/分類の例である。例えば、高濃度のn3 - F A sの併用投与が初期の薬物治療の効果を増強する他の薬物/分類が含まれ得る。医薬組成物の好ましい実施態様によれば、少なくとも1種の薬物は、少なくとも一種の、例えばオメガ - 3 - 脂肪酸トリグリセライドなどのオメガ - 3脂肪酸、及び/又はオメガ3 - 脂肪酸エチルエステルなどのオメガ - 3脂肪酸エステルと同時に投与されない場合、重要臓器に損傷を与える物質である。

20

【 0 0 4 0 】

表2における例は限定されるものではなく、むしろ可能な組み合わせ及び置換の広範囲な例である。

【 0 0 4 1 】

例示的な実施態様には、提案された静注製剤において、例えば、約1乃至約300 mg/kg の用量範囲、並びに、処方薬を付随するように設計されたn3 - F A sの組み合わせが採用される。表3は、用量（n3 - F A sのg数）に対して40乃至100 kg 体重の成人患者に対する前述の用量範囲の例を提供する。表3の事項は、適用可能である幼児及び小児科患者などの低体重に対して適用可能である。表3の例は限定されるものではなく、可能な組み合わせ及び置換の広範囲な例である。

30

【 0 0 4 2 】

例示的態様によれば、n3 - F A sの原料は、天然起源、半合成、合成又はそれらの組み合わせであり得る。例えば、n3 - F A sの天然起源原料は魚油トリグリセライドを含み得る。n3 - F A sの半合成由来の原料は、例えば、トリグリセライド、エチルエステルとしてエタノール、又はそれらの組み合わせが結合したn3 - F A sである。n3 - F A sの原料は、魚油トリグリセライド由来などの天然起源物であり得るが、合成物を高めてもよい。n3 - F A sの原料は、天然起源物と合成由来物の混合物からなり得る。

【 0 0 4 3 】

例えば、天然原料において生じるものと比べて高い濃度でn3 - F A sを含有する魚油由来の油を使用出来る。

40

【 0 0 4 4 】

本発明の好ましい実施態様によれば、医薬組成物はオメガ - 3脂肪酸トリグリセライド及び中鎖トリグリセライド（MCT）を含む。好ましくは、非経口の、好ましくは静脈内投与の医薬組成物は、エマルションの油成分の総量に基いて、10乃至69質量%のMCTを含むエマルションである。

【 0 0 4 5 】

好ましくは、中鎖トリグリセライド（MCT）[中鎖脂肪酸を有するグリセリンのエステル化から得られるトリグリセライド]は、MCT中のエステル化脂肪酸の総量に基いて、50%以上、より好ましくは80%以上、そして特には少なくとも95%以上の8乃至

50

10の炭素原子を有する飽和脂肪酸を含む。さらに、組成物のMCTにおける脂肪酸の画分は(MCT中のエステル化脂肪酸の総量に基いて)

- カプロン酸、好ましくは最大2.0%；及び/又は
- カプリル酸、好ましくは50.0乃至80.0%の範囲；及び/又は
- カプリン酸、好ましくは20.0乃至50.0%の範囲；及び/又は
- ラウリン酸、好ましくは最大3.0%；及び/又は
- ミリスチン酸、好ましくは最大1.0%

を含む。

【0046】

油は、所望により、中鎖脂肪トリグリセライド(MCTs)由来の、飽和中鎖脂肪酸である中鎖脂肪酸を含み得る。油は所望により、例えば、植物油由来のn6-FAsを含み得る。ある実施態様において、エマルションが安定である組成物は、正常な代謝クリアランスを有し、及び/又は、患者があまりを痛みを感じない。例えば、エマルションは、水中油型(o/w)エマルションであり得る

10

【0047】

例示的な油は魚由来であり、そして、多価不飽和で生体活性のオメガ-3脂肪酸が豊富であり得る。エマルションの油成分は、オメガ-3酸トリグリセライドなどの魚油トリグリセライドを含み得る。魚油トリグリセライドは、エマルションの油成分の総質量に基いて、約31%乃至約90%、又は約41%乃至約90%、あるいは約45%乃至約90%、あるいは、50%以上約90%、又は約51%乃至約90%、又は約55%乃至約90%、又は約60%乃至約90%、又は約70%乃至約90%、又は約80%乃至約90%、又は約40%乃至約80%、又は約50%乃至約70%、又は約60%乃至約65%、存在する。例えば、魚油トリグリセライドの例示的な範囲を適用することにより、人体に供給されるエステル化オメガ-3脂肪酸の量が増加し得る。例えば、出願人は、オメガ-3脂肪酸の絶対摂取量の臨床的有意性を認識しており、そして、例えば、例示的範囲にある魚油トリグリセライドを使用することによって、前述のオメガ-3脂肪酸の絶対摂取量が増加し得ることを見出した。例えば、出願人は、心血管の健康への用途などの少なくともいくつかの用途において、オメガ-3脂肪酸の絶対摂取量が、オメガ-6脂肪酸に対するオメガ-3脂肪酸の比率に比べて、より正確な全体的有効性の指標であり得ることを認識している。

20

30

【0048】

それらは20-乃至22-炭素化合物であり得、長鎖脂肪酸(LCFA)分子のメチル末端から3位に位置している3つ以上の二重結合を含み得る。様々な脂肪酸(FAs)の標準的表記法は：1)炭素数、そして2)二重結合数、そして最後に3)メチル位置に対する二重結合の位置(又は、魚油由来のLCFAの場合“n3”)が含まれる。特に、魚油は、2つの主要なn3-FAs、すなわち、エイコサペンタエン酸、又はEPA(20:5n3)、及びドコサヘキサエン酸、又はDHA(22:5n3)が非常に豊富であり得る。魚油は、より少量のドコサペンタエン酸、又はDPA(22:6n3)などの他のn3-FAsを含む。非経口のo/w脂質エマルションの魚油成分は、脂肪性魚類、例えば以下の種：カタクチイワシ科(セグロイワシ等)、アジ科(サバ等)、ニシン科(ニシン等)、キュウリウオ科(スメルト等)、サケ科(サケ等)、及びサバ科(マグロ)：の混合物由来の油を示している。

40

【0049】

欧州薬局方(EP)において、非経口エマルションでの使用を可能にする魚油に関連する2つの研究論文(モノグラフ)(すなわち、EP1352 表題“オメガ-3トリグリセライド”、及びEP1912 表題“オメガ-3脂肪酸豊富な魚油”)が存在する(EP1352、EP1912、2008)。研究論文EP1352は、EP1352における生体活性のn3-FAsに関する組成及び要件が、EP1912に比べて高いという点で、EP1912とは実質的に異なる(EP1352：EPA+DHA 45%；総n3-FAs 60%、に対して、EP1912：EPA：13%；DHA 9%；総

50

n 3 - F A s 28%)。EP 1912におけるn 3 - F A sのレベルは、天然に見られるものと一致する。比較すると、例えばミリスチン酸、パルミチン酸及びステアリン酸などの存在し得る特定の好ましくない脂肪を除去することによって、EP 1352においてn 3 - F A 濃度は実質的に高く、分子蒸留といった濃縮プロセスによって得られ得る。その際、存在する全てのF A s、特にn 3 - F A sの濃度は、比例して増加する(参照[32])。例示的な実施態様において、魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、オメガ-3脂肪酸を少なくとも60%の量で含み得る。例示的な実施態様において、魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、EPA及びDHAを少なくとも45%の総量で含み得る。例えば、脂肪酸並びに本書で論議するオメガ-3脂肪酸(例えばEPA及びDHA等)は、EP 1352に従い、魚油トリグリセライドにおける前記酸の成分を言及する。例えば、脂肪酸及び上述に議論されるオメガ-3脂肪酸(例えばEPA及びDHA等)は、魚油トリグリセライド中に存在する場合、それらのエステル化形態であり得る。

10

【0050】

好ましい実施態様によれば、本発明の医薬組成物は、オメガ-3脂肪酸の総質量に基いて、エイコサペンタエン酸を30%以上の量で、ドコサヘキサエン酸を30%以下の量で、そしてドコサペンタエン酸を約40%以下の量で含む、オメガ-3脂肪酸成分を含む。

