

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5374491号  
(P5374491)

(45) 発行日 平成25年12月25日(2013.12.25)

(24) 登録日 平成25年9月27日(2013.9.27)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 36/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

W

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/10

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/10

請求項の数 6 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-502115 (P2010-502115)  
 (86) (22) 出願日 平成20年4月1日(2008.4.1)  
 (65) 公表番号 特表2010-523563 (P2010-523563A)  
 (43) 公表日 平成22年7月15日(2010.7.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/004220  
 (87) 国際公開番号 W02008/123970  
 (87) 国際公開日 平成20年10月16日(2008.10.16)  
 審査請求日 平成23年3月29日(2011.3.29)  
 (31) 優先権主張番号 60/907,451  
 (32) 優先日 平成19年4月2日(2007.4.2)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509275079  
 アビラ, アルフレド  
 AVILA, Alfredo  
 アメリカ合衆国、インディアナ 4681  
 8、フォート・ウェイン、キャロル・クリ  
 ーク・ラン 12221  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100113653  
 弁理士 東田 幸四郎  
 (74) 代理人 100116919  
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨折および骨欠損の処置のためのハーブ製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

骨折および骨欠損の処置のための

a) 薬理学的有効量のシンフィツム・オフィシナリス抽出物および

b) 薬理学的有効量のフィトラッカ・デカンドラ抽出物

を含むハーブ製剤。

【請求項2】

c) 塩化マグネシウムUSP

をさらに含む、請求項1記載のハーブ製剤。

【請求項3】

d) 無水エタノール、および

e) ショ糖および乳糖からなる群より選択される糖

をさらに含む、請求項2記載のハーブ製剤。

【請求項4】

a) 0.02ccのシンフィツム・オフィシナリス抽出物；

b) 0.01ccのフィトラッカ・デカンドラ抽出物；

c) 2gの塩化マグネシウムUSP；

d) 100ccの無水エタノール；および

e) 1000gのショ糖および乳糖からなる群より選択される糖

を含む、請求項3記載のハーブ製剤。

10

20

## 【請求項 5】

a) 0.02 ~ 0.05 ccのシンフィツム・オフィシナリス抽出物および

b) 0.01 ~ 0.04 ccのフィトラッカ・デカンドラ抽出物

を含む、請求項 1 記載のハーブ製剤。

## 【請求項 6】

カプセル剤および錠剤からなる群より選択される剤形である、請求項 1 記載のハーブ製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法 119 条 (e) に基づき、2007 年 4 月 2 日に提出された米国仮出願第 60/907,451 号の利益を主張し、その仮出願の内容は、参照により本明細書に組み入れられる。

## 【0002】

発明の分野

本発明は、一般に、骨折および骨欠損を処置するための、シンフィツム・オフィシナリス (Symphytum Officinale) 抽出物およびフィトラッカ・デカンドラ (Phytolacca Decandra) 抽出物を含むハーブ製剤に関するものである。

## 【0003】

発明の背景

骨病変の治療は、生物に内在する性質の一つであり、骨組織の再生能は事実上無限である。骨フラグメントの完全で完璧な再結合は、折れた骨のフラグメントの間の間隙を埋める、再生した骨組織 (仮骨) の形成なしには達成できない。再結合過程は、いくつかの段階で進行する。すなわち、特徴的な生化学的性質および生理学的性質を示す、正常に経過する骨折再結合過程では、石灰化しやすい構成要素を含む結合層が最初に骨折部周辺に生じて仮骨が形成され、それが骨組織に変化する。

## 【0004】

科学界は長年、骨を硬化させるためだけではなく、骨治療の推定時間、通常は 3 ~ 6 ヶ月を短縮するために、骨折の処置のための医薬の研究を行ってきた。その上、開放骨折は、感染の可能性のために合併症という付加された可変要素を有する。これは、医療機器を取り扱う場合に、外科センターの不十分な無菌状態が原因で、感染性病原体から直接起こりうる。この感染の可変要素は、骨硬化を避けている症例の 40 % もの数に存在し、結果として事故に遭った患者の能力障害に至る。

## 【0005】

金属板、ネジおよび他の外部固定器具 (external fixer) などの人工材料の使用は、骨の硬化過程を向上させた。しかし、これらの材料は、頻繁で、未解決の問題であり続ける遷延治療および偽関節を防止しない。

## 【0006】

骨形成過程において、無機化合物および有機化合物という二つの因子が主な関心事である。研究により、骨組織は有機物 (30 %)、無機質構成要素 (60 %) および水 (10 %) からなることが実証された。骨有機物は、コラーゲン (95 %) からなり、他の化合物はわずか 5 % を占めることが知られている。骨の無機質、すなわち無機構成要素は、事実上、カルシウムおよびリンの塩により形成されるヒドロキシアパタイトの結晶である。これらの結晶は、骨組織に稠性、抵抗力および強度を与える構築物質であり、たいていの場合、人体の生物学的および生化学的機能不全が原因で、所要量が減少し、脆弱性を引き起こすおそれがあり、それにより、外部起源に起因する損傷に対して骨が感受性になり、骨折の発生を招く。有機化合物は、周知で十分に研究されているような I 型コラーゲン、副甲状腺ホルモン、ビタミン D に代表される。I 型コラーゲンは、基本的に骨マトリックスに存在する主成分であり、COL1A1 および COL1A2 遺伝子によりコードされるタン

10

20

30

40

50

パク質により形成され、抵抗力のある骨組織が形成するまで結晶状のカルシウムとリンの塩、すなわちヒドロキシアパタイトが重なる場合の「セメント」となる。これらの遺伝子の異常（およそ130個）は、I型コラーゲンの量だけではなく質にも関係する形成に障害を引き起こすが、これは、不完全な骨形成に関して実施された多数の研究の研究事項であり、別の原因に起因する骨折における研究事項ではなかった。

