

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4473968号
(P4473968)

(45) 発行日 平成22年6月2日(2010.6.2)

(24) 登録日 平成22年3月12日(2010.3.12)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/202	(2006.01)	A 6 1 K 31/202
A 6 1 K 31/355	(2006.01)	A 6 1 K 31/355
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00

請求項の数 4 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平8-322163	(73) 特許権者	000183646
(22) 出願日	平成8年11月19日(1996.11.19)		出光興産株式会社
(65) 公開番号	特開平10-147523		東京都千代田区丸の内3丁目1番1号
(43) 公開日	平成10年6月2日(1998.6.2)	(73) 特許権者	594030742
審査請求日	平成15年11月6日(2003.11.6)		株式会社コーワテクノサーチ
審判番号	不服2008-1334(P2008-1334/J1)		大阪府大阪市中央区本町1丁目5番7号
審判請求日	平成20年1月17日(2008.1.17)	(74) 代理人	100100549
			弁理士 川口 嘉之
		(74) 代理人	100090516
			弁理士 松倉 秀実
		(74) 代理人	100089244
			弁理士 遠山 勉
		(74) 代理人	100126505
			弁理士 佐貫 伸一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血球流動性改善剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

- リノレン酸とビタミンEとの混合物を有効成分とする血球流動性改善剤（動脈硬化の治療又は予防を目的とするものを除く）。

【請求項2】

請求項1記載の血球流動性改善剤からなる血球流動性改善用医薬（動脈硬化の治療又は予防を目的とするものを除く）。

【請求項3】

人工透析患者用である請求項2記載の医薬。

【請求項4】

糖尿病患者用である請求項2記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医療分野において有用な血球流動性改善作用を有する医薬等に用いられる血球流動性改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

高級脂肪酸の一つである - リノレン酸は、健康食品やペットフードなどに広く用いられている。

このように、 γ -リノレン酸については、栄養学的な観点からの健康増進効果が従来から認められている。

【0003】

しかしながら、 γ -リノレン酸について、医薬的な観点からは、未だ十分な検討がなされていないのが実情である。

【0004】

このような状況下、本出願人は、 γ -リノレン酸等を含有する人工透析患者の皮膚そう痒症治療組成物及び副甲状腺機能亢進症治療組成物を既に提案している（特開平7-233062号公報）。

この発明によれば、 γ -リノレン酸等を含有する組成物を人工透析患者に服用させることにより、かゆみ、副甲状腺ホルモンを低下させ得ることが可能となった。 10

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、このような γ -リノレン酸について、さらなる用途開発を行なうべく、鋭意研究を重ねた。

その結果、本発明者らは、 γ -リノレン酸とビタミンEとを人工透析患者に服用させたところ、血液、特に白血球の流動性が著しく改善されていることを初めて知見し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち本発明は、血球の流動性改善作用、特に優れた白血球の流動性改善作用を有する、安全性に優れた剤、医薬を提供することを目的とするものである。 20

【0007】

なお、 γ -リノレン酸を人工透析患者に服用させ、血液の流動性を調べたとの報告は勿論のこと、血液の流動性、とりわけ白血球の流動性が向上する旨の報告は、これまで全くなされていない。

【0008】

寧ろ、それとは反対に、 γ -リノレン酸（月見草油）をアトピー症の子供に服用させたが、赤血球の流動性は変化しなかったとの報告がある（Biagi P Let al. Drugs Under Experimental and Clinical Research 20(2),1994; p77 84）。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明は、 γ -リノレン酸とビタミンEとの混合物を有効成分とする血球流動性改善剤を提供するものである。本発明の血球流動性改善剤からは、動脈硬化の治療又は予防を目的とするものが除かれる。 30

【0010】

また、本発明は、請求項1記載の血球流動性改善剤からなる請求項2の医薬、人工透析患者用である請求項3の医薬、糖尿病患者用である請求項4の医薬をもそれぞれ提供するものである。本発明の医薬からは、動脈硬化の治療又は予防を目的とするものが除かれる。

【0011】

【発明の実施の形態】

以下、本発明について説明する。

本発明で用いる γ -リノレン酸とは、狭義の γ -リノレン酸、ジホモ γ -リノレン酸及びこれらの誘導体を含む広義のものである。なお、本明細書では、特に狭義の γ -リノレン酸と指称しない限り、広義の γ -リノレン酸を指す。

