

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6286417号
(P6286417)

(45) 発行日 平成30年2月28日 (2018. 2. 28)

(24) 登録日 平成30年2月9日 (2018. 2. 9)

(51) Int. Cl.

F 1

| | | |
|----------------------|-------------------|---------------|
| A 6 1 K 35/64 | (2015. 01) | A 6 1 K 35/64 |
| A 6 1 K 9/14 | (2006. 01) | A 6 1 K 9/14 |
| A 6 1 K 9/20 | (2006. 01) | A 6 1 K 9/20 |
| A 6 1 K 9/48 | (2006. 01) | A 6 1 K 9/48 |
| A 6 1 K 31/59 | (2006. 01) | A 6 1 K 31/59 |

請求項の数 2 (全 8 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2015-506933 (P2015-506933) |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年8月21日 (2012. 8. 21) |
| (65) 公表番号 | 特表2015-516974 (P2015-516974A) |
| (43) 公表日 | 平成27年6月18日 (2015. 6. 18) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/RU2012/000687 |
| (87) 国際公開番号 | W02013/157982 |
| (87) 国際公開日 | 平成25年10月24日 (2013. 10. 24) |
| 審査請求日 | 平成26年12月15日 (2014. 12. 15) |
| 審判番号 | 不服2016-15350 (P2016-15350/J1) |
| 審判請求日 | 平成28年10月13日 (2016. 10. 13) |
| (31) 優先権主張番号 | 2012115654 |
| (32) 優先日 | 平成24年4月19日 (2012. 4. 19) |
| (33) 優先権主張国 | ロシア (RU) |

| | |
|-----------|---------------------|
| (73) 特許権者 | 513301931 |
| | オブシエストボ エス オグラノチェノイ |
| | オトヴェットヴェノスチウ “パラファ |
| | ーム” |
| | ロシア連邦 ペンザ スベルドロヴァ ウ |
| | ーリツァ 4 |
| (74) 代理人 | 100080089 |
| | 弁理士 牛木 護 |
| (72) 発明者 | ストルコフ ヴィロリイ イヴァノヴィッ |
| | チ |
| | ロシア連邦 ペンザ カルピンスコヴォ |
| | ウーリツァ 33-135 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非定型骨粗鬆症に対する予防又は治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

海綿骨部における空洞病巣発生を有する軟部組織に石灰蓄積を伴う非典型的の骨粗鬆症に対する、1日当たりの用量として、雄蜂児10 - 1000ミリグラム、並びにビタミンDの50 - 10万IUを含む予防または治療剤。

【請求項 2】

粉末剤、錠剤、カプセル剤のいずれかである、請求項1に記載の予防または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療分野、特に、代謝症候群等の各種骨粗鬆症関連状態に対する治療及び予防薬分野に所属する。

【背景技術】

【0002】

技術レベルにおいては、ビタミンD系及びそのホルモン型の発見のため、オステオペニア・種骨粗鬆症・骨軟化症の治療の重点は関連薬剤群（コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ピデホルム、ピガントール、ワン・アルファ、カルシトリオール等）にシフトしてきたことが知られている。カルシウム剤は、カルシウム吸収促進のため、ビタミンDと組み合わせられるようになり、現在、「カルシウム・D3・ナイコメッド」、「カルシミン・アドバンス」、「カルシミン」、「シトロカル」、「カルシウム・アルファ

ドル」等の医薬品が幅広く使用される。

【 0 0 0 3 】

尚、上記の医薬品の弱点は以下のとおりである。

【 0 0 0 4 】

1) カルシウム及びビタミンDの両剤はお互いに効果を増強するため、石灰沈着症、つまり、患者の体内における不可逆変化まで至れる各種組織・臓器の過剰無機質化のリスクが高くなる。また、カルシウム剤の非制御の使用は薬剤誘発病態や小血管・大血管の石灰化や腎臓等の結石を起こす可能性もある。

【 0 0 0 5 】

2) 当該医薬品は腎臓か膀胱の結石や過カルシウム血症を抱える患者にとっては禁忌薬である。

10

【 0 0 0 6 】

骨粗鬆症とは、骨のカルシウム含有量減少及び大腿骨頸等の骨折リスク増加を起こす単位体積当たりの骨量減少及び骨組織の微小構造障害が特徴である骨格系代謝性疾患である。

【 0 0 0 7 】

技術レベルにおいては未定ではあるが、著者は、骨組織石灰化の障害・回復が不均一であると確定した。例えば、閉経後骨粗鬆症の場合、骨量減少は骨の海綿骨部及び皮質部において相次いで発生するが、適切に選択された療方は骨粗鬆症の成功的な治療を可能にする。また、組織の修復は逆の順序で進むが、それも不均一である。骨粗鬆症は臨床病型が多く、骨損傷を有する全身の疾患があれば、椎体や四肢の骨格の特定部分の病型もある。しかし、骨粗鬆症のいかなる病型に対して、通常、同様な療方が推奨される。

