



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 31/16</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/03504</p> <p>(43) 国際公開日 1999年1月28日(28.01.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03175</p> <p>(22) 国際出願日 1998年7月15日(15.07.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/208379 1997年7月18日(18.07.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 吉田雅男(YOSHIDA, Masao)[JP/JP] 〒204-0021 東京都清瀬市元町2-19-25 Tokyo, (JP) 根本久一(NEMOTO, Kyuichi)[JP/JP] 〒329-2163 栃木県矢板市鹿島町8-6 Tochigi, (JP) ジュレン エロール(DUREN, Erol)[TR/TR] イスタンブール ベエシキタシ 80680 スポールジャデシ 96/9 マチカ Istanbul, (TR)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: MEDICINAL COMPOSITIONS FOR TREATING IMMUNODEFICIENCY DISEASES</p> <p>(54)発明の名称 免疫不全症治療用医薬組成物</p> <p>(57) Abstract Immunosuppressive compounds which are spergualin-related compounds such as 15-deoxyspergualin and suppress the functions of monocytes or macrophages and pharmacologically acceptable salts thereof are useful in treating immunodeficiency diseases in association with the reduction of CD4⁺ T cells such as HIV infection.</p>		

(57)要約

15-デオキシスパガリンなどのスパガリン関連化合物であって単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物及びその薬理学上許容される塩はHIV感染症などのCD4⁺T細胞減少に伴う免疫不全症の治療として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサオ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュー・ジーランド		
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン				

明 細 書

免疫不全症治療用医薬組成物

5 技術分野

本発明はH I V (Human immunodeficiency virus) 感染による免疫不全症 (エイズ) 等の免疫不全症、特にC D 4⁺ T細胞減少に伴う免疫不全症の治療のための医薬組成物に関するものである。

背景技術

- 10 エイズはH I V感染により発症する免疫不全症であり、その発症時においてはC D 4⁺ T細胞が著しく減少することが知られている (Annual Review 免疫 1996 P 211)。現在その治療剤としてはA Z T (Azidothymidine) 等の抗H I V剤が使用されている。

- 一方免疫抑制剤は、通常臓器又は組織等の移植による拒絶反応や自己免疫疾患
15 等による過剰免疫反応の抑制等に使用されており、免疫不全症への使用は免疫不全を更に悪化させると考えられるため通常使用されていない。

また、15-デオキシスパガリンはバチルス属の生産菌より単離されたスパガリンの誘導体で抗腫瘍活性、免疫抑制活性のあることが知られている (特開昭58-62152号公報、特開平61-129119号公報)。

- 20 現在用いられている抗エイズ剤による治療においては、併用療法等により、治療効果も上がりつつあるが、副作用もかなりあり、また治療効果もまだ十分とは言えない。そのため新規な安全性の高い抗エイズ剤などの開発が切望されている。

発明の開示

- 本発明者らは、新しいタイプの抗エイズ剤の開発の為、鋭意研究を行った結果、
25 C D 4⁺ T細胞が減少し、C D 4⁺ / C D 8⁺ の値が著しく低下し、疲労感 (倦怠感) がでているH I V感染者に、単球又はマクロファージの機能を抑制する作用のある15-デオキシスパガリンを投与したところ、C D 4⁺ / C D 8⁺ の値が著しく改善され、H I V感染者の疲労感 (倦怠感) も消失するなど著しい症状の改善が見られることを見だし本発明を完成した。即ち、H I V感染者の

CD4⁺ T細胞の減少及びHIV量の増加は、HIVに感染した単球又はマクロファージの作用によるものと考えられるところから、この単球又はマクロファージの機能を抑制することにより、CD4⁺ T細胞の減少が抑制され、結果として、CD4⁺ T細胞が増加し、CD4⁺ /CD8⁺ の値が著しく改善され、そして、

5 同時に単球又はマクロファージによるHIV産生を抑制することにより、HIV量を低下させるものと思われる。

従って上記の結果は単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物またはその薬理学上許容される塩はCD4⁺ T細胞減少に伴う免疫不全症を治療するために有用な薬剤であることを示している。

