(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年6 月7 日 (07.06.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/064010 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/202 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/232 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 38/23 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/324172

(22) 国際出願日: 2006 年12 月4 日 (04.12.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-349438 2005 年12 月2 日 (02.12.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 持田製薬株式会社 (**MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目７番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋爪 潔志 (**HASHIZUME, Kiyoshi**) [JP/JP]; 〒3900313 長野県松本市岡田下岡田２２６－１２ Nagano (JP).

(74) 代理人: 渡辺 望稔, 外(**WATANABE, Mochitoshi et al.**); 〒1010032 東京都千代田区岩本町２丁目１２番５号 早川トナカイビル３階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2007/064010 A1

(54) **Title:** PREVENTIVE/THERAPEUTIC AGENT FOR ALZHEIMER'S DEMENTIA

(54) 発明の名称: アルツハイマー型認知症予防・治療剤

(57) **Abstract:** It is intended to provide a preventive/therapeutic agent for Alzheimer's dementia, characterized in that a ω-3 polyunsaturated fatty acid and thyroid hormone are used in combination. The preventive/therapeutic agent can be an alternative to a therapeutic method currently performed for Alzheimer's dementia or can achieve a high therapeutic effect by using the therapeutic method in combination and is excellent in safety.

(57) 要約: アルツハイマー型認知症に対して現在行われている治療法に代わりうる、あるいは、それらと併用することにより、高い治療効果が得られ、安全性に優れる、ω－３系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせて使用することを特徴とするアルツハイマー型認知症予防・治療剤の提供。

明 細 書

アルツハイマー型認知症予防・治療剤

技術分野

[0001] 本発明は新規なアルツハイマー型認知症の予防・治療剤、詳細には、ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせて使用することを特徴とするアルツハイマー型認知症の予防・治療剤に関する。

背景技術

[0002] 高齢化社会の進行に伴い、認知症(痴呆:dementia)の患者数は増加傾向にある。認知症は、後天的に獲得した知能が脳の器質的障害によって持続的に低下した状態である。認知症は、その成因や病理組織学的観点から、いくつかに分類されるが、その代表的なものが、アルツハイマー型認知症および脳血管性認知症である。この二つとこれらの混合型を合わせると、認知症全体の8割から9割を占めると考えられている。

[0003] アルツハイマー型認知症は、脳の萎縮を伴うものであり、現時点ではこの病気を根本的に治療できる薬剤は存在しない。唯一、アルツハイマー型認知症(痴呆)の適応を有する医薬品として、塩酸ドネペジル(商品名アリセプト:エーザイ社製)が上市されているが、その適応症は、「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」であり、根治的治療という観点からは、必ずしも十分なものではない。

[0004] ω－3系多価不飽和脂肪酸の一つであるイコサペント酸(別名エイコサペンタエン酸、以下EPAと略す)は、魚油から抽出、精製された多価不飽和脂肪酸であり、血清脂質低下作用、血小板凝集抑制作用等を有することが知られている。本邦においては、そのエチルエステルが、閉塞性動脈硬化症治療剤および高脂血症治療剤として市販されている。EPAがアルツハイマー型認知症の症状の進行を遅らせるとの報告がある(例えば、非特許文献1参照)。当該文献においては、アルツハイマー型認知症の患者に1日900mgのEPAを12ヵ月間投与して症状観察(評価対象22例)した結果、「EPAの投与はAD患者に対して、3～6ヵ月間認知機能を改善させたが、以

降は自然経過とほぼ平行して認知機能が低下した。」と報告している(27頁、右カラム)。

[0005] しかしながら、ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとの組み合わせが、アルツハイマー型認知症に対して優れた効果を示すことについての開示、示唆はない。

[0006] 非特許文献1:Dementia Japan, 2001年, 第15巻, p. 21－29

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] そこで、本発明が解決すべき課題は、アルツハイマー型認知症に対して現在行われている治療法に代わりうる、あるいは、それらと併用することにより、高い治療効果が得られ、安全性に優れるアルツハイマー型認知症予防・治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、アルツハイマー型認知症の予防・治療剤について鋭意研究を行ったところ、ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとの組み合わせによる使用が、アルツハイマー型認知症に対して高い治療効果を示すこと、また、安全性に優れることを見出し、本発明を完成した。

