

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-2845

(P2003-2845A)

(43) 公開日 平成15年1月8日(2003.1.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K	45/06	A 6 1 K 45/06	4 B 0 2 4
	31/28		4 C 0 8 4
	38/21	A 6 1 P 1/02	4 C 2 0 6
A 6 1 P	1/02		
	19/00	19/00	
		19/02	

審査請求 未請求 請求項の数30 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-223538(P2001-223538)

(22) 出願日 平成13年7月24日(2001.7.24)

(31) 優先権主張番号 特願2001-104886(P2001-104886)

(32) 優先日 平成13年4月3日(2001.4.3)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 899000057
学校法人 日本大学
東京都千代田区九段南四丁目8番24号

(72) 発明者 桑原 正人
東京都千代田区九段南4丁目8番24号 学校法人日本大学内

(72) 発明者 湯川 眞嘉
東京都千代田区九段南4丁目8番24号 学校法人日本大学内

(74) 代理人 100079108
弁理士 稲葉 良幸 (外2名)

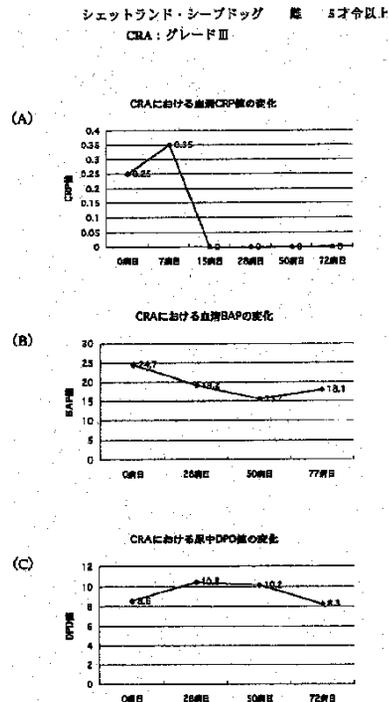
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 哺乳類の硬組織治療用組成物及びその治療方法

(57) 【要約】

【課題】 哺乳類の硬組織の治療として、有効な治療組成物及び治療方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 硬組織吸収抑制剤及び硬組織形成抑制剤を含むことを特徴とする硬組織治療用組成物と、硬組織吸収抑制剤及び硬組織形成抑制剤を含む硬組織治療用組成物を投与することからなる治療方法を開示する。かかる組成物及び治療方法により、哺乳類の硬組織治療が可能となる。



1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 硬組織吸収抑制剤と、硬組織形成抑制剤と、を含むことを特徴とする哺乳類の硬組織治療用組成物。

【請求項2】 前記哺乳類の硬組織は骨又は歯であることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 前記哺乳類は獣医学上の動物であることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 前記哺乳類はイヌであることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項5】 硬組織吸収抑制剤及び硬組織形成抑制剤を投与することからなる哺乳類の硬組織治療方法。

【請求項6】 前記哺乳類の硬組織は骨又は歯であることを特徴とする請求項5に記載の哺乳類の治療方法。

【請求項7】 骨吸収抑制剤と、骨形成抑制剤と、を含むことを特徴とするイヌの慢性関節疾患治療組成物。 *

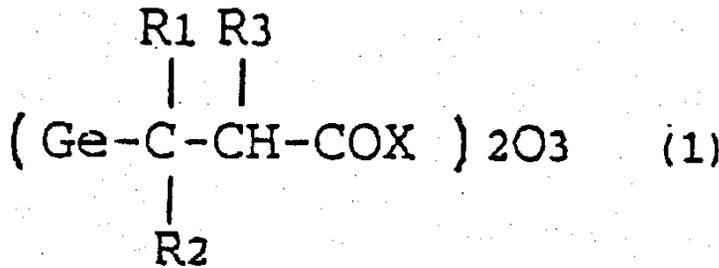
*【請求項8】 前記骨吸収抑制剤としてのイヌインターフェロンと、前記骨形成抑制剤としての有機ゲルマニウム化合物と、を含むことを特徴とする請求項7に記載のイヌの慢性関節疾患用治療組成物。

【請求項9】 前記イヌインターフェロンはイヌインターフェロン-γであることを特徴とする請求項7又は8に記載のイヌの慢性関節疾患用治療組成物。

【請求項10】 前記イヌインターフェロン-γは配列番号1で記述される遺伝子組換え型インターフェロン-γであることを特徴とする請求項7乃至9のうち何れか一項に記載のイヌの慢性関節疾患用治療組成物。

【請求項11】 前記有機ゲルマニウム化合物は、下記式(1)で表されることを特徴とする請求項8に記載のイヌの慢性関節疾患用治療組成物。

【化1】



(式中、R1乃至R3は、水素原子又は同一若しくは異なるメチル基、エチル基等の低級アルキル基、又は無置換若しくは置換フェニル基、Xは水素基、O-低級アルキル基、アミノ基又はOYで表される塩を表し、ここで、Yはナトリウム、カリウム等の金属又はリソチーム、塩基性アミノ酸等の塩基性基を有する化合物を示す。)

