

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4415243号  
(P4415243)

(45) 発行日 平成22年2月17日 (2010.2.17)

(24) 登録日 平成21年12月4日 (2009.12.4)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/202	(2006.01)	A 6 1 K 31/202
A 6 1 K 31/201	(2006.01)	A 6 1 K 31/201
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24

請求項の数 6 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-586922 (P2002-586922)
(86) (22) 出願日	平成14年5月9日 (2002.5.9)
(65) 公表番号	特表2004-537514 (P2004-537514A)
(43) 公表日	平成16年12月16日 (2004.12.16)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/002145
(87) 国際公開番号	W02002/089787
(87) 国際公開日	平成14年11月14日 (2002.11.14)
審査請求日	平成17年3月17日 (2005.3.17)
(31) 優先権主張番号	0111282.0
(32) 優先日	平成13年5月9日 (2001.5.9)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	304021059
	アマリン ニューロサイエンス リミテッド
	イギリス国, イーエイチ1 2イーエヌ
	ロジアン, エディンバラ, キャッスル テ
	ラス 20, ソータイア コート, フォー
	ス フロア
(74) 代理人	100090941
	弁理士 藤野 清也
(74) 代理人	100076244
	弁理士 藤野 清規
(74) 代理人	100113837
	弁理士 吉見 京子
(74) 代理人	100127421
	弁理士 後藤 さなえ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪酸の治療効果の増強作用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

70%を超えるエイコサペンタエン酸(EPA)、および10%未満のドコサヘキサエン酸、および10%未満のリノール酸を含有する脂肪酸製剤が、COX-1および/またはCOX-2の阻害剤、及び、LOXの阻害剤から選択される酵素阻害剤と、同じ投薬形態で、あるいは同じ容器内で組み合わせられる経口投与の薬学的配合物。

ここで、前記COX-1および/またはCOX-2の阻害剤、及び、LOXの阻害剤は、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ナブメトン、ニメスリド、メロキシカム、クロメンならびにアロイルナフタレン化合物、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタ

10

シン、スリンダク、インドール、トルメチン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、メフェナム酸、ピロキシカム、及び、フェニルブタゾンであり、

ここで、当該薬学的配合物は、うつ病、不安、のいずれかの疾患または障害の治療のために用いられる

【請求項2】

脂肪酸製剤は、90%を超えるエイコサペンタエン酸、および5%未満のドコサヘキサエン酸、および5%未満のリノール酸を含有する、請求項1に記載の薬学的配合物。

【請求項3】

脂肪酸製剤は、95%を超えるエイコサペンタエン酸、および1%未満のドコサヘキサ

20

エン酸、および1%未満のリノール酸を含有する、請求項1に記載の薬学的配合物。

【請求項4】

脂肪酸製剤は、ナトリウム塩、カリウム塩またはリチウム塩、エチルエステルおよびコレステロールエステル、モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリド、アミド、リン脂質、から選択される遊離酸および/または誘導体の形態である、請求項1ないし3のいずれかに記載の配合物。

【請求項5】

EPAは、それぞれが10%未満のドコサヘキサエン酸および10%未満のリノール酸を含有する、 $\omega$ -リノレン酸(GLA)、ジホモ $\omega$ -リノレン酸(DGLA)、アラキドン酸(AA)およびステアリドン酸(SA)の任意の1つまたは複数の製剤で置き換えられるか、あるいは該製剤により追加される、請求項1ないし4のいずれかに記載の薬学的配合物。

10

【請求項6】

酵素阻害剤は、COX-1およびCOX-2の複合阻害剤、もしくは選択的COX-2阻害剤、または1つのLOX群の酵素の阻害剤、あるいはCOXおよびLOXの両方の酵素の複合阻害剤である、請求項1~5のいずれかに記載の薬学的配合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書は、不飽和脂肪酸による治療の有効性を改善する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

$\omega$ -6および $\omega$ -3系列の不飽和脂肪酸は、多くの潜在的用途を有する。本発明者および他の発明者は、癌、皮膚障害、炎症性障害、月経周期障害、生殖障害、腎障害および尿路障害、真性糖尿病、骨粗鬆症、尿石症および他のカルシウム代謝障害などの代謝障害、胃腸障害、呼吸器系障害、および神経障害および精神障害などの中枢神経系障害を含む多くの種々の障害における不飽和脂肪酸の治療効果を取り扱う数多くの特許を獲得し、また多くの特許出願を出願してきた。これらの脂肪酸が多くの疾患において広範囲の有用性を有することを示す交付特許の例は、以下のUS事例、特許文献1~7(米国特許第4,826,877号、同第5,847,000号、同第5,457,130号、同第4,302,447号、同第4,681,896号、同第5,198,468号、同第5,922,345号)がある。