【0051】

魚油トリグリセライドは、少なくとも一種のn 6 - F A、例えば、多数のn 6 - F A sを含み得る。少なくとも一種のn 6 - F A sとしては、例えば、アラキドン酸又はAA(20:4n 6)、リノレン酸又はLA(18:2n 6)、 γ -リノレン酸又はALA(18:3n 3)又はそれらの組み合わせが挙げられる。例えば少なくとも一種のn 6 - F Aの総量は、エマルションの油成分の質量に基いて、約0.1乃至約1.0%、又は約0.2%乃至約0.9%、又は約0.3%乃至約0.8%、又は約0.4%乃至約0.7%、又は約0.5%乃至約0.6%であり得る。

20

【0052】

エマルションの油成分の例示的な第二成分は、少なくとも一種の中鎖トリグリセライド(MCT)、例えば、多数のMCTsが挙げられる。例えば、少なくとも一種のMCTは、エマルションの油成分の総質量に基いて、約10%乃至約69%、又は約10%乃至約40%、又は約10%乃至約30%、又は約10%乃至約20%、又は約10%乃至約15%、又は約20%乃至約60%、又は約30%乃至約50%、又は約40%乃至約45%、であり得る。例えば、MCTを例示的範囲で使用することにより、人体に供給されるエステル化オメガ-3脂肪酸の量を増加させることができる。例えば、例示的なMCT範囲の使用によって、比較的少量のMCTの使用で、有益な代謝クリアランス並びにエマルションの物理学的安定特性を獲得すると同時に、人体に供給されるエステル化オメガ-3脂肪酸の量を増加させることができる。

30

【0053】

例えば、少なくとも一種のMCTは、飽和中鎖脂肪酸、例えば多数の飽和中鎖脂肪酸を含み得る。例示的な実施態様において、MCTは6乃至12の炭素原子を有する脂肪酸のトリグリセライドである。MCTは、野菜などの植物、例えば多数の植物由来であり得る。MCTは、カプリル酸、8-炭素飽和FA(8:0)(例えば、MCTの質量に対して約50%乃至約80%の量で)含み得る。MCTは、カプリン酸、10-炭素飽和FA(10:0)(例えば、MCTの質量に対して約20%乃至約50%の量で)含み得る。例えば、中鎖トリグリセライドは、カプリル酸とカプリン酸のトリグリセライドを、中鎖トリグリセライドの質量に対して、少なくとも90%の量で含み得る。本開示におけるMCTの使用に関する記載は、例えば、EP研究論文0868、表題“中鎖トリグリセライド”(Triglycerida saturate media)(EP0868、2008)の要件を満足し得る。

40

【0054】

オメガ-3脂肪酸の含有量の測定は、欧州薬局方“オメガ-3酸の豊富な魚油”に記載

50

される方法で行われる。n3 - F A s 含有量は、任意の単一のn3 - F A、あるいは任意のそれらの組み合わせからであり得る。例示的な実施態様において、組成物はE P A、D H A、D P A又はそれらの組み合わせ、例えば、E P A、D H A及びD P Aのそれぞれを含有し得る。エイコサペンタエン酸(E P A)の個々の投与量、例えば、総一日投与量は、体重に基いて0乃至300mg/kgの様々な製剤であり得、例えば50乃至250mg/kg、例えば100乃至200mg/kgであり得る。ドコサヘキサエン酸(D H A)の個々の投与量、例えば、総一日投与量は、体重に基いて、0乃至300mg/kgの様々な製剤であり得、例えば50乃至250mg/kg、例えば100乃至200mg/kgであり得る。ドコサペンタエン酸(D P A)の個々の投与量、例えば、総一日投与量は、体重に基いて、0乃至300mg/kgの様々な製剤であり得、例えば50乃至250mg/kg、例えば100乃至200mg/kgであり得る。例えば、E P A、D H A及び/又はD P Aは、別の方法では少なくとも一種の薬物によって引き起こされる少なくとも一種の重要臓器に対する損傷を軽減するために効果的である量で存在する。

10

【0055】

好ましくは、本発明の医薬組成物は、約1乃至300mg/kg体重の量で、オメガ-3脂肪酸の連日非経口投与による治療における使用である。

【0056】

n3 - F A s の個々の投与量は、任意の単一n3 - F A、あるいは任意のそれらの組み合わせ(例えばE P A、D H A及びD P Aを含有する)からであり得る。例示的な実施態様において、n3 - F A s の個々の総一日投与量は、体重に基いて、約1乃至約300mg/kg、例えば約100乃至200mg/kgであり得る。

20

【0057】

別の例示的な実施態様において、特定のパーセンテージをで選択されたn3 - F A s を含有するいくつかの治療薬物ピークルとともに、生体活性n3 - F A s の様々な組合せが存在し得る。この点で、表4は治療薬物ピークルとして作用する、n3 - F A の可能な組み合わせ例を提供する。例えばE P Aは、n3 - F A 総含有量の質量に基いて約0%乃至約100%、例えば約30%乃至約100%の量で存在し得る。例えばD H Aは、n3 - F A 総含有量の質量に基いて約0%乃至約100%、例えば約0%乃至約30%の量で存在し得る。例えばD P Aは、n3 - F A 総含有量の質量に基いて約0%乃至約100%、例えば約0%乃至約40%の量で存在し得る。表4中の例は限定されるものではなく、むしろ可能な組み合わせ及び置換の広範囲な例である。

30

【0058】

いくつかの場合において定義された治療量の領域内で、特定の処方薬がn3 - F A s の毒性軽減効果を最大化するために、特定の投与量及び/又はそれに適合あるいはカスタマイズされたn3 - F A s の組み合わせの利益を享受又は要求することが可能である。例示的な実施態様に関連して、薬物分類内の特定の処方薬は、n3 - F A s の特定の組み合わせから利益を享受し得、あるいは、前記ピークルは幅広い範囲の薬物及び分類に適用されることが可能である。表5はいくつかの少量の注入量に対する治療薬物ピークルの例と、患者が24時間に受け取るn3 - F A s の量を提供する。表5中の例は限定されるものではなく、むしろ可能な組み合わせ及び置換の広範囲な例である。

40

【0059】

組成物中の薬物の濃度及び薬物の投与量、例えば総一日投与量は、例えばn3 - F A 製剤、薬物及び特定の治療条件等の様々な因子によって決まる。

【0060】

本発明の好ましい実施態様によれば、医薬組成物は、組成物の質量に基いて、約0.005質量%乃至約1.5質量%の量で薬物を含有する。

【0061】

例えば、少なくとも一種の薬物は、組成物の質量に基いて、約0.005%乃至約1.5%、例えば約0.1%乃至約0.5%の量で存在し得る。

【0062】

50

好ましくは医薬組成物は、約 0.5 乃至約 50 mg / kg 体重の量の薬物の連日非経口投与量による治療に使用される。

【 0 0 6 3 】

薬物の投与量は、組成物の質量に基いて、約 0.5 乃至約 50 mg / kg、例えば約 10 乃至約 30 mg / kg の量であり得る。例えば、組成物の静注投与量は、成人に対して約 25 乃至約 100 mL / 投与、幼児に対して約 1 乃至約 10 mL / 投与であり得る。

【 0 0 6 4 】

別の例示的な実施態様では、処方薬は、薬物の物理化学的特性に応じて、注入可能な n3 - F A 含有水中油型エマルジョンの油画分又は水画分のいずれに存在していてもよい。例えば、例示的な組成物及び方法は、油画分に完全に存在する、水画分に完全に存在する、あるいは油及び水画分の双方に存在する薬物を提供をし得る。例えばこのアプローチは、静脈内投与によって水に不溶な薬物を安全に投与するために、例えば医薬品ビークルとして注入可能な水中油型エマルジョンを使用する、医薬品産業の現行方式とは反対であり得る（ドリスコールら、2009）。

【 0 0 6 5 】

例えば、注入可能な水中油型エマルジョンのオメガ - 6 豊富な油相に存在する水不溶性の麻酔 / 鎮痛剤のプロポフォールは、医薬製剤考案者による薬物ビークル用途に使用される従来慣習の例である。対照的に、例示的な実施態様において、オメガ - 3 脂肪酸含有油は、単に製剤（例えばキャリアのみ）成分としては反対に、新規な治療成分として働き得る。それ故、その使用は、エマルジョンの特定相（例えば油又は水）に対してそれら固有の溶解性並びに分配係数に基づく特定の薬物群に限定されない。例示的な実施態様において、オメガ - 3 脂肪酸含有油は、例えば選択された医薬品の製剤及び治療薬物ビークルの双方として、2 つの目的を果たす。