#### 【0007】

外部原因に起因する骨折に加えて、骨組織のいくつかの疾患および欠損の結果として、脆弱で骨折を起こしやすい骨が生じる。このような疾患および欠損には、骨髄炎、偽関節、骨粗鬆症、骨腫瘍、および骨形成不全が挙げられる。さらに、骨折後骨癒合遅延は、多くの人を悩ます状態である。

10

#### 【0008】

伝統的な医学の代替として、多くの人々が、ハーブの製剤および抽出物により様々な不快から安楽を見出している。コンフリーは、*Symphytum officinalis*としても知られているが、様々な不快を処置することが知られているムラサキ科（*Boraginaceae*または*Borage family*）の一員である。ヨウシュヤマゴボウは、*Phytolacca decandra*としても知られているが、ヤマゴボウ科（*Phytolaccaceae*または*Pokeweed family*）の一員であり、抗菌化合物としての使用を含む、様々な状態を処置することが知られている。これらのハーブ成分は、他のハーブ成分および化学成分と共に、化粧品組成物の成分としても知られている。

#### 【0009】

発明の概要

20

*Symphytum Officinale*抽出物および*Phytolacca Decandra*抽出物を含むハーブ製剤を組み合わせて骨折および骨欠損を処置できることが予想外に発見された。これらの成分は、生物学的異常を是正することにより、I型コラーゲン鎖をコードしているC O 1 A 1およびC O 1 A 2遺伝子を増加させる骨形成過程の正の調節を行い、主要な質および量のコラーゲンの形成を可能にする。C O 1 A 1およびC O 1 A 2遺伝子は、第7および13染色体に位置し、プロコラーゲン1型および骨形成過程の有機化合物に作用するB C R A 1のコードを担っている。

#### 【0010】

薬理学的有効量の*Symphytum Officinale*抽出物および薬理学的有効量の*Phytolacca Decandra*抽出物が、好ましくは塩化マグネシウムU S P、無水エタノール、およびショ糖/乳糖と共にハーブ製剤として患者に提供される。このハーブ製剤は、非限定的に経口摂取または局所適用を含む任意の医学的に許容される方法で患者に送達することができる。これらの成分は、好ましくは、多様な骨折、ならびに非限定的に骨髄炎、偽関節（感染性または非感染性）、骨折後骨癒合遅延、骨粗鬆症、骨腫瘍および骨形成不全を含む骨欠損関連疾患を処置するために患者により経口摂取される。これらの成分は、各々の骨欠損、特に動脈瘤様骨嚢腫および多発性骨髄腫についての骨形成過程を触媒し、骨組織を再生し、骨無機質密度の増加を生じる。このハーブ製剤は、好ましくは、カプセル剤または錠剤の剤形で患者に提示される。しかし、骨髄炎によって生じる潰瘍の場合、このハーブ製剤は、局所適用してもよい。または、このハーブ製剤は、皮膚パッチの剤形で患者に供給してもよい。

30

40

#### 【0011】

本発明のハーブ製剤は、人体および動物に使用した場合に再生性および抗溶解性（*anti-litical property*）を有することが見出された、薬理学的有効量の*Symphytum Officinale*抽出物および薬理学的有効量の*Phytolacca Decandra*を含む。このハーブ製剤は、迅速に仮骨を形成させて、無機質密度を増加させ、遺伝子G O L 1 A 1およびC O L 1 A 2およびB R C A 1の異常に由来する多数の病態を含む感染骨に目下存在する緑膿菌（*pseudomoma aeruginosa*）などのグラム陰性および陽性細菌の細胞分裂を防止する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0012】