10 従って、本発明の目的は、単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分として含有するCD4⁺ T細胞減少に伴う免疫不全症治療のための医薬組成物を提供することにある。

該医薬組成物の好ましい局面 (aspect) においては、CD4⁺ T細胞減少に伴う免疫不全症はHIV (Human immunodeficiency virus) に起因するものである。

15 該医薬組成物の他の好ましい局面 (aspect) においては、免疫抑制化合物はスパガリン又は免疫抑制作用を有するスパガリン関連化合物である。

該医薬組成物の好ましい局面 (aspect) においては、スパガリン関連化合物は15-デオキシスパガリンである。

本発明の他の目的は、15-デオキシスパガリン又はその薬理学上許容される塩を有効成分として含有するHIV感染症治療または発症抑制のための医薬組成物を提供することにある。

20

本発明の他の目的は、単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物又はその薬理学上許容される塩を有効成分とするCD4⁺ T細胞減少に伴う免疫不全症の治療のための医薬組成物を製造するための、該免疫抑制化合物の使用

25 を提供することにある。

更に本発明の他の目的は、15-デオキシスパガリン又はその薬理学上許容される塩を有効成分とするHIV感染症治療または発症抑制のための医薬組成物の使用を提供することにある。

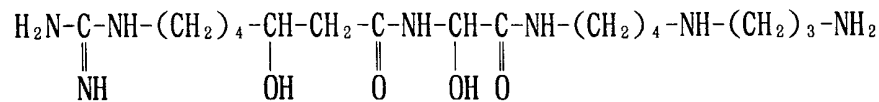
更に本発明の他の目的は、CD4⁺ T細胞減少に伴う免疫不全症を治療する方

法であって、単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物又はその薬理学上許容される塩の有効量を患者に投与することを含む上記方法を提供することにある。

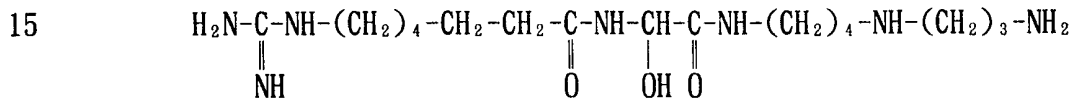
更に本発明の他の目的は、H I V感染症を治療または発症抑制する方法であって、15-デオキシспаガリン又はその薬理学上許容される塩の有効量を患者に投与することを含む上記方法を提供することにある。

発明を実施するための最良の形態

本発明における単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物としては例えば下記式で表わされるспаガリンおよび15-デオキシспаガリンが挙げられる。



спаガリン



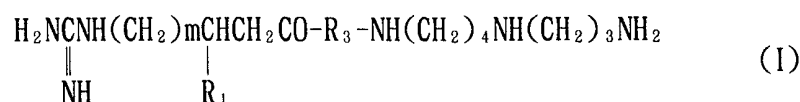
15-デオキシспаガリン

спаガリン及び15-デオキシспаガリンは、バチルス属の生産菌より単離されたものであり抗腫瘍活性、免疫抑制活性を有することが知られている（特開昭57-48957号公報、特開昭58-62152号公報、特開昭61-129119号公報）。

本発明において有効成分として用いられる他の免疫抑制化合物としては、例えば特開昭59-42356号公報、特開昭60-185758号公報、特開昭62-48660号公報に開示されたспаガリン関連化合物を挙げることができる。

より具体的には、特開昭59-42356号公報記載の化合物としては一般式

(I)



(式中R₁は水素原子、ヒドロキシル基または炭素数1ないし10個の脂肪族アシルオキシ基を、R₂はα-またはω-アミノ酸のα-またはω-アミノ基から水素原子1個およびα-カルボキシル基からヒドロキシル基を除いた残基を示し、隣接するカルボニル基およびアミノ基とは酸アミド結合しており、mは4ないし

5 6の整数である。)

で表わされるスパガリン関連化合物およびその塩が挙げられる。

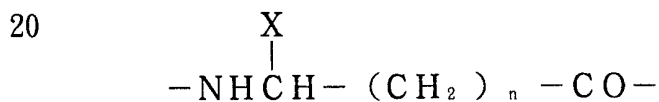
本発明をさらに詳細に説明すると、一般式(I)のスパガリン関連化合物において、R₁は水素原子、ヒドロキシル基またはホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブタノイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、ヘキサノ