【0012】

本発明の血球流動性改善剤は、 γ -リノレン酸とビタミンEとの混合物を有効成分とするものである。

ここで、血球流動性改善作用とは、例えば人工透析患者のように、以前より低下している血球流動性を元に戻す（健常時に戻す）作用と、通常の血球流動性をさらに向上させる 40

作用との両方を含む概念である。

【0013】

なお、本発明における「医薬」とは、人の病気の診断、治療、処置又は予防のため使用される物であることは言うまでもない。

具体的には、本発明において、「医薬」とは、薬事法上の「医薬品」を指す。

【0014】

上記 - リノレン酸は、ムコール (*Mucor*) 属、モルティエレラ (*Mortierella*) 属、リゾプス (*Rizopus*) 属等の糸状菌、或いは月見草、ボラージ等の植物、さらにはスピルリナ等の藻類等に含まれる油脂から得られるが、これらをそのまま用いても良いし、これらからの抽出物や、さらに精製したものをを用いても良い。また、 - リノレン酸は、化学合成によって得ることもでき、市販されているものを使用しても良い。

なお、 - リノレン酸は高級脂肪酸であって、元来、ヒト母乳に含まれている生体成分であり、また食用にも用いられており、安全性には特に問題はない。また、ジホモ - リノレン酸についても、微生物由来のものや、化学合成品があるが、起源については特に制限はない。

【0015】

狭義の - リノレン酸或いはジホモ - リノレン酸の誘導体としては、これらと、各種アルコール類との反応により得られるエステル、例えばエチルエステル、グリセロールエステル、リン脂質等、或いは無機、有機の塩基とを、等モル比で作用して得られる塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。

【0016】

本発明の血球流動性改善剤、又はこれからなる医薬においては、 - リノレン酸にビタミンEを加えたものをを用いる。

【0017】

この場合、ビタミンEは、 - リノレン酸に対して、通常は、50重量%以下、好ましくは1~50重量%の割合、より好ましくは2~30重量%の割合で用いられる。

【0018】

本発明の血球流動性改善作用を有する医薬は、基本的には上記成分よりなるものであるが、必要に応じて - リノレン酸、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸などの3系の不飽和脂肪酸、ミリストオレイン酸などの5系の不飽和脂肪酸、パルミトオレイン酸などの7系の不飽和脂肪酸、オレイン酸、エルシン酸などの9系の不飽和脂肪酸、ラウリン酸、ミリスチン酸などの飽和脂肪酸を任意の割合で添加しても良い。

【0019】

本発明の血球流動性改善作用を有する医薬の剤型は特に限定されないが、狭義の - リノレン酸、ジホモ - リノレン酸及びこれらの誘導体から選ばれる1種又は2種以上のもの、或いは上記した糸状菌類や植物等の油脂から得られる抽出物を、一般に製剤上許容される無害の1種又は2種以上のベヒクル、担体、賦形剤、統合剤、防腐剤、安定剤、香味剤等と共に混和して、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤等の内服剤；無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射薬；輸液としたものをを用いることができる。

【0020】

これらは、従来公知の技術を用いて製造することができる。

【0021】

例えば、狭義の - リノレン酸、ジホモ - リノレン酸及びこれらの誘導体から選ばれる1種又は2種以上のものと、コーンスターチ、ゼラチン等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、馬鈴薯デンプン、アルギン酸ナトリウム等の膨化剤、乳糖、シヨ糖等の甘味剤等を配剤して、錠剤、顆粒剤などとすることができる。また、常法に従い、 - リノレン酸と他の油脂類との混合物を軟質ゼラチンカプセル、硬質ゼラチンカプセル等に充填して、カプセル剤を調製することができる。さらに、常法により、シクロデキストリンと - リノレン酸とのシクロデキストリン包接物とすることもできる。

【0022】

10

20

30

40

50

なお、本発明の血球流動性改善剤を食品・飼料組成物に添加する場合には、上記成分を食品・飼料組成物に単に混合すれば良いが、さらに混合した組成物を、上記と同様にして製剤化し、これを摂取しても良いし、さらにこれらのものを食品や飼料と混ぜ合わせても良い。特に食品組成物とする場合には、一般の食品、例えばウエハース、ゼリー、ドレッシング、マーガリンなど各種食品中に混ぜ合わせることもできる。混ぜ合わせ得る食品の種類は特に制限はない。