発明の効果

[0009] ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせて使用することを特徴とする本発明のアルツハイマー型認知症予防・治療剤は、アルツハイマー型認知症に対して著明な治療効果を示し、有害事象を示さないことから、有効性、安全性の高いアルツハイマー型認知症の予防・治療剤となる。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 以下に本発明を詳細に説明する。

本発明の態様は、ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせて使用することを特徴とするアルツハイマー型認知症の予防・治療剤である。

本発明の別の態様は、ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合

わせて使用することを特徴とするアルツハイマー型認知症の予防・治療効果を有する食品である。

多価不飽和脂肪酸は、分子内に複数の炭素－炭素二重結合を有する脂肪酸と定義され、二重結合の位置により、ω－3系、ω－6系などに分類される。ω－3系の多価不飽和脂肪酸としてはα－リノレン酸、EPA、ドコサヘキサエン酸（以下、DHAと略す）などが例示される。本発明で用いるω－3系多価不飽和脂肪酸は、合成品または天然品のいずれでもよく、これらを含有する天然油の形態でもよい。合成品には、化学合成品の他、微生物などにより産生された多価不飽和脂肪酸を原料として、エステル化、エステル交換等を施した半合成品も含まれる。ここで、天然品とは、多価不飽和脂肪酸を含有する天然油から公知の方法によって抽出されたもの、粗精製されたもの、あるいはそれらを更に高度に精製したものを意味する。また、ω－3系多価不飽和脂肪酸の塩、エステル、アミド、リン脂質、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリドなどの誘導体も本発明で用いるω－3系多価不飽和脂肪酸に含まれる。

[0011] 本発明で用いるω－3系多価不飽和脂肪酸としては、EPA、DHAおよびα－リノレン酸から選ばれる少なくとも1種以上が好ましい。さらに好ましくは、ω－3系多価不飽和脂肪酸がEPA、DHAまたは両者の混合物であり、ω－3系多価不飽和脂肪酸がイコサペント酸エチル（以下、EPA－Eと略す）、ドコサヘキサエン酸エチル（以下、DHA－Eと略す）または両者の混合物であるものがさらに好ましく、ω－3系多価不飽和脂肪酸がEPA－Eであるものが最も好ましい。本邦においては、高純度EPA－E含有軟カプセル剤（商品名エパデール：持田製薬社製）が閉塞性動脈硬化症（ASO）および高脂血症治療薬として市販されているので、これを入手して使用することができる。また、EPA－EとDHA－Eの混合物としては、例えば、オマコール（Omacor：ロスプロダクツ：EPA－E約46質量%、DHA－E約38質量%含有する軟カプセル剤）が挙げられる。オマコールは、高TG血症治療薬として、アメリカ等で市販されているので、これを入手して使用することもできる。また、ω－3系多価不飽和脂肪酸が精製魚油であるもの、および、ω－3系多価不飽和脂肪酸がモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドから選ばれる1種以上であるものも好ましい態様の一つである。

[0012] 本発明の組成物におけるω－3系多価不飽和脂肪酸の純度、すなわち、全脂肪酸中のω－3系多価不飽和脂肪酸の含量は特に限定されないが、好ましくは25質量％以上、さらに好ましくは50質量％以上、さらに好ましくは70質量％以上、より好ましくは85質量％以上、とりわけ好ましくはω－3系多価不飽和脂肪酸以外の他の脂肪酸成分を実質的に含まないものが使用できる。

[0013] ω－3系多価不飽和脂肪酸は酸化され易いため、さらに、抗酸化剤たとえばブチレート化ヒドロキシトルエン、ブレチート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸、医薬として許容されうるキノンおよびα－トコフェロールを有効量含有させることが望ましい。

[0014] 本発明で用いる甲状腺ホルモンは、本発明の効果を奏する限りにおいては特に限定されないが、例えば、レボチロキシン、リオチロニンなどが挙げられ、好ましくはレボチロキシンナトリウム（商品名チラーヂンS：あすか製薬社製）である。なお、甲状腺ホルモンの代わりに、成長ホルモン（例えば、ソマトロピン、等）を用いても、ほぼ同様の効果が得られる。