図面のいくつかの欄の簡単な説明

50

本発明の特徴および長所は、添付の図面と共に採用された、その好ましい態様の以下の詳細な説明から明らかになる。

【図 1 A】図 1 A は、処置前の非感染性偽関節を患う 3 6 歳患者の大腿骨の X 線像である；

【図 1 B】図 1 B は、本発明に記載の処置後の非感染性偽関節を患う 3 6 歳患者の大腿骨の X 線像である；

【図 2 A】図 2 A は、処置前の非感染性偽関節を患う 3 6 歳患者の下腿の X 線像である；

【図 2 B】図 2 B は、本発明に記載の処置後の感染性偽関節を患う 3 6 歳患者の下腿の X 線像である；

【図 3 A】図 3 A は、処置前の感染性偽関節を患う 3 1 歳患者の下腿の X 線像である；

10

【図 3 B】図 3 B は、本発明に記載の処置後の感染性偽関節を患う 3 1 歳患者の下腿の X 線像である；

【図 4 A】図 4 A は、処置前の感染性偽関節を患う 4 1 歳患者の下腿の X 線像である；

【図 4 B】図 4 B は、本発明に記載の処置後の感染性偽関節を患う 4 1 歳患者の下腿の X 線像である；

【図 5 A】図 5 A は、処置前の感染性偽関節を患う患者の下腿の写真である；

【図 5 B】図 5 B は、本発明に記載の処置後の感染性偽関節を患う患者の下腿の写真である；

【図 6 A】図 6 A は、処置前の感染性偽関節を患う 9 歳患者の腕の X 線像である；

【図 6 B】図 6 B は、本発明に記載の処置後の感染性偽関節を患う 9 歳患者の腕の X 線像である；

20

【図 7 A】図 7 A は、処置前の感染性偽関節を患う 2 4 歳患者の大腿骨の X 線像である；

【図 7 B】図 7 B は、本発明に記載の処置後の感染性偽関節を患う 2 4 歳患者の大腿骨の X 線像である；

【図 8 A】図 8 A は、処置前の外科的硬化遅延を患う 4 3 歳患者の鎖骨の X 線像である；

【図 8 B】図 8 B は、本発明に記載の処置後の外科的硬化遅延を患う 4 3 歳患者の鎖骨の X 線像である；

【図 9 A】図 9 A は、処置前の非外科的単純骨折を患う 2 8 歳患者の上腕骨の X 線像である；

【図 9 B】図 9 B は、本発明に記載の処置後の非外科的単純骨折を患う 2 8 歳患者の上腕骨の X 線像である；

30

【図 1 0 A】図 1 0 A は、処置前の骨形成不全を患う 5 7 歳患者の大腿骨の X 線像である；

【図 1 0 B】図 1 0 B は、本発明に記載の処置後の骨形成不全を患う 5 7 歳患者の大腿骨の X 線像である；

【図 1 1 A】図 1 1 A は、処置前の骨腫瘍を有する 1 2 歳患者の上腕骨の X 線像である；

【図 1 1 B】図 1 1 B は、本発明に記載の処置後の骨腫瘍を有する 1 2 歳患者の上腕骨の X 線像である；

【図 1 2 A】図 1 2 A は、処置前の骨腫瘍を有する 1 4 歳患者における関節の X 線像である；

40

【図 1 2 B】図 1 2 B は、本発明に記載の処置後の骨腫瘍を有する 1 4 歳患者における関節の X 線像である；

【図 1 3 A】図 1 3 A は、処置前の骨腫瘍を有する 5 2 歳患者における骨の X 線像である；

【図 1 3 B】図 1 3 B は、本発明に記載の処置後の骨腫瘍を有する 5 2 歳患者における骨の X 線像である；

【図 1 4 A】図 1 4 A は、処置前の骨腫瘍を有する 1 1 歳患者の上腕骨の X 線像である；

【図 1 4 B】図 1 4 B は、本発明に記載の処置後の骨腫瘍を有する 1 1 歳患者の上腕骨の X 線像である；

【図 1 5 A】図 1 5 A は、処置前の股関節プロテーゼを有する 8 6 歳患者の大腿骨の X 線

50

像である；そして

【図 1 5 B】図 1 5 B は、本発明に記載の処置後の股関節プロテーゼ腫瘍を有する 8 6 歳患者の大腿骨の X 線像である。

【 0 0 1 3 】

発明の詳細な説明

薬理学的有効量の *Symphytum Officinale* 抽出物および薬理学的有効量の *Phytolacca Decandra* 抽出物を含む天然ハーブ製剤が、骨折ならびに骨関連の疾患および欠損の処置のために患者に与えられる。第一の態様では、このハーブ製剤は、0.05 cc 未満の *Symphytum Officinale* 抽出物および 0.04 cc 未満の *Phytolacca Decandra* 抽出物を含みうる。別の態様では、このハーブ製剤は、0.02 ~ 0.05 cc の *Symphytum Officinale* 抽出物および 0.01 ~ 0.04 cc の *Phytolacca Decandra* 抽出物を含みうる。このハーブ製剤は、仮骨および新しい骨組織の形成を触媒する。*Symphytum Officinale* 抽出物および *Phytolacca Decandra* 抽出物に加えて、このハーブ製剤は、好ましくは塩化マグネシウム USP を含む。好ましい態様では、このハーブ製剤は、さらに無水エタノール（またはエチルアルコール）およびショ糖 / 乳糖を含む。このハーブ製剤に利用される活性成分である *Symphytum Officinale* 抽出物および *Phytolacca Decandra* 抽出物、ならびに塩化マグネシウム USP は、ハーブ店ならびに Frontier Herbs (Norway, Iowa 52318) および BIOTECHNOQUIMICA (Caracas, Venezuela) などのハーブ販売業者から容易に入手できる。このハーブ製剤は、追加のビタミンサプリメントと共に、またはビタミンサプリメントなしに患者に投与することができる。具体的には、このハーブ製剤は、カルシウムに基づくビタミンサ  
10  
20

【 0 0 1 4 】

ハーブ製剤の好ましい態様は、*Symphytum Officinale* 抽出物および *Phytolacca Decandra* 抽出物、無水エタノール、塩化マグネシウム USP、ならびにショ糖 / 乳糖を以下の量で含む：

<i>Symphytum Officinale</i> 抽出物	0.02 cc
<i>Phytolacca Decandra</i> 抽出物	0.01 cc
無水エタノール	100 cc
塩化マグネシウム	2 g
ショ糖 / 乳糖および他の賦形剤	1000 g

このハーブ製剤を製造するための好ましい工程は、0.02 cc の *Symphytum Officinale* の抽出物または母チンキ剤および 0.01 cc の *Phytolacca Decandra* を 100 cc の無水エタノールに希釈することならびに 5 分間混合することを含む。いったん混合してから、2 g の塩化マグネシウム USP を混合物に加え、均一で粘稠 (consistence) な混合物が形成するまで混合する。次に、内容物をショ糖 / 乳糖の上に散き、外界温度で乾燥させる。いったん乾燥させてから、成分をもう一度混合し、他の食品サプリメントを添加して経口摂取用のカプセル剤を調製してもよい。錠剤の場合、許容される安定化剤および乳化剤を添加して錠剤を形成させてもよい。  
30  
40

【 0 0 1 5 】

このハーブ製剤をヒトおよび動物に提供して、骨折または骨疾患が原因の骨関連欠損を処置することができる。このハーブ製剤は、骨形成過程の触媒として作用することが了解されている。このハーブ製剤を用いて処置されるいくつかの骨疾患には、非限定的に、骨形成不全、偽関節 (感染性または非感染性)、骨折後骨癒合遅延、骨粗鬆症、骨腫瘍、特に動脈瘤様骨嚢腫および多発性骨髄腫が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