【0023】

投与（服用）量に関しては、狭義の α -リノレン酸、ジホモ α -リノレン酸及びこれらの誘導体の量は、患者・摂取者の年齢、病歴、疾患の種類、症状等に応じて適宜設定すれば良い。通常は、 α -リノレン酸として、5～5000mg/日の範囲、好ましくは100～2000mg/日の範囲であり、より好ましくは30～1000mg/日の範囲で用いれば良い。投与量が少な過ぎると、十分な血球流動性向上作用を奏することができない。投与（服用）は、一般的には毎日行なうが、隔日であっても良く、患者・摂取者の年齢、病歴、疾患の種類、症状等に応じて適宜設定すれば良い。

【0024】

具体的には、例えば、製品はゼラチンカプセルに充填したカプセル剤の形で投与され、カプセル剤は α -リノレン酸を50mg含み、血球流動性の向上が望まれる患者に1日当たり1～10錠程度の服用量で投与される。

【0025】

本発明の血球流動性改善作用を有する医薬は、安全性に優れ、ヒトの血球流動性改善剤として、特に人工透析患者の血球流動性改善剤として有用である。とりわけ白血球の流動性改善剤として、人工透析患者や糖尿病患者、さらにはこれらの予備軍的なものに対する予防薬として有用である。

【0026】

また、本発明の血球流動性改善剤は、安全性に優れており、ヒトの食する食品のみならず、飼料として、特にペットフードなどへ配合することにより、動物の血球流動性の改善に有効に用いることができる。

【0027】

【実施例】

以下、本発明を実施例により詳しく説明する。

【0028】

製造例1（カプセル剤の製造）

α -リノレン酸を約22重量%含有する油脂235重量部と、ビタミンE（ミックストコフェノール）65重量部とを通常の方法で混合し、ゼラチンカプセル（富士カプセル（株）製、フットボール型No.5）に充填して、1カプセル中に α -リノレン酸を50mg含むカプセルを製造した。

【0029】

なお、上記 α -リノレン酸を含有する油脂は、特開昭63-283589号公報に記載の方法により抽出したものをを用いた。すなわち、ムコール・シロシネロイデス（*Mucor circinelloides*）HUT（FERM P-9359）の培養菌体から、 n -ヘキサン抽出法により抽出することにより、 α -リノレン酸を含有する油脂を得た。

【0030】

実施例1（臨床試験）

製造例1で得られたカプセル剤を、人工透析患者5名に、1日6カプセルの割合で（すなわち、 α -リノレン酸として1日当たり300mgの割合で）2ヶ月間服用させた。服用前、2週間後、4週間後のそれぞれ透析前にヘパリン採血し、これを遠心分離により血球と血漿とに分離した。

赤血球に関する測定においては、ヘマトクリット12%になるように自己血漿で希釈した。白血球に関しては、白血球数1200個/mm³になるように、自己血漿で希釈した。

【0031】

10

20

30

40

50

これらの希釈サンプルを、菊地の開発した装置（「薬理と臨床」第6巻、第8号、1996年8月）に導入し、一定の圧力で引き、サンプル500ULの全量が通過するのに必要な時間を測定した。

なお、白血球の測定には、径6 μ m、長さ100 μ mのマイクロチャンネルを用い、赤血球の測定には、径6 μ m、長さ20 μ mのマイクロチャンネルを用いた。測定結果を表1、表2にまとめた。

【0032】

【表1】

表1（赤血球の通過時間）

患者	服用前	2週間後	4週間後
A	55 秒	52 秒	49 秒
B	58 秒	47 秒	46 秒
C	79 秒	65 秒	64 秒
D	63 秒	60 秒	53 秒
E	52 秒	47 秒	43 秒

【0033】

【表2】

表2（白血球の通過時間）

患者	服用前	2週間後	4週間後
A	366 秒	351 秒	293 秒
B	327 秒	336 秒	196 秒
C	562 秒	471 秒	167 秒
D	360 秒	291 秒	279 秒
E	415 秒	352 秒	273 秒

【 0 0 3 4 】

表 1、表 2 から明らかなように、赤血球、白血球共に、通過時間が α -リノレン酸の服用により短くなり、特に白血球については 4 週間後には著しく短くなった。このことより、本発明の組成物の服用により、赤血球、白血球の流動性が改善していることが示された。

【 0 0 3 5 】

なお、服用開始前後には特別な治療などは行なわれず、また、定期的に行なわれている臨床検査値にも、特に異常は認められず、安全性にも問題がないことが分かった。

【 0 0 3 6 】

実施例 2 (急性毒性試験)

