

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3816545号
(P3816545)

(45) 発行日 平成18年8月30日(2006.8.30)

(24) 登録日 平成18年6月16日(2006.6.16)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/202 (2006.01) A 6 1 K 31/202
A 6 1 K 31/232 (2006.01) A 6 1 K 31/232
A 6 1 P 5/20 (2006.01) A 6 1 P 5/20
A 6 1 P 13/12 (2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/04 (2006.01) A 6 1 P 17/04

請求項の数 1 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平6-77070	(73) 特許権者 594030742 株式会社コーワテクノサーチ 大阪府大阪市中央区本町1丁目5番7号
(22) 出願日 平成6年4月15日(1994.4.15)	(74) 代理人 100089244 弁理士 遠山 勉
(65) 公開番号 特開平7-233062	(74) 代理人 100090516 弁理士 松倉 秀実
(43) 公開日 平成7年9月5日(1995.9.5)	(74) 代理人 100100549 弁理士 川口 嘉之
審査請求日 平成13年1月25日(2001.1.25)	(73) 特許権者 000183646 出光興産株式会社 東京都千代田区丸の内3丁目1番1号
(31) 優先権主張番号 特願平5-90244	(74) 代理人 100100549 弁理士 川口 嘉之
(32) 優先日 平成5年4月16日(1993.4.16)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	
(31) 優先権主張番号 特願平5-355269	
(32) 優先日 平成5年12月29日(1993.12.29)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 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

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

- リノレン酸、ジホモ - - リノレン酸、及びこれらのエチルエステル、グリセロールエステル、並びにこれらの塩から選ばれる1種又は2種以上を含有する人工透析患者の合併症としての皮膚そう痒症治療組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、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に関し、詳しくは、 - リノレン酸及びジホモ - - リノレン酸又はその誘導体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に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年の透析療法の発達により、今や慢性腎不全が直接死因となることは少なくなり、適切な治療法を選択することによって20年以上の長期生存が可能になった。これに伴って、患者の Quality of life (以下、QOLという)を保つ(普通の生活を続け、身体的に傷害されず、精神的に保たれ、社会的に阻害されず、全てに積極的に安定を得る)ことが非常に重要になってきている。したがって、今日では長期生存に伴う合併症の対策や、早期の社会復帰のための適切な治療法が模索されている。

【0003】

長期人工透析患者の合併症の一つとして、患者の80%以上が悩まされている皮膚そう痒症が問題となっている。そう痒のため安眠できない症例も少なくなく、ほぼ全例で乾皮症が認められている。このように、そう痒症は、多くの人工透析患者を悩ませているにもかかわらず、発症機構は不明であり、効果的な治療法が確立されていないのが現状である。

【0004】

現在、そう痒症の原因として、副甲状腺機能亢進、亜鉛等の微量元素不足、尿毒症性物質の存在、皮膚の脆弱化、肥満細胞増加に伴うヒスタミン遊離促進などが考えられており、治療もこれらに対して、ビタミンD剤の投与、微量元素の補充、抗ヒスタミン・抗アレルギー剤の投与、その他尿素含有軟膏、ヨモギエキスローションの外用などが行われている。

10

【0005】

しかし、いずれの方法も必ずしも満足な治療効果は示さない。したがって、人工透析患者のそう痒症に対し、治療効果を十分に有し、かつ副作用の問題のない治療薬の開発が強く望まれている。

【0006】

一方、慢性腎不全では、腎疾患の種類に関わりなくネフロン数の減少がみられ、さらに症状が進行すると腎機能が廃絶し透析に移行する。ネフロン数の減少により腎機能が低下すると、血清Caの低下、活性型ビタミンD産生減少、副甲状腺ホルモン(Parathyroid hormone: 以下、PTHという)分泌抑制の血清Ca set pointの上昇、副甲状腺活性型ビタミンD受容体数の減少、リン代謝異常などが起こり、これらはPTH過剰分泌の要因となり、二次性副甲状腺機能亢進症を発症する。

20

【0007】

PTHは、カルシウムとリンの代謝調節に必須のもので、骨の維持に大きな影響を与えており、過剰な分泌は骨に作用して線維性骨炎を起こす。また、PTHは貧血、組織潰瘍、中枢神経症状、痒感、高脂血症などを生じる尿毒症物質の一つともいわれており、透析患者にとって重要な合併症である腎性骨異常症発症の大きな因子であり、この症例には一度起こすと治療困難なものが多く、透析患者のQOLを著しく阻害することになる。