【 0 0 6 6 】

別の例示的な実施態様として、与えられた製剤中の n3 - F A s は、最初の処方薬の薬理学的作用を倍加させ、薬物治療に対する治療反応を改善する。これらの効果は、初期薬物の目的とする作用の補充、並びに、n3 - F A s の膜変化特性（例えば修復、感作）の改善及び / 又は加速の双方の薬理学的相加効果に起因する。最初のケースにおいて、例えば、その薬理学的作用が、腎臓に対する血流量を増加させる血管拡張性プロスタグランジンの活性化された合成を含む“強力ループ利尿薬”、フロセמידなどの利尿薬の臨床効果は、より少ない血管収縮剤、トロンボキササン A3 シリーズを形成する、n3 - F A s の作用によって増強され得る。これは、特に、体液過剰であり従来利尿薬療法に耐性を示す重病患者において特に臨床的有意であり得る。別の例において、n3 - F A s は疼痛管理に使用される薬物の作用を補充できる、鎮痛作用を有し得る（参照 [1 8]）。二番目のケースにおいて、例えば、n3 - F A s は、抗ガン剤の細胞毒性を増強し、そして動物及び細胞培養モデル（参照 [1 9] 乃至 [2 7]）及びヒト（参照 [2 8] 乃至 [3 0]）において酸化ストレスを減少させることにより、様々なガンの化学療法に対する反応を改善し得ることが示唆されている。例示的な実施態様において、治療薬物ビークルとしての n3 - F A s 使用のさらなる有益性は、初期薬物治療の反応を倍加させることによる、臨床転帰の改善であり得る。

【 0 0 6 7 】

好ましい実施態様によれば、前記薬物の毒性副作用の治療又は予防に使用されるための医薬組成物は、

a) オメガ - 3 脂肪酸トリグリセライド及び / 又はオメガ - 3 脂肪酸エチルエステルからなる群から選択されるオメガ - 3 脂肪酸成分；及び

b) 少なくとも一種の薬物

を含む。

【 0 0 6 8 】

さらに、本発明の医薬組成物は薬物の毒性影響を軽減するために使用される。毒性影響は、好ましくは、酸化ストレス、炎症、免疫有害反応、虚血及び腎臓、脳、心臓、肝臓

10

20

30

40

50

及び肺等の重要臓器の損傷から選択される群から選択されることが好ましく、より好ましくは、薬物副作用は、酸化ストレス、炎症、免疫刺激、少なくとも一種の重要臓器の虚血、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0069】

炎症、酸化ストレス、免疫調節及び虚血性傷害を減少できるn3-FAsの様々な作用、並びに、重要臓器に対する薬物傷害のメカニズムの基礎となる関連の薬理学的作用の複雑性の観点から、本開示の数多くの固有の例示的態様が存在する。重要臓器への損傷に関するn3-FAsと薬物の間の特別な相互作用は、治療薬物ピークルの静脈内供給による薬物治療の開始時からこれらの有益性の獲得をもたらし得る。すなわち、例示的な実施態様において、静脈投与の完全に近い生体活性がn3-FAsを原形質細胞膜への迅速な取り込みを可能にし、選択された薬物の毒性効果の軽減を發揮する。

10

【0070】

例示的な実施態様において、トリグリセライド又はエステル分子との結合による半合成濃縮法を用いて、天然海洋資源に見出されるレベルを超える高い濃度でn3-FAsを供給するという選択を有することは、さらに原形質細胞膜へのそれらの効果的な取り込みを増強する。例えば、同時係属の米国特許第12/382,196号明細書(2009年3月11日出願)及び国際出願第PCT/US2010/000723号(2010年3月11日出願)に記載されている組成物は、本組成物及び方法に適用可能であり、それらに記載された内容が参照文献として本明細書に組み込まれる。多くの静注薬物が少量の非経口(例えば100mL)によって24時間を超える複数回投与で提供されるために、この例示的な有利点は特に有益である。それ故、ある場合において、総脂肪酸プロファイル中、平均して約30%のn3-FAsである完全に天然魚油原料の使用は、許容されないことがある(例えば高グリセリド血漿を誘導する)より多量な一日あたりの脂質エマルジョンからの利益を享受しあるいは要求する。また、そのような比較的低いn3-FAs濃度の天然魚油の使用は、この開示において示される上限(例えば最大300mg/kg)にて、治療薬物ピークルとして効果的なn3-FAs用量を合理的且つ安全に供給することができないことがあり得る。例示的態様の使用は、別の投与ルートが適用される(例えば経口あるいは経腸)場合にn3-FAsを用いる前治療に関する懸念を未然に防ぐ。

20

【0071】

好ましい実施態様において、医薬組成物は油成分と水成分を含むエマルジョンであり、油成分は、油成分の質量に基いて約60%乃至約90%の魚油トリグリセライド;そして少なくとも一種の中鎖トリグリセライドを含有し;魚油トリグリセライドはオメガ-3脂肪酸を、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基づいて少なくとも60%の量で含み;魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、EPA及びDHAを少なくとも45%の総量で含み;少なくとも一種の中鎖トリグリセライドの総量が、油成分の質量に基いて約10%乃至約40%である。

30

【0072】

例示的態様において、本方法に適用される組成物は、油成分と水成分とを含むエマルジョンであって、油成分は:油成分の質量に基いて約60%乃至約90%量の魚油トリグリセライド;そして少なくとも一種の中鎖トリグリセライドを含み;魚油トリグリセライドはオメガ3-脂肪酸を、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて少なくとも60%の量で含み;魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、EPA及びDHAを少なくとも45%の総量で含み;少なくとも一種の中鎖トリグリセライドの総量が、油成分の質量に基いて約10%乃至約40%である。

40

【0073】

別の例示的態様によれば、本方法に適用される組成物は、油成分と水成分とを含むエマルジョンであって、油成分は:エマルジョンの油成分の質量に基いて50%を超え約90%量までの魚油トリグリセライド;そして中鎖トリグリセライドを含み;魚油トリグリセライドはオメガ3-脂肪酸を、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて少なくとも60%の量で含み;魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量

50

に基いて、EPA及びDHAを少なくとも45%の総量で含む。

【0074】

別の例示的態様によれば、本方法に適用される組成物は、油成分と水成分とを含むエマルジョンであって、油成分は：エマルジョンの油成分の質量に基いて約31%乃至約90%量の魚油トリグリセライド；そして中鎖トリグリセライドを含み；魚油トリグリセライドはオメガ3-脂肪酸を、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて少なくとも60%の量で含む；魚油トリグリセライドは、魚油トリグリセライドの脂肪酸の総質量に基いて、EPA及びDHAを少なくとも45%の総量で含む；エマルジョンは水中油型エマルジョンであり、エマルジョン中の油成分の濃度は5g/100mL乃至20g/100mL未満であり、あるいはエマルジョン中の油成分の濃度は20g/100mLを超え30g/100mLまでである。

10

【0075】

例示的な実施対応において、n3-FAsは、例えば、重要臓器に対する薬物毒性の基礎となる組織傷害の一般的なメカニズムを変性することにより、それらの有益な効果を与え得る。第四に、重要臓器への薬物の潜在毒性を減少させるために、用量依存的に特定薬物レジメン（投薬計画）の臨床的有効性を増加できる基礎的な臨床的問題に取り組むために、より高用量の特定の薬物（類）が与えられ得る。第五に、選択されたケースにおいて、n3-FAsは、それら薬理学的作用のメカニズムを倍加させるあるいは補足することによって、薬物の治療応答を改善し得る。

【0076】

治療薬物ピークルは、酸化ストレスの減少、炎症の減少、免疫有害応答、虚血の減少、あるいはそれらの組合せにより選択される薬物のその毒性軽減効果を与える。n3-FAs含有治療薬物ピークルの組成物は、特定の薬物、薬物の特定用量、同じ治療カテゴリーの幾つかの薬物、及び/又は幾つかの治療カテゴリーに亘る幾つかの薬物に適合され得る。治療薬物ピークルは、その毒性の軽減に加えて、製剤における薬物の有益な薬理学的効果を倍加させ得る。治療薬物ピークルは、その毒性のさらなる軽減が必要である薬物の量を低減できるという、製剤における薬物の有益な薬理学的効果を倍加させ得る。治療薬物ピークルは、薬物治療の治療応答を改善でき、よって、その回復特性のために臨床転帰が改善し得る。治療薬物ピークルは、薬物治療の開始時にその有益な効果を与えるように、例えば水中油型注入可能エマルジョンなどの非経口投与の薬物に使用され得る。本発明から製造される治療薬物ピークルに対する薬物の添加は、エマルジョン製剤の“分散相”又は“内相”のいずれか、あるいは“連続相”又は“外部相”に属し得る。