20

【 0 0 0 8 】

そこで、骨組織密度のホルモンの調整メカニズムへの関心が大きく高まってきた。若男性及び老男性はホルモンD（ビタミンDの代謝物質）が骨密度維持に重要な役割を果たしている。テストステロン・ホルモンDの低値は、骨粗鬆症、つまり、男性の骨密度低下の一因のため、骨折に対する危険因子である。

【 0 0 0 9 】

骨密度低下や骨粗鬆症の治療にはビスホスホネートが使用されるが、ホルモンD及びテストステロンは低値のままであれば、その医薬品の効果も最小限に抑えられることが証明されている。なぜならば、両物質が骨密度回復剤の適切吸収を確保するからである。そこで、骨密度悪化に対する治療は、テストステロン不足の回復（同不足がある場合）及びカルシウム剤の吸収を両立させなければならない。

30

【 0 0 1 0 】

当該医薬品の弱点は体内テストステロン値維持剤（例えば、プロピオン酸テストステロン）に問題があることである。テストステロンの外部摂取の場合、その体内産生量は更に減少する。

【 0 0 1 1 】

骨組織密度増加問題は質量分率10% - 95%のカルシウム化合物及び同90% - 5%の雄蜂児から成り立っている「オステオメド」（米国特許第2412616号、A23L1/30, 2009）による解決の試みがあった。雄蜂児の投与理由は雄蜂児が男女の生殖機能に促進作用をもたらす昆虫性ホルモン（プロラクチン、エストラジオール、プロゲステロン、テストステロン）の供給源に相当するからである。ホルモン及びホルモンの代替物質ではないビタミンの豊富な雄蜂児はホルモンプロファイル障害に効き、アンドロゲン産生量調整の中核メカニズムを促進刺激するが、代替療法を不可能にする。

40

【 0 0 1 2 】

尚、当該医薬品の弱点は以下のとおりである。

【 0 0 1 3 】

「オステオメド」はカルシウム化合物が含まれるが、無機質過剰症を有する患者の体内はカルシウム量が大きく、軟部組織（筋肉）における蓄積も見られるため、このような患

50

者はカルシウム剤を服用しないことが強く推奨されている。尚、著者は、当該患者が骨折の原因になる海綿骨の空洞病巣（特に、この問題の既往歴がある場合に）を抱えることを発見した。この事実は今までは未知だったが、著者に発見された。したがって、上記の患者は「オステオメド」を服用できない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】ロシア国特許第2412616号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0015】

本発明の技術的結果は体内カルシウム再分配（つまり、軟部組織・血管・臓器等の石灰化軽減）及び海綿骨の空洞補填を促す薬剤の創薬である。

【課題を解決するための手段】

【0016】

この結果は海綿骨部における空洞病巣の存在、過体重及び代謝症候群を含む類似状態、並びに正常又は増加した骨組織石灰化に伴う非定型骨粗鬆症に対して、雄蜂児（1日当たりの使用量：10 - 1000ミリグラム）、並びにビタミンD又はビタミンD類及び/又はその活性代謝物（1日当たり50 - 10万ME（IU））の服用を含む予防及び治療法、海綿骨部における空洞病巣発生、過体重及び代謝症候群を含む類似状態、並びに正常又は増加した骨組織石灰化に伴う非定型骨粗鬆症を対象にする雄蜂児10 - 1000ミリグラム、並びにビタミンD又はビタミンD類及び/又はその活性代謝物50 - 10万ME（IU）を含む予防及び治療剤により達成される。雄蜂児、並びにビタミンD又はビタミンD類及び/又はその活性代謝物は、発明内容に従い、体内には毎日同時供給され、その製剤は粉末剤、錠剤、カプセル剤として提供される。