【請求項12】 前記式(1)において、R1乃至R3が水素原子、Xが水酸基である有機ゲルマニウム化合物であることを特徴とする請求項8又は11に記載のイヌの慢性関節疾患用治療組成物。

【請求項13】 骨吸収抑制剤及び骨形成抑制剤を投与することを特徴とするイヌの慢性関節疾患の治療方法。

【請求項14】 前記骨吸収抑制剤としてのイヌインターフェロン及び前記骨形成抑制剤としての有機ゲルマニウム化合物を投与することを特徴とする請求項13に記載のイヌの慢性関節疾患の治療方法。

【請求項15】 前記イヌインターフェロンは関節腔内に注射投与されることを特徴とする請求項13に記載の治療方法。

【請求項16】 前記イヌインターフェロンは、少なくとも1日1回、イヌに0.8~2.0万単位/関節内に投与されることを特徴とする請求項14又は15に記載

の治療方法。

【請求項17】 前記イヌインターフェロンは、少なくとも1日1回、イヌに0.85~1.15万単位/関節内に投与されることを特徴とする請求項14乃至16のうち何れか一項に記載の治療方法。

【請求項18】 前記イヌインターフェロンは、少なくとも1日1回、イヌに0.9~1.1万単位/関節内に投与されることを特徴とする請求項14乃至17のうち何れか一項に記載の治療方法。

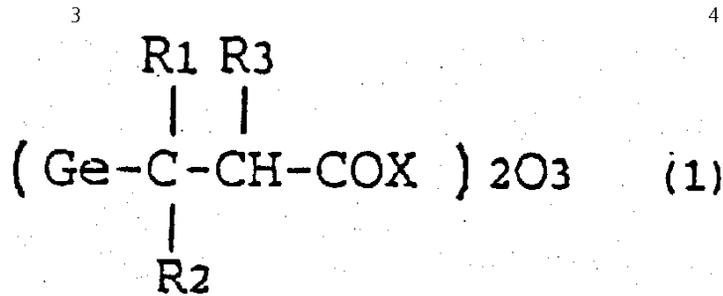
【請求項19】 前記イヌインターフェロンが配列番号1で記述されるイヌインターフェロン-γであることを特徴とする請求項14又は15に記載の治療方法。

【請求項20】 前記イヌインターフェロン-γは遺伝子組換え型インターフェロン-γであることを特徴とする請求項14乃至19のうち何れか一項に記載の治療方法。

【請求項21】 前記有機ゲルマニウム化合物は経口投与されることを特徴とする請求項14に記載の治療方法。

【請求項22】 前記有機ゲルマニウム化合物は、下記式(1)で表されることを特徴とする請求項14又は21に記載の治療方法。

【化2】



(式中、R1乃至R3は、水素原子又は同一若しくは異なるメチル基、エチル基等の低級アルキル基、又は無置換若しくは置換フェニル基、Xは水素基、O-低級アルキル基、アミノ基又はOYで表される塩を表し、ここで、Yはナトリウム、カリウム等の金属又はリズチーム、塩基性アミノ酸等の塩基性基を有する化合物を示す。)

【請求項23】 前記式(1)において、R1乃至R3が水素原子、Xが水酸基である有機ゲルマニウム化合物であることを特徴とする請求項14、21、22のうち何れか一項に記載の治療方法。

【請求項24】 前記有機ゲルマニウム化合物は、少なくとも1日に1回、体重当たり10mg/kgから100mg/kgで、経口投与することを特徴とする請求項14、21乃至23のうち何れか一項に記載の治療方法。

【請求項25】 前記有機ゲルマニウム化合物は、少なくとも1日に1回、体重当たり20mg/kgから80mg/kgで、経口投与することを特徴とする請求項14、21乃至24のうち何れか一項に記載の治療方法。

【請求項26】 前記有機ゲルマニウム化合物は、少なくとも1日に1回、体重当たり30mg/kgから75mg/kgで、経口投与することを特徴とする請求項14、21乃至25のうち何れか一項に記載の治療方法。

【請求項27】 C反応性蛋白質を監視する第一の監視工程を具備することを特徴とするイヌの慢性関節疾患の治療方法。

【請求項28】 骨形成マーカーとしての血清骨型アルカリホスファターゼ値と、骨吸収マーカーとしての尿中デオキシピリジノリン値とを監視する第二の監視工程を具備することを特徴とする請求項27に記載の治療方法。

【請求項29】 前記血清骨型アルカリホスファターゼ値を投与開始時より少なくとも17%(MSC)低下させることを特徴とする請求項27又は28に記載の治療方法。

【請求項30】 前記尿中デオキシピリジノリン値を投与開始時より少なくとも22.5%(MSC)低下させることを特徴とする請求項27又は28に記載の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、哺乳類の硬組織治療用組成物及びその治療方法、より詳細には、関節疾患用治療組成物を含む、動物の硬組織治療用組成物及びその治療方法に関する。