α -リノレン酸を約 25 重量%含有する油脂について、次のようにして急性毒性試験(単回投与毒性試験)を行なった。

すなわち、SD系ラット雌雄各 5 匹を用い、 α -リノレン酸を約 25 重量%含有する油脂を 2 g / k g 単回投与したところ、一般状態、体重、剖検結果に異常は認められず、雌雄共に脂肪例も見られなかった。

単回投与における半数致死量(LD₅₀値)は、2 g / k g 以上で、安全性は高いと判断された。

【 0 0 3 7 】

【発明の効果】

本発明の血球流動性改善作用を有する医薬は、これを服用させることにより、ヒトに対して、血球の流動性改善作用を有しており、とりわけ優れた白血球の流動性改善作用を有している。

【 0 0 3 8 】

すなわち、本発明の血球流動性改善作用を有する医薬は、血球の流動性を著しく改善させることができるため、微小血管、動脈硬化を起こしている血管、血栓ができていた血管などにおいて、赤血球や白血球がスムーズに通過し、また、赤血球や白血球が血管で壊れにくくなる。

それ故、本発明の血球流動性改善作用を有する医薬は、ヒトの血球流動性改善剤として、特に人工透析患者の血球流動性改善剤として有用である。とりわけ白血球の流動性改善剤として、人工透析患者や糖尿病患者、さらにはこれらの予備軍的なものに対する予防薬として有用である。

【 0 0 3 9 】

また、本発明の血球流動性改善剤は、食品・飼料組成物に添加して用いることができる。

【 0 0 4 0 】

すなわち、本発明の血球流動性改善剤を添加した食品・飼料組成物は、血球の流動性を著しく改善させることができるため、摂取することで、微小血管、動脈硬化を起こしている血管、血栓ができていた血管などにおいて、赤血球や白血球がスムーズに通過し、また、赤血球や白血球が血管で壊れにくくなる。

【 0 0 4 1 】

また、本発明の血球流動性改善剤及びこれからなる医薬は、安全性にも優れたものである、長期間投与(服用)、摂取しても副作用がない。

【 0 0 4 2 】

従って、本発明は、血管が詰まることによる様々な障害、疾病の予防などの目的で、医療分野(本発明の血球流動性改善作用を有する医薬)や、食品分野、飼料分野(特にペットフード分野)等において、有効に利用される。

【 0 0 4 3 】

特に本発明の血球流動性改善作用を有する医薬は、血球の流動性、特に白血球の流動性を改善することにより、白血球を安定化し、さらに安定化されることによって炎症物質が出ないために、人工透析患者のみならず、炎症性疾患を持つ人、癌の転移の予防・防止・

10

20

30

40

50

改善に有効であると期待される。炎症性疾患の具体的な例としては、リウマチ、糖尿病の合併症、痛風、慢性疼痛、アトピー性皮膚炎、腎炎、肝炎等を挙げることができる。

フロントページの続き

- (74)代理人 100131392
弁理士 丹羽 武司
- (74)代理人 100137338
弁理士 辻田 朋子
- (72)発明者 飯島 茂子
茨城県つくば市観音台1 - 17 - 9
- (72)発明者 川岸 史和
大阪府河内長野市上田町532番地24
- (72)発明者 山田 恵子
大阪府大阪市住之江区御崎6丁目15番24号402
- (72)発明者 中島 寿昭
東京都港区芝五丁目6番1号
- (72)発明者 近藤 彰宏
東京都港区芝五丁目6番1号

合議体

審判長 塚中 哲雄
審判官 井上 典之
審判官 弘實 謙二

- (56)参考文献 英国特許第1082624 (GB, B)
特開平06 - 192177 (JP, A)
特開平05 - 286854 (JP, A)
特開平06 - 128154 (JP, A)
特開昭63 - 116643 (JP, A)
特開平07 - 033632 (JP, A)
特開昭63 - 253018 (JP, A)
特開昭60 - 153774 (JP, A)
特開昭62 - 224258 (JP, A)
特開昭57 - 091915 (JP, A)
特開平07 - 233062 (JP, A)
特開昭62 - 096421 (JP, A)
CHEMICAL ABSTRACTS, 122:311760, (1995)
ビタミン, (1994), 第68巻, 第12号, 第733 - 738頁

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31