20

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】例1における、治療前後の結果を示している。

【図2】例1における、9か月治療後の結果を示している。

【図3】例2における、本発明の薬剤による治療前の結果を示している。

30

【図4】例2における、本発明の薬剤による6ヶ月治療後の結果を示している。

【図5】例3における、本発明の薬剤による治療前の結果を示している。

【図6】例3における、本発明の薬剤による治療後の結果を示している。

【図7】例4における、本発明の薬剤による治療前の結果を示している。

【図8】例4における、本発明の薬剤による治療後の結果を示している。

【発明を実施するための形態】

【0018】

海綿骨部における空洞病巣発生、過体重及び代謝症候群を含む類似状態、並びに正常または増加した骨組織石灰化に伴う非定型骨粗鬆症の予防及び治療法の内容は以下のとおりである。

40

【0019】

当該課題の解決を目的に、著者は、以下の成分割合の組成の薬剤を創薬し、ボランティアを対象にした試験を実施した。

・ビタミンD又はビタミンD類及び/又はその活性代謝物（1日当たり：50 - 10万ME（IU））

・雄蜂児（1日当たり：10 - 1000ミリグラム）

【0020】

本発明の薬剤は、粉末剤、錠剤、カプセル剤のいずれかの形態で提供できる。

【0021】

ビタミンDの採用理由は、雄蜂児のビタミンは豊富だが、特にビタミンD3で代替不可

50

の少量である以上、雄蜂児の濃度は骨粗鬆症の治療には不十分である。

【 0 0 2 2 】

雄蜂児は、雄蜂児が骨石灰化に好影響を与える性昆虫ホルモン（エストラジオール、プロゲステロン、テストステロン）の供給源として導入されなければならない。

【 0 0 2 3 】

本発明の製剤の処方範囲は患者の個人的特徴（年齢、食生活、生活スタイル、人種、居住国、性別、遺伝性疾患、既往症）によって定められる。医師は、上記の基準を評価する際、本発明の製剤の各成分の割合を選択し、空洞補填の変化に合わせ、それを調整する。

【 0 0 2 4 】

< 前記範囲の説明は以下のとおりに限定する >

1) ビタミン D 又はビタミン D 類及び / 又はその活性代謝物（ 1 日当たり： 5 0 - 1 0 万 M E （ I U ））。下限値及び上限値はそれぞれ有効用量及び毒性用量である。

2) 雄蜂児（ 1 日当たり： 1 0 - 1 0 0 0 ミリグラム）。下限値は有効用量であり、及び上限値は製品の費用対効果の比率に合わせた使用適正量である。

【 0 0 2 5 】

研究の結果、本発明の処方の使用は、骨密度の一定の回復に対するメカニズムを強化し、ビタミン D と組合わせた雄蜂児の使用は、傷害された骨組織のリモデリング、及び、アンドロゲンレベルの維持による骨組織に対して、向上させることを目標とすることを確立した。

【 0 0 2 6 】

雄蜂児及びビタミン D を組合わせた使用は過カルシウム血症における骨粗鬆症における最大限の治療効果を達成し、石灰化沈着物並びに腎臓及び他の臓器における結石形成の副作用頻度を減らすことを可能とする。

【 0 0 2 7 】

本発明の製剤の成分は民俗医療・伝統医療において知られているが、単品の製品における組み合わせは未知であり、特に、発見された相乗効果は海綿骨部及び皮質部におけるバランスの取れた骨石灰化の問題を解決し、関心の課題を解決し、本発明の技術的結果の達成（つまり、骨組織の各部における石灰化の不均衡を無くすか軽減すること）を可能にする。

【 実施例 】

【 0 0 2 8 】

雄蜂児のホモジネート及びビタミン D 3 の使用による無機質過剰症を伴う患者の空洞病巣補填例。

【 0 0 2 9 】

例 1：閉経後骨粗鬆症を伴う 6 4 歳の家族性アルツハイマー病（ F A D ）患者。1 年にわたり、「ナイコメッド」製の「カルシウム・D 3 ・フォルテ」を服用していた。無機質過剰症（軟部組織における塩蓄積）と診断された。この状態にもかかわらず空洞病巣もある。1 日当たり 1 0 0 0 ミリグラム雄蜂児及び同 1 0 0 M E （ I U ）のビタミン D 3 の粉末混合製剤の組成の本発明の薬剤での治療が処方された。

