

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A A M		A 6 1 K 31/20	A A M

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平7-36362

(22)出願日 平成7年(1995)2月24日

(71)出願人 392030380

株式会社神奈川化学研究所

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(71)出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(71)出願人 592197599

株式会社富士薬品

埼玉県大宮市桜木町4丁目383番地

(72)発明者 矢澤 一良

神奈川県相模原市鞆野森1-28-10

(72)発明者 宮永 和夫

群馬県前橋市関根町3-5-29

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 痴呆症状改善薬

(57)【要約】

【目的】 痴呆症状を速やかに改善する、副作用のない痴呆症状改善薬を提供する。

【構成】 ドコサヘキサエン酸を有効成分として含有することを特徴とする痴呆症状改善薬。

【効果】 痴呆症による意欲の低下、せん妄、対人関係の悪化、徘徊、落ちつきのなさ等の精神症状、および／または痴呆症による計算能力の低下、判断力の低下、高次機能の低下等の知的機能の低下を改善する。

Petition for Inter Partes Review
Of U.S. Patent 8,278,351
Exhibit

ENZYMOTEC - 1076

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ドコサヘキサエン酸を有効成分として含有することを特徴とする痴呆症状改善薬。

【請求項2】 痴呆症状が痴呆症による精神症状である、請求項1に記載の痴呆症状改善薬。

【請求項3】 精神症状が、痴呆症による意欲の低下、せん妄、対人関係の悪化、落ちつきのなさ、および／または徘徊である、請求項2に記載の痴呆症状改善薬。

【請求項4】 痴呆症状が痴呆症による知的機能の低下である、請求項1に記載の痴呆症状改善薬。

【請求項5】 知的機能の低下が、痴呆症による計算能力の低下、判断力の低下、および／または高次機能の低下である、請求項1に記載の痴呆症状改善薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は痴呆症に伴う痴呆症状を改善する薬剤に関し、更に詳しくは、ドコサヘキサエン酸を有効成分として含有することを特徴とする痴呆症状改善薬に関するものである。

【0002】

【従来技術】近年の人口の高齢化に伴い、痴呆症に対する薬剤の開発は医学的にも社会的にもますます重要な課題となっている。例えば、痴呆症患者の意欲の低下およびせん妄、あるいは対人関係でのトラブル等により、家族との関係が悪化して家庭介護が困難となることは最も大きな問題として指摘されている。従来種々の薬剤が痴呆症状改善薬として開発されてきたが、その効果は必ずしも満足しうるものではないばかりか、頭痛、めまい、自覚性低下、感情障害、胃腸障害等の副作用を伴うことが多く、より優れた痴呆症状改善薬に対する期待は大きい。

【0003】ドコサヘキサエン酸は脳や網膜の興奮性膜に多く含まれている不飽和脂肪酸で、アラキドン酸カスケードを阻害する作用を有していることが知られている。またこのほかに、幾つかの有用な生理作用を有することが知られており、例えば、脳機能改善組成物、学習能力増強剤、記憶力増強剤、痴呆子防剤、痴呆治療剤、または脳機能改善効果を有する機能性食品（特開平2-49723号）、コリン作動性薬剤（特開平1-279830号）、血栓症治療剤（特開昭57-35512号）等の特許出願がなされている。これらの中で、特開平2-49723号はドコサヘキサエン酸による学習能力や記憶力の増強及び血小板凝集の抑制作用を明らかにしているにすぎず、痴呆症状の改善については具体的開示は全くない。また、特開平1-279830号はドコサヘキサエン酸によりコリンエステラーゼ阻害剤であるフィゾスチグミンの脳への送達量が増加することに関するものである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、痴呆症状を

速やかに改善する、副作用のない痴呆症状改善薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、健康食品として広く知られているドコサヘキサエン酸を痴呆症患者に投与すると、その痴呆症状が速やかに改善されるという新たな知見に基づき、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は、ドコサヘキサエン酸を有効成分として含有することを特徴とする痴呆症状改善薬を提供する。

【0007】本発明の痴呆症状改善薬は、多発梗塞性痴呆、脳血管性痴呆、脳機能障害による痴呆、ならびにアルツハイマー型痴呆等の痴呆症に随伴する精神症状（例えば、意欲の低下、せん妄、対人関係の悪化、落ちつきのなさ、徘徊等）あるいは知的機能の低下（例えば、計算能力の低下、判断力の低下、高次機能の低下等）などに適用される。

【0008】本発明に用いるドコサヘキサエン酸とは、遊離酸をはじめ、その塩、エステル、グリセリド、リン脂質、コリン化合物、アスコルビン酸化合物、アミノ酸化合物等を意味するものである。このドコサヘキサエン酸を含む油としては、好ましくは総脂肪酸中のドコサヘキサエン酸（遊離酸として）の占める割合が10%以上のものが良く、このようなものの例を上げるとイワシ、サバ、アジ、サケ、サンマなどの青背魚より抽出した魚油、マグロやカツオなどの大型海産魚の眼窩脂肪由来の魚油、微生物由来の油脂、オキアミ油、タラやイカ肝臓より抽出した海産物由来の油脂などが好ましい例として挙げられる。

【0009】本発明の痴呆症状改善薬は治療のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤とすることができる。これらの製剤は活性成分に薬理学的、製剤学的に認容される製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。当該製造助剤を用いる場合は、本発明の痴呆症状改善薬中のドコサヘキサエン酸（遊離酸として）の配合量は通常は10～100重量%、好ましくは50～100重量%である。

