

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5643111号
(P5643111)

(45) 発行日 平成26年12月17日(2014.12.17)

(24) 登録日 平成26年11月7日(2014.11.7)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 C
A 6 1 K 36/00 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 B
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02

請求項の数 10 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2010-542585 (P2010-542585)	(73) 特許権者	511021963
(86) (22) 出願日	平成21年1月16日 (2009.1.16)		ホーファグ リサーチ アイピー (エム アイアール) リミテッド
(65) 公表番号	特表2011-509965 (P2011-509965A)		キプロス国 リマソール オフィス 1 1
(43) 公表日	平成23年3月31日 (2011.3.31)		3 ジーディー ファースト フロア カニ カ アレクサンダー コート カライスカ ーキ 3 8
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/000255	(73) 特許権者	397068654
(87) 国際公開番号	W02009/090085		インデナ・ソチエタ・ペル・アチオニ イタリア・ミラノ・ピアレオルトレス1 2
(87) 国際公開日	平成21年7月23日 (2009.7.23)	(74) 代理人	100106002
審査請求日	平成23年8月11日 (2011.8.11)		弁理士 正林 真之
(31) 優先権主張番号	61/011, 561	(74) 代理人	100120891
(32) 優先日	平成20年1月18日 (2008.1.18)		弁理士 林 一好
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 異常な眼圧の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療的有効量の少なくとも1つのビルベリー果実由来のエキスであるバクシニウム・ミルティルスエキス、および、治療的有効量の少なくとも1つのフランス海岸松（パインス・パインスター）由来のエキスである松樹皮エキスを含み、前記バクシニウム・ミルティルスエキスと前記松樹皮エキスとの比が2：1である、患者の眼圧の減少における使用のための、組成物。

【請求項 2】

前記患者は、ヒト患者である請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

前記患者は、少なくとも1つの眼において、15 mmHg 超の眼圧を有する請求項1または2記載の組成物。

【請求項 4】

前記患者は、少なくとも1つの眼において、15 mmHg ~ 30 mmHg の眼圧を有する請求項3記載の組成物。

【請求項 5】

投与される、治療的有効量の前記少なくとも1つのバクシニウム・ミルティルスエキスおよび前記少なくとも1つの松樹皮エキスは、0.5 ~ 10 mg / kg / 日である請求項1または2記載の組成物。

【請求項 6】

前記患者は、高眼圧症を有する患者である請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 7】

前記高眼圧症は、下記の症状を含む請求項 6 記載の組成物：

- (a) 2 度以上、圧平眼圧測定によって測定された、片眼または両眼における、21 mmHg 超の眼圧、
- (b) 視野検査における緑内障の異常の不存在、
- (c) 視神経乳頭および神経線維層の正常外見、ならびに
- (d) 閉塞隅角の病歴がない、隅角鏡検査における開放隅角。

【請求項 8】

高い眼圧もしくは異常な眼圧の治療または予防における使用のための医薬組成物であって、(1) 請求項 1 ~ 7 いずれかの組成物、ならびに (2) 薬剤的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

10

【請求項 9】

前記組成物は、50 ~ 500 mg / 日の少なくとも 1 つの松樹皮エキス、および 100 ~ 1000 mg / 日の少なくとも 1 つのバクシニウム・ミルティルスエキスの投与量で投与される請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】

(a) 2 度以上、圧平眼圧測定によって測定された、片眼または両眼における、21 mmHg 超の眼圧、

(b) 視野検査における緑内障の異常の不存在、

(c) 視神経乳頭および神経線維層の正常外見、ならびに

(d) 閉塞隅角の病歴がない、隅角鏡検査における開放隅角、

の症状を含む高眼圧症の治療のための、請求項 8 または 9 記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2008年1月18日に出願された米国特許出願第 61 / 011, 561 号の優先権の利益を主張し、当該出願は、参照により、その全体が本願明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本願発明は、高い眼圧または異常な眼圧を治療し、または減少させるための方法および組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