【 0 0 3 0 】

図 1 は治療前後の結果を示している。

【 0 0 3 1 】

治療開始時に撮られた写真には無機質過剰症を示す軟部組織における塩蓄積がはっきり見えており、2 本の骨の間の白い背景に橙色で示されている。

【 0 0 3 2 】

図 2 は 9 か月間の治療後の結果を示している。

【 0 0 3 3 】

本発明の薬剤の作用による塩蓄積の軽減及び空洞病巣の補填を見ることができ、つまり、体内においてカルシウムが再分配された。

【 0 0 3 4 】

例 2 : 66 歳、閉経後骨粗鬆症を伴う女性患者 Z 氏。9 ヶ月にわたり、「ナイコメッド」製の「カルシウム・D3・フォルテ」を服用していた。無機質過剰症（軟部組織における塩蓄積）と診断された。この状態にもかかわらず空洞病巣がある。1 日当たり 500 ミリグラムの雄蜂児及び 2500 ME（IU）のビタミン D3 の粉末混合製剤の組成の本発明の薬剤による治療が処方された。

【0035】

以下、6 ヶ月間の治療経過前後の結果が図 3、4 に示されている。

【0036】

図 3 は本発明の薬剤による治療前の結果を示している。

【0037】

図 4 は本発明の薬剤による 6 ヶ月間の治療後の結果を示している。

【0038】

空洞病巣が縮小し、軟部組織における塩蓄積も無くなった。

【0039】

例 3 : 女性患者 Z1 氏。閉経後骨粗鬆症を有する 70 歳。12 ヶ月にわたり、「ナイコメッド」製の「カルシウム・D3・フォルテ」を服用していた。無機質過剰症（軟部組織における塩蓄積）と診断された。この状態にもかかわらず大きな空洞病巣もある。1 日当たり 500 ミリグラムの雄蜂児及び 10 万 ME（IU）のビタミン D2 の粉末混合製剤の組成の本発明の薬剤による治療が処方された。

【0040】

以下、6 ヶ月間の治療経過の前後の結果が図 5、6 に示されている。

【0041】

図 5 は本発明の薬剤による治療前の結果を示している。

【0042】

図 6 は本発明の薬剤による治療後の結果を示している。

【0043】

写真に示されている通り、空洞が補填されたが、軟部組織における塩は完全には消失しておらず、それは当該患者へのビタミン D2 の高用量を示している。

【0044】

ビタミン D 及びその活性代謝物の使用の範囲について、ビタミン D の種々の形態によってその治療効果も異なることに留意すべきである。例えば、ビタミン D2 はビタミン D3 より効果が弱いため、ビタミン D3 と比較してより多い量の D2 が必要とされる。それはビタミン D の代謝物質にも適用する。

【0045】

例 4（下限値未満の量の場合における本発明の薬剤の無効果例）：閉経後骨粗鬆症を伴う女性患者 D 氏、60 歳。6 ヶ月にわたり、「ナイコメッド」製の「カルシウム・D3・フォルテ」を服用していた。無機質過剰症（軟部組織における塩蓄積）と診断されていた。本患者は、いかなる空洞病巣を有さない。1 日当たり 9 ミリグラムの雄蜂児及び 40 ME（IU）のビタミン D2 の粉末混合製剤の組成の本発明の薬剤による治療が処方された。

【0046】

以下、6 ヶ月間の治療経過の前後の結果が図 7、8 に示されている。

【0047】

図 7 は本発明の混合製剤による治療前の結果を示している。

【0048】

図 8 は本発明の混合製剤による治療後の結果を示している。

【0049】

結論：有意な変化はなく、骨密度が減少しており、それに合わせ、ミネラル蓄積も軽減している。

【0050】

10

20

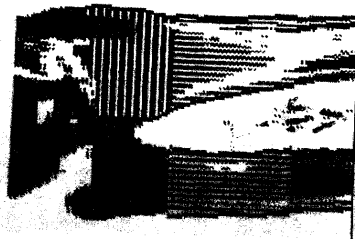
30

40

50

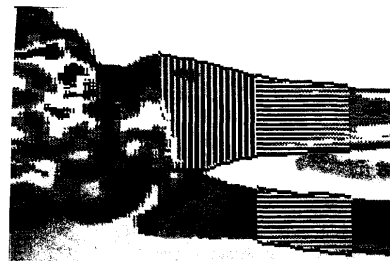
医師は、本発明の薬剤を処方する際、当該患者の病状に基づき、その成分の用量を個々に選択する。患者の病状は、濃度計測機器を用い、6ヶ月から9ヶ月ごとに空洞病巣を測定しながら本発明の薬剤の組成を調整しながら評価されるべきである。