【0008】

また、二次性副甲状腺機能亢進症は、軽度の腎機能低下の頃からすでに存在するといわれ、長期透析例では合併頻度も程度も強くなることから、早期から予防していくことが肝要である。

30

【0009】

二次性副甲状腺機能亢進症の治療としては、例えば低カルシウム血症や活性型ビタミンD産生減少に対しては、活性型ビタミンD剤の使用が行われているが、高カルシウム血症や異所性石灰化を起こしやすいといった副作用がある。次に、活性型ビタミンD剤に対し抵抗性を有する場合に用いられるパルス療法においても、これら不都合に加えて低回転骨症などの問題もある。また、PTH分泌抑制の血清Ca set pointを下げるために、活性型ビタミンD剤やカルシウム剤が用いられるが、やはり同様の難点がある。一方、リン代謝異常による高リン血症では、水酸化アルミニウムが透析患者では禁忌薬剤となったため、これに代わって炭酸カルシウムや酢酸カルシウム剤が使用されている。しかし、カルシウム製剤はリン吸着能が弱いため大量投与を必要とし、高Ca血症をきたす危険性が大きい。さらに、リン制限に伴って低タンパク食療法も行われているが、低タンパク食による栄養障害や異化亢進作用といった悪影響がある。さらに、外科的処置として副甲状腺摘出術も行われるが、患者にとって大きな精神的、肉体的負担となる。

40

【0010】

このように、副甲状腺機能亢進症に対して行われている治療法は、いずれも難点があり、特に長期透析患者の場合にはこれらを組み合わせても満足な治療効果が得られていないのが実状である。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

50

本発明は、上記観点からなされたものであり、十分な効果を有し、かつ安全性の高い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提供することを課題とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、6系不飽和脂肪酸が、人工透析患者のそう痒症に有効であり、さらに、副甲状腺機能亢進症により過剰分泌されるPTHを有意に低下させることを見出し、本願発明を完成するに至った。

【0013】

すなわち本願発明は、 α -リノレン酸、ジホモ α -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種以上を含有する人工透析患者の皮膚そう痒症治療組成物である。さらに本願発明は、 α -リノレン酸、ジホモ α -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種以上を含有する人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物を提供する。

【0014】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の治療組成物は、 α -リノレン酸、ジホモ α -リノレン酸及びこれらの誘導体（以下、「 α -リノレン酸等」ということがある）から選ばれる1種又は2種以上を含有し、人工透析患者の皮膚そう痒症及び副甲状腺機能亢進症に対し、治療効果を有するものである。 α -リノレン酸、ジホモ α -リノレン酸等の6系不飽和脂肪酸は必須脂肪酸であり、これらやその誘導体は種々の生理活性を有することが知られているが、これらが人工透析患者の皮膚そう痒症や副甲状腺機能亢進症に対して有効であるということは全く知られておらず、本発明者らによってはじめて見出された。

【0015】

上記 α -リノレン酸等は、ムコール（Mucor）属、モルティエレラ（Mortierella）属、リゾプス（Rhizopus）属等の糸状菌類、あるいは月見草、ボレージ等の植物、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、これらからの抽出物をそのまま用いてもよく、精製したものをを用いてもよい。また、 α -リノレン酸等は、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よい。尚、 α -リノレン酸等は必須脂肪酸であり、食用に用いられており、安全性には特に問題はない。

【0016】

上記 α -リノレン酸あるいはジホモ α -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、あるいは無機、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。

【0017】

本発明の人工透析患者の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の剤型は特に限定されないが、 α -リノレン酸、ジホモ α -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種以上の混合物、あるいは上記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、或は数種のベヒクル、坦体、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；坐剤；膾剤；軟膏剤、クリーム、ローション等の外用剤；無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射剤とすることができる。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。

【0018】

例えば、上記 α -リノレン酸等の1種あるいは2種以上とコーンスターチ、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、ショ糖等の甘味剤等を配剤して散剤、錠剤、丸剤、顆粒剤とすることができる。また、カプセル剤は常法に従い、 α -リノレン酸等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調製される。さらに、常法によりシク

ロデキストリンと α -リノレン酸等とのシクロデキストリン包接物とすることもできる。外用剤とする場合には、基剤としてワセリン、パラフィン、油脂類、ラノリン等が使用される。