眼圧は、一般的にミリメートル水銀柱 (mmHg) で測定される、眼内の体液の圧力である。眼圧は、眼圧計と呼ばれる機器で測定される。最も正確なものは、一般的に、圧平眼圧計であると考えられており、これは、眼を麻痺させた後に、中央角膜 (central cornea) の小領域を平らにするために必要とされる力を測定する。

【0004】

通常的眼圧は、一般的に、10 mmHg ~ 21 mmHg の範囲に及び、平均は約 16 mmHg であると考えられている。米国国立衛生研究所の国立眼研究所 (the National Eye Institute) によれば、上昇した眼圧は、米国における 300 万 ~ 600 万人を冒している。上昇した眼圧は、米国における約 200 万人を冒している緑内障の主要な危険因子であると考えられる。緑内障は、米国および他の先進国における失明の主原因である。

40

【0005】

高眼圧症は、視覚に影響せず、または眼の構造を損傷しない上昇した眼圧を、ヒトが有する場合に生じる。米国における約 150 万人は、深刻かつ非常に重篤な副作用の可能性をもたらす高価な眼圧降下薬物で治療されているため、国立眼研究所は、高眼圧症の患者

50

における眼圧の低下が、緑内障の発症を予防し、または遅延させるかどうかを特定するための研究に資金を提供した。この研究（高眼圧症治療の研究（the Ocular Hypertension Treatment Study、OHTS））は、5年間ランダム化された、制御された多施設臨床試験だった。当該研究により、市販の局所用抗緑内障薬を使用した眼圧の低下は、5年間で、9.5%から4.4%まで、緑内障を発症するリスクを低下させるということが結論付けられた。

【0006】

従って、副作用が少ない、または副作用がない治療効果を達成でき、高い眼圧または異常な眼圧を減少させるために使用できる組成物（特に、天然の組成物）に対するニーズがある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本願発明の1つの態様は、患者における眼圧を減少させるための方法を提供し、当該方法は、患者に、治療的有効量の、アントシアノシド、プロアントシアニジンのうち少なくとも1つ、またはこれらの組み合わせ（例えば、治療的有効量の少なくとも1つのアントシアノシドおよび少なくとも1つのプロアントシアニジン）を、眼圧が減少するまで投与する工程を含む。いくつかの実施態様によれば、当該少なくとも1つのアントシアノシドおよび/または少なくとも1つのプロアントシアニジンは、それぞれ、1つ以上のアントシアノシドおよび/または1つ以上のプロアントシアニジンを含む1つ以上のエキスである。

【0008】

別の態様では、本願発明は、高い眼圧もしくは異常な眼圧の治療または予防のための医薬組成物であって、（1）治療的有効量のアントシアノシド、プロアントシアニジンのうち少なくとも1つ、またはこれらの組み合わせ（例えば、治療的有効量の、少なくとも1つのアントシアノシドおよび少なくとも1つのプロアントシアニジン）、ならびに（2）薬剂的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施態様によれば、当該少なくとも1つのアントシアノシドおよび/または少なくとも1つのプロアントシアニジンは、それぞれ、1つ以上のアントシアノシドおよび/または1つ以上のプロアントシアニジンを含む1つ以上のエキスである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

プロアントシアニジンは、亜群（プロシアニジン類、プロデルフィニジン類（prodelphinidins）およびプロペラルゴニジン類（propeleargonidins））を含むフラボノイドの群を示す。プロアントシアニジンは、モノマーユニットのカテキンまたはエピカテキンからなり、多数の異性体のプロアントシアニジンが存在するように4-8結合または4-6結合のいずれかによって結合する均一ポリマーまたは不均一ポリマーである。典型的に、プロアントシアニジンオリゴマーは、2-12のモノマーユニットの鎖長を有する。プロアントシアニジンは、合成してもよく、または植物原料から抽出してもよい。プロアントシアニジンは、植物原料から、溶媒（水、エタノールまたはアセトンまたは液体の二酸化炭素など）を使用して、従来の方法によって抽出される。エキスは、溶媒/溶媒抽出、限外濾過またはクロマトグラフィー法によって精製される。精製されたエキスは、溶媒蒸発、凍結乾燥または噴霧乾燥によって濃縮される。プロアントシアニジンの植物原料の供給源の非制限的な例としては、ブドウ種子、ブドウ皮、松樹皮、イチョウ葉、ピーナッツ、カカオ豆、タマリンド、トマト、アーモンド、リンゴ、クランベリー、ブルーベリー、および茶葉が挙げられる。