20

30

【0077】

非経口投与組成物の本方法における例示的实施態様において、少なくとも一種のオメガ-3脂肪酸及び少なくとも一種の薬物が同時に投与される。例えば、前述の同時投与は、同じエマルジョン組成物に少なくとも一種のオメガ-3脂肪酸と少なくとも一種の薬物が存在するという理由で達成され得る。例えば、静脈内投与及び/又は動脈内投与などの、任意の適切な非経口投与が使用され得る。

【0078】

例示的な実施態様において、本方法は該組成物の非経口投与の段階の前に、オメガ-3脂肪酸でヒトを前処置する前治療プロセスを含まない。例えば、例示的実施態様により排除された前治療プロセスには、オメガ-3脂肪酸の連日投与が含まれ得る。例えば、例示的実施態様により排除された前治療プロセスには、組成物の投与前1日以上、例えば投与前3日以上、例えば投与前7日以上、例えば投与前14日以上実施されるオメガ-3脂肪酸を用いた前治療である。例えば、例示的実施態様により排除された前治療プロセスは、組成物の投与前3乃至21日、例えば組成物の投与前7乃至14日実施される、オメガ-3脂肪酸を用いた前治療である。

40

【0079】

本発明の医薬組成物は、好ましくは薬学的に許容される成分、特に静脈投与の医薬組成物に使用が可能な成分を含み得る。好ましい実施態様によれば、医薬組成物は一種以上の

50

乳化剤、好ましくはリン脂質、特に卵レシチンを含む。

【0080】

有利に、本発明の医薬組成物はさらにグリセリンを含む。

【0081】

さらに、本発明の組成物は、オレイン酸ナトリウム及び/又はNaOH又はHClなどのpH調節剤を含み得る。

【0082】

さらに好ましい医薬組成物は、一種以上の抗酸化剤、好ましくは α -トコフェロールを含み得る。

【0083】

優れた効果が、抗生物質及びNSAIDsの群から選択される薬物、特に、ケトロラク、ケトロラクの薬学的に許容される塩並びにゲンタマイシン及びゲンタマイシンの薬学的に許容される塩から選択される薬物を含む医薬組成物から達成され得る。

医薬組成物の好ましい実施態様は、オメガ-3脂肪酸トリグリセライド及び中鎖トリグリセライド及びケトロラク及びゲンタマイシン並びにそれらの薬学的に許容される塩から選択される薬物を含む水中油型エマルジョンである。

【0084】

特に、医薬は、ケトロラク及びゲンタマイシン並びにそれらの薬学的に許容される塩から選択される薬物の腎毒性の軽減への使用に好適である。

【0085】

さらに好ましい実施態様によれば、医薬組成物は、アンフォテリシン、キノロン、抗ガン剤、アミオダロン、ループ利尿薬、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、インドメタシン、ケトロラク及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも一種の薬物を含む。

【0086】

好ましくはMCTとの組合せでの、オメガ-3脂肪酸成分の優れた毒性軽減効果のために、本発明の医薬組成物は様々な分類の薬物を含み得る。特に優れた結果が、少なくとも一種の薬物が以下から構成される群から選択されるものである医薬組成物で達成可能である：

a) 好ましくはアミノグリコシド、アンフォテリシン、クロラムフェニコール、ケトコナゾール、マクロライド、キノロン及びテトラサイクリンから選択される抗生物質、；

b) 好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗有糸分裂白金配位錯体からなる群から選択される抗ガン剤；

c) 好ましくはレボドパ、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン及びプロモクリプチンからなる群から選択される抗パーキンソン薬、

d) 好ましくはアデノシン、アミオダロン、アンジオテンシン変換酵素(ACE)抑制剤及びフレカイニドからなる群から選択される心血管作動薬、

e) 好ましくはループ利尿薬、カリウム保持性利尿薬及びチアジドからなる群から選択される利尿薬、

f) 好ましくはアザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノレート及びタクロリムスからなる群から選択される免疫抑制剤、

g) 好ましくはハロペリドール、モノアミン酸化酵素阻害剤、フェノチアジン、セロトニン再摂取阻害剤及びチオキサンチンからなる群から選択される向精神薬、

h) 好ましくはアセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、インドメタシン及びケトロラクからなる群から選択されるヒスドロイド系抗炎症剤(NSAIDs)、及び

i) 薬学的に許容されるa)乃至h)薬物の塩及び誘導体。

【0087】

特に好ましい実施態様によれば、医薬組成物は、疼痛又は腫れ又は発赤又は炎症の治療又は予防に使用するために、特に重症急性術後疼痛の治療又は予防に使用するために、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、並びに

10

20

30

40

50

それらの薬学的に許与される塩及び誘導体からなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) を含む。

【0088】

疼痛又は腫れ又は発赤又は炎症の治療又は予防に使用するために、特に重症急性術後疼痛の治療又は予防に治療するために、薬物としてケトロラク又はケトロラクトロメタミンなどのケトロラクの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物によって優れた効果が達成可能である。前記医薬組成物は、投与用量を増加させる機会を与える、腎毒性の減少に関して改善された効果を示す。

【0089】

本発明の医薬組成物に関して、通常の投与用量と比べ、投与される薬物の用量の増加を通常可能にする。通常、薬物の投与量の計算は、薬物の効果と予想される有害な副作用とのバランスをとる。本発明の医薬組成物の毒性軽減効果のために、毒性効果を低く保つと同時に、薬物の容量を増加させ得る。その結果として、薬物は、より高い用量で投与し得、そしてより効果的である。

【0090】

例示的な実施態様において、本発明の医薬組成物は、60 mg 以上、好ましくは75 mg 以上の単回投与で；そして120 mg / 日以上、好ましくは150 mg / 日以上の複数回投与で、ケトロラクトロメタミンの連日非経口投与による治療に使用され得る。

【0091】

さらに好ましい実施態様によれば、医薬組成物は、疼痛及び / 又は発熱の治療又は予防に使用するためにアセトアミノフェンを含む。

【0092】

患者に投与されるアセトアミノフェンの用量は、通常の投与用量と比べて著しく増加され得る。好ましい実施態様によれば、医薬組成物は、1000 mg 以上、好ましくは1250 mg 以上の単回投与で；そして4000 mg / 日以上、好ましくは5000 mg / 日以上の複数回投与で、アセトアミノフェンの連日投与による体重 50 kg の患者の治療に使用され得る。

【0093】

特に好ましい医薬組成物は、15 mg / kg 体重以上、好ましくは18.75 mg / kg 体重以上の単回投与で；そして75 mg / kg / 日以上、好ましくは93.75 mg / kg / 日以上の複数回投与で、アセトアミノフェンの連日投与による体重50 kg 未満の患者の治療に使用され得る。

【0094】

さらに好ましい本発明の実施態様によれば、特に通常の内科的処置が無効である場合に、より好ましくは体重500 g 乃至1750 g の早産児における血行動態に影響を及ぼす動脈管開存の閉塞治療に使用するために、医薬組成物はインドメタシン又は薬学的に許容されるインドメタシンの塩を含有する。特に幼児の治療のために、バランスの取れた、但し効果的な用法であることが望ましい。従って、好ましい実施態様において、医薬組成物は、0.2 mg / kg 以上、好ましくは0.25 mg / kg 以上の初回投与、並びに最大0.4 mg / kg 乃至0.7 mg / kg 以上、好ましくは0.5 mg / kg 乃至0.875 mg / kg 以上の総投与にて、12乃至24時間間隔で、3つの静脈からの非経口投与による、体重500 g 乃至1750 g の早産児の治療に使用するために、インドメタシン又は薬学的に許容されるインドメタシンの塩を含有する。

【0095】

抗生物質、特にアミノグリコシド抗生物質は、特に好ましい薬物である。非常に効果的であり、特に多剤耐性菌種に対して効果的である抗生物質に対する大きな需要が存在する。従来技術において、抗生物質の投与用量及び有効性は、有毒な副作用によって限定される。しかしながら、抗生物質を含む本発明の好ましい医薬組成物は、組成物の毒性軽減効果のために高い用量で投与できるため、より効果的である。好ましい実施態様において、好ましくは感染症の治療及び予防に使用するため、医薬組成物はアミカシン、ゲンタマイ