10 イルオキシ基、ヘプタノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、ノナノイルオキシ基、デカノイルオキシ基のような炭素数1ないし10個の脂肪族アシルオキシ基好ましくは炭素数1ないし4の低級アルキルアシルオキシ基である。また、R₂はα-またはω-アミノ酸のα-またはω-アミノ基から水素原子1個およびα-カルボキシル基からヒドロキシル基を除いた残基(以下単にアミノ酸残基

15 という。)であり、公知のα-またはω-アミノ酸から誘導される残基であれば特に制限はない。

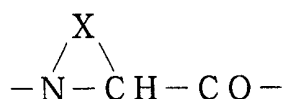
また、前期アミノ酸残基において、光学活性炭素を有するものは、L-、D-及びDL-型のいずれでも使用することができる。

R₂のアミノ酸残基としては具体的には、例えば、式



(式中Xは水素原子、炭素数1ないし6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基を示し、アルキル基は置換基としてヒドロキシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、グアニジノ基、フェニル基、

25 ヒドロキシ置換フェニル基、イミダゾール基、インドール基、メルカプト基または低級アルキルメルカプト基等を有していてもよく、nは0ないし5の整数である。)で表わされる基または式



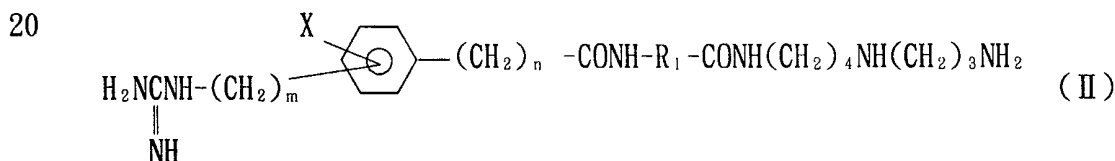
(式中Xはヒドロキシル基で置換されていてもよい炭素数3のアルキレン基)で表わされる基であり、これらの基に対応する具体的なアミノ酸を例示すると、次の通りである。

グリシン、アラニン、 α -アミノ酪酸、プロリン、バリン、ノルバリン、イソ
 5 ロイシン、アロイソロイシン、ロイシン、ノルロイシン、セリン、ホモセリン、
 スレオニン、アロスレオニン、O-メチルセリン、O-エチルセリン、O-メチル
 ルホモセリン、O-エチルホモセリン、O-メチルスレオニン、O-エチルスレ
 オニン、O-メチルアロスレオニン、O-エチルアロスレオニン、オルニチン、
 リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニ
 10 ン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、システイン、
 ホモシステイン、S-メチルシステイン、S-エチルシステイン、メチオニン、
 エチオニンなどの α -アミノ酸および β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、 δ -アミ
 ノ吉草酸、 ϵ -アミノカプロン酸などのアミノ酸があげられる。

また、一般式(I)の化合物において、mは4ないし6の整数であり、15位
 15 に置換基のある場合その立体配置はS-, R-およびRS-型のいずれでもよい。

これらの化合物において、mが4または6、アミノ酸残基がセリン、 β -アラ
 ニン、 γ -アミノブタノイル、アルギニン、フェニルアラニンの残基である化合
 物が好ましい化合物である。

特開昭60-185758号公報に記載の化合物Y17は、一般式(II)



(式中R₁はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を、
 Xは水素原子あるいはハロゲン原子を示し、mおよびnは0または1ないし5の
 25 整数である。)

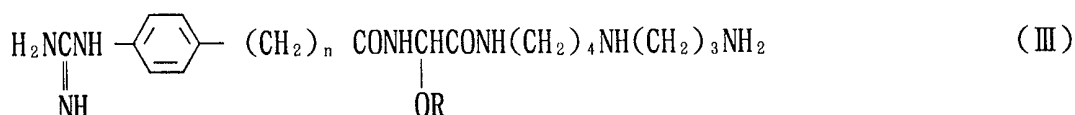
で表わされるフェニレン基含有スパガリン関連化合物およびその塩が挙げられる。

一般式(II)のスパガリン関連化合物において、R₁はメチレン、エチレン、
 プロピレン、またはヒドロキシメチルメチレン、1-ヒドロキシメチルエチ
 レン、2-ヒドロキシメチルエチレン、1,2-ジ(ヒドロキシメチル)エ