【0010】

プロアントシアニジンを含む周知の生成物は、ピクノジェノール（登録商標）という名称の下で、栄養補助食品の調製物として市販され、これは、海岸松（maritime pine）の樹皮（パインス・パインスター（Pinus pinaster））のエキ

10

20

30

40

50

スである。ピクノジェノール（登録商標）は、フランス海岸松の樹皮（パインラスター）由来のエキスであり、ホーファー リサーチ社に属する登録商標である。ピクノジェノール（登録商標）は、フランス海岸松 パインラスター、Aiton、Atlantica des Villar 亜種の標準化された樹皮エキスである（ピクノジェノール（登録商標）、ホーファー リサーチ社、イギリス）。このエキスの質は、米国薬局方（USP 28）で特定される（米国薬局方（ロックビル：米国薬局方協会社；2005、2115 - 2116 ページ）中の海岸松エキス）。65 - 75%の間のピクノジェノール（登録商標）は、異なる鎖長のカテキンおよびエピカテキンのサブユニットからなるプロシアニジンである（Rohdewald P., A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), an herbal medication with a diverse clinical pharmacology (Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 158 - 168)。他の成分は、ポリフェノールモノマー、フェノール酸またはケイ皮酸およびこれらのグリコシド（同書）である。

10

【0011】

パインラスター（P. pinaster）およびパインラスター・マリタイム（P. maritime）は、同一の生物体を指すことが理解される。従って、本願明細書で使用されるこれらの用語は、交換可能である。

【0012】

自然に存在するフラボノイドの別の群は、アントシアニン類またはアントシアノシド類である。アントシアニンは、多くの果実および花の赤色、紫色ならびに青色の原因である有色物質である。これらは、果実（ブルーベリー、ビルベリー、ブラックベリー、サクランボ、セイヨウスモモ、スグリ、ザイフリボク、ブドウ、イチゴ、ラズベリー、ボイゼンベリー、マリオンベリー、クランベリーおよびエルダーベリーが挙げられる）の色においてよく見られ、かつその原因である。アントシアニンは、合成されてもよく、または植物原料から抽出されてもよい。アントシアニンは、溶媒（水、エタノールまたはアセトンまたは液体の二酸化炭素など）を使用して、従来の方法によって、植物原料から抽出される。エキスは、溶媒/溶媒抽出、限外濾過またはクロマトグラフィー法によって精製される。

20

30

【0013】

アントシアニンを含む周知の生成物は、ミルトセレクト（登録商標）という名称の下で栄養補助食品の調製物として市販されており、これは、ビルベリー果実（バクシニウム・ミルティルス L. (Vaccinium myrtillus L.)) のエキスである。ミルトセレクト（登録商標）は、新鮮なビルベリー果実（バクシニウム・ミルティルス L.）由来のエキスであり、インデナ（Indena）S.p.A. に属する登録商標である。ミルトセレクト（登録商標）は、ビルベリー バクシニウム・ミルティルス L. の標準化された果実エキスである（ミルトセレクト（登録商標）、インデナ S.p.A.、イタリア、ミラノ）。このエキスは、アントシアニンを含み、特定の、かつ再現性のある HPLC 特性によって特徴付けられる。