このハーブ製剤の主な性質を実証するために、臨床対照試験が行われた。以下の臨床試験は、本発明のハーブ製剤の単なる実例を表すことを了解すべきである。当業者は、本発明の範囲から逸脱せずに、このハーブ製剤にある種の改変を加えうることを理解されたい  
50

。

## 【 0 0 1 7 】

## 材料と方法

臨床試験に、0.02 ccのSymphytum Officinale抽出物；0.01 ccのPhytolacca Decandra抽出物；100 ccの無水エタノール；および2 gの塩化マグネシウムを有するカプセル剤を含めた。本発明のハーブ製剤の有効性を実証するために、処置の前後に骨部分のX線像を撮影した。これらのX線像は、本発明のハーブ製剤が、骨折および様々な形の骨疾患に関係する骨欠損を処置するために有益であることを証明している。このハーブ製剤は、硬化遅延を有する骨折、感染性および非感染性偽関節、骨髄炎ならびに骨形成不全における新しい骨組織の形成を加速した。このハーブ製剤は、二次作用を有さない生物物質である。

10

## 【 0 0 1 8 】

この研究に参加するために、プロトコルに含める確立されたパラメータに合致する標本の患者94人を採用し、その患者にこのハーブ製剤を投与したが、彼らの医師は、どの患者が生物物質を服用し、誰がプラセボを服用したかは知らなかった。一般に骨折および骨髄炎を処置するために、臨床試験の方式には1日にカプセル剤または錠剤1個を含めた。しかし、骨粗鬆症および骨減少症については隔日にカプセル剤または錠剤1個が許容される。臨床試験を以下のような8群に分けた：

第Ⅰ群：非感染性偽関節

第ⅠⅠ群：感染性偽関節

第ⅠⅠⅠ群：外科的硬化遅延

第ⅠⅤ群：非外科的単純骨折

第Ⅴ群：骨形成不全

第ⅤⅠ群：骨腫瘍

第ⅤⅠⅠ群：プロテアーゼ

第ⅤⅠⅠⅠ群：骨粗鬆症および骨減少症

20

## 【 0 0 1 9 】

## 第Ⅰ群

この臨床試験群に、得られた仮骨が放射線学的に認識できる非感染性偽関節を有すると診断された患者12人を含めた。患者は、カプセル剤または錠剤を1日1個3ヶ月連続で服用した。結果は以下の通りである：

30

25%（患者3人）は6ヶ月以内に反応した。

25%（患者3人）は8週間以内に反応した。

33%（患者4人）は12週間以内に反応した。

17%（患者2人）は4週間以内に反応した。

有意な臨床学的および放射線学的変化を得るための平均週数は8.5週であった。対照は、臨床学的または放射線学的変化を有さなかった。図1Aは、処置前の36歳患者のX線像である。図1Bは、ハーブ製剤を用いて12週間処置後の同じ36歳患者のX線像である。X線像から分かるように、骨組織は骨折を覆うように成長した。

40

## 【 0 0 2 0 】

## 第ⅠⅠ群

この臨床試験群に、感染性偽関節を有すると診断された患者15人を含めた。患者は3ヶ月連続で1日1個のカプセル剤または錠剤を服用した。結果は以下の通りである：

38%（患者6人）は8週間以内に反応した。

23%（患者3人）は6週間以内に反応した。

46%（患者6人）は12週間以内に反応した。

認識できる臨床学的および放射線学的変化ならびに任意の細菌の存在の消失を得るための平均週数は、7.3週であった。対照は、臨床学的または放射線学的変化を有さなかった。図2Aは、処置前の36歳患者のX線像である。図2Bは、ハーブ製剤を用いて8週間処置後の同じ36歳患者のX線像である。図3Aは、処置前の31歳患者のX線像である

50

。図 3 A は、ハーブ製剤を用いて 8 週間処置後の同じ 3 1 歳患者の X 線像である。図 4 A は、処置前の 4 1 歳患者の X 線像である。図 4 B は、ハーブ製剤を用いて 8 週間処置後の同じ 4 1 歳患者の X 線像である。図 5 A は、処置前の 5 7 歳患者の脚の写真である。図 5 B は、ハーブ製剤を用いて 8 週間処置後の同じ 5 7 歳患者の写真である。図 6 A は、処置前の 9 歳患者の X 線像である。図 6 B は、ハーブ製剤を用いて 8 週間処置後の同じ 9 歳患者の X 線像である。図 7 A は、処置前の 2 4 歳患者の X 線像である。図 7 B は、ハーブ製剤を用いて 8 週間処置後の同じ 2 4 歳患者の X 線像である。

#### 【 0 0 2 1 】

##### 第 I I I 群

この臨床試験群に、外科的骨折後の硬化遅延を有する患者 2 4 人を含めた。ハーブ製剤は硬化した骨折を与えた。患者は、3 ヶ月連続で 1 日 1 個のカプセル剤または錠剤を服用した。結果は以下の通りである：

2 5 % ( 患者 6 人 ) は 3 週間で効果が生じた。

4 % ( 患者 1 人 ) は 5 週間で効果が生じた。

5 8 % ( 患者 1 4 人 ) は 6 週間で効果が生じた。

1 3 % ( 患者 3 人 ) は 8 週間で効果が生じた。

認識できる放射学的硬化を有意に得るための平均週数は 5 . 5 週であった。対照は、放射線学的に実証できる硬化を認識するために 1 2 週であった。図 8 A は、処置前の 4 3 歳患者の鎖骨の X 線像を示す。図 8 B は、ハーブ製剤を用いて 8 週間処置後の同じ 4 3 歳患者の X 線像である。