30

【特許文献1】米国特許第4,826,877号明細書

【特許文献2】米国第5,847,000号明細書

【特許文献3】米国第5,457,130号明細書

【特許文献4】米国第4,302,447号明細書

【特許文献5】米国第4,681,896号明細書

【特許文献6】米国第5,198,468号明細書

【特許文献7】米国第5,922,345号明細書

【発明を実施するための最良の形態】

【0003】

40

不飽和必須脂肪酸(EFA)の代謝経路を図1に示す。EFAは、それらがヒトおよび動物の代謝に必要なとされるが、哺乳類の身体によりデノボ合成されることができないという意味でビタミンと類似している。2種類のEFA: $n$ -6(すなわち $\omega$ -6)および $n$ -3(すなわち $\omega$ -3)が存在する。親化合物である $n$ -6系列のリノール酸(LA)および $n$ -3系列の $\omega$ -リノール酸(ALA)は、食品中に見出される主な化合物である。しかしながら、身体に有用であるためには、これらの親化合物は図1に示されるいわゆる誘導必須脂肪酸に変換されなくてはならない。これらの誘導EFAは、すべての内部細胞膜および外部細胞膜の構造において重要な役割を果たす。誘導EFAはまた、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>、CおよびDを活性型に変換し、膜リン脂質からの遊離酸の放出を直接的または間接的にもたらす多くの異なる型の細胞活性化に続いて、これらの細胞膜から放出される

50

## 【0004】

続いて、これらの遊離脂肪酸は、細胞機能の多くの局面を変更させる多くの異なるシグナル伝達プロセスに参与する。特に重要な脂肪酸は、シクロオキシゲナーゼ (COX) 群の酵素にとって優れたジホモ - リノレン酸 (DGLA)、アラキドン酸 (AA) およびエイコサペンタエン酸 (EPA) の3つの脂肪酸であり、そして別の脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) は、COXにとって見劣りする基質であるが、同様に膜リン脂質の重要な構成成分である。DGLAおよびAAの効果的な前駆体である - リノレン酸 (GLA)、ならびにEPAの効果的な前駆体であるステアリドン酸 (SA) もまた、潜在的に重要な分子である。

10

## 【0005】

2つの主要な型のCOXが存在する。COX - 1は、関連誘導脂肪酸を低～中レベルのプロスタグランジンおよび関連物質へ連続的に変換する、構成的に発現される酵素 (constitutively expressed enzyme) である。COX - 2は、それらが任意の形態の変化または刺激に反応している場合に、ほとんどの組織中で大量に発現される酵素である。したがって、COX - 2は、任意の種類の炎症性プロセスが存在する場合は常に、癌細胞および癌細胞を供給する血管で見られるように細胞が異常に増殖する場合は常に、ならびにパーキンソン病、アルツハイマー病、血管性痴呆などの他の形態の痴呆、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、およびフリートライヒ運動失調、脊髄小脳性運動失調および筋緊張性ジストロフィーのような「トリプレットリピート (triplet repeats)」病を含む他の神経障害のような神経変性障害などの、細胞が死滅または変性している任意の状況で大量に発現される。

20

## 【0006】

ホスホリパーゼにより放出される遊離脂肪酸もまた、リポオキシゲナーゼ (LOX) として知られる酵素群により各種の他のエイコサノイドに変換され得る。COXおよびLOX酵素の産物は、多くの、おそらくはほとんどの遊離脂肪酸の生物学的作用を媒介する (mediate) と考えられている。遊離脂肪酸の廃棄の他の主な経路は、脂肪酸補酵素 - A リガーゼ (FACL) として、あるいはその代わりにアシル - CoA シンセターゼ (ACS) として知られる酵素群による酸化および補酵素Aへの結合である。CoAへの結合は、脂肪酸が多数の合成経路および分解経路のいずれか1つに入り込む前に必要な工程である。