【0002】

【従来の技術】硬組織の一つである骨の疾患の一つとしての慢性関節リウマチは、病理学的には増殖性滑膜炎、滑膜下の肉芽腫様組織(以下、「パンヌス」という)形成、及び当該パンヌスによる軟骨、骨破壊を特徴として、臨床的には多関節の疼痛、腫瘍、機能障害の問題を招来し、患者のQOL(quality of life)を生涯に亘って著しく低下させる疾患であり、難治性疾患の一つとされている。

【0003】ヒトの慢性関節リウマチは、関節滑膜の炎症を主体として、進行性破壊性関節炎の病像とともに、多かれ少なかれ多彩な全身症状を伴う慢性炎症疾患であり、その診断基準については必ずしも統一的ではないが、臨床所見、血液検査、放射線学的評価を項目に含む診断基準に基づいて診断されつつある(Poleksic L:MR I evaluation of the knee in rheumatoid arthritis., Br J Rheumatol, 35 (Supl) 3: 36-39 (1996))。

【0004】慢性関節リウマチの関節病変の病理組織像は、前記パンヌスの滑膜の絨毛性増殖、血管の新生、リンパ球の形質細胞の浸潤、前記パンヌスによる軟骨・骨破壊などからなり、次第に、軟骨と骨を吸収する。ヒトパンヌスの存在は、MRIによって診断できることが報告されている(杉村和郎監修:骨軟部のMRI、メジカルビュー社、67-68(2000))。

【0005】ヒトの関節リウマチの治療方法としては、薬物療法がなされている。痛みに対して、鎮痛:抗炎症作用を有する酸性非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が処方されるが、あくまで対症療法であり、複数の処方では効果の増強よりも副作用の増強につながるおそれもある。

【0006】イヌに対してもヒト用薬剤の転用も考慮されるが、あくまで対症療法であるため、必ずしも十分な効果を奏することが予測することができない。

【0007】よって、現在までのところ、イヌの慢性関節リウマチの治療として、特に、骨吸収抑制に対して効果的な治療組成物及び治療方法がなく、かかる治療組成物及び治療方法が望まれている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】かかる事情に鑑み、本発明は上記従来技術の問題点を解決し、動物の硬組織における疾患である関節リウマチに有効な骨病変に対する治療組成物及びその治療方法を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の発明者は、イヌの慢性関節疾患を鋭意研究した結果、イヌの慢性関節疾患は、骨吸収と骨形成とが関係する疾患であることを発見し、本発明を完成するに至った。なお、本願で用いる「動物」とは、獣医学の対象とする動物を意味する。

【0010】上記目的は、硬組織吸収抑制剤と、硬組織形成抑制剤と、を含むことを特徴とする哺乳類の硬組織治療用組成物により達成される。

【0011】本発明の好ましい態様では、前記哺乳類の硬組織は骨又は歯であることを特徴とする。

【0012】本発明の好ましい態様では、前記哺乳類は獣医学上の動物であることを特徴とする。

【0013】本発明の好ましい態様では、前記哺乳類はイヌであることを特徴とする。

【0014】また、上記目的は、硬組織吸収抑制剤及び硬組織形成抑制剤を投与することからなる哺乳類の硬組織治療方法により達成される。

*【0015】本発明の好ましい態様では、前記哺乳類の硬組織は骨又は歯であることを特徴とする。

【0016】本発明の好ましい態様では、前記哺乳類は獣医学上の動物であることを特徴とする。

【0017】本発明の好ましい態様では、前記哺乳類はイヌであることを特徴とする。

【0018】また、上記目的は、骨吸収抑制剤と、骨形成抑制剤と、を含むことを特徴とするイヌの慢性関節疾患治療組成物により達成される。

10 【0019】本発明の好ましい態様では、前記骨吸収抑制剤としてのイヌインターフェロンと、前記骨形成抑制剤としての有機ゲルマニウム化合物と、を含むことを特徴とする。

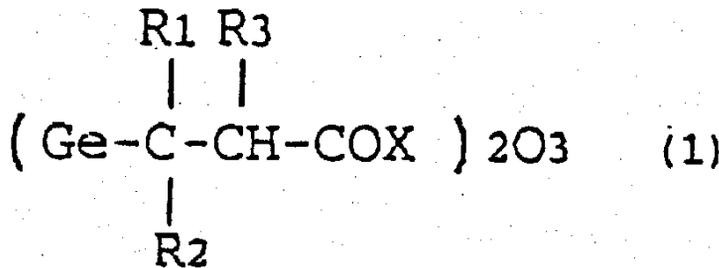
【0020】本発明の好ましい態様では、前記イヌインターフェロンはイヌインターフェロン-γであることを特徴とする。

【0021】本発明の好ましい態様では、前記イヌインターフェロン-γは配列番号1で記述される遺伝子組換え型インターフェロン-γであることを特徴とする。

20 【0022】本発明の好ましい態様では、前記有機ゲルマニウム化合物は、下記式(1)で表されることを特徴とする。

【0023】

*【化3】



(式中、R1乃至R3は、水素原子又は同一若しくは異なるメチル基、エチル基等の低級アルキル基、又は無置換若しくは置換フェニル基、Xは水素基、O-低級アルキル基、アミノ基又はOYで表される塩を表し、ここで、Yはナトリウム、カリウム等の金属又はリジチウム、塩基性アミノ酸等の塩基性基を有する化合物を示す。)