#### 【 0 0 2 2 】

##### 第 I V 群

この臨床試験群に、単純骨折および / または病的骨折を有する患者 4 4 人を含めた。ハーブ製剤は、外科的骨折を与えず、硬化した骨折を示す。患者は、3 ヶ月連続で 1 日 1 個のカプセル剤または錠剤を服用した。結果は以下の通りである：

9 5 % ( 患者 4 2 人 ) は 4 週間で効果が生じた。

5 % ( 患者 2 人 ) は 2 週間で効果が生じた。

硬化の放射線学的認識のための平均週数は 3 週であった。対照は、硬化の放射線学的認識のために 1 2 週であった。図 9 A は、処置前の 2 8 歳患者の上腕骨の X 線像を示す。図 9 B は、ハーブ製剤を用いて 2 週間処置後の同じ 2 8 歳患者の X 線像を示す。

#### 【 0 0 2 3 】

##### 第 V 群

この臨床試験群に、骨形成不全を有する患者 1 人を含めた。ハーブ製剤は、手術なしにアウトラインを有する外科的骨折を硬化した。患者は、3 ヶ月連続で 1 日 1 個のカプセル剤または錠剤を服用した。結果は以下の通りである：

1 0 0 % ( 1 人 ) は 1 2 週間で効果が生じた。

仮骨の放射線学的認識のための週数は 4 週であり、両骨折部は 1 2 週に硬化した。対照は、有意な放射線学的変化を有さなかった。

図 1 0 A は、処置前の 5 7 歳患者の大腿骨の X 線像を示す。図 1 0 B は、ハーブ製剤を用いて 8 週間処置後の同じ 5 7 歳患者の X 線像である。

#### 【 0 0 2 4 】

##### 第 V I 群

この臨床試験群に、骨腫瘍を有する患者 4 人を含めた。ハーブ製剤は、骨組織の平均 9 0 % を再生した。患者は、3 ヶ月、最大 1 年、1 日 1 個のカプセル剤または錠剤を服用した。結果は以下の通りである：

2 5 % ( 患者 1 人 ) は、1 4 週で 9 9 % の再生を示した。

2 5 % ( 患者 1 人 ) は、4 0 週で 8 0 % の再生を示した。

2 5 % ( 患者 1 人 ) は、4 4 週で 9 0 % の再生を示した。

2 5 % ( 患者 1 人 ) は、7 2 週で 9 0 % の再生を示した。

平均再生時間は 1 1 ヶ月であった。対照は、変性変化の増加を示した。図 1 1 A は、処置

前の12歳患者の上腕骨のX線像を示す。図11Bは、ハーブ製剤を用いて22週間処置後の同じ12歳患者のX線像を示す。図12Aは、処置前の14歳患者における関節のX線像を示す。図12Bは、ハーブ製剤を用いて8週間処置後の同じ14歳患者のX線像を示す。図13Aは、処置前の52歳患者の大腿骨のX線像を示す。図13Bは、ハーブ製剤を用いて48週間処置後の同じ52歳患者のX線像を示す。試験の第V群の症例3では、ハーブ製剤が抗溶解性を有することもまた示されている。生物学的イントリンギリッシュ (intrinsigish) が原因で、同じロカスに位置して発ガン (多発性骨髄腫) の原因となるBRCA1構造遺伝子は、B細胞と破骨細胞の分離を許すように調節され (インターロイキン6)、この病態でこれらの細胞が関連すると、骨溶解状態が生じる。図14Aは、処置前の11歳患者の上腕骨のX線像を示す。図14Bは、ハーブ製剤を用いて10週間処置後の同じ11歳患者のX線像を示す。

10

## 【0025】

## 第V群

この臨床試験に、新しい骨組織を形成する、股関節プロテアーゼを有する患者1人を含めた。患者は、平均約10ヶ月で骨組織の90%が再生した。患者は、1年間隔日1個のカプセル剤または錠剤を服用した。対照は変化を示さなかった。図15Aは、ハーブ製剤を用いる前の86歳患者の股関節プロテアーゼのX線像を示す。図15Bは、ハーブ製剤を用いて96週間処置後の同じ86歳患者のX線像を示す。

## 【0026】

## 第VII群

20

この臨床試験に、骨粗鬆症および骨減少症を有すると診断された患者3人の群を含めた。処置は無機質厚みを増加させ、骨折のリスクを減少した。患者は、1年間隔日1個のカプセル剤または錠剤を服用した。

100% (患者3人) は、52週間でDMOが増加した。

骨密度 (DMO) の平均増加は4.5%であった。対照は、DMOが2.5%減少した。

## 【0027】

以下の情報は、個別の患者に行った実験の結果に基づき提示する。

## 【0028】

患者の経時的比較を調査分析した。1998年3月24日に実施した骨密度測定実験を、1995年11月27日の実験と比較し、骨無機物密度に以下の変化を認めた：

30

	95	98	差
腰椎	11	08	+03%
(大腿骨)	17	12	+05%

大腿骨および腰椎にDMO (骨密度) の増加が認められる。リスク因子を補正するためおよびこの実験を1年で繰り返すために特定のハーブ製剤の治療測定を継続することが示唆された。この群の患者により用いられた治療方式は、隔日1個のカプセル剤または錠剤である。プログラムバージョン3.65のLunar DPXを利用し、投影 (前後方向) における腰椎および大腿骨 (転子)、骨頸およびウオード三角部の面積における、 $\text{g/cm}^2$  で表現した無機質骨密度 (DMO) を分析して、実際の技術にしたがって2000年7月7日に患者を骨密度測定に供した。この情報を加工し、分析し、若年成人および同年齢者の参照集団と比較し、骨喪失率すなわちTスコア (偏差標準) を得て、骨折の相対リスク (RR) を計算した。続いて、結果を要約形式で表現する：