10

20

30

40

50

シン、トブラマイシン、及びそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0096】

感染症、特に緑膿菌、アシネトバクター、エンテロバクター、セラチア・マルセッセンス及びプロピデンシア・スチュアルティなどの多剤耐性グラム陰性細菌による感染症の治療又は予防に使用するため、あるいは非結核性マイコバクテリア感染症及び結核症の治療又は予防に使用するため、好ましくは、医薬組成物はアミカシン又は硫酸アミカシンなどの薬学的に許容されるアミカシンの塩を含む。例示的な実施態様において、医薬組成物は15 mg/kg体重を超える、好ましくは20.25 mg/kg体重以上の用量で、硫酸アミカシンの連日非経口投与による治療に使用される。

【0097】

さらに好ましい実施態様によれば感染症、特に全身性及び尿路感染症、致死性感染症、肺感染症、菌血症、敗血症、新生児重症感染症、より特に、大腸菌、クレブシエラ、プロテウス、緑膿菌、ブドウ球菌、エンテロバクター、シトロバクター及びプロピデンシアによる感染症の治療又は予防に使用するため、医薬組成物は薬物としてゲンタマイシン又は硫酸ゲンタマイシンなどのゲンタマイシンの薬学的に許容される塩を含む。特に医薬組成物は、160 mg/kg体重以上、好ましくは224 mg/kg体重以上の単回投与で；そして5 mg/kg体重/日以上、好ましくは7 mg/kg体重/日以上複数回投与で、硫酸ゲンタマイシンの連日非経口投与による治療に使用される。

【0098】

さらに好ましい実施態様によれば、好ましくは感染症、特に髄膜炎、敗血症及び新生児敗血症を含む中枢神経系感染症、又は腹膜炎を含む胃腸感染症、又は腎盂腎炎及び膀胱炎などの尿路感染症、又は肺炎、気管支肺炎及び急性気管支炎を含む下部呼吸器感染症、又は熱傷を含む皮膚、骨及び軟組織感染症の治療に使用するために、医薬組成物は、トブラマイシン又はトブラマイシンの薬学的に許容される塩を含む。好ましくは、医薬組成物は5 mg/kg体重より多い、好ましくは6.75 mg/kg体重以上の単回投与で；そして20 mg/kg体重/日以上、好ましくは27 mg/kg体重/日以上複数回投与で、トブラマイシンの連日非経口投与による治療に使用する。

【0099】

さらに好ましい実施態様において、好ましくは心不整脈又はウォルフ-パーキンソン-ホワイト症候群、特に、上室性頻脈症、結節性頻脈症、心室性頻脈症、心房粗動、心房細動及び心室細動からなる群から選択される不整頻脈の治療又は予防に使用されるため、医薬組成物は、アミオダロン又はアミオダロン塩酸塩などの薬学的に許容されるアミオダロンの塩を含む。好ましくは医薬組成物は、1000 mg以上の、好ましくは1250 mg以上の最初の24時間に亘る投与、そして720 mg以上の、好ましくは900 mg以上の24時間に亘る維持輸液としての投与で、アミオダロン塩酸塩の連日非経口投与による治療に使用する。

【0100】

さらなる実施態様によれば、本発明の医薬組成物は、重要臓器に対する毒性を減少するために使用する、抗ガン剤からなる群から選択される少なくとも一種の薬物を含む。

【0101】

例示的な実施態様において、医薬組成物はガン細胞に対する毒性を増強するために使用する、抗ガン剤からなる群から選択される少なくとも一種の薬物を含む。

【0102】

特に好ましいものは、薬物の毒性を減少させるのと同時に、ガン細胞に対するその毒性を増強させるために使用する、好ましくはがん治療に使用する、抗ガン剤からなる群から選択される少なくとも一種の薬物を含む医薬組成物である。

【0103】

10

20

30

40

【表 1】

表1:様々なエマルジョン混合物(油:水又はO:W比率)及び50mL少量薬物混合用量からの対応するn3-FA摂取量の例

油相のn3-FA含有量					
O:W 比率 (油/用量 g)	20%	40%	60%	80%	100%
	(n3-FA/用量 g)				
0.1:99.9 (0.05)	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05
0.1:99.5 (0.25)	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25
1.0:99.0 (0.50)	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50
5.0:95.0 (2.50)	0.50	1.00	1.50	2.00	2.50
10.0:90.0 (5.0g)	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00
15.0:85.0 (7.5g)	1.50	3.00	4.50	6.00	7.50
20.0:80.0 (10g)	2.00	4.00	6.00	8.00	10.00

10

【 0 1 0 4 】

表 2 : n 3 - F A 損傷軽減治療からの利益を受けられ得る重要臓器に影響を与える潜在薬物 / 分類の例

- 1 . 抗生物質 20
 - a . アミノグリコシド
 - b . アンフォテリシン
 - c . クロラムフェニコール
 - d . ケトコナゾール
 - e . マクロライド
 - f . キノロン
 - g . テトラサイクリン
- 2 . 抗ガン剤 30
 - a . アルキル化剤
 - b . 代謝拮抗剤
 - c . 抗有糸分裂白金配位錯体
- 3 . 抗パーキンソン薬
- 4 . 心血管作動薬 40
 - a . アデノシン
 - b . アミオダロン
 - c . アンジオテンシン変換酵素 (A C E) 抑制剤
 - d . フレカイニド
- 5 . 利尿薬
- 6 . 免疫抑制剤 50
 - a . アザチオプリン
 - b . シクロスポリン
 - c . ミコフェノレート

- d . タクロリムス
- 7 . 非ステロイド系抗炎症剤 (N S A I D s)
 - a . アセトアミノフェン
 - b . アスピリン
 - c . イブプロフェン
 - d . インドメタシン
 - e . ケトロラク
- 8 . 向精神薬
 - a . ハロペリドール
 - b . モノアミン酸化酵素阻害剤
 - c . フェノチアジン
 - d . セロトニン再摂取阻害剤
 - e . チオキサントン

10

【 0 1 0 5 】

【 表 2 】

表3: 1乃至100mg/kg範囲のn3-FAs(g/用量)の摂取量

n3-FA用量範囲、mg/kg				
成人患者 体重、kg	1	10	50	100
	g n3-FA/体重			
40	0.04	0.4	2.0	4.0
50	0.05	0.5	2.5	5.0
60	0.06	0.6	3.0	6.0
70	0.07	0.7	3.5	7.0
80	0.08	0.8	4.0	8.0
90	0.09	0.9	4.5	9.0
100	0.10	1.0	5.0	10.0

20

【 0 1 0 6 】

30

【表3】

表4: 治療薬物ビークルとしての潜在n3-FA及び用量範囲(n3-FA油プロファイル%)の例

EPA	DHA	DPA
100	0	0
80	20	0
60	40	0
40	60	0
20	80	0
0	100	0
0	80	20
0	60	40
0	40	60
0	20	80
0	0	100
20	0	80
40	0	60
60	0	40
80	0	20
10	80	10
20	60	20
30	40	30
40	30	30
60	20	20
10	10	80
20	20	60
20	40	40
30	30	40

10

20

【0107】

【表4】

表5: 少量の非経口注入と油相に50%n3-FAを含有する10%水中油型エマルジョンを用いたn3-FA摂取量

注入量	一日あたり注入数			
	1	2	3	4
	(g n3-FA)			
1mL	0.05	0.10	0.15	0.20
5mL	0.25	0.50	0.75	1.00
10mL	0.50	1.00	1.50	2.00
25mL	1.25	2.50	3.75	5.00
50mL	2.50	5.00	7.50	10.00

30

40

【実施例】

【0108】

細胞毒性研究

I. 細胞株及び培養条件

インビトロ試験を、SV 40 - 形質転換マウスメサングウム細胞、[SV 40 ME S 13 (CRL 1927 (登録商標))] を使用して実施した。細胞株は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (ATCC - LGC スタンダード GmbH、ウエーゼル、ドイツ) から購入した。SV 40 ME S 13 細胞を、ATCC コンプリート・グロウス培地 (ATCC complete growth medium) で培養した: この細胞株の基本培地は、14 mM HEPES を含む、ATCC 処方ダルベッコ変性イーグル培地 (ATCC-for

50

mulated Dulbecco ' s Modified Eagle ' s Medium) [A T C C (D M E M)] とハム F 1 2 培地 (Ham ' s F12 medium) (P A A ラボラトリーズ G m b H、ケルベ、ドイツ) の 3 : 1 混合物であり、ウシ胎仔血清 (F B S) 5 %、ペニシリン 1 0 0 U / m l、ストレプトマイシン 0 . 1 m g / m l を補充した。これら培養条件下で、S V 4 0 M E S 1 3 は糸球体内メサンギウム細胞の様々な分化特性を保持した。細胞を 3 7 ° C で、5 % C O 2 と 9 5 % 空気の加湿雰囲気中で保持し ; 培地を 4 8 時間ごとに交換した。