本発明の好ましい態様では、前記式(1)において、R1乃至R3が水素原子、Xが水酸基である有機ゲルマニウム化合物であることを特徴とする。

【0024】また、本発明の好ましい態様では、骨吸収抑制剤及び骨形成抑制剤を投与することを特徴とするイヌの慢性関節疾患の治療方法により達成される。

【0025】本発明の好ましい態様では、前記骨吸収抑制剤としてのイヌインターフェロン及び前記骨形成抑制剤としての有機ゲルマニウム化合物を投与することを特徴とする。

【0026】本発明の好ましい態様では、前記イヌイン

ターフェロンは関節腔内に注射投与されることを特徴とする。

【0027】本発明の好ましい態様では、前記イヌインターフェロンは、少なくとも1日1回、イヌに0.8~2.0万単位/関節内に投与されることを特徴とする。

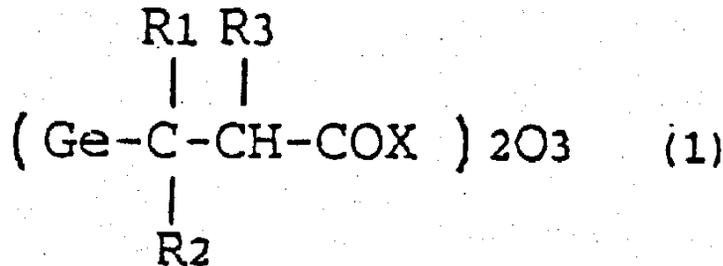
【0028】本発明の好ましい態様では、前記イヌインターフェロンは、少なくとも1日1回、イヌに0.85~1.15万単位/関節内に投与されることを特徴とする。

【0029】本発明の好ましい態様では、前記イヌインターフェロンは、少なくとも1日1回、イヌに0.9~1.1万単位/関節内に投与されることを特徴とする。

【0030】本発明の好ましい態様では、前記イヌインターフェロンが配列番号1で記述されるイヌインターフェロン-γであることを特徴とする。

【0031】本発明の好ましい態様では、前記イヌインターフェロン-γは遺伝子組換え型インターフェロン-γであることを特徴とする。

【0032】本発明の好ましい態様では、前記有機ゲルマニウム化合物は経口投与されることを特徴とする。
 【0033】本発明の好ましい態様では、前記有機ゲルマニウム化合物は、下記式(1)で表されることを特徴*



(式中、R1乃至R3は、水素原子又は同一若しくは異なるメチル基、エチル基等の低級アルキル基、又は無置換若しくは置換フェニル基、Xは水素基、O-低級アルキル基、アミノ基又はOYで表される塩を表し、ここで、Yはナトリウム、カリウム等の金属又はリズチウム、塩基性アミノ酸等の塩基性基を有する化合物を示す。)

本発明の好ましい態様では、前記式(1)において、R1乃至R3が水素原子、Xが水酸基である有機ゲルマニウム化合物であることを特徴とする。

【0035】本発明の好ましい態様では、前記有機ゲルマニウム化合物は、少なくとも1日に1回、体重当たり10mg/kgから100mg/kgで、経口投与することを特徴とする。

【0036】本発明の好ましい態様では、前記有機ゲルマニウム化合物は、少なくとも1日に1回、体重当たり20mg/kgから80mg/kgで、経口投与することを特徴とする。

【0037】本発明の好ましい態様では、前記有機ゲルマニウム化合物は、少なくとも1日に1回、体重当たり30mg/kgから75mg/kgで、経口投与することを特徴とする。

【0038】さらに、上記目的は、C反応性蛋白質を監視する第一の工程を具備することを特徴とするイヌの慢性関節疾患の治療方法により達成される。

【0039】本発明の好ましい態様では、骨形成マーカーとしての血清骨型アルカリホスファターゼ値と、骨吸収マーカーとしての尿中デオキシピリジノリン値とを監視する第二の監視工程を具備することを特徴とする。

【0040】本発明の好ましい態様では、前記血清骨型アルカリホスファターゼ値を投与開始時より少なくとも17% (MSC) (minimum significant changeの略で、有意な最小変化の指標であり、以下、「MSC」という) 低下させることを特徴とする。

【0041】本発明の好ましい態様では、前記尿中デオキシピリジノリン値を投与開始時より少なくとも22.5% (MSC) 低下させることを特徴とする。

【0042】本願で利用する「イヌ」とは、イヌ科を

*とする。

【0034】
 【化4】

むものであり、具体的には、イヌ、コヨーテ、オオカミ、キツネを含む一科のことをいう。

【0043】

【発明の実施の形態】以下に、本発明は、イヌの慢性関節疾患を例として、その治療組成物及びその治療方法を、その好ましい実施態様に基づいて詳細に説明するが、イヌに限定されるものではない。