[0015] 本発明のアルツハイマー型認知症の予防・治療剤は、有効成分を化合物（精製の際に不可避的に含まれる他の成分を含む場合もある）単独で投与するか、或いは一般的に用いられる適当な担体または媒体の類、例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、香味剤、必要に応じて滅菌水や植物油、更には無害性有機溶媒あるいは無害性溶解補助剤（たとえばグリセリン、プロピレングリコール）、乳化剤、懸濁化剤（例えばツイーン80、アラビアゴム溶液）、等張化剤、pH調整剤、安定化剤、無痛化剤などと適宜選択組み合わせて適当な医薬用製剤に調製することができる。また、本発明のアルツハイマー型認知症の予防・治療効果を有する食品は、アルツハイマー型認知症の予防・治療剤と同様に、有効成分を化合物（精製の際に不可避的に含まれる他の成分を含む場合もある）単独、或いは一般的に用いられる適当な担体または媒体の類等と組み合わせて、調製することができる。好ましい食品の例としては、サプリメント、栄養補助食品、特定機能食品、特定保健用食品、健康食品などが挙げられる。

[0016] 製剤の剤形としては、錠剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散

剤、経口用液体製剤、坐剤、シロップ剤、吸入剤、軟膏、注射剤(乳濁性、懸濁性、非水性)、あるいは用時乳濁または懸濁して用いる固形注射剤の形で、経口および静脈内あるいは動脈内、吸入、直腸内、膣内あるいは外用を問わず患者に投与されるが、とりわけカプセルたとえば、軟質カプセルやマイクロカプセルに封入しての経口投与が好ましい。また、注射剤(乳濁性、懸濁性、非水性)、あるいは用時乳濁または懸濁して用いる固形注射剤での静脈内あるいは動脈内投与が好ましい。

[0017] 本発明のアルツハイマー型認知症の予防・治療剤におけるω－3系多価不飽和脂肪酸の投与量は対象となる作用を現すのに十分な量とされるが、その剤形、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することができる。イコサペント酸エチルを経口投与する場合は、EPA－Eとして100～9，000mg／日、好ましくは300～6，000mg／日、さらに好ましくは300～2，700mg／日を2～3回に分けて投与するが、必要に応じて全量を1回あるいは数回に分けて投与してもよい。

[0018] 本発明のアルツハイマー型認知症の予防・治療剤における甲状腺ホルモンの投与量は対象となる作用を現すのに十分な量とされるが、その剤形、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することができる。レボチロキシンナトリウムを経口投与する場合は、レボチロキシンナトリウムとして25～200μg／日を1回投与するが、必要に応じて全量を数回に分けて投与してもよい。

[0019] EPA－Eとレボチロキシンナトリウムの一日用量の組み合わせは特に限定されないが、(1)EPA－E1，800～2，700mg／日とレボチロキシンナトリウム25～200μg／日、(2)EPA－E1，800～2，700mg／日とレボチロキシンナトリウム25～100μg／日、(3)EPA－E300～600mg／日とレボチロキシンナトリウム25～200μg／日、(4)EPA－E300～600mg／日とレボチロキシンナトリウム25～100μg／日のいずれかの組み合わせが好ましい。

[0020] ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせて使用することを特徴とする本発明のアルツハイマー型認知症の予防・治療剤としては、1)両者の併用、すなわち、ω－3系多価不飽和脂肪酸含有製剤と、甲状腺ホルモン含有製剤のそれぞれを、同時に、あるいは、別々に服用する場合、2)両者の合剤、すなわち、ω－

3系多価不飽和脂肪酸と甲状腺ホルモンとを配合して一製剤としたもの、および、3)両者のキット、すなわち、ω－3系多価不飽和脂肪酸含有製剤と甲状腺ホルモン含有製剤とを服用単位毎(例えば1回分、1日分、等)にまとめてセットにしたもの、などが例示される。本発明のアルツハイマー型認知症の予防・治療剤には、有効成分としてω－3系多価不飽和脂肪酸および甲状腺ホルモンのみを使用することを特徴とするもの、すなわち、ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせてなるアルツハイマー型認知症の予防・治療剤のほか、さらに他の有効成分を組み合わせて使用するアルツハイマー型認知症の予防・治療剤も含まれる。