40

面積	DMO ( $\text{g/cm}^2$ )	骨喪失%	R . R .	Tスコア
腰椎AP	1.041	12%	中	-1.16
大腿骨	0.844	14%	中	-1.13

追加的に、骨粗鬆症のリスク因子に関する様々な質問を患者に行い、以下の結果を得た：

カルシウム低摂取	[ ]	ステロイドを用いた治療	[ ]
早期閉経	[ x ]	悪い吸収例	[ ]
オーフェレオトミア (Oofereotomia)	[ ]	糖尿病	[ ]
甲状腺疾患	[ ]	喫煙	[ ]

50



骨粗鬆症の家族歴 [ ] アルコール摂取 [ ]  
 座りがちの生活 [ × ] コーヒー摂取 [ ]

結果は、中等度の骨折を反映して、（海綿）骨および皮質骨組織の D M O レベルの中等度の減少を示す。骨量を上げ、減少を防止するためには、患者が生活習慣を改変してリスク因子を是正し、特定の治療的測定を続行することが示唆される。1年以内に、または臨床的展開に応じて患者が実験を繰り返すことが勧められる。高い（再現性の）低線量放射線および高い精度のための、股関節および脊柱の二重エネルギー X 線骨密度は、骨粗鬆症のリスクを有する患者の評価のための基準となり、好ましい測定のための評価ではなく、（海綿）骨および皮質骨に観察された骨変化の鑑別を許す。

【 0 0 2 9 】

10

別の患者について、以下の結果が得られた。

スキャンの日付	領域	D M O g/cm <sup>2</sup>	% N J	% S E
1 9 9 8 年 1 0 月 1 4 日	L 1 - L 4	1 . 0 2 0	8 6	1 0 6
2 0 0 0 年 7 月 7 日	L 1 - L 4	1 . 0 4 1	8 8	1 0 8
1 9 9 8 年 1 0 月 1 4 日	骨 頸 - I	0 . 8 2 0	8 4	1 0 4
2 0 0 0 年 7 月 7 日	骨 頸 - I	0 . 8 4 4	8 6	1 0 6

検討された部位の無機物骨密度レベルの増加が認められる。特定の治療的測定を継続し、リスク因子を是正し、1年で、または臨床的展開に応じて実験を繰り返すことが示唆される。

【 0 0 3 0 】

20

Lunar DPK PLUSにより提供される骨密度測定装置を利用して別の 7 2 歳患者を評価した。実験結果を g/cm<sup>2</sup> 単位の骨無機物密度（D M O）として表し、これは、2 0 ~ 4 0 歳の同性の健康な集団での D M O に対する喪失パーセンテージを公表するが、その集団は、実現した実験によると骨折および骨粗鬆症存在の相対リスクが存在すると特定化された同じ群における人々の参照である。オリエンテーションの終わりと同様に、報告書に与えられた画像は、診断要素のようにみなしてはならず、それについて放射線学的実験の種類の利用が勧められる（R x . T A C および R M）。腰椎 A P の評価は、0 . 8 4 0（L i - L 2）g/cm<sup>2</sup> の D M O を示し、これは、2 0 ~ 4 0 歳の集団に対して 2 7 % および同一群に対して 7 % の無機質脱落に対応する。その値は、Z - 2 . 5 9 である。推定される状態は、感受性の中等度骨折の相対リスクが L 1、L 2 で増加している骨粗鬆症であり、状態およびリスクは、骨関節症（osteoartrosico）過程の根拠を説明した。特に見かけでは大きな D M O が明らかな L 3、L 4、L 5 では、椎体圧潰を除かねばならない。股関節（大腿骨近位部）の評価は、0 . 6 9 0 g/cm<sup>2</sup> の D M O を示し、これは、2 0 ~ 4 0 歳の集団に対して 3 0 % の無機質脱落に対応し、同一群に対して 1 0 % に対応する。その値は Z - 2 . 4 2 である。推定される状態は、感受性の中等度骨折の相対リスクが骨粗鬆症状態のウォード三角部で増加した骨減少症であり、リスクを説明する。医学的処置の基準にしたがって、カルシウムの適切な摂取および予防的処置である再吸収抑制剤を維持しながら、リスク因子を回避することが示唆される。1年での対照の骨密度は、骨量の改変速度の決定を可能にする。

30

【 0 0 3 1 】

40

上記患者を 2 年後の 7 4 歳で骨密度測定に供したが、この測定は、0 . 9 3 0 g/cm<sup>2</sup> の D M O を示し、それは、2 0 ~ 4 0 歳の集団に対して 2 3 % の無機質脱落に、同一群に対して 0 % に対応する。その値は Z - 2 . 2 5 である。推定される状態は骨粗鬆症であり、感受性の中等度骨折の相対リスクは、骨粗鬆症状態の L 1、L 2 で増加し、中等度のリスクであった。0 . 7 0 0 g の D M O を示し、これは、2 0 ~ 4 0 歳の集団に対して 2 9 % の無機質脱落に、同一群に対して 6 % に対応する。その値は Z - 2 . 3 4 である。推定される状態は骨減少症であり、感受性の中等度骨折の相対リスクは、骨粗鬆症状態の T ウォード三角部および転子で増加し、中等度のリスクであった。1年での対照の骨密度は、骨量の改変速度の決定を可能にすることが示唆される。

【 0 0 3 2 】

50

Marca Norland XR-26を用いて骨密度を検査した実験は、g/cm<sup>2</sup>単位で骨無機質密度、年齢集団（ラテン民族）に関する喪失パーセンテージ（％）、年齢20～40歳の集団に関する喪失および検査した領域毎に特定化した骨折リスクの値を表した。結論診断は、1994年に世界保健機関により勧告された分類にしたがう公表である。