チレン、1-ヒドロキシメチルプロピレン、2-ヒドロキシメチルプロピレン、3-ヒドロキシメチルプロピレン、1,2-ジ(ヒドロキシメチル)プロピレン、1,3-ジ(ヒドロキシメチル)プロピレン、2,3-ジ(ヒドロキシメチル)プロピレン、1,2,3-トリ(ヒドロキシメチル)プロピレンなどの様なヒドロキシメチル基を置換基として有していてもよい低級アルキレン基であり、またXは水素原子あるいは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子である。

mあるいはnは0または1ないし5の整数を表わし、それらのメチレン鎖の置換位置関係はオルト、メタ、パラのいずれでも特に制限はない。

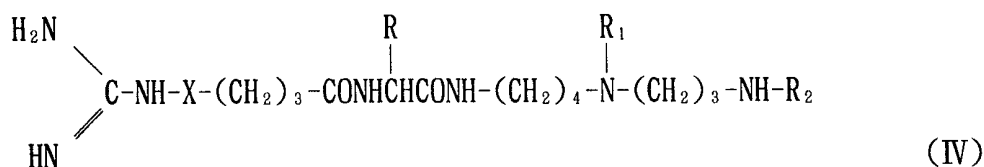
10 特開昭62-48660号公報に記載の化合物としては、一般式(Ⅲ)



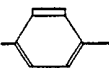
(式中、Rは水素原子又は低級アルキル基を示し、nは3~5の整数を示す)で表わされるスパガリン関連化合物及びそれらの塩を挙げる事ができる。

一般式(Ⅲ)のRの低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの炭素数1~6の低級アルキル基を挙げる事ができる。

更に他のスパガリン関連化合物としては、スパガリンの末端アミノ基を更にアミノ酸残基、アシル基等で置換した化合物、例えば特開平1-90164号公報に記載した化合物が挙げられる。より具体的には、一般式(Ⅳ)



25

(式中、Xは $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ 又はを示し、Rは-H又は $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、R₁及びR₂はアミノ酸もしくはペプチドのカルボキシル基より水酸基を除いた残基を示す。)で表わされるスパガリン関連化合物又はその塩が挙げられる。

一般式において、R₁ 及びR₂ としては例えば下記アミノ酸もしくは下記ペプチドのカルボキシル基より水酸基を除いた残基があげられる。なおアミノ酸残基の立体配置はグリシン、β-アラニンおよびγ-アミノ酪酸を除き、L, あるいはDL型を示す。

5 (1) アミノ酸

アラニン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸、アスパラギン、システイン、シスチン、グルタミン酸、グルタミン、ピログルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、リジン、プロリン、ヒドロキシプロリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、フェニル置換フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、ホモセリン、チロシン、バリン、フェニルグリシン、
10 パラヒドロキシフェニルグリシン、4-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシフェニルグリシン、β-アラニン、γ-アミノ酪酸、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸等