[0021] 本発明のアルツハイマー型認知症の予防・治療剤は、ドネペジル(商品名アリセプト:エーザイ社製)に代表される、既存のアルツハイマー型認知症の治療薬と組み合わせて使用することが可能である。ドネペジルと組み合わせることにより、ドネペジル単独では効果が十分ではないアルツハイマー型認知症の症状の改善や、ドネペジルの用量の軽減が達成される。

[0022] 本発明のω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせて使用することを特徴とするアルツハイマー型認知症の予防・治療剤には、(1)高脂血症またはASOの治療のため、(2)抗動脈硬化作用を期待して、あるいは、(3)心血管イベントや脳血管イベントの発症予防効果を期待して、ω－3系多価不飽和脂肪酸含有製剤を服用しているアルツハイマー型認知症の患者、とりわけ、アルツハイマー型認知症に対する症状等の改善効果が十分ではない患者に対して、これに加えて新たに甲状腺ホルモンを服用する場合を包含する。同様に、甲状腺ホルモンを服用しているアルツハイマー型認知症の患者、とりわけ、アルツハイマー型認知症に対する症状等の改善効果が十分ではない患者に対して、これに加えて新たにω－3系多価不飽和脂肪酸含有製剤、とりわけEPA－E含有製剤を服用する場合をも包含する。

[0023] 本発明のω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせて使用することを特徴とするアルツハイマー型認知症の治療剤の対象となるアルツハイマー型認知症の重症度については特に規定されない。Reisbergらによると、長谷川式簡易知能評価スケール(30点満点:20点以下で「認知症疑い」)において、重症度別の平均得点は、軽度痴呆で19．1点、中等度痴呆で15．4点、やや高度な痴呆で10．

7点、高度痴呆で4．0との報告がある。

実施例

[0024] 以下に、本発明を詳細に説明するために実施例により効果を具体的に説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

(実施例)

[対象および方法]

脳梗塞の既往がなく、また甲状腺機能低下症など認知症の原疾患とされる疾患を伴わない、アルツハイマー型認知症と診断された患者14例(男性6名、女性8名;年齢50歳代～80歳代)について、イコサペント酸エチル(商品名エパデール;持田製薬社製;表中EPA－Eと略す)1日300～600mgを2ヵ月間投与し、その後、イコサペント酸エチルに加え、レボチロキシンナトリウム(商品名チラーヂンS;あすか製薬社製;表中T4と略す)1日50～100μgを4ヵ月間投与した。試験開始時、試験開始2ヵ月後(イコサペント酸エチル投与開始から2ヵ月経過後)、および、試験開始6ヵ月後(イコサペント酸エチルとレボチロキシンナトリウムの併用投与開始から4ヵ月経過後)の時点で、各患者について、長谷川式簡易知能評価スケールを用いて、認知症の改善度の評価を実施した。

[0025] [結果]

各症例毎の結果を表1に示した。また、長谷川式簡易知能評価スケールの得点の平均値等を以下に示す参考例とまとめて、表3に記載した。表1に示したように、6ヵ月間経過後における症状変化について観察した結果、意欲亢進、元気回復、行動範囲拡大、頭脳清明などの改善が認められた。長谷川式簡易知能評価スケールにおいては、ほぼ全例に改善が認められた。試験開始時の長谷川式簡易知能評価スケールは、平均10．0であったが、治療終了時(試験開始6ヵ月後)には、平均16．8であった。やや高度～高度な痴呆においても症状の改善が認められた。有害事象は全く認められなかった。

[0026] [表1]