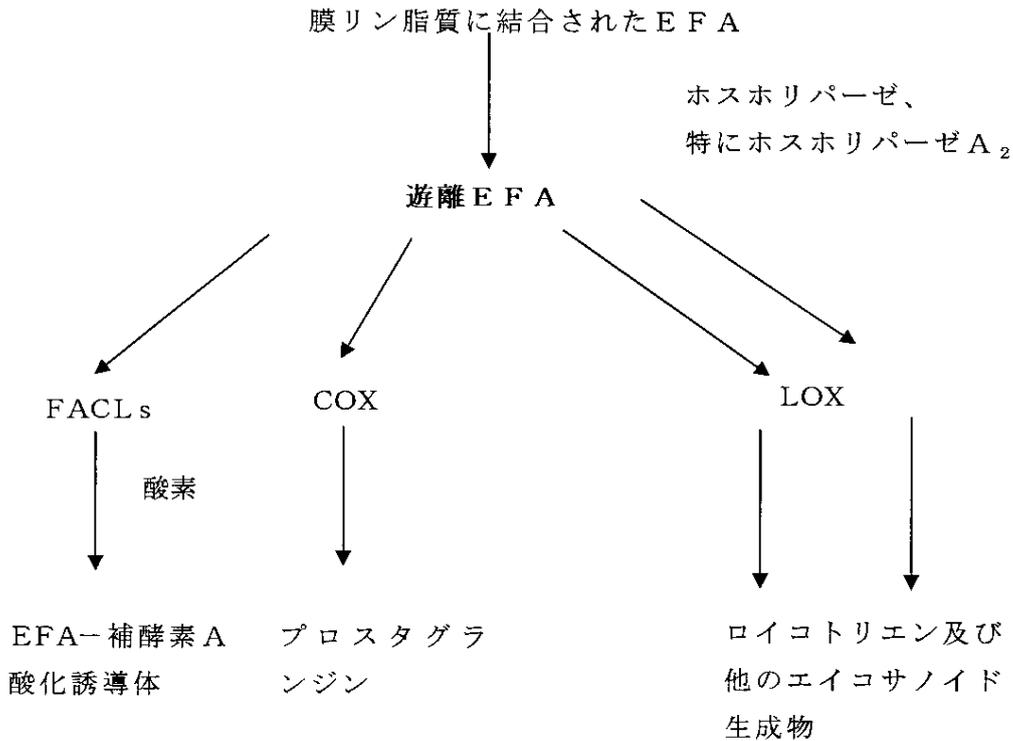
30

## 【0007】

EFAおよび誘導EFA、特にn - 6系列のGLA、DGLAおよび幾分かはAA、ならびにn - 3系列のEPA、ドコサペンタエン酸 (DPA)、DHAおよび幾分かはSAの治療用途に関して多くの提案がなされてきた。これらの提案の多くは、EFAおよび誘導EFAの治療効果の本質的部分がCOXおよびLOX群の酵素による高活性代謝産物へのそれらの変換に依存するとみなしていた。

## 【0008】

【化1】



10

20

【0009】

しかしながら、EFAおよび誘導EFAの作用の多くが代謝産物により媒介されるのではなく、脂肪酸自身により媒介されるという兆候が増加している。多くの異なるメカニズムが存在するようである。例として、EFAに関する結合部位を有する幾つかのイオンチャンネルおよびそれらの機能は、変更させることができ、そうしてナトリウム、カリウム、カルシウムおよび塩化物チャンネルの動作を調節する。あるいは、幾つかのプロテインキナーゼおよび他の酵素は、それらの活性化または阻害を導く脂肪酸に関するアロステリック結合部位を有する。あるいは、幾つかの遺伝子は、DNAへの脂肪酸の結合により直接的に調節され得る。あるいは、幾つかの受容体、特に様々な型のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)は脂肪酸により活性化され、細胞機能における広範囲の変化を導き得る。あるいは、幾つかの脂肪酸は、アポトーシス(プログラム細胞死)により、または他の手段により細胞死を引き起こすことが可能であり得る。興味深いことに、幾つかの脂肪酸、特にGLA、DGLAおよびEPA、ならびにより少ない程度でSA、AAおよびDHAは、正常細胞を傷つけることなく、選択的に悪性細胞を死滅させることが可能であるようである。

30

【0010】

異なる構造を有する脂肪酸は、酵素上の同じ結合部位、受容体、輸送タンパク質および調節制御部位と相互作用する場合が多い。種々の脂肪酸は、アゴニスト、アンタゴニストとして作用し得るか、またはかかる部位にて中性の影響を有する。従来、推定治療作用を有する脂肪酸は、エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸を含有する魚油、あるいはリノレン酸もしくはアラキドン酸またはステアリドン酸を含有する植物油、藻類油、真菌油または他の微生物油のような複雑な混合物の形態で投与されることが一般的であった。これらの植物油は、リノール酸に富んでいる場合が多い。油の影響は、最も生物学的に興味深い脂肪酸の影響であると(通常これが真相である実験的証拠は存在しないが)みなされている。本発明者はこのことを研究し、部分的にもしくは完全に精製した脂肪酸または脂肪酸誘導体の使用が、天然油の既知の効果に基づいて予測される効果よりも大きな治療効果をもたらす場合が多いことを見出した。先行技術ではないが、本明細書で、本発明者による論文: Horrobin, DF., 「A new category of psychotropic drugs: neuro