【0010】上記製造助剤としては、内服用製剤（経口剤）、注射用製材（注射剤）、粘膜投与剤（バツカル、トローチ、坐剤等）、外用剤（軟膏、貼付剤等）などの投与経路に応じた適当な製剤用成分から使用される。

【0011】例えば、経口剤および粘膜投与剤にあっては、賦形剤（例：澱粉、乳糖、結晶セルロース、乳糖カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸）、崩壊剤（例：カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、滑沢剤（例：

ステアリン酸マグネシウム、タルク)、コーティング剤(例:ヒドロキシエチルセルロース、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン)、矯味剤などの製剤用成分が使用される。

【0012】顆粒剤を製造するには湿式又は乾式造粒し、錠剤を製造するにはこれらの散剤及び顆粒剤をそのままあるいはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルコポリマーなどの腸溶性基剤で被覆して腸溶性製剤、あるいはエチルセルロース、カルナバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、活性成分をそのままあるいはグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆し軟カプセル剤とすることができる。

【0013】経口投与用の液状製剤を製造するには活性成分と白糖、ソルビトール、グリセリンなどの甘味剤とを水に溶解して透明なシロップ剤、更に精油、エタノールなどを加えてエリキシル剤とするか、アラビアゴム、トラガント、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを加えて乳剤又は懸濁剤としてもよい。これらの液状製剤には所望により矯味剤、着色剤、保存剤などを加えてもよい。

【0014】また注射剤にあつては、水性注射剤を構成し得る溶解剤ないし溶解補助剤(例:注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール)、懸濁化剤(例:ポリソルベート80などの界面活性剤)、pH調整剤(例:有機酸またはその金属塩)、安定剤などの製剤用成分が使用される。

【0015】注射剤を製造するには活性成分を必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム、乳剤、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤とともに注射用蒸留水に溶解し、無菌ろ過してアンプルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空下凍結乾燥し、用時溶解型の注射剤としてもよいし、活性成分にレシチン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射用乳剤とす

ることもできる。

【0016】さらに外用剤にあつては、水性ないし油性の溶解剤ないし溶解補助剤(例:アルコール、脂肪酸エステル類)、粘着剤(例:カルボキシビニルポリマー、多糖類)、乳化剤(例:界面活性剤)などの製剤用成分が使用される。直腸投与剤を製造するには活性成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジ及びモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加温して溶解し型に流しこんで冷却するか、活性成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆すればよい。

【0017】その他、上記構成を有する本発明の痴呆症状改善薬は、公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によっても製造することができる。

【0018】とくに本発明の痴呆症状改善薬は、高純度の(例えば90%以上)のドコサヘキサエン酸を軟カプセル剤の形態で投与するのが、投与が簡便な点で好ましい。

【0019】本発明の痴呆症状改善薬の有効成分であるドコサヘキサエン酸の投与量は、患者の体重、症状等により異なるが、一般には一日当たり、100~2000mg/人程度であり、一日1回~数回に分けて投与する。

【0020】以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

【0021】

【実施例】

試験例1. 精神症状の改善度評価試験

脳血管性痴呆患者13名、アルツハイマー型痴呆患者(アルツハイマー病と老年痴呆)5名の対象者に対して、従来の薬剤に加えてDHA70mg入りカプセルを10錠~20錠投与(以下、DHA投与群と略)し、DHAの投与前と投与6ヶ月後の検査結果を比較検討した。併せて、従来の薬剤治療を継続した群(以下、投与不変群と略;24名)を対照群として同様の検査を施行し、DHA投与群との変化を比較した。結果を表1に示す。

【0022】

【表1】

表1. 精神症状の改善度

	改善	やや改善	不変	悪化
脳血管性痴呆	9	1	2	1
アルツハイマー型痴呆	0	5	0	0

【0023】なお、脳血管性痴呆における改善の内容

は、主にせん妄が改善された症例が2例、主に意欲が改

善された症例が3例、主に対人関係が改善された症例が3例、主に徘徊が改善された症例が1例であった。また、アルツハイマー型痴呆においては、意欲、対人関係、落ちつきが改善された症例が、おのおの3例、1例、1例であった。投与不変群は、この間、症状の変化はみられず、全例不変と評価された。

【0024】試験例2. 知的機能低下の改善度評価試験

試験例1と同じ対象者に対して、計算力、判断力及び高次機能の3項目を知的機能の簡易評価検査とし、コース立方体組合せテストを動作性機能の簡易評価検査とした。検査は、投与前と投与後6ヶ月後の計2回行い、結果は統計学的に処理をした。結果を表2に示す。

【0025】

【表2】

表2. 知的機能の改善度

知的機能	DHA投与群		投与不変群	
	投与前 (試験開始時)	6ヶ月後	試験開始時	6ヶ月後
計算力総点	6.2±3.3	6.9±3.0	3.4±2.9	3.1±3.3
判断力総点	4.6±3.0	5.5±3.3	4.1±2.9	2.6±2.4
高次機能	5.1±2.9	6.0±2.9	3.6±3.3	2.4±2.8

【0026】なお、コース立方体およびIQ（動作性）試験においても、投与前後で改善が認められた。

フロントページの続き

(72)発明者 宮川 富三雄
神奈川県相模原市南台1-2-12

(72)発明者 村松 宏
東京都日野市西平山5-27-10