表1 アルツハイマー型認知症

No.	性別	年齢	診断	主訴など	認知症歴	EPA－E用量	T4用量	長谷川式簡易知能評価スケール			副作用	併用剤	症状変化
					(年)	mg／日	μg／日	開始時	2カ月後	6カ月後			
1	女	60代	認知症	物忘れ	5	300	100	8	9	18	0	なし	
2	女	50代	糖尿病、認知症	物忘れ	7	600	100	14	14	18	0	インスリン	意欲亢進
3	男	70代	認知症	物忘れ	5	600	50	4	7	14	0	なし	
4	女	60代	認知症	食欲不振	3	300	100	13	14	16	0	なし	
5	女	60代	認知症	食欲不振	6	600	100	6	8	15	0	なし	意欲亢進
6	女	70代	糖尿病、認知症	頭痛	2	600	100	8	11	18	0	SU剤	
7	女	60代	糖尿病、認知症	糖尿病治療	4	600	100	8	11	17	0	インスリン	元気回復
8	男	60代	認知症、副腎不全	異常行動	1	300	100	12	12	14	0	グルココルチコイド	
9	男	70代	認知症	物忘れ	7	600	50	16	17	22	0	なし	元気回復
10	男	60代	糖尿病、認知症	糖尿病治療	15	300	100	9	11	14	0	SU剤	
11	女	70代	認知症	物忘れ	5	600	50	10	13	20	0	なし	行動範囲拡大
12	男	80代	認知症	物忘れ	5	300	50	11	10	16	0	なし	
13	女	70代	高血圧、認知症	高血圧治療	6	600	100	14	15	20	0	Ca拮抗剤	頭脳清明
14	男	60代	糖尿病、認知症	糖尿病治療	2	300	100	7	7	13	0	インスリン	元気回復

[0027] (参考例)

[対象および方法]

脳梗塞の既往を有し、脳血管性認知症と診断された患者10例(男性6名、女性4名;年齢50歳代～80歳代)について、イコサペント酸エチル(商品名エパデール;持田製薬社製;表中EPA－Eと略す)1日300～600mgを2ヵ月間投与し、その後、イコサペント酸エチルに加え、レボチロキシンナトリウム(商品名チラーヂンS;あすか製薬社製;表中T4と略す)1日50～100μgを4ヵ月間投与した。試験開始時、試験開始2ヵ月後(イコサペント酸エチル投与開始から2ヵ月経過後)、および、試験開始6ヵ月後(イコサペント酸エチルとレボチロキシンナトリウムの併用投与開始から4ヵ月経過後)の時点で、各患者について、長谷川式簡易知能評価スケールを用いて、認知症の改善度の評価を実施した。

[0028] [結果]

各症例毎の結果を表2に示した。また、長谷川式簡易知能評価スケールの平均値等を実施例とまとめて、表3に記載した。表2に示したように、6ヵ月間経過後における長谷川式簡易知能評価スケールは、ほぼ全例で、改善傾向を認めたが著明ではなかった。症状変化について観察した結果、1例(10%)に元気回復が認められた。なお、症状改善が認められた1例は、同スケールの試験開始時の得点が最も高い症例であった。有害事象は全く認められなかった。

[0029] [表2]

表2 脳血管性認知症

No.	性別	年齢	診断	主訴など	認知症歴	EPA－E用量	T4用量	長谷川式簡易知能評価スケール			副作用	併用剤	症状変化
					(年)	mg／日	μg／日	開始時	2ヵ月後	6ヵ月後			
1	男	60代	脳梗塞、糖尿病、認知症	見当識障害	2	600	100	8	9	11	0	インスリン	
2	女	60代	脳梗塞、認知症	麻痺	2	300	100	12	13	14	0	なし	
3	男	50代	脳梗塞、認知症	落ち込む	1	600	100	14	15	18	0	なし	元気回復
4	男	60代	脳梗塞、認知症	物忘れ	4	600	100	10	11	12	0	なし	
5	女	70代	脳梗塞、認知症	見当識障害	9	600	50	10	12	14	0	なし	
6	男	60代	脳梗塞、糖尿病、認知症	体重減少	6	300	100	10	10	11	0	インスリン	
7	女	70代	脳梗塞、認知症	体重減少	1.5	300	50	11	12	13	0	なし	
8	女	80代	脳梗塞、認知症	見当識障害	10	300	50	9	10	11	0	なし	
9	男	70代	脳梗塞、認知症	麻痺	5	600	50	9	9	13	0	なし	
10	男	60代	脳梗塞、糖尿病、認知症	不眠	3	600	100	11	11	14	0	SU剤	

[0030] [表3]