【0044】本発明者は、イヌの慢性関節疾患の一つである、慢性関節リウマチの骨病変に着目した。本発明は、当該リウマチの治療は、骨吸収のみではなく、同時に起こる骨形成をも抑制しなければならないという知見に基づくものである。すなわち、慢性関節リウマチでは骨吸収と骨形成が同時に進行しており、その双方を抑制しなければ慢性関節リウマチを治癒させることができないと考える。

【0045】骨は硬組織の代表的な組織であるが、骨吸収抑制剤として、インターフェロン、パミドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸、グルコサミンとコンドロイチン硫酸などが公知である。また、骨形成抑制剤としては、有機ゲルマニウム化合物；燐酸デキサメタゾンナトリウム；デキサメタゾン；デキサメタゾンエリキシル；酢酸デキサメタゾン；フェノバルビタール、フェントインリファンピシンのようなバルビツ酸誘導体；アスピリンのようなサリチル酸誘導体などが挙げられる。

【0046】本発明によるイヌの慢性関節疾患用治療組成物の一つの有効成分は、γ型のものが好ましく、特にイヌインターフェロン-γが有効である。当該インターフェロンには天然型や遺伝子組換え型のものがあり、本発明においてはいずれをも用いることができるが、遺伝子組換え型が好ましい。遺伝子組換え型のは、特開平9-234085号に記載の方法により製造した。イヌインターフェロン-γとして配列番号1で記述されるアミノ酸配列を有するものが公知であり、本発明において、特に好ましい治療効果をもたらすことが可能である。

【0047】本発明に利用されるインターフェロンはイヌの関節内に注射投与される。どこに投与するかは、パンスが破壊するであろう関節内に投与することが好ましい。ヒトの慢性関節疾患にて観測されるように、前記

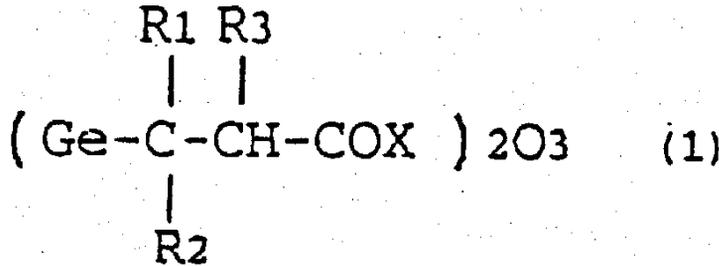
パンヌスの存在は公知の方法に従って、MRI法で確認することができる。

【0048】また、イヌインターフェロン投与量としては、イヌの1関節当たり1万単位を注入する。2万単位／関節内の投与では、副作用としてサイトカイン血症が誘導される。

*【0049】さらに、本発明のイヌの慢性関節疾患用組成物の他の有効成分は、有機ゲルマニウム化合物である。具体的な有機ゲルマニウム化合物としては、下記式(1)で表される化合物を挙げることができる。

【0050】

*【化5】



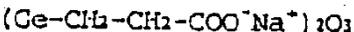
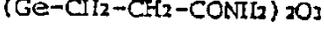
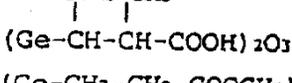
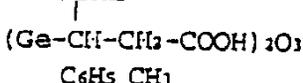
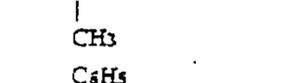
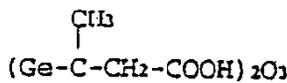
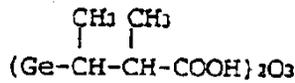
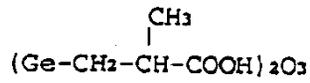
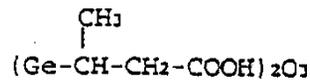
(式中、R1乃至R3は、水素原子又は同一若しくは異なるメチル基、エチル基等の低級アルキル基、又は無置換若しくは置換フェニル基、Xは水素基、O-低級アルキル基、アミノ基又はOYで表される塩を表し、ここで、Yはナトリウム、カリウム等の金属又はリチウム、塩基性アミノ酸等の塩基性基を有する化合物を示す。)

前記式(1)において、R1乃至R3が水素原子、Xが水酸基である有機ゲルマニウム化合物が、特に好ましい。

【0051】本発明に利用される具体的な有機ゲルマニウム化合物としては、以下のものを例示することができる。

【0052】

【化6】



30

40

50

骨新生の抑制としての有機ゲルマニウムの至適投与量は、イヌの体重当たり10~100mg/kgで、好ましくは、20~80mg/kgで、より好ましくは30~75mg/kgで、1日1回以上、連続して4日以上経口投与する。

【0053】本発明によるイヌの慢性関節疾患治療方法は、イヌインターフェロンと、有機ゲルマニウム化合物とを含む組成物を投与することからなる。

【0054】前述したように、本発明は、イヌの慢性関節リウマチは骨吸収と骨形成とが関係している疾患であるという知見を基礎としている。そして、その双方の過程を抑制する、当該慢性関節リウマチの治療方法を提供する。