【0019】

また、上記 α -リノレン酸等には、 α -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よい。また、 α -リノレン酸等の酸化を防止するために、ビタミンE、アスコルビルパルミテート、アスコルビルステアレート等の抗酸化剤を添加してもよい。

10

【0020】

投与量に関しては、 α -リノレン酸もしくはジホモ- α -リノレン酸またはこれらの誘導体の量として特に制限はないが、投与量が多くなりすぎると軟便になりやすい傾向がある。患者の年齢、病歴、疾患の種類、症状等により投与量を適宜設定すればよい。皮膚そう痒症の治療又は副甲状腺機能亢進症の治療においては、50～600mg/日の範囲、好ましくは100～450mg/日の範囲で用いることにより、所期の効果が期待できる。

【0021】

本発明の治療組成物は、人工透析患者の皮膚そう痒症及び副甲状腺機能亢進症のいずれに対しても有効な治療効果を有しており、個々の症状に対する治療組成物として使用できることはもちろんのこと、長期人工透析患者にはこれらの症状を共に有する患者も多く、そのような患者に対しては皮膚そう痒症及び副甲状腺機能亢進症治療組成物として使用することもできる。

20

【0022】

【実施例】

以下に、本発明の実施例を説明する。

【0023】

【製造例】

カプセル剤

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(タマ生化学(株)製TM-70G)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。

30

【0024】

尚、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、ムコールシルシネロイデス(Mucor circinelloides HUT1121(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。

【0025】

【実施例1】

臨床試験1(皮膚そう痒症治療組成物の効果)

40

本発明の人工透析患者の皮膚そう痒症治療組成物について、上記製法により得られたカプセル剤を用いて臨床試験を行った。以下に、結果を説明する。

【0026】

(1)投与方法

表1に示す透析経歴及びそう痒症状を有する5人の人工透析患者に、上記製造例により得られたカプセル剤を、1日7カプセル(朝食後4カプセル、夕食後3カプセル)の割合(α -リノレン酸量として350mg/日)で、2週間連続投与した。

【0027】

【表1】

透析患者の背景

患者	性別	年齢	透 析 歴	痒みの程度
A	女	44	1年6ヶ月	3
B	女	64	1年2ヶ月	2
C	女	42	10年11ヶ月	1～2
D	男	64	5年11ヶ月	1
E	男	46	2年9ヶ月	2～3

【0028】

(2) 評価

効果の評価は、投与前と投与後に各々、患者の痒みの自覚症状及び専門医による臨床所見で行った。痒みの自覚症状の評価は、そう痒感の程度を表2に示した白取 昭（市立札幌病院）の原表（西日皮膚45、1042～1052、1983）に基づき0～4の5段階で評価することにより行った。また臨床所見は、皮膚の苔癬化、掻破痕の程度を下記基準で評価した。結果を表3に示す。

【0029】

- +++ : 皮膚の苔癬化、掻破痕が著しい
- ++ : 皮膚の苔癬化、掻破痕が認められる
- + : 皮膚の苔癬化、掻破痕がわずかに認められる
- : 皮膚の苔癬化、掻破痕が認められない。

【0030】

【表2】

0	症状なし	ほとんどあるいは全く痒みを感じない
1	軽微な痒み	時にむずむずするが、特に搔かなくても我慢できる
2	軽度な痒み	時に手がゆき、軽く搔く程度で一応おさまり、あまり気にならない
3	中等度の痒み	かなり痒く人前でも搔く。痒みのためイライラして、たえず搔いている
4	激的な痒み	居ても立ってもいられない痒み。搔くとますます痒くなり、仕事も手につかない

【 0 0 3 1 】

【表 3】

患者	患者の自覚症状		臨床所見			
	痒みの程度		苔癬化の程度		掻破痕の程度	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
A	3	2	+++	++	+	-
B	2	0	++	+	+	-
C	1~2	0	+	+	-	-
D	1	0	+	+	-	-
E	2~3	1	-	-	+	-

この結果から、本発明の皮膚そう痒症治療組成物を投与された人工透析患者は、全員が痒みの軽減を自覚し、また、皮膚の苔癬化、掻破痕も低減されており、そう痒症に対して有効であることが明らかである。