表３　長谷川式簡易知能評価スケール　平均±標準偏差（レンジ）

	試験開始時	試験開始2ヵ月後	試験開始6ヵ月後
実施例 （アルツハイマー型認知症）	10.0±3.5 （6～16）	11.4±3.0 （7～17）	16.8±2.7 （13～22）
参考例 （脳血管性認知症）	10.4±1.7 （9～14）	11.2±1.9 （9～15）	13.1±2.1 （11～18）

[0031] 表3の実施例の結果から明らかなように、イコサペント酸エチル300～600mg／日、単独、2ヵ月間投与では、アルツハイマー型認知症患者の長谷川式簡易知能評価スケールの得点にほとんど変化は認められなかったが、その後4ヵ月間、レボチロキシンナトリウム50～100μg／日を併用することにより、アルツハイマー型認知症患者の同スケールの得点に著明な改善が認められた。一方、表3の参考例の結果から明らかなように、脳血管性認知症を対象とした試験においては、イコサペント酸エチル300～600mg／日とレボチロキシンナトリウム50～100μg／日との併用による同スケールの得点の改善はわずかであった。

[0032] 以上の結果から、ω－3系多価不飽和脂肪酸と甲状腺ホルモンとの組み合わせ、とりわけ、EPA－Eとレボチロキシンナトリウムとの組み合わせが、アルツハイマー型認知症に対する著明な治療効果を示し、有害事象を示さないことから、有効性、安全性の高いアルツハイマー型認知症の予防・治療剤となりうると判断された。また、EPA－Eを現適応、すなわち、高脂血症または閉塞性動脈硬化症（ASO）に用いる場合の一日用量は1800～2700mgであることから、レボチロキシンナトリウムを組み合わせることにより、常用量よりも少量にてEPA－Eが効果を示すことも確認された。いっぽう、レボチロキシンナトリウムについても、現適応での常用量（維持量）は100～400μg／日であることから、EPA－Eと組み合わせることにより、常用下限量あるいはそれ以下で効果を示すことも確認された。

請求の範囲

[1] ω－3系多価不飽和脂肪酸と、甲状腺ホルモンとを組み合わせて使用することを特徴とするアルツハイマー型認知症の予防・治療剤。

[2] ω－3系多価不飽和脂肪酸がイコサペント酸、ドコサヘキサエン酸、または、イコサペント酸とドコサヘキサエン酸との混合物である請求項1に記載の予防・治療剤。

[3] ω－3系多価不飽和脂肪酸がイコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル、または、イコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルとの混合物である請求項1または2のいずれかに記載の予防・治療剤。

[4] ω－3系多価不飽和脂肪酸がイコサペント酸エチルである請求項1ないし3のいずれかに記載の予防・治療剤。

[5] 甲状腺ホルモンがレボチロキシンである請求項1ないし4のいずれかに記載の予防・治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/324172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/202(2006.01)i, *A61K31/232*(2006.01)i, *A61K38/23*(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i

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)
A61K31/202, A61K31/232, A61K38/23, A61P25/28, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS/CAplus/EMBASE/MEDLINE(STN), JMEDPlus/JST7580/JSTPlus(JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 03-058926 A (TAIYO FISHERY CO., LTD.), 14 March, 1991 (14.03.91), Claims; page 3, left column, lines 9 to 14, experimental examples 1 to 3 (Family: none)	1-4 5
Y A	JP 06-237734 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO), 30 August, 1994 (30.08.94), Claims; Par. Nos. [0003], [0011]; examples (Family: none)	1-4 5
Y A	JP 08-231391 A (KANAGAWA KAGAKU KENKYUJYO KABUSHIKI KAISHA), 10 September, 1996 (10.09.96), Claims; examples (Family: none)	1-3 5

☒ 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 application or patent 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
24 January, 2007 (24.01.07)	06 February, 2007 (06.02.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/324172

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	NAKANISHI, T. et al., Consideration on serum triiodothyronine(T_3), thyroxine (T_4) concentration and T_3/T_4 ratio in the patientsof senile dementia, Igaku Kenkyu, 1990, Vol.60, No.1, pp.18-25Abstract, page 23, lines 23 to 30	1-4 5
A	BELANDIA, B. et al., Thyroid hormone negatively regulates thetranscriptional activity of the beta-amyloid precursor proteingene, The Journal of Biological Chemistry, 1998, Vol.273, No.46, pp.30366-30371	1-5