【0055】ヒトの慢性関節リウマチは骨代謝マーカー

を用いて監視することができる。その骨代謝マーカースには、骨形成マーカースとしての血清骨型アルカリホスファターゼ（以下、「BAP」という）と、骨吸収マーカースとしての尿中デオキシピリジノリン（以下、「DPD」という）があることが公知である。

【0056】本発明では、骨形成マーカースとしてBAPを、骨吸収マーカースとしてDPDを利用する。健康なイヌは、つまり慢性関節リウマチを患っていないイヌでは、その正常なBAP値は $11.7 \mu\text{g}/\text{l}$ 以下であり、正常なDPD値は 5.6 から $2.1 \text{ nM}/\text{mMCR}$ 以下

であり、これらの値を基準値として、慢性関節リウマチの尺度とした。

【0057】また、組織破壊を伴う炎症性疾患の際に増量するヒトの急性期蛋白質の一種であるC反応性蛋白質（以下、「CRP」という）を監視し、治療前慢性関節リウマチ症状マーカースとして利用することができる。このCRP値は症状の程度を表示し、治療効果の指標であり、ヒトの場合には、通常、CRP値が $2 \text{ mg}/\text{dl}$ 以上で慢性関節リウマチと診断される。

【0058】イヌの慢性関節リウマチの治療として、各骨代謝マーカースがどのように変化すれば治療として有効か否かは、CRP値とともに、血清BAP値及び尿中DPD値を監視することにより決定することができる。

【0059】具体的には、本発明によれば、投与開始後に、CRP値が改善し、その後、血清BAP値が少なくとも 17% （MSC）低下する、又は尿中DPD値が少なくとも 22.5% （MSC）低下すると、イヌの慢性関節リウマチが快方に向かうことが判明した。

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

【0060】実施例1

症例1は、Canine RA（以下、「CRA」という）グレードIII（X線所見に基づく慢性関節リウマチの臨床病期分類による病気の程度を示し、本グレードは高度進行期の段階をいい、軟骨及び骨に破壊が観測される）の5才令、メスのシェットランド・シープドッグを用いた。薬剤等投与前の炎症を示すCRP値、血清BAP値と尿中DPD値は、それぞれ、 $0.25 \text{ mg}/\text{dl}$ 、 $24.7 \mu\text{g}/\text{l}$ と $8.6 \text{ nM}/\text{mMCR}$ であった。0病日に有機ゲルマニウム化合物であるGe132（（株）ビレモ（biremo f）社製）をイヌの体重当たり $50 \text{ mg}/\text{kg}$ で、1日に1回で経口投与しところ、図1A及び図1Bに示すように、血清CRP値は一旦やや上昇するが、血清CRP値及びBAP値は低下した。血清BAP値の結果から、骨形成が抑制されたことが分かる。しかしながら、図1（C）に示すように、尿中DPD値は有意に上昇し、骨吸収が進行したことが分かる。なお、図1（A）中の0は検出限界以下の値であることを意味する。

【0061】このままでは、骨吸収が進行してしまうと推測され、28病日から前記Ge132の経口投与とともに、配列番号1で記述されるイヌインターフェロナーγをも1万単位/関節内に直接投与した。その後、1週間休業し、50病日から、両薬剤を併用して投与することにより、血清BAP値及び尿中DPD値ともに有意に低下し、炎症を示す血清CRP値は上昇することなく推移し、症状が安定した（図1（A）から図1（C）を参照）。

【0062】実施例2

症例2は、CRAグレードIV（前記症例1で説明した分類であって、晩期をいい、線維性あるいは骨性強直が観測される）の9才令、メスのシェットランド・シープドッグを用いた。約5ヶ月間、配列番号1で記述されるイヌインターフェロナーγを投与していたが、その投与を中止しところ、肘骨の病的骨折が観測された。その日を0病日とし、その際の血清CRP値、血清BAP値と尿中DPD値は、それぞれ、 $0.5 \text{ mg}/\text{dl}$ 、 $9.6 \mu\text{g}/\text{l}$ と $17.2 \text{ nM}/\text{mMCR}$ であった。イヌインターフェロナーγを1関節当たり1万単位で関節内に投与後、骨吸収を示す尿中DPD値が低下するのに対し、骨形成を示す血清BAP値は有意な上昇を示した（図2）。次いで、49病日よりイヌインターフェロナーγの投与を中止し、有機ゲルマニウムGe132を単独で、1日1回、イヌの体重当たり $50 \text{ mg}/\text{kg}$ で、経口投与を開始した。67病日には病的骨折が改善した。つまり、本薬剤右の投与と無関係に血清BAP値が上昇したが、これは骨折の治癒に伴う骨形成が促進されたものと推論される。

【0063】つぎに、Ge132の投与を中止したところ、骨形成を示す血清BAP値が低下し、骨吸収を示す尿中DPD値が上昇した。そのため、74病日から、イヌインターフェロナーγとGe132とを、前記した投与量で併用して投与ところ、骨病変は今までになく、BAP値及びDPD値が低値となり、同時に血清CRP値もほぼ低下し、顕著な改善が観測された（図2（A）から図2（C）を参照）。