40

【0014】

用語「アントシアニン」および「アントシアノシド」は、同一の化合物を指すように理解される。従って、本願明細書で使用されるこれらの用語は、交換可能である。

【0015】

「効果的な」量もしくは「治療的有効量」の薬物または薬理的に活性な薬剤とは、無毒であるが、所望の効果（すなわち、眼圧の減少）を与えるほどに十分な量の薬物または薬剤を意味する。

【0016】

いずれの個々の場合においても、適切な「効果的な」量は、ルーチンの実験法を使用して、当業者によって決定されてもよい。

50

【0017】

本願明細書で使用される用語「エキス」は、抽出法を使用して、植物、果実または野菜から得られる、全ての調製物を含む。

【0018】

本願発明の1つの態様によれば、患者（好ましくはヒト患者）の眼圧を減少させるための方法が提供され、当該方法は、当該患者に、治療的有効量のアントシアノシド、プロアントシアニジンのうち少なくとも1つ、またはこれらの組み合わせ（例えば、治療的有効量の少なくとも1つのアントシアノシドおよび少なくとも1つのプロアントシアニジン）を、眼圧が減少するまで投与する工程を含む。特定の好ましい実施態様によれば、当該少なくとも1つのアントシアノシドおよび/または少なくとも1つのプロアントシアニジンは、それぞれ、1つ以上のアントシアノシドおよび/または1つ以上のプロアントシアニジンを含む1つ以上のエキスである。

10

【0019】

いくつかの実施態様によれば、当該患者は、少なくとも1つの眼において、15 mmHg ~ 18 mmHg、18 mmHg ~ 21 mmHg、21 mmHg ~ 25 mmHg、または25 mmHg ~ 30 mmHgの眼圧を有する。いくつかの実施態様によれば、当該患者は、少なくとも1つの眼において、15 mmHg超、21 mmHg超、25 mmHg超、または30 mmHg超の眼圧を有する。

【0020】

いくつかの実施態様では、1つ以上のプロアントシアニジンを含む1つ以上のエキスは、植物エキスである。好ましい実施態様では、当該植物エキスは、松樹皮エキス、ブドウ種子エキス、またはリンゴ、ピーナッツ皮、クルミ、ザクロ、トマト、アーモンド、茶、サンザシもしくはココアのエキスである。より好ましい実施態様では、当該松樹皮エキスは、パインス・パインスター種のマツ由来である。さらに他の好ましい実施態様では、当該ブドウ種子エキスは、ヴィティス・ヴィニヘラ (*Vitis vinifera*) 種由来である。

20

【0021】

いくつかの実施態様によれば、1つ以上のアントシアノシドを含む1つ以上のエキスは、植物エキスである。好ましい実施態様では、当該植物エキスは、レッドフルーツエキスである。いくつかの実施態様では、当該レッドフルーツエキスは、ブルーベリー、サクランボ、クランベリー、レッドグレープ、ブラックチェリー、クロフサスグリ、ザイフリボク、ナス、オレンジ、ラズベリー、またはアカフサスグリ由来である。より好ましい実施態様では、当該レッドフルーツエキスは、バクシニウム・ミルティルス由来である。

30

【0022】

これらの方法のいくつかの実施態様では、投与される治療的有効量の少なくとも1つのアントシアノシドおよび少なくとも1つのプロアントシアニジンは、0.5 ~ 10 mg/kg/日である。

【0023】

特定の好ましい実施態様では、当該患者は、高眼圧症を有する。特に好ましい実施態様では、当該高眼圧症は、下記の症状を含む：(a) 2度以上、圧平眼圧測定によって測定された、片眼または両眼における、21 mmHg超の眼圧、(b) 視野検査における緑内障の異常の不存在、(c) 視神経乳頭および神経線維層の正常外見、ならびに(d) 閉塞隅角 (angle closure) の病歴がない、隅角鏡検査における開放隅角 (open angles)。