【0032】

【実施例2】

臨床例2（副甲状腺機能亢進症治療組成物の効果）

表4に示す透析経歴及び副甲状腺機能亢進症状を有する4名の人工透析患者に、上記製造例により得られたカプセル剤を、1日7カプセル（朝食後4カプセル、夕食後3カプセル）の割合（-リノレン酸量として350mg/日）で投与した。投与は、4名とも同じ日に開始し、患者No.1~3については、3カ月間連続投与し、アレグロ Intact PTHキット（日本メジフィジックス（株）製）による値を記載した（表5）。また、患者No.4については、投与開始後3カ月間は上記3名の患者と同量を投与し、その後は朝食後、1日3カプセル（-リノレン酸量として150mg/日）を5カ月間連続投与し、PTHキット「ヤマサ」（ヤマサ醤油（株）製）による値を記載した（表6）。なお、4名の患者は定期的にPTHの値を測定しており、それぞれ投与開始前後のPTH値を記載するにあたっては、投与開始時を起点とした前後の月数を併記した。

【0033】

【表4】

透析患者の背景

患者 No.	性別	年齢	透 析 歴 (投与開始時)
1	女	44	1年6ヶ月
2	女	64	1年2ヶ月
3	女	42	10年11ヶ月
4	男	46	2年9ヶ月

【 0 0 3 4 】

【表 5】

PTH (アルファ Intact PTHキットによる測定値—正常値11~54pg/mL)

患者 No.	投与開始前		投 与 開 始	投与終了時
	1	179 (9カ月前)		295 (3カ月前)
2	99 (7カ月前)	300 (3カ月前)	開 始	69 (3カ月後)
3	351 (9カ月前)	816 (3カ月前)		427 (3カ月後)

【 0 0 3 5 】

【表 6】

PTH (PTHキット「ヤマサ」による測定値－正常値160～520pg/mL)

患者 No. 4	投 与 開 始 前				
	14,000 (13カ月前)	14,000 (12カ月前)	17,000 (10カ月前)	17,000 (7カ月前)	19,000 (4カ月前)
	投与開始前	投 与 開 始	投 与 開 始 後		
	22,000 (1カ月前)		22,000 (2カ月後)	14,000 (5カ月後)	12,000 (8カ月後)

【 0 0 3 6 】

表 5 及び表 6 の結果から、本発明の副甲状腺機能亢進症治療組成物を投与された 4 名の人工透析患者の P T H は、投与後いずれも低下しており、副甲状腺機能亢進症に対して有効であることが明らかである。なお、投与開始前後において特別な治療は行われず、また、定期的に行われている臨床検査値にも特に以上は認められず、安全性にも問題がないことが判った。

【 0 0 3 7 】

【発明の効果】

本発明の人工透析患者の皮膚そう痒症治療組成物は、皮膚そう痒症に対して十分な治療効果を有する。また、本発明の人工透析患者の副甲状腺機能亢進症治療組成物は、副甲状腺機能亢進による P T H の過剰分泌に対して十分な抑制効果を有する。これらの治療組成物は、いずれも安全性にも優れている。

フロントページの続き

- (74)代理人 100090516
弁理士 松倉 秀実
- (74)代理人 100089244
弁理士 遠山 勉
- (72)発明者 川岸 史和
大阪府河内長野市上田町5 3 2 番地 2 4
- (72)発明者 山田 恵子
大阪府大阪市住之江区御崎6 丁目 1 5 番 2 4 号 4 0 2
- (72)発明者 井口 博
大阪府松原市天美南3 丁目 1 2 番 2 号
- (72)発明者 森 功
兵庫県西宮市浜甲子園1 丁目 5 番 2 8 号
- (72)発明者 梶熊 久義
兵庫県宝塚市すみれガ丘二丁目 2 番 1 号 7 1 2
- (72)発明者 八尋 賢一
千葉県袖ヶ浦市上泉1 6 6 0 番地
- (72)発明者 後藤 浩樹
東京都中央区銀座四丁目 1 2 番 1 8 号出光マテリアル株式会社内

審査官 山田 拓

- (56)参考文献 特開昭5 4 - 1 1 7 0 3 5 (J P , A)
特開平0 2 - 0 3 2 0 1 7 (J P , A)
特開昭6 3 - 0 7 7 8 1 7 (J P , A)
欧州特許出願公開第0 0 5 1 7 4 2 5 (E P , A 1)
特開平0 7 - 1 7 3 0 6 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/20 31/203
A61K 31/23 31/232
CA(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)