【0064】以上の結果から、Ge132又はイヌインターフェロナーγの単独投与では、骨形成又は骨吸収が、それぞれ別々に抑制された。Ge132又はイヌインターフェロナーγの単独投与では慢性関節リウマチが十分に改善されなかった。

【0065】そこで、Ge132とイヌインターフェロナーγとを併用し投与すると、BAP値及びDPD値の低下とともに、炎症のマーカースであるCRP値も低下し、慢性関節リウマチが改善したことが明らかとなった。

【0066】前記の実施例は骨に係るものであるが、骨だけでなく、硬組織の一つである歯に関して、虫歯のような歯の劣化についても適用可能である。

【0067】

【発明の効果】上述の如く、骨吸収抑制剤としてのイヌインターフェロン- γ と、骨形成抑制剤としての有機ゲルマニウム化合物と、からなる治療組成物は、イヌの慢性関節リウマチの治療に有効である。特に、イヌインターフェロン- γ は関節内に注射され、有機ゲルマニウム*

*化合物は経口投与することにより、またさらに併用することによりイヌの慢性関節リウマチを効果的に改善させる。

【0068】

【配列表】

SEQUENCING LISTING

<110> 学校法人日本大学

<120> イヌの慢性関節疾患用治療組成物及びその治療方法

<130> N468Q03P001

<160> 1

<210> 1

<211> 453

<212> DNA PRT

<213> dog

<220>

<221> CDS

<222> (1) . . . (450)

<220>

<221> mat_peptide

<222> (73) . . . (450)

<400> 1

atg aat tat aca agc tat atc tta gct ttt caq ctt tgc gtg at
t ttg 48

Met Asn Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Val Il
e Leu

tgt tct tct qgc tgt aac tgt caq gcc atg ttt ttt aaa gaa at
a gaa 96

Cys Ser Ser Gly Cys Asn Cys Gln Ala Met Phe Phe Lys Glu Il
e Glu

aac cta aaq gaa tat ttt caq qca agt aat cca gat qta tcq qa
c ggt 144

Asn Leu Lys Glu Tyr Phe Gln Ala Ser Asn Pro Asp Val Ser As
p Gly

qqq tct ctt ttc qta gat att ttg aaq aaa tqg aqa qaq qaq aq
t qac 192

Gly Ser Leu Phe Val Asp Ile Leu Lys Lys Trp Arg Glu Glu Se
r Asp

Aaa aca atc att caq agc caa att qtc tct ttc tac ttg aaa ct
q ttt 240

Lys Thr Ile Ile Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Leu Lys Le
u Phe

gac aac ttt aaa gat aac caq atc att caa agg agc atg gat ac
c atc 288

Asp Asn Phe Lys Asp Asn Gln Ile Ile Gln Arg Ser Met Asp Th
r Ile

aaq gaa gac atg ctt qgc aaq ttc tta caq tca tcc acc agt aa
g aqg 336

Lys Glu Asp Met Leu Gly Lys Phe Leu Gln Ser Ser Thr Ser Ly
s Arg

15

qag qac ttc ctt aag ctg att caa att cct gtg aac gat ctg ca
 q qtc 384
 Glu Asp Phe Leu Lys Leu Ile Gln Ile Pro Val Asn Asp Leu Gl
 n Val
 cag cgc aag gcg ata aat gaa ctc atc aaa gtg atg aat gat ct
 c tca 432
 Gln Arg Lys Ala Ile Asn Glu Leu Ile Lys Val Met Asn Asp Le
 u Ser
 cca aqa tcc aac cta aqq aag cgg taa
 453
 Pro Arg Ser Asn Leu Arg Lys Arg ***

16

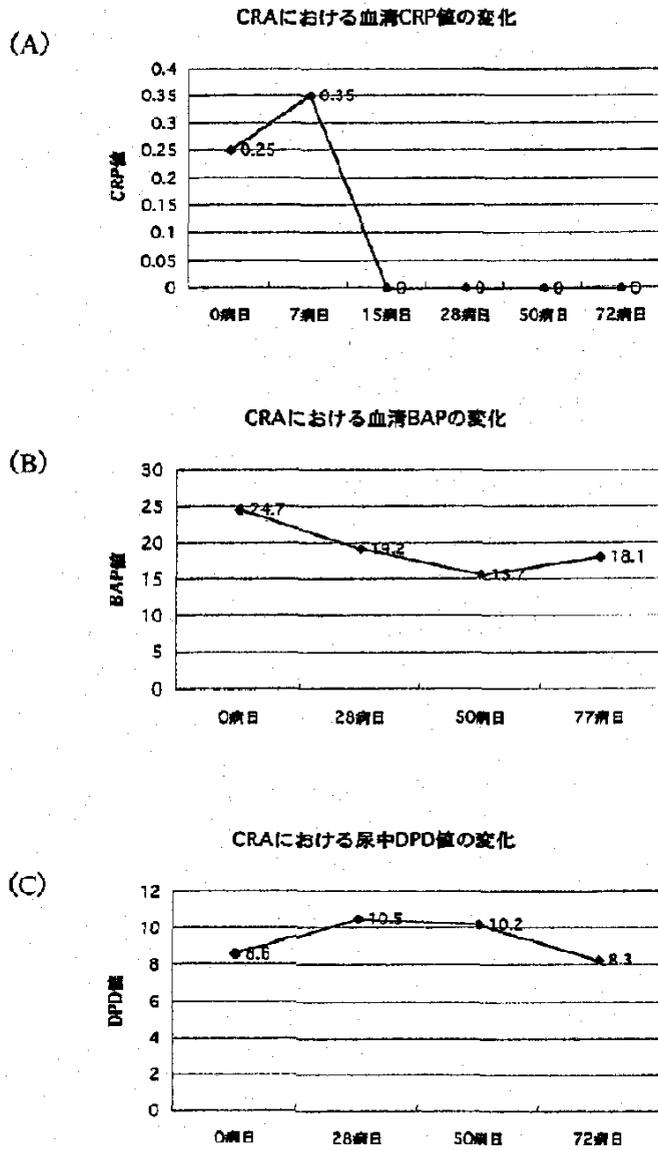
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例1において、骨代謝マーカー及
 びC反応性蛋白質の経時変化の結果を示す図であり、
 (A)は血清CRA値の、(B)は血清BAP値の、
 (C)は尿中DPD値の変化を示す。