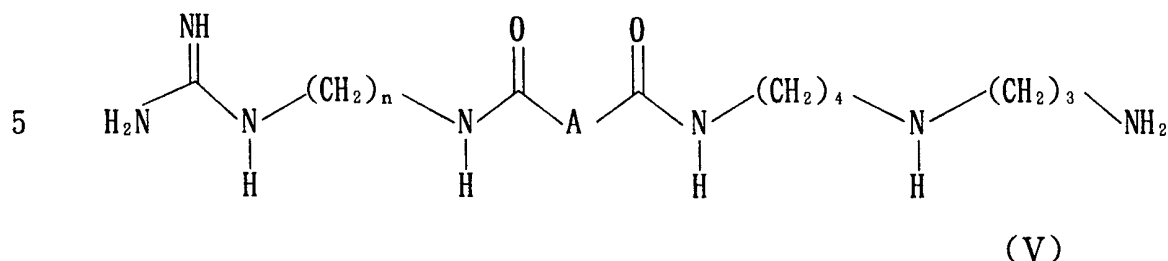
(2) ペプチド

15 上記(1)のアミノ酸が単独あるいは組みあわさって2~3個のアミノ酸が縮合したジあるいはトリペプチドなどが好ましい。例えばアラニルアラニン、ロイシルロイシン、パリルパリン、フェニルアラニルフェニルアラニン、チロシルチロシン、フェニルグリシルフェニルグリシン、グリシルグリシン、イソロイシルイソロイシン、ロイシルフェニルアラニン、フェニルアラニルロイシン、ロイシルフェニルグリシン、フェニルグリシルロイシン、グリシルグリシルグリシン、フェニルグリシルフェニルグリシルフェニルグリシン、フェニルアラニルフェニルアラニルフェニルアラニンおよびロイシルロイシルロイシン等があげられる。

好ましいアミノ酸もしくはペプチドとしてはフェニルグリシン、フェニルアラニン、ロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、アラニン及びこれらのアミノ酸が2~3個縮合したペプチド等である。
25

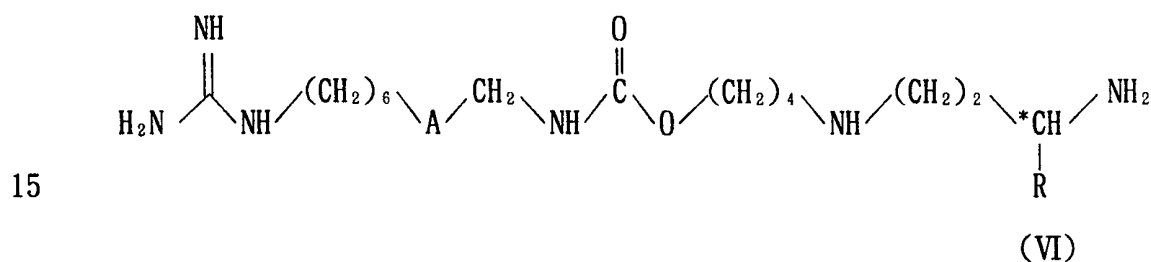
更に他のスパガリン関連化合物としては、15-デオキシスパガリンの骨格を一部変換した類縁化合物、例えば特開平6-293728号公報、特開平9-77733号公報、特開平8-41007号公報および特表平9-511765号公報に開示された化合物などを挙げる事ができる。

より具体的には、特開平6-293728号公報に記載の化合物として、一般式(V)



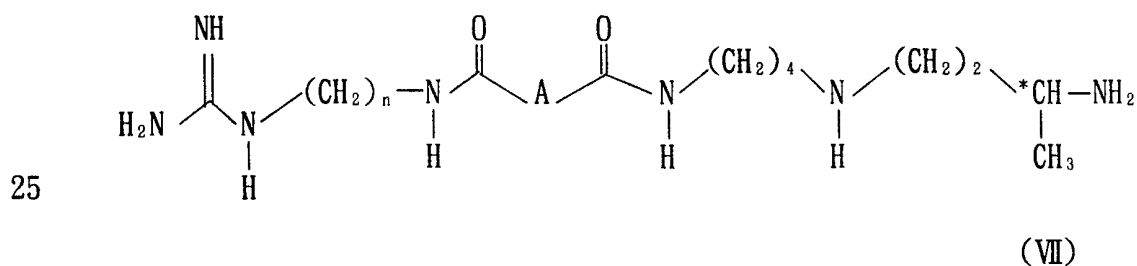
(式中、nは6または8であり、Aは単結合、CH₂基、CH(OH)基、CHF基、CH(OCH₃)基、CH₂NH基またはCH₂O基である)で表わ
10 されるスパガリン関連化合物及びその塩が挙げられる。

また、特開平9-77733号公報に記載の化合物として、一般式(VI)