40

50

active lipids as exemplified by ethyl eicosapentaenoate」、Progress in Drug Research、September 2002、を参照する。

【0011】

本発明は、EFAまたは誘導EFAがCOX-1もしくはCOX-2またはLOX、あるいは1つまたは複数のFACL酵素の阻害剤から選択される酵素阻害剤とともに使用される薬学的組成物に関する。70%を超えるエイコサペンタエン酸またはエイコサペンタエン酸誘導体、および10%未満のドコサヘキサエン酸またはドコサヘキサエン酸誘導体、および10%未満のリノール酸またはリノール酸誘導体を含む脂肪酸製剤が、COX-1もしくはCOX-2またはLOX、あるいは1つまたは複数のFACL酵素の阻害剤から選択される酵素阻害剤と同じ投薬形態で、あるいは同じパック(pack)で組み合わせられる経口投与用薬学的組成物が提供される。

10

【0012】

脂肪酸製剤の主な脂肪酸または誘導体は、他の脂肪酸または脂肪酸誘導体由来の生物学的作用の重要な段階での妨害が減少されるような純度レベルを有するべきである。本配合物に使用される脂肪酸製剤に存在する脂肪酸または誘導体は、少なくとも純度70%、好ましくは少なくとも純度80%であるべきである。脂肪酸または誘導体は、純度90%または95%であることが特に好ましい。特に、オイル中に一般的に見出され、治療用脂肪酸の作用の妨害において役割を果たし得る2つの必須脂肪酸、すなわちドコサヘキサエン酸およびリノール酸が存在する。存在するドコサヘキサエン酸または誘導体、およびリノール酸または誘導体はそれぞれ、本発明の配合物に使用される脂肪酸または脂肪酸誘導体の任意の製剤の10%未満、好ましくは5%未満、より好ましくは1%未満であることが要件である。

20

【0013】

エイコサペンタエン酸、すなわちEPAは、本配合物の脂肪酸製剤で使用される最も重要な必須脂肪酸であるが、EPAは、任意の1つまたは複数のγ-リノレン酸(GLA)、ジホモ-γ-リノレン酸(DGLA)、アラキドン酸(AA)およびステアリドン酸(SA)を含む製剤により置き換えられ得るか、あるいは製剤により添加され得る。それぞれの場合において、これらの製剤で、他の脂肪酸は、先のパラグラフに記載したように、低レベルのドコサヘキサエン酸およびリノール酸を含むべきである。

【0014】

本発明で使用され得る必須脂肪酸の誘導体としては、ナトリウム、カリウムまたはリチウム塩などの塩、エチルエステルおよびコレステロールエステルなどのエステル、モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリド、アミド、リン脂質、ならびに血液または組織中の脂肪酸レベルを上昇させることが可能な任意の他の誘導体が挙げられる。

30

【0015】

酵素阻害剤は好ましくは、COX-1およびCOX-2の複合阻害剤、もしくは選択的COX-2阻害剤、またはLOX群の酵素のうちの1つの阻害剤、あるいはCOXおよびLOXの両方の酵素の複合阻害剤である。特に興味深い阻害剤としては、COX-1およびCOX-2の両方を阻害するか、またはCOX-2を選択的に阻害する5-リポオキシゲナーゼの阻害剤が挙げられる。選択的または比較的選択的なCOX-2阻害剤の例は、セレコキシブ(celecoxib)、ロフェコキシブ(rofecoxib)、パレコキシブ(parecoxib)、バルデコキシブ(valdecoxib)、エトリコキシブ(etoricoxib)および幾つかの他の「コキシブ類」、国際特許公開W098/47890および国際特許公開W098/32732に報告されるナブメトン(nabumetone)、ニメスリド(nimesulide)、メロキシカム(meloxicam)、クロメン(chromene)ならびにアロイルナフタレン化合物、G Dannhadit and S Laufer, Current Medicinal Chemistry 2000; 7:1101-12に記載されるもののような各種化合物である。非選択的または比較的選択的なCOX-1およびCOX-2阻害剤の例としては、アスピリン、サリチル酸ナトリウムおよびスルファサラジンのようなサリチル酸誘導体、アセトアミノフェンのようなパラアミノフェノール誘導体、インドメタシンおよびスリンダクのようなインドールおよびインデン酢酸、トルメチンおよびジクロフェナクのようなヘ