【図2】本発明の実施例2において、骨代謝マーカー及
 びC反応性蛋白質の経時変化の結果を示す図であり、
 (A)は血清CRA値の、(B)は血清BAP値の、
 (C)は尿中DPD値の変化を示す。

【図1】

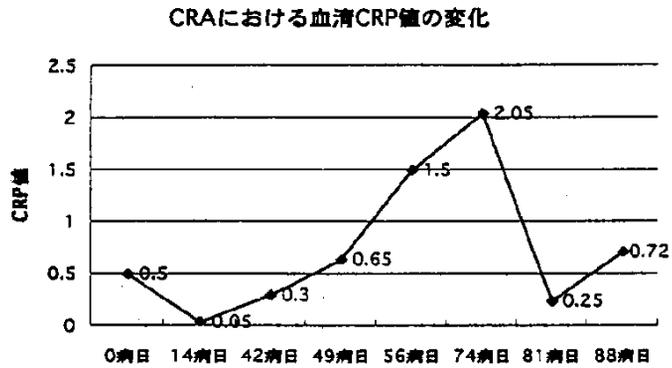
シェットランド・シープドッグ 雌 5才令以上
CRA：グレードⅢ



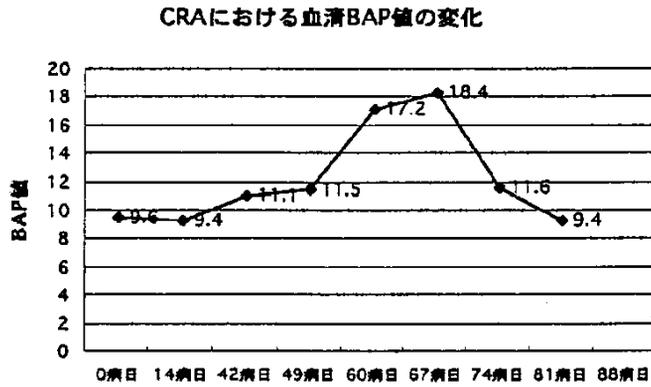
【図2】

シェットランド・シープドッグ 雌 9才令
CRA：グレードIV

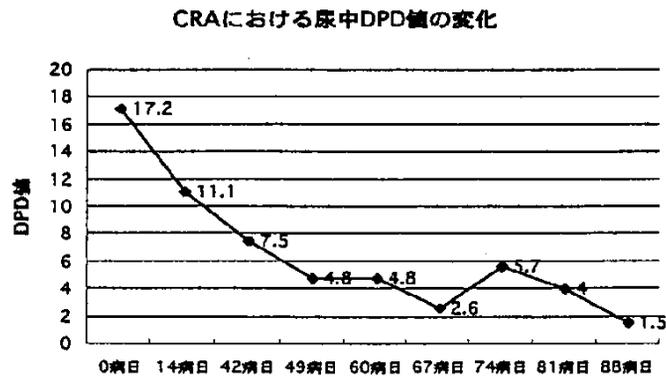
(A)



(B)



(C)



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 P 19/02		A 6 1 P 29/00	1 0 1
	1 0 1	43/00	1 7 1
	1 7 1	A 6 1 K 37/66	B
// C 1 2 N 15/09	Z N A		G
		C 1 2 N 15/00	Z N A A

F ターム (参考) 4B024 AA10 BA25 CA04 EA04 GA11
 HA01
 4C084 AA02 AA20 BA01 BA08 BA22
 BA23 DA24 MA02 MA52 MA66
 NA14 ZA671 ZA961 ZB111
 ZB151 ZC611 ZC751 ZC752
 4C206 AA01 AA02 JB05 MA02 MA04
 MA72 MA86 NA14 ZA67 ZA96
 ZB11 ZB15 ZC61 ZC75