40

【0024】

本願発明の別の態様によれば、医薬組成物は、高い眼圧もしくは異常な眼圧の治療または予防のために提供され、(1) 治療的有効量のアントシアノシド、プロアントシアニジンのうち少なくとも1つ、またはこれらの組み合わせ（例えば、治療的有効量の少なくとも1つのアントシアノシドおよび少なくとも1つのプロアントシアニジン）、および(2) 薬剂的に許容できる賦形剤を含む。特定の好ましい実施態様によれば、当該少なくとも

50

1つのアントシアノシド、および/または少なくとも1つのプロアントシアニジンは、それぞれ、1つ以上のアントシアノシドおよび/または1つ以上のプロアントシアニジンを含む1つ以上のエキスである。

【0025】

いくつかの実施態様では、1つ以上のプロアントシアニジンを含む1つ以上のエキスは、植物エキスである。好ましい実施態様では、当該植物エキスは、松樹皮エキス、ブドウ種子エキス、またはリンゴ、ピーナッツ皮、クルミ、ザクロ、トマト、アーモンド、茶、サンザシもしくはココアのエキスである。より好ましい実施態様では、当該松樹皮エキスは、パインス・パインスター種のマツ由来である。さらに他の好ましい実施態様では、当該ブドウ種子エキスは、ヴィティス・ヴィニヘラ種由来である。

10

【0026】

いくつかの実施態様では、1つ以上のアントシアノシドを含む1つ以上のエキスは、植物エキスである。好ましい実施態様では、当該植物エキスは、レッドフルーツエキスである。いくつかの実施態様では、当該レッドフルーツエキスは、ブルーベリー、サクランボ、クランベリー、レッドグレープ、ブラックチェリー、クロフサスグリ、ザイフリボク、ナス、オレンジ、ラズベリー、またはアカフサスグリ由来である。より好ましい実施態様では、当該レッドフルーツエキスは、バクシニウム・ミルティルス由来である。

【0027】

いくつかの実施態様では、当該組成物は、50～500mg/日の少なくとも1つのプロアントシアニジン（またはこれを含むエキス）、および100～1000mg/日の少なくとも1つのアントシアノシド（またはこれを含むエキス）の投与量で投与される。

20

【0028】

いくつかの実施態様によれば、これらの組成物は、高眼圧症の治療のためのものである。好ましい実施態様では、当該高眼圧症は、下記の症状を含む：(a) 2度以上、圧平眼圧測定によって測定された、片眼または両眼における、21mmHg超の眼圧、(b) 視野検査における緑内障の異常の不存在、(c) 視神経乳頭および神経線維層の正常外見、ならびに(d) 閉塞隅角の病歴がない、隅角鏡検査における開放隅角。

【0029】

本願発明の範囲から逸脱することなく、様々な省略、追加および改変が、上記の本願発明に対してなされてもよいことが当業者によって認識されるだろう。そして、全てのこのような改変および変化は、添付の請求項によって定義される、本願発明の範囲内に含まれることが意図される。引用される全ての参考文献、特許、特許出願または他の文書は、参照によって、その全体が本願明細書に組み込まれる。

30

【実施例】

【0030】

(実施例1)

(視覚測定へのピクノジェノール(登録商標)およびミルトセレクト(登録商標)の効果)

計20人の患者(12人の男性、8人の女性)を、試験群として用いた。これらの患者は、平均年齢45.8(6.5の標準偏差)歳だった。さらに、平均年齢44.7(9.2の標準偏差)歳の18人の患者(9人の男性、9人の女性)を、未処理の対照として用いた。平均年齢46.3(7.3の標準偏差)歳の18人の患者(9人の男性および9人の女性)を、ピクノジェノール(登録商標)群として用いた。平均年齢47.6(8.4の標準偏差)歳の、さらに18人の患者(9人の男性および9人の女性)を、ミルトセレクト(登録商標)群として用いた。