【 0 1 0 9 】

I I . 被試験基質

以下のストックエマルジョンを調製した :

【 0 1 1 0 】

【表 5】

表6:エマルジョン LO-3 5/5

成分	1000mlあたりの量
中鎖トリグリセライド ¹	100g
オメガ-3脂肪酸トリグリセライド ²	100g
卵レシチン	12g
グリセリン	25g
オレイン酸ナトリウム	0.3g
α-トコフェロール	0.2g
NaOH	最大0.06g
水	加えて1000ml

【 0 1 1 1 】

【表 6】

表7:エマルジョン LO-3 7/3

成分	1000mlあたりの量
中鎖トリグリセライド ¹	60g
オメガ-3脂肪酸トリグリセライド ²	140g
卵レシチン	12g
グリセリン	25g
オレイン酸ナトリウム	0.3g
α-トコフェロール	0.2g
NaOH	最大0.06g
水	加えて1000ml

【 0 1 1 2 】

10

20

30

40

【表 7】

表8:エマルジョン LO-3 9/1

成分	1000mlあたりの量
中鎖トリグリセライド ¹	20g
オメガ-3脂肪酸トリグリセライド ²	180g
卵レシチン	12g
グリセリン	25g
オレイン酸ナトリウム	0.3g
α -トコフェロール	0.2g
NaOH	最大0.06g
水	加えて1000ml

10

【0113】

¹ 中鎖トリグリセライド (MCT) [グリセリンと中鎖脂肪酸のエステル化より得られたトリグリセライド; 少なくとも95%の8乃至10の炭素原子を有する飽和脂肪酸; 脂肪酸画分の組成:

- カブロン酸: 最大2.0%
- カプリル酸: 50.0乃至80.0%
- カプリン酸: 20.0乃至50.0%
- ラウリン (lauric) 酸: 最大3.0%及び
- ミリスチン酸: 最大1.0%

20

【0114】

² 欧州薬局方1352に従い、魚油からオメガ-3脂肪酸トリグリセライドを得た。オメガ-3酸のグリセロールとのモノ-、ジ-並びにトリエステルの混合物は主にトリエステルを含み、濃縮且つ精製されたオメガ-3酸とグリセロールのエステル化、あるいはオメガ-3酸エチルエステルとグリセロールのエステル交換のいずれかにより得た。オメガ-3酸の起源はカタクチイワシ科、アジ科、ニシン科、キュウリウオ科、サケ科及びサバ科などの属に由来する脂肪性魚類由来の体油である。

30

内容物:

- トリグリセライドとして表されるオメガ-3酸のEPAとDHAの合計含有量: 最小45.0%
- トリグリセライドとして表されるオメガ-3脂肪酸の総量: 最大60.0%

【0115】

オメガ-6脂肪酸長鎖トリグリセライド含有油を表9に示す。

【表 8】

表9:エマルジョン O-6 LCT

成分	1000mlあたりの量
ダイズ油	200g
卵レシチン	12g
グリセリン	25g
オレイン酸ナトリウム	0.3g
α -トコフェロール	0.2g
NaOH	最大0.06g
水	加えて1000ml

40

【0116】

50

図2A-C、図3A-C、図4A-D及び図6に示すように、表6乃至9に示すストック溶液(20%)を前記図に記載された濃度に希釈した。上記図に言及された濃度は、油成分の合計濃度、すなわち、組成物中のそれぞれMCT及びオメガ-3脂肪酸トリグリセライド及びダイズ油の濃度を言及する。

【0117】

NSAIDsリストからの例示的薬物として、ケトロラク トロメタミンを試験した。以下の製剤を使用し、様々な濃度で試験した(図1乃至図4参照)：

ケトロラク トロメタミン注、USP、I.V./I.M. 30mg/ml(ホスピラ(Hospira)社、レイクフォレスト アメリカ)

【0118】

抗生物質リストからの例示的薬物として、アミノグリコシドゲンタマイシンをを試験した。以下の製剤を使用し、様々な濃度で試験した(図5及び図6参照)：

ゲンタマイシン溶液、50mg/ml、G1397(シグマ-アルドリッチ社、セントルイス アメリカ)。

【0119】

アッセイ法

この実験パート及び図において薬物“ケトロラク トロメタミン”を単に“ケトロラク”と称する。100µl培地/ウェル中の $2-4 \times 10^3$ SV40 MES 13細胞を、96-ウェルプレート(BD ファルコン(登録商標)、ベクトン ディッキンソン GmbH、ハイデルベルグ、ドイツ)に播種した。48時間後、培地を換え、異なる濃度ケトロラク(0.1-1mM)あるいはゲンタマイシン(0.5-5mM)を試験し24時間後、下記に示すように細胞毒性を測定した(“細胞毒性の測定”を参照)。コントロール(=0%細胞毒性)として、我々が使用したケトロラク又はゲンタマイシンを用いたさらなる処理をせずに、培地のみで細胞培養した。

【0120】

ケトロラク又はゲンタマイシンの細胞毒性効果に対する試験エマルジョンの細胞毒性軽減効果の測定

4×10^3 SV40 MES 13 を96ウェルプレート(BD ファルコン(登録商標)、ベクトン ディッキンソン GmbH、ハイデルベルグ、ドイツ)中の100µl培地/ウェル中に播種した。48時間後、培地を換え、50µl/ウェル培地を加えた。すぐに試験エマルジョン(表6乃至9)を培地に溶解し、そして0.005%、0.01%又は0.02%の濃度で50µl/ウェルを細胞に加えた。陰性コントロールとしていずれの試験エマルジョンも含まない50µl培地を受け取った細胞を使用した。上述の試験エマルジョンで24時間培養した後、下記濃度のケトロラク又はゲンタマイシンをMES 13細胞に加え、さらに24時間培養した：それぞれ0.25mM、0.5mM又は1mM、あるいは0.5mM、1mM、2.5mM又は5mM。異なる濃度のケトロラク又はゲンタマイシンを、試験エマルジョンで前処置(24時間)した細胞(保護効果)、又は前処置をしなかった細胞(ケトロラク又はゲンタマイシンの細胞毒性(コントロール))に加えた。さらなるコントロールを実施した：試験エマルジョンで前処置され、但し、ケトロラク又はゲンタマイシンを有さない細胞(試験エマルジョンの効果のコントロール)、並びに、試験エマルジョンの前処置をせず、ケトロラク又はゲンタマイシンを有さない細胞(=0%細胞毒性)。

【0121】

細胞毒性の測定

細胞毒性を、プレストブルー(登録商標、PrestoBlue)試薬(インビトロゲン ライフ テクノロジーズ GmbH、ダルムシュタット、ドイツ)を使用して試験した。プレストブルー(登録商標)試薬は、生細胞の還元力を用いて生存能力を定量的に測定する細胞生存指数として機能する、レザズリンベースの溶液である。細胞に加えられると、プレストブルー(登録商標)試薬-非蛍光性、細胞浸透性化合物-は生存細胞の還元環境によって変性し、高い蛍光性となり、蛍光又は吸収測定により検出可能になる(参照

10

20

30

40

50

[1])。プレストブルー (登録商標) 試薬は、全生物スクリーニングに幅広く使用される酵素活性のレッドクス指示薬であるアラマブルー (登録商標、a l a m a r B l u e) (参照 [2]) と比べてより感覚的 (センシブル) であり、生存能力及び細胞毒性のスクリーニング試験に広く使用される (参照 [2] - [6])。プレストブルー (登録商標) を、最終濃度 1 0 % で、培養培地に直接加えた。その後、プレートをインキュベーターに戻した。プレストブルー (登録商標) を添加して 3 0 分、1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間後に、5 7 0 n m 及び 6 0 0 n m (参照として) で、S U N R I S E E L I S A リーダー (テカン、ザルツブルグ、オーストリア) を使用して光学濃度 (O D) を測定した。結果を細胞毒性の % で表現した [1 0 0 - (試料の O D _{570 / 600} × 1 0 0 / 基質を含まないコントロールの O D _{570 / 600})]。シグマプロットソフトウェアを使用して不対スチューデント t 検定 (u n p a i r e d S t u d e n t ' s t t e s t) により統計分析を実施した。データを標準 ± S E M (標準誤差) として示す。 < 0 . 0 5 である p 値を、統計的に有意であると判断した。