40

50

テロアリール酢酸、イブプロフェン、ナプロキセンおよびケトプロフェンのようなアリールプロピオン酸、メフェナム酸のようなフェナメート (fenamates)、ならびにピロキシカムおよびフェニルブタゾンのようなエノール酸が挙げられる。

【0016】

研究は、多くの疾患の治療において治療上有益な結果を有するためのEFAの投与を示している。したがって、本発明の利点は広範囲に及ぶ。実例研究について述べているが、EFAの使用の現在および今後の知見に基づいて、用途は多様であると予測される。

【0017】

本発明の配合物は、任意の形態の癌および癌悪液質の治療に適しており、本発明はさらに、かかる治療を提供し、および癌または癌悪液質の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

10

【0018】

配合物はまた、統合失調症、統合失調性感情障害、分裂症 (schizotypy)、うつ病、不安 (anxiety)、双極性障害、躁病、境界性人格障害、アルコール中毒および注意欠陥過活動性障害、または任意の他の精神障害 (any other psychiatric illness) などの任意の形態の精神病の治療に適しており、本発明は、かかる治療、および任意のかかる精神病の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

【0019】

配合物はまた、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病および他の「トリプレットリピート」病、脳卒中、多発脳梗塞性および他の形態の痴呆、多発性硬化症、慢性疲労および癲癇を含む任意の形態の神経疾患あるいは神経変性疾患の治療に使用してもよく、本発明は、かかる治療、および任意のかかる神経疾患あるいは神経変性疾患の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

20

【0020】

配合物は、任意の形態の関節炎、乾癬および湿疹などの任意の形態の炎症性皮膚疾患、ぜん息、潰瘍性大腸炎およびクローン病などの任意の形態の炎症性胃腸疾患、および腎臓、生殖器官、眼および脳などの任意の器官の任意の炎症性症状などの任意の形態の炎症性疾患の治療に適しており、本発明は、かかる治療、および任意のかかる炎症性疾患の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

30

【0021】

配合物は、任意の形態の心臓血管疾患または脳血管疾患の治療に使用してもよく、本発明は、かかる治療、および任意の心臓血管疾患または脳血管疾患の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

【0022】

配合物は、ぜん息または慢性閉塞性肺疾患を含む任意の形態の呼吸器疾患の治療に使用してもよく、本発明は、かかる治療、およびぜん息または慢性閉塞性肺疾患を含む任意の呼吸器疾患の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

40

【0023】

配合物は、糖尿病、シンドロームXおよび骨粗鬆症、尿石症または尿路結石形成などの任意のカルシウム代謝障害を含む任意の形態の代謝疾患の治療に使用してもよく、本発明は、かかる治療、および任意のかかる代謝疾患の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

【0024】

配合物は、任意の形態の腎疾患または尿路疾患の治療に使用してもよく、本発明は、かかる治療、および任意の腎疾患または尿路疾患の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

50

## 【0025】

配合物は、胸部疼痛、月経前症候群、月経困難症（dysmenorrhoea）または子宮内膜症などの生殖器官もしくは月経周期の任意の形態の疾患または障害の治療に使用してもよく、本発明は、かかる治療、および胸部疼痛、月経前症候群、月経困難症または子宮内膜症を含む生殖器官もしくは月経周期の疾患または障害の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

## 【0026】

EFAおよび誘導EFAの治療効果は、EFAをその代謝産物に変換することを阻止する薬剤とEFAの投与と併用することにより実質的に増強させ得ることは、驚くべきことである。COXまたはLOXあるいはFACL群の酵素を阻止する薬剤が特に対象とされ得る。