40

【0031】

当該患者は、下記の特性で特徴付けた：(1)適度に高い眼圧を有する患者、(2)0.5超の陥凹乳頭比(cup to disc ratio)を有する患者、(3)555ミクロン未満の中心角膜厚(central corneal thickness)、(4)微小な視野欠損を有する患者、または視野欠損を有していない患者、および(5

50

) 薬物療法を受けていない患者。

【0032】

(治療)

試験群の各患者を、3～6ヶ月の期間、1日あたり、80mgのピクノジェノール(登録商標)(松樹皮エキス)、および160mgのミルトセレクト(登録商標)(ビルベリーエキス)を含む組成物で処置した。当該組成物を、朝晩、経口で摂取される、2回の服用(それぞれ、40mgのピクノジェノール(登録商標)および80mgのミルトセレクト(登録商標))で投与した。対照群に処置は行わず、一方、ピクノジェノール(登録商標)群およびミルトセレクト(登録商標)群には、試験群の組成物(ピクノジェノール(登録商標) 40+40mg;ミルトセレクト(登録商標) 80+80mg)に存在するものと同量を与えた。眼圧が、2.5mmHg超の差で減少した場合、眼圧の減少についてポジティブであるとみなした。

10

【0033】

【表1】

表 1
圧力測定

処置	ベースライン時	3ヶ月		
		眼圧の減少*	眼圧の増加	視力
試験群 (登録商標) (ピクノジェノール および 登録商標) ミルトセレクト)	25.2; SD 3.1 mm Hg	19/20**	0/20	無変化
ピクノジェノール 群 (登録商標)	24.9; SD 2.9 mm Hg	4/18*	0/18	無変化
ミルトセレクト 群 (登録商標)	25.1; SD 3.0 mm Hg	5/18*	1/18	無変化
未処置群 (対照)	24.6; SD 2.8 mm Hg	0/18	2/18	無変化

20

* 眼圧が2.5mmHg超減少した患者数。

** 初期値、ならびに対照群、ピクノジェノール群およびミルトセレクト群との比較の両方からの有意な変化を示す。

30

【0034】

(ピクノジェノール(登録商標)およびミルトセレクト(登録商標)で処置された患者と、ピクノジェノール(登録商標)単独またはミルトセレクト(登録商標)単独で処置された患者との比較)

40

意義深いことに、発明者らは、眼症状の改善は、ピクノジェノール(登録商標)またはミルトセレクト(登録商標)単独のいずれかで処置された患者と比較して、ピクノジェノール(登録商標)およびミルトセレクト(登録商標)で処置された患者において改善されたことを見出した。ピクノジェノール(登録商標)およびミルトセレクト(登録商標)の組み合わせの効果は、認められた効果が、当該成分が個々に使用された場合に想定される効果よりも高いため、松樹皮エキスおよびビルベリーエキス単独の相加効果のみによって説明することができない。すなわち、ピクノジェノール(登録商標)およびミルトセレクト(登録商標)の使用による眼圧の減少は、投与量に関わらず、ピクノジェノール(登録

50

商標) 単独の使用、またはミルトセレクト(登録商標) 単独の使用によっては達成することができない。このため、統計的に有意な相乗効果は、当該2つの成分が一緒に投与され、特に、この実験で開示された比率で投与された場合に達成される。

フロントページの続き

- (72)発明者 フェラーリ ヴィクトール
スイス国 コワントゥラン ピーオーボックス 80 アベニュー ルイ カサイ 71
- (72)発明者 マランドリーノ サルバトーレ
イタリア国 ミラノ ヴィアレ オルトレス 12
- (72)発明者 ブルキ カロライナ
スイス国 コワントゥラン ピーオーボックス 80 アベニュー ルイ カサイ 71
- (72)発明者 シェーンロウ フランク
ドイツ国 ミュンスター ツア ドルンヒーゲ 59

審査官 天野 貴子

- (56)参考文献 国際公開第02/020028(WO, A1)
米国特許出願公開第2002/0164388(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00

A61K 36/00

A61P 27/02

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)