図 1 乃至 6 に細胞毒性測定の結果を示す。

【 0 1 2 2 】

図 1 は様々な濃度のケトロラクで 2 4 時間処置したマウス系球体内メサングウム細胞 (S V 4 0 M E S 3) における細胞毒性効果を示す。

値 [処置無しの細胞の細胞毒性 % (= コントロール、 = 0 % 細胞毒性)] が標準 ± S E M として示される ; p、処置なしの細胞 (= コントロール) に対する有意性。

【 0 1 2 3 】

図 2 A - C、3 A - C、4 A - D 及び 6 のそれぞれにおいて、左から右のカラムは順に以下の意味を有する :

第一カラム : 薬物なしの特定濃度の純エマルジョンの細胞毒性を示す。

第二カラム : エマルジョン無しの特定濃度の薬物の細胞毒性を示す。

第三カラム : 特定濃度のエマルジョンと第二カラムで特定された濃度の薬物からなる組成物の細胞毒性を示す。

第四カラム : エマルジョン無しの特定濃度の薬物の細胞毒性を示す。

第五カラム : 特定濃度のエマルジョンと第四カラムで特定された濃度の薬物からなる組成物の細胞毒性を示す。

第六カラム : エマルジョン無しの特定濃度の薬物の細胞毒性を示す。

第七カラム : 特定濃度のエマルジョンと第六カラムで特定された濃度の薬物からなる組成物の細胞毒性を示す。

【 0 1 2 4 】

図 2 A 乃至 2 C は、マウス系球体内メサングウム細胞 (S V 4 0 M E S 1 3) のケトロラクの細胞毒性効果における 0 . 0 0 5 % 濃度の L O - 3 5 / 5 (図 2 A)、L O - 3 7 / 3 (図 2 B) 及び L O - 3 9 / 1 (図 2 C) で 4 8 時間処置の効果を示す。

値 [処置無しの細胞の細胞毒性 % (= コントロール、 = 0 % 細胞毒性)] が標準 ± S E M として示される ; p、ケトロラク処置に対する有意性 ; n = 4 独立試験、4 - 6 ウェル / 処置及び試験を用いた。

【 0 1 2 5 】

図 3 A 乃至 3 C は、マウス系球体内メサングウム細胞 (S V 4 0 M E S 1 3) のケトロラクの細胞毒性効果における 0 . 0 1 % 濃度の L O - 3 5 / 5 (図 3 A)、L O - 3 7 / 3 (図 3 B) 及び L O - 3 9 / 1 (図 3 C) で 4 8 時間処置の効果を示す。値 [処置無しの細胞の細胞毒性 % (= コントロール、 = 0 % 細胞毒性)] が標準 ± S E M として示される ; p、ケトロラク処置に対する有意性 ; n = 4 独立試験、4 - 6 ウェル / 処置及び試験を用いた。

【 0 1 2 6 】

図 4 A 乃至 4 D は、マウス系球体内メサングウム細胞 (S V 4 0 M E S 1 3) のケトロラクの細胞毒性効果における 0 . 0 2 % 濃度の L O - 3 5 / 5 (図 4 A)、L O - 3 7 / 3 (図 4 B)、L O - 3 9 / 1 (図 4 C) 及び O - 6 - L C T (図 4 D ; 比較

10

20

30

40

50

例)で48時間処置の効果を示す。値[処置無しの細胞の細胞毒性%(=コントロール、=0%細胞毒性)]が標準±SEMとして示される；p、ケトロラク処置に対する有意性；n=4 独立試験、4-6ウェル/処置及び試験を用いた。

【0127】

図5は、様々な濃度のゲンタマイシンで24時間処置したマウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)における細胞毒性を示す。値[処置無しの細胞の細胞毒性%(=コントロール、=0%細胞毒性)]が標準±SEMとして示される；p、処置なしの細胞(=コントロール)に対する有意性。

【0128】

図6は、マウス系球体内メサングウム細胞(SV40 MES 13)のゲンタマイシンの細胞毒性効果における0.005%濃度のLO-39/1で48時間処置の効果を示す。値[処置無しの細胞の細胞毒性%(=コントロール、=0%細胞毒性)]が標準±SEMとして示される；p、ゲンタマイシン処置に対する有意性；n=4 独立試験、4-6ウェル/処置及び試験を用いた。

【0129】

様々な実施態様が本明細書に記載されているとはいえ、形態及び詳細の変形、修正及び他の変更は、本開示の精神と範囲から逸脱することなくなされ得ることは十分理解できるであろう。このような変形及び修正は、添付の特許請求の範囲によって定義される開示の権原及び範囲にあると認められるものである。

【0130】

参照リスト：

[1] <http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/brands/Molecular-Probes/Key-Molecular-Probes-Products/PrestoBlue-Cell-Viability-Reagent.html>

[2] Mansour NR, Bickle QD (2010). Comparison of Microscopy and Alamar Blue Reduction in a Larval Based Assay for Schistosome Drug Screening. *PloS Negl Trop Dis.*, 4(8):e795. doi:10.1371/journal.pntd.0000795.

[3] Nociari MM, Shalev A, Benias P, Russo C. (1998). A novel one-step, highly sensitive fluorometric assay to evaluate cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol Meth.*, 213:157-167.

[4] Hamid R, Rotshteyn Y, Rabadi L, Parikh R, Bullock P. (2004). Comparison of a AlamarBlue and MTT assays for high through-put screening. *Toxicol In Vitro*, 18:703-10.

[5] Van der Harst MR, Bull S, Laffont CM, Klein WR. (2005). Gentamicin nephrotoxicity-a comparison of in vitro finding with in vivo experiments in equines. *Vet Res Commun*, 29(3):247-61.

[6] Al-Nasiry S, Geusens N, Hanssens M, Luyten C, Pijnenborg R. -(2007). The use of Alamar Blue assay for quantitative analysis of viability, migration and invasion of choriocarcinoma cells. *Human Reproduction*, 22(5): 1304- 1309.

[7] Sykes ML, Avery VM. (2009). Development of an Alamar Blue viability assay in 384-well format for high throughput whole cell screening of *Trypanosoma brucei* bloodstream form strain 427. *Am J Trop Med Hyg.* 81 (4):665-74.

[8] Heller AR et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related outcome.. *Crit Care Med* 2006;34:972-79.

[9] Elzinga et al. Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 1987;43:271-74.

[10] Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill, NY, 1996.

[11] Julien C et al. Postmortem brain fatty acid profile of levodopa-treated Parkinson disease patients and parkinsonian monkeys. *Neurochem Int* 2006;48:404-14.

[12] Germain E et al. Anthracycline-induced cardiac toxicity is not increased by

10

20

30

40

50

- dietary omega-3 fatty acids. *Pharmacol Res* 2003;47:111-17.
- [13] Futamura Y. Toxicity of amiodarone on mouse pulmonary endothelial cells cultured with or without alveolar macrophages. *J Toxicol Sci* 1996;21 :253-67.
- [14] Gonzalez- Periz A et al. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy DHA. *FASEB J* 2006;20:2537-39.
- [15] Priyamvada S et al. Studies on the protective effect of dietary fish oil on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids* 2008; 78:369-81.
- [16] Yang W et al. Attenuation of ciclosporine-induced nephrotoxicity by dietary supplementation of seal oil in Sprague-Dawley rats. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:1485-92. 10
- [17] Wichamnn MW et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil-containing (lipoplus, MLF 541): data from a prospective, randomized multicenter trial. *Crit Care Med* 2007;35:700-6.
- [18] Matta JA et al. TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 2007; 578:397-411.
- [19] Abulrob AN et al. The effect of fatty acids and analogues upon intracellular levels of doxorubicin in cells displaying P-glycoprotein mediated multidrug resistance. *J Drug Target* 2000;8:247-56. 20
- [20] Rudra PK et al. Cell-specific enhancement of doxorubicin toxicity in human tumour cells by docosahexaenoic acid. *Anticancer Res* 2001 ;21 :29- 38.
- [21] Ding WQ et al. Differential sensitivity of cancer cells to docosahexaenoic acid-induced cytotoxicity: the potential importance of down-regulation of superoxide dismutase 1 expression. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1109-17.
- [22] Calviello G et al. docosahexaenoic acid enhances the susceptibility of human colorectal cancer cells to 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:12-20.
- [23] Maheo K et al. Differential sensitization of cancer cells to doxorubicin by DHA: a role for lipoperoxidation. *Free Radic Biol Med* 2005;15:742-51. 30
- [24] Menendez JA et al. Endogenous supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acid (DHA: 22:6n3) synergistically enhances taxane cytotoxicity and downregulates Her-2/neu (c-erbB-2) oncogene expression in human breast cancer cells. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:263-70.
- [25] Colas S et al. Sensitization by dietary docosahexaenoic acid of rat mammary carcinoma to anthracycline: a role for tumor vascularization. *Clin Cancer Res* 2006;12:5879-86.
- [26] Wang Y et al. Synthesis and preliminary antitumor activity evaluation of a DHA and doxorubicin conjugate. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16:2974-47.
- [27] Manni A et al. The impact of fish oil on the chemopreventive efficacy of tamoxifen against development of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary carcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2010;3:322-30. 40
- [28] Harries M et al. Phase I/II study of DHA-paclitaxel in combination with carboplatin in patients with advanced malignant solid tumors. *Br J Cancer* 2004;91 :1651-55.
- [29] Bougnoux P et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;101 :1978-85.
- [30] Fracasso PM et al. Phase 1 and pharmacokinetic study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel, Taxoprexin, in resistant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:451-58. 50