10

## 【0027】

COXおよびLOX酵素阻害剤は、脂肪酸を保持することによってではなく、プロスタグランジン、ロイコトリエンおよび他のエイコサノイドへの脂肪酸の変換を阻止することによって、その治療効果を発揮すると一般に考えられているため、これは予期せぬ提案である。エイコサノイドレベルを低下することは作用の重要なメカニズムであると従来考えられており、この提案に関してVane、SamuelssonおよびBergstromにノーベル賞が授与され、したがって、それが明らかに主流の概念である。したがって、いかなる当業者も最も行いたくないことは、COXおよびLOX阻害剤を供給すると同時に、COXおよびLOX酵素の基質を投与することを提案することである。かかる作用は、薬剤がエイコサノイドの産生を阻止するように設計されたエイコサノイドの形成を高めるであろう。実際には研究者は、多くの場合、COXおよびLOX阻害剤に応答し得る疾患において治療を改善する方法は、食事および他の手段により関連脂肪酸レベルを減少させることであると提案してきた。したがって、例えば、脂肪酸分野およびプロスタグランジン合成分野が専門の大手の製薬会社は、抗炎症剤として - 6 - デサチュラーゼおよび - 5 - デサチュラーゼの阻害剤を開発している（MG Obukowicz et al, J Pharmacol Exp Ther 1998; 287: 157-166）。これらの薬剤の目的は、アラキドン酸、ジホモ - リノレン酸およびエイコサペンタエン酸などのプロスタグランジン前駆体レベルを減少することである。COXおよびLOX阻害剤もまた抗炎症剤であるため、この教示は、COXおよびLOX阻害剤の治療効果は実際にはこれらの脂肪酸のレベルを増加させることにより増強され得るという発想とは完全にかき離れた方向を指している。

20

30

## 【0028】

対照的に、本発明の配合物の投与の結果は、EFAの治療効果、およびLOX、COXまたはFACL酵素によりEFA代謝を阻害する薬剤の治療効果が、脂肪酸をその薬剤と同時投与することにより劇的に増強されることである。この概念は、任意の現在または今後のLOX、COXまたはFACL阻害剤に適用され得る。この観点で特に興味深い薬剤は、COX - 1およびCOX - 2を阻害する化合物、もしくはCOX - 2を選択的に阻害する化合物、またはLOXを選択的に阻害する化合物、あるいはCOXおよびLOXと一緒に阻害する化合物である。この理由は、これらの化合物が広範囲に使用および理解されており、投与のために容易に入手可能であるからである。

40

## 【0029】

本発明は、GLA、DGLA、AA、SAおよびEPAから選択される1つまたは複数のEFAあるいは誘導EFAの、好ましくは高用量で十分に許容されるエイコサペンタエン酸および/または - リノレン酸の、単一の配合物中であろうと、別個の配合物中であろうと、COX - 1もしくはCOX - 2、1つまたは複数のLOX酵素、あるいは1つまたは複数のFACL酵素を阻害する1つまたは複数の薬剤と一緒に同時投与することを提供する。特に興味深い薬剤は、5 - リポオキシゲナーゼを阻害するもの、COX - 1およびCOX - 2の両方を阻害するもの、またはCOX - 2を選択的に阻害するものである。脂肪酸は、5 mg ~ 50 g / 日、好ましくは100 mg ~ 20 g / 日、より好ましくは500 mg ~ 10 g / 日の用量で使用され得る。脂肪酸は、身体組織中の脂肪酸レベルを上

50

昇させる任意の適切な形態で使用され得る。適切な形態としては、遊離酸、塩、エチルエステルなどのエステル、モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリド、アミド、コレステロールエステル、リン脂質および任意の他の適切な形態を挙げることができる。酵素阻害剤は、それぞれ個々の薬剤に関して安全かつ有効であることがわかっている用量で使用することができる。他の従来薬学的成分が存在してもよい。藍藻類スピルリナ (blue-green algae spirulina) は、その自然形態では、油が非常に多くのリノレン酸を含有する可能性が高く、目的の脂肪酸として不十分であることから、本配合物で使用され得る治療薬として包含されない。本配合物は経口投与を対象としている。局所塗布経路は含まれない。

【0030】

10

かかる併用投与の目的は、脂肪酸の代謝経路の1つまたはその他により脂肪酸の代謝を阻止する薬剤と一緒に、脂肪酸またはその前駆体を供給することにより、細胞中の脂肪酸レベルを高めることである。本発明は以下の実施例により説明する。

【実施例1】

【0031】

ある80歳の女性は、肝臓に転移した手術不能の結腸癌を有すると診断された。彼女に残された寿命はたったの約2ヶ月であった。腫瘍の成長を制御するために、彼女には、トリグリセリドの形態で1g/日のAAと一緒に、2g/日のエチル-EPAが与えられた。穏やかな有益な効果が見られ、彼女は4ヶ月後もまだ生存していた。しかし、癌は、減少した速度ではあるが、依然として明らかに成長していた。続いて、彼女にはさらに選択的COX-2阻害剤であるセレコキシブを200mg bd (すなわち、朝夕1日二度)と与えられた。癌は成長するのを停止したように見え、彼女はより健康になり、脂肪酸による治療を最初に開始してから12ヶ月後もまだ生存していた。彼女はその後亡くなったが、併用治療は彼女の寿命を延ばした。