<Regarding the subject of search>

The inventions of claims 1 and 5 include the matter that a therapeutic effect on Alzheimer's dementia can be achieved by combining various ω-3 polyunsaturated fatty acids and thyroid hormones. However, in the specification, as Example, it is only described that a combination of icosapentaenoic acid as the ω-3 polyunsaturated fatty acid and thyroid hormone exerts a therapeutic effect on Alzheimer's dementia, and a clue for obtaining such a result in the case of using any ω-3 polyunsaturated fatty acid other than icosapentaenoic acid together with thyroid hormone is not described. Therefore, they lack the disclosure within the meaning of PCT Article 5 and also lack the support by the disclosure of the description within the meaning of PCT Article 6. Further, even if the technical knowledge at the time of filing of this application is considered, they lack the requirement of clarity under PCT Article 6.

Further, the inventions of claims 1 and 5 do not fully disclose the inventions as described above, therefore, upon establishment of International Search Report, the results of prior art search performed for those using icosapentaenoic acid, linolenic acid and docosahexaenoic acid described in Par. No. [0010] in the description of this international application as the ω-3 polyunsaturated fatty acid are shown.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３２４１７２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/202(2006.01)i, A61K31/232(2006.01)i, A61K38/23(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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.Cl.　A61K31/202, A61K31/232, A61K38/23, A61P25/28, A61P43/00

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

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）

BIOSIS/CAplus/EMBASE/MEDLINE(STN), JMEDPlus/JST7580/JSTPlus(JDream2)

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
Y	JP 03-058926 A (TAIYO FISHERY CO LTD) 1991.03.14, 特許請求の範囲, 第３頁左欄第９行～第14行目, 実験例1-3	1-4
A	(ファミリーなし)	5
Y	JP 06-237734 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO) 1994.08.30, 特許請求の範囲,【０００３】,【００１１】, 実施例	1-4
A	(ファミリーなし)	5

☑ 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」国際出願日前の出願または特許であるが、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	国際調査報告の発送日
２４．０１．２００７	０６．０２．２００７

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	３４３７
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	長部　喜幸 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

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
Y	JP 08-231391 A (KANAGAWA KAGAKU KENKYUJYO KK) 1996.09.10, 特許請求の範囲，実施例	1-3
A	(ファミリーなし)	5
Y	NAKANISHI, T. et al., Consideration on serum triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4) concentration and T_3/T_4 ratio in the patients	1-4
A	of senile dementia, Igaku Kenkyu, 1990, Vol.60, No.1, pp.18-25 Abstract, 第23頁第23行～第30行目	5
A	BELANDIA, B. et al., Thyroid hormone negatively regulates the transcriptional activity of the beta-amyloid precursor protein gene, The Journal of Biological Chemistry, 1998, Vol.273, No.46, pp.30366-30371	1-5

＜調査の対象について＞

請求の範囲１，５に係る発明は、さまざまなω－３系多価不飽和脂肪酸を甲状腺ホルモンと組み合わせることによりアルツハイマー型認知症の治療効果を有することを包含するものであるが、明細書には実施例としてω－３系多価不飽和脂肪酸にイコサペント酸と甲状腺ホルモンとの組み合わせがアルツハイマー型認知症の治療効果を示すことが明示されているにとどまり、イコサペント酸以外の、あらゆるω－３系多価不飽和脂肪酸を甲状腺ホルモンと共に用いた場合においても該結果を得るための手がかりが記載されていないから、PCT第５条の意味での開示を欠き、また、PCT第６条の意味での明細書の開示による裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案しても、PCT第６条における明確性の要件を欠いている。

そして、請求の範囲１，５に係る発明は、このように発明が十分に開示されたものではないため、国際調査報告の作成にあたっては、ω－３系多価不飽和脂肪酸として本国際出願明細書[0010]に記載されるイコサペント酸、リノレン酸、ドコサヘキサエン酸を用いたものについて行った先行技術調査の結果が示してある。