[31] Calder PC. Fatty acids and inflammation - From the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. Clin Nutr 2010;29:5-12.
 [32] Driscoll et al. Pharmacopeial compliance of fish oil-containing parenteral lipid emulsion mixtures: Globule size distribution (GSD) and fatty acid analyses. Int J Pharm 2009;379:125-30.
 [33] Frieseckes S et al. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomized controlled trial. Int Care Med 2008;34:1411-20.

【先行技術文献】

【特許文献】

【0131】

【特許文献1】米国特許出願第12/382,196号

【特許文献2】国際出願第PCT/US2010/000723号

【図1】

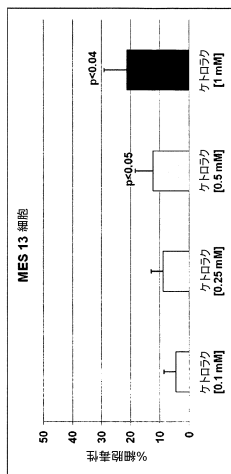


図1

【図2A】

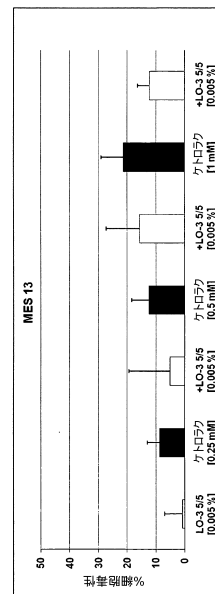


図2A

【 2 B 】

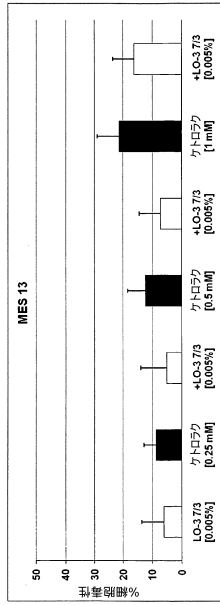


図2B

【 2 C 】

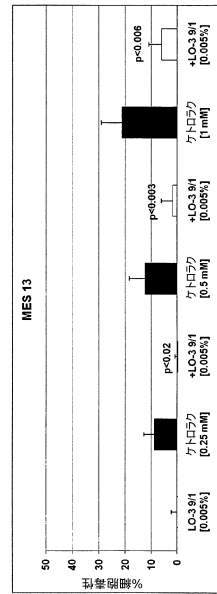


図2C

【 3 A 】

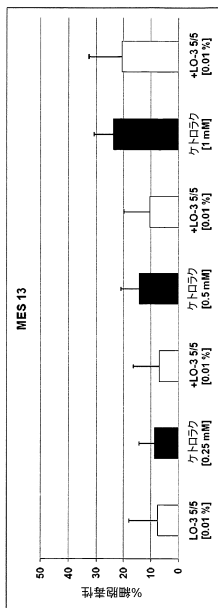


図3A

【 3 B 】

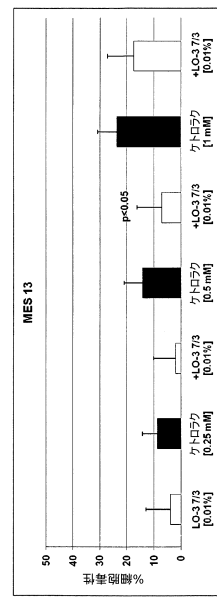


図3B

【 図 3 C 】

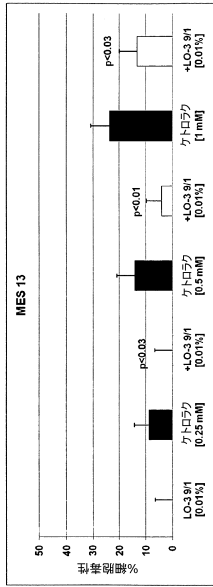


図3C

【 図 4 A 】

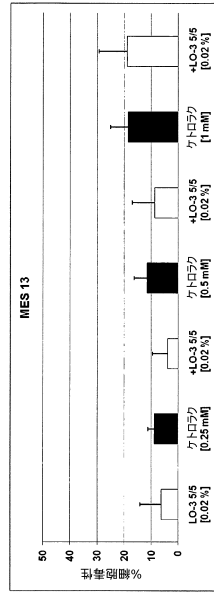


図4A

【 図 4 B 】

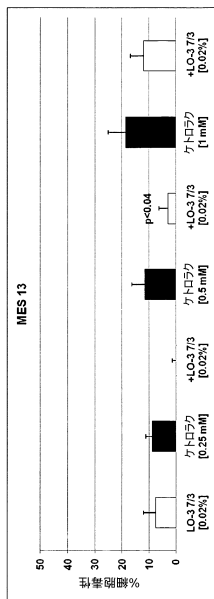


図4B

【 図 4 C 】

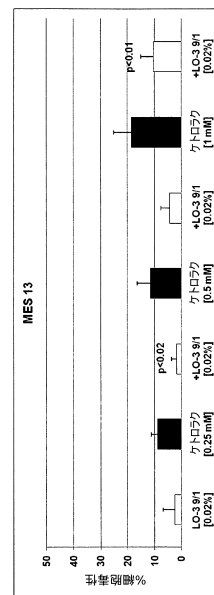


図4C

【 図 4 D 】

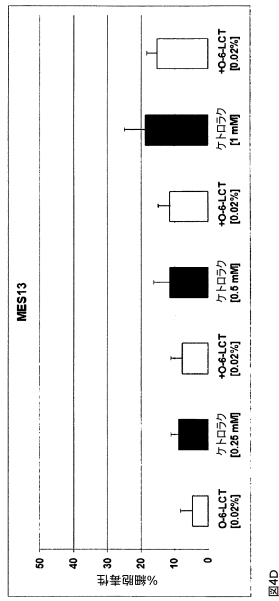


図4D

【 図 5 】

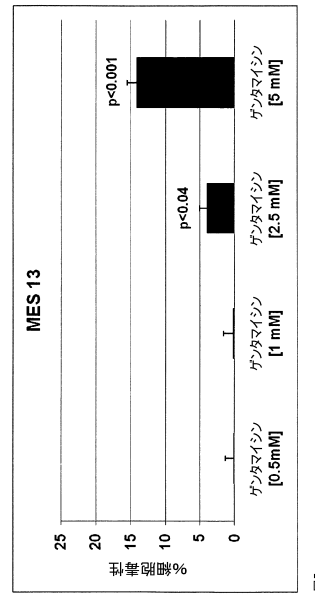


図5

【 図 6 】

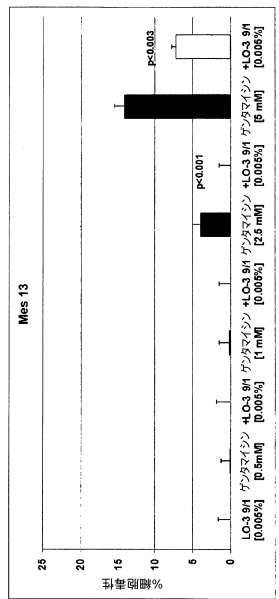


図6

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2001/049284(WO, A1)
特開平09-176005(JP, A)
特表2003-535057(JP, A)
欧州特許第00687418(EP, B1)
国際公開第2008/036353(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/48

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)