20

【実施例2】

【0032】

ある45歳の女性は、10年以上もの間重篤なうつ状態であり、様々な種類の幾つか異なる抗うつ薬による治療に応答しなかった。うつ病では、プロスタグランジンの上昇した形成の兆候が見られることから、彼女には複合COX-1およびCOX-2阻害剤であるイブプロフェンが与えられた。彼女はこれがわずかな効果を有していたと考えていたが、このことは観察者には明らかではなかった。イブプロフェンを中止して、彼女は1g/日の用量でエイコサペンタエン酸エチルで治療した。これは穏やかな効果を有するようであったが、彼女は良好な状態とはかけ離れたままであった。しかしながら、EPAにイブプロフェンを追加すると、劇的な改善が見られ、彼女は4ヶ月間健康のままであった。COX-1およびCOX-2阻害剤であるイブプロフェンとEPAとの併用は、どちらの薬剤によっても単独では達成されない実質的に有益な効果を有していた。

30

【実施例3】

【0033】

ある52歳の男性は、長年慢性関節リウマチを患っていた。彼は普通、標準的な非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)で治療されていた。この薬によりいくらか疼痛が軽減された一方で、その効果は穏やかであり、彼は胃で大変な副作用があった。6ヶ月前に、彼は新しい選択的COX-2阻害剤の1つであるセレコキシブに切り替えた。このことにより関節炎に対してより良好な治療効果は得られなかったが、胃の副作用は実質的に改善された。続いて、セレコキシブに加えて、彼は濃縮微生物油の形態で2g/日のGLAを摂取した。約3ヵ月後、彼の関節炎は実質的に改善し始め、彼の関節の腫脹はおさまり、長年の間で初めて彼は疾患を克服していると感じた。

40

【実施例4】

【0034】

ある81歳の女性は非常に物忘れがひどくっており、彼女の家族は、彼女がアルツハイマー病(AD)を発症している可能性があるかと懸念した。NSAIDであるインドメタ

50

シンがADの進行を減速させることが可能であり得るという兆候がみられることから、医者であった彼女の息子はインドメタシンを処方した。およそ6ヶ月にわたって、これはわずかな効果を有し得たが、劇的な変化はなかった。老齢のラットの脳におけるAAの有益な効果に関する動物研究の理由から、トリグリセリド形態でAA 800mgを治療レジメンに追加した。続く12週にわたって、患者は実質的なエネルギーの再生を感じ、彼女の周囲で進行していることをより意識するようになり、日常の出来事に関して彼女の記憶はかなりの改善を示した。

【実施例5】

【0035】

ある61歳の男性は、頸部、肩胛部および腹部に多発性肥大リンパ節 (multiple enlarged lymph nodes) を伴う非ホジキンリンパ腫を発症した。様々な理由から、彼は標準的な化学療法を開始することを望まず、そこで代わりに純粋なエチルエステルとして8g/日のエイコサペンタエン酸を投与した。エイコサペンタエン酸が正常組織を傷つけることなく腫瘍細胞においてアポトーシスを誘導することができることを示す実験的根拠が理由でこれを行った。このことにより腫瘍の大きさでいくらかの低減がもたらされたが、触診できる塊は依然として相当なものであった。したがって、4週間後、エイコサペンタエン酸に加えて、1日当たり4回200mgの高用量のセレコキシブで彼を治療した。レジメンの4日目に、48時間以内に触知可能な腫瘍の消失を伴う劇的な効果が見られた。

患者は一時的に、おそらく急速な腫瘍崩壊に起因する倦怠感、発熱および皮疹により約72時間具合が悪くなった。腫瘍の消失は後にCTスキャンで確認された。したがって、この場合では、脂肪酸単独では穏やかな効果のみであったが、COX-2阻害剤の追加により、劇的な効き目がもたらされた。

【0036】

これら5つの事例史は、療法において、EFAをCOX-1、COX-2またはLOX酵素の阻害剤と一緒に組み合わせることの有益性を明らかにしている。

[実施例配合物]