#### 1．大腿骨の検査

骨無機質密度は0.728 g/cm<sup>2</sup>であり、これは、20～40歳の集団に対して28.5％の無機質脱落に対応し、同年齢集団に対して17％に対応する。

骨折のリスク：参照集団の6.2倍（高リスクウォード三角部の面積）。

結論：進行性骨減少症

注：1年に骨量3.6％の増加（profit）を認める。

10

#### 2．腰椎APの検査

骨無機質密度は0.857 g/cm<sup>2</sup>であり、これは、20～40歳の集団に対して26.4％の無機質脱落に対応し、同年齢集団に対して16.5％に対応する。

骨折のリスク：一般集団の3.6倍（高リスクの部位：L2）

結論：骨減少症

注：1年に骨量0.4％の増加を認める

【0033】

結論

ハープ製剤の経口投与で得られた結果は、対照群よりも非常に急速な新骨形成を示す。全ての感染性骨折では、ハープ製剤は、感染のある場所で感染の存在の消失のために提供され、骨再構築を開始した。21日間の処置の間に、ハープ製剤は、大きな骨梁構築の存在を提供し、単純骨折において放射線学的に認識できる仮骨形成を開始し、感染した患者の健康を増進した。最終的に、45～60日に細菌は培養物および耐性記録から消失し始め、新骨形成のための機会を与える。

20

【0034】

実験群における処置の施行で得られた結果を、対照群（処置を行わない）で得られた結果と比較した場合、この実験では顕著に有意である。2群のどちらも有害反応を示さなかったことも重要であり、これにより、ハープ製剤の使用が無害であることが推定される。骨形成不全の再構築速度に留意することを言及することができる。

【0035】

30

ハープ製剤は、その使用なしに得られた骨再生に比べて、患者において顕著なレベルに骨再生を刺激する。これは、ハープ製剤が物理化学的および生物学的性質を改変することができ、また、骨前駆細胞の浸潤および遊走のより良い能力を有する骨マトリックスの形成に有利な遺伝的作用を有することを示唆している。これは、日常生活で迅速に回復する能力を患者に与えることにつながる。最終的に、これらの結果に基づき、欠損の消散および骨病態におけるハープ製剤の治療応用が重要であることが示唆される。

【0036】

具体的に記載された本発明の態様における変更および改変は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の範囲から逸脱することなしに実施できることを理解すべきである：