【図1】



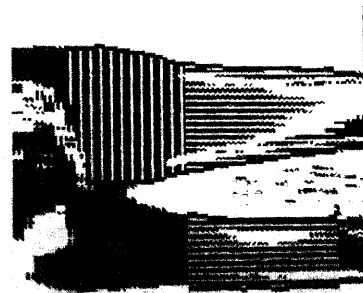
Pnc. 1

【図3】



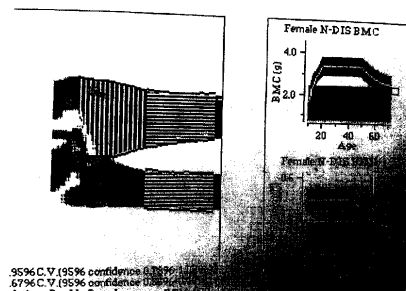
Pnc.3

【図2】



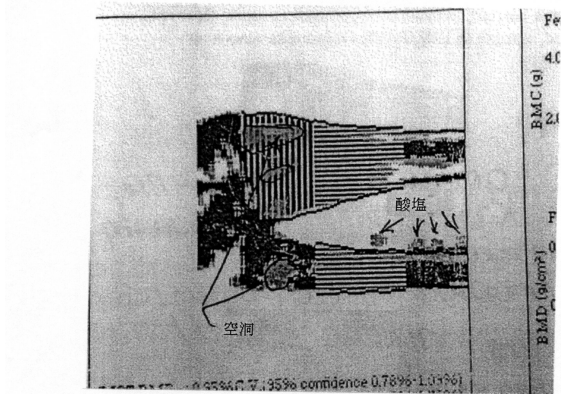
Pnc. 2

【図4】

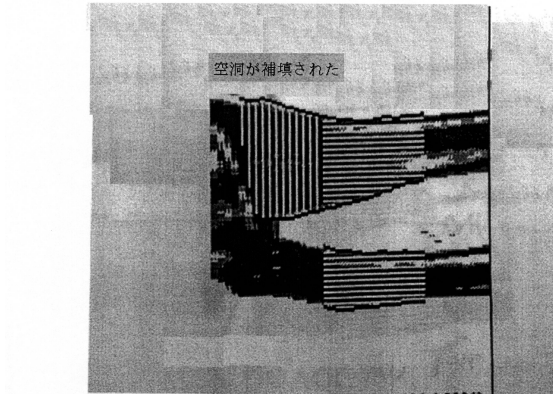


Pnc.4

【図 5】



【図 6】



【図 7】

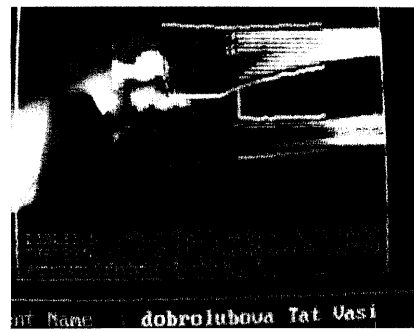


Рис.7

【図 8】

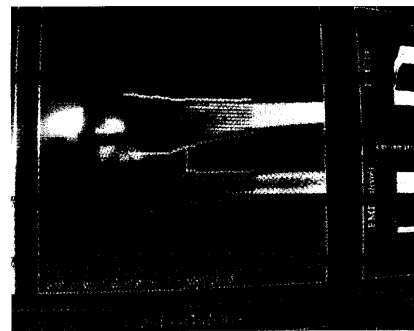


Рис.8

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 3/00 (2006.01) A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 3/04 (2006.01) A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 19/00 (2006.01) A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 19/10 (2006.01) A 6 1 P 19/10

(72)発明者 ジョーンズ オルガ
 アメリカ合衆国 テキサス フォートワース ラファイエット アベニュー 3 6 3 3
 (72)発明者 クルチアコフ エブゲニイ ニコラエヴィッチ
 ロシア連邦 ベンザ ラドジュスカヤ ウーリッツァ 1 1 5 - 1 2 5
 (72)発明者 エリストラトフ コンスタンチン ゲンナデヴィッチ
 ロシア連邦 ベンゼンスカヤ オーブラスチ ベンザ トルストヴォ ウーリッツァ 5 - 4 5

合議体

審判長 關 政立
 審判官 田村 聖子
 審判官 井上 明子

(56)参考文献 国際公開第2011/065864号
 福島雅典監修，メルクマニュアル第18版日本語版，日経BP社，2007，p. 322 - 326
 福島雅典監修，メルクマニュアル第18版日本語版，日経BP社，2007，p. 1323 - 1330

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
 A 6 1 K 3 5 / 0 0 - 3 5 / 7 6 8
 CAPLUS / MEDLINE / BIOSIS / EMBASE (STN)
 JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)