1. カプセルそれぞれが、COX-1もしくはCOX-2またはLOXの阻害剤、あるいはこれらの酵素に対して複数の阻害効果を有する薬剤とともに、エチルエステルまたはトリグリセリドの形態でエイコサペンタエン酸100mg~1000mgを含有する硬質または軟質ゼラチンカプセルの配合物(ここで、EPA製剤は少なくとも70%のエイコサペンタエン酸誘導体、10%未満のドコサヘキサエン酸または誘導体、および10%未満のリノール酸または誘導体を含有する)。脂肪酸用量は、1日50mg~10,000mgで供給するように調節すべきであり、脂肪酸の日用量はまた、COXまたはLOX阻害剤の適切な日用量を供給すべきである。

【0037】

2. 実施例配合物1のエイコサペンタエン酸が、硬質または軟質ゼラチンカプセルで供給される併用パック、一方、COXまたはLOX阻害剤は錠剤、カプセルまたは他の適切な投薬形態で供給され、2つのタイプの投薬形態は、それらの組み合わせ使用に関する説明書一式とともに同じ総合パックで供給される。

【0038】

3. エイコサペンタエン酸製剤が、90%を超えるエイコサペンタエン酸を含有し、かつリノール酸またはドコサヘキサエン酸のレベルがそれぞれ5%未満、好ましくは1%未満である1および2と同様の配合物。

【0039】

4. EPAが、GLA、DGLA、AAおよびSAから選択される脂肪酸製剤で置き換えられるか、または製剤で補足される実施例配合物1~3と同様の配合物。

【0040】

5. 薬剤が、アスピリン、イブプロフェン、インドメタシンまたはこの種類の多くの薬剤のうちのいずれかが1つなどのCOX-1およびCOX-2に対して二重の作用を有する非ステロイド系抗炎症剤である実施例配合物1~4と同様の配合物。

10

20

30

40

50

【0041】

6. 薬剤が、セレコキシブ、ロフェコキシブまたは任意の他の選択的阻害剤などの選択的COX-2阻害剤である実施例配合物1~4と同様の配合物。

【0042】

7. 薬剤が、LOX阻害活性を有し、COX阻害活性を有するか、または有さない化合物である実施例配合物1~4と同様の配合物。

【0043】

8. 薬剤が脂肪酸補酵素-Aリガーゼ(FACL)を阻害する化合物である実施例配合物1~4と同様の配合物。

【0044】

9. COX阻害活性、LOX阻害活性またはFACL阻害活性を有する2つ以上の薬剤が組み合わせられる実施例配合物1~4と同様の配合物。

【産業上の利用可能性】

【0045】

本発明の配合物は、任意の形態の癌および癌悪液質の治療に適しており、本発明はさらに、かかる治療を提供し、および癌または癌悪液質の治療用薬剤の製造方法における上記酵素阻害剤とのEFAまたは誘導EFAの組合せの使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

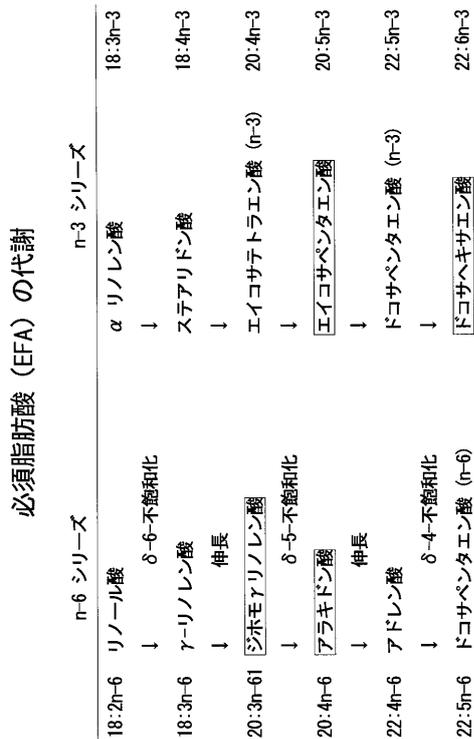
【0046】

【図1】不飽和必須脂肪酸(EFA)の代謝経路を示す。

10

20

【図1】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ホロビン, デイヴィッド, フレデリック  
イギリス国, エフケー7 9 ジェイキュー スターリング, ポルメイズ ロード, ローレルヒル  
ビジネス パーク, キングス パーク ハウス

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 特開昭61-215322(JP, A)  
特開平07-304688(JP, A)  
米国特許第05411988(US, A)  
K. M. Anderson, Anticancer Research, 1998年, Vol.18, 791-800

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00  
BIOSIS(STN)  
CAplus(STN)  
EMBASE(STN)  
MEDLINE(STN)