40

【図 1 A】

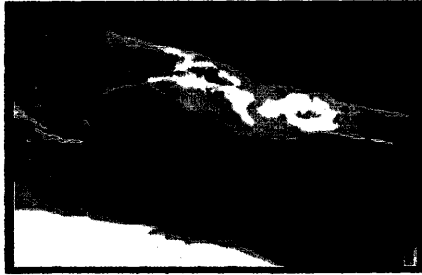


FIG. 1A

【図 1 B】

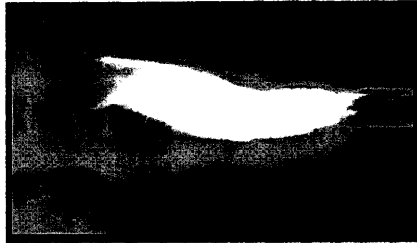


FIG. 1B

【図 2 A】

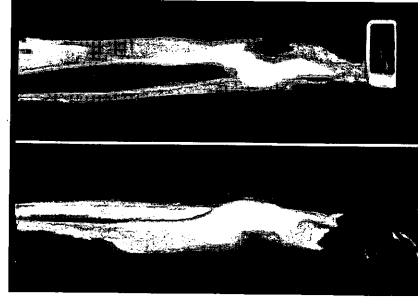


FIG. 2A

【図 2 B】

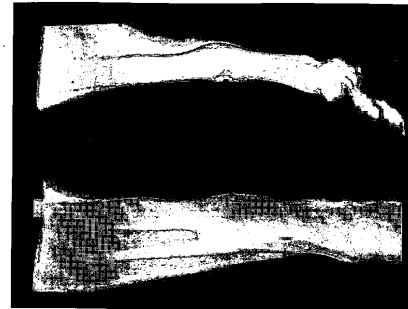


FIG. 2B

【図 3 A】

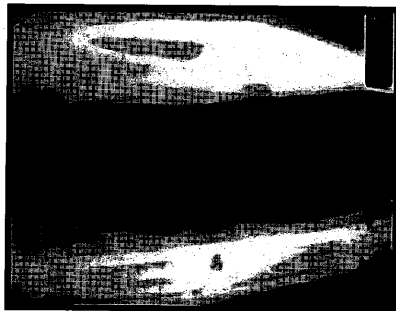


FIG. 3A

【図 3 B】



FIG. 3B

【図 4 A】

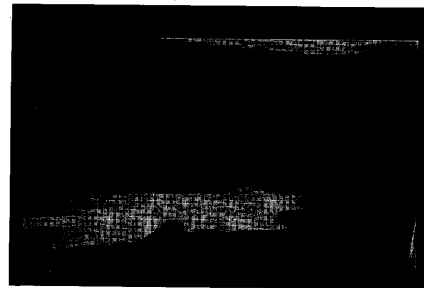


FIG. 4A

【図 4 B】

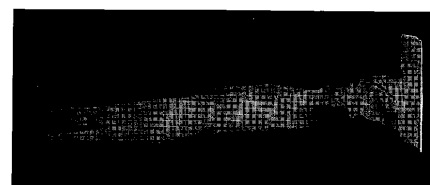


FIG. 4B

【図 5 A】



FIG. 5A

【図 5 B】



FIG. 5B

【図 6 A】

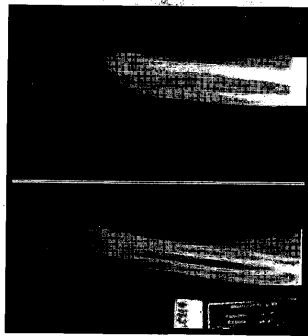


FIG. 6A

【図 7 A】

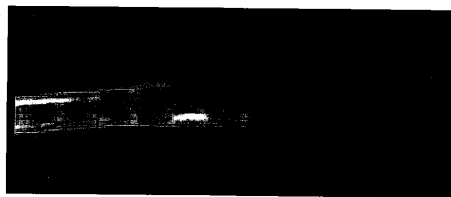


FIG. 7A

【図 6 B】

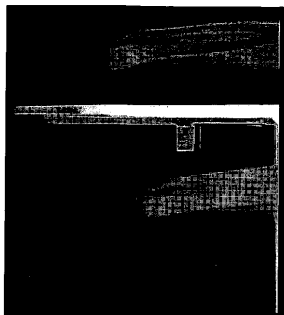


FIG. 6B

【図 7 B】

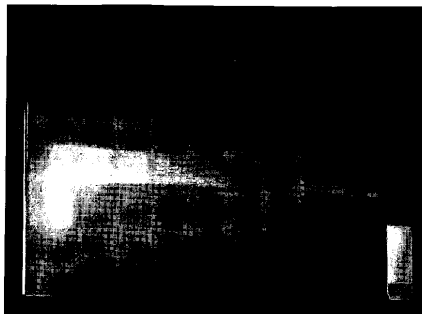


FIG. 7B

【図 8 A - 8 B】



FIG. 8B

FIG. 8A

【図 9 A】



FIG. 9A

【図 9 B】



FIG. 9B

【図 10 A】

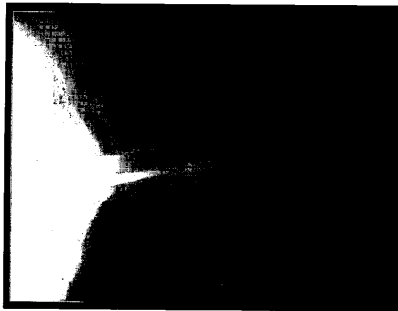


FIG. 10A

【図 10 B】

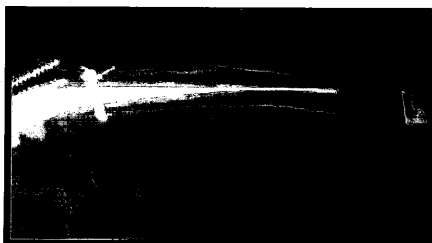


FIG. 10B

【図 11 A】



FIG. 11A

【図 11 B】

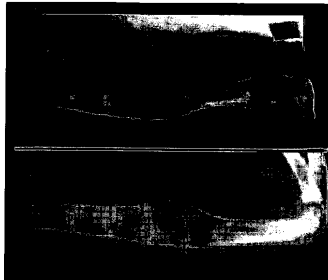


FIG. 11B

【図 12 A】

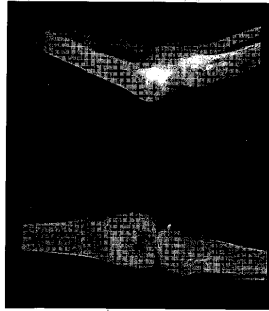


FIG. 12A

【図 12 B】

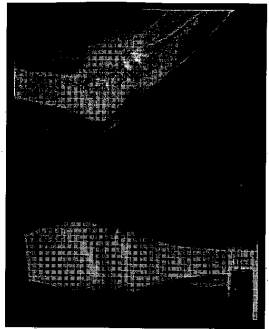


FIG. 12B

【図 14 B】

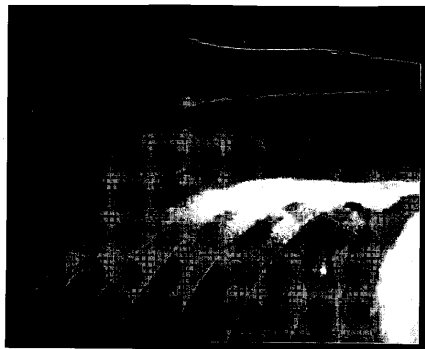


FIG. 14B

【図 15 A】



FIG. 15A

【図 13 A】



FIG. 13A

【図 13 B】

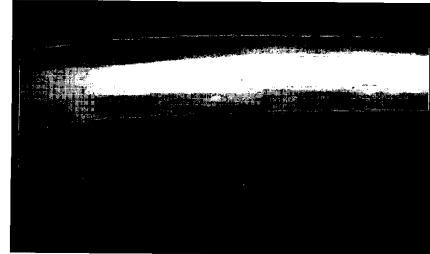


FIG. 13B

【図 14 A】



FIG. 14A

【図 15 B】

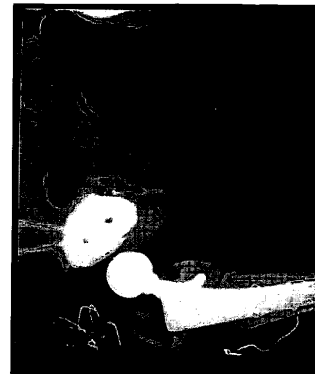


FIG. 15B

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 アビラ, アルフレド

アメリカ合衆国、インディアナ 4 6 8 1 8、フォート・ウェイン、キャロル・クリーク・ラン  
1 2 2 2 1

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 国際公開第2006/032091(WO, A1)

特開2002-193733(JP, A)

特開平10-194917(JP, A)

特開2005-126327(JP, A)

特開平07-089862(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8

A 6 1 K 4 7 / 0 4

A 6 1 K 4 7 / 1 0

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 P 1 9 / 0 8

A 6 1 P 1 9 / 1 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)