[ここで、Aは-CO-NH-基または-NH-CO-基、Rは水素原子またはCH₃基、および *Cは、Rが水素原子でないとき、(R、S)配置または(R)配置の不斉炭素である]で表わされるスパガリン関連化合物およびその塩が
20 挙げられる。

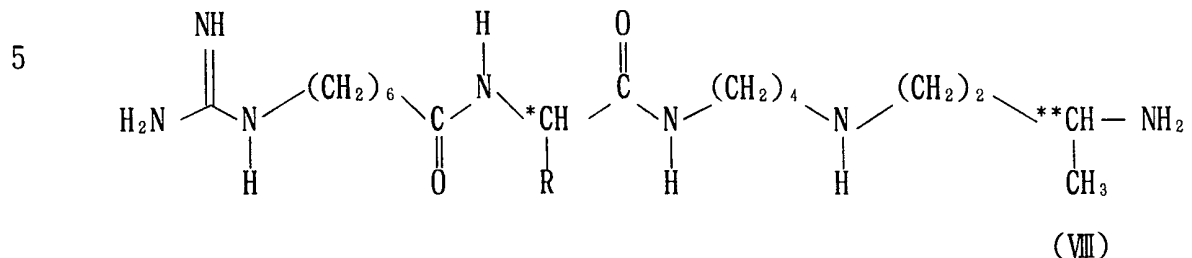
また特開平8-41007号公報に記載の化合物として、一般式(VII)



(式中、Aは、一重結合子、-CH₂-、-CH₂O-、-CH₂NH-、-CH(OH)-、-CHF-または-CH(OCH₃)-を意味し、nは整数6または8を意味し、*Cは(R)または(R、S)配置を有する炭素原子を意

味する) で表われる化合物及びその塩が挙げられる。

また特表平 9 - 5 1 1 7 6 5 号公報に記載の化合物として、一般式 (VII)



(式中、Rは、水素原子、OH基、OCH₃基又はCH₂OH基であり、*Cは、
 10 Rが水素原子でない場合、立体配置が(R, S)、(R)又は(S)の不整炭素
 原子であり、**Cは、立体配置が(R, S)又は(R)の不整炭素原子である)
 で表わされる化合物及びその塩が挙げられる。

以上の述べたスパガリン関連化合物は、上記した公報に記載されたそれ自体公
 知の方法によって合成することができる。

15 また上記したスパガリン、15-デオキシスパガリン及びスパガリン関連化合
 物の塩としては、薬理学上許容されるものであれば無機酸、有機酸のいずれとの
 塩でもよい。無機酸としては例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸などが好ましく、
 有機酸としては例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、
 リンゴ酸、酒石酸、グルタル酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスル
 20 ホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、アスパラ
 ガン酸、グルタミン酸などが好ましい。

本発明におけるCD4⁺T細胞減少に伴う免疫不全症としては例えば上記した
 HIV感染により発症する免疫不全症等をあげることができる。

本発明で有効成分として使用する免疫抑制化合物を免疫不全症治療のために用
 25 いる場合は、単独または賦形剤あるいは担体と混合して注射剤、経口剤、経皮吸
 収または坐剤などとして投与される。賦形剤及び担体としては薬剤学的に許容さ
 れるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例
 えば液状担体として水、アルコール類もしくは大豆油、ピーナツ油、ゴマ油、ミ
 ネラル油等の動植物油または合成油が用いられ、固体担体として乳糖、マルト-

ス、シュクロースなどの糖類、アミノ酸類、ヒドロキシプロピルセルロースなどセルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム等の有機酸塩などが使用される。

例えば注射剤の処方の特開昭61-165322号公報に開示されており、本発明においてもこの公知の処方を使用することができる。注射剤で使用される賦形剤としては例えばマンニトール、マルトース、デキストラン、乳糖、シクロデキストン、コンドロイチン硫酸、ゼラチン、ヒト血清アルブミン等であるが、マルトース、乳糖、コンドロイチン硫酸、ゼラチン、ヒト血清アルブミンが好ましい。凍結乾燥製剤とするには、これらの賦形剤と共に有効成分を滅菌水に溶解し、pH2-6、好ましくはpH3-5に調整し、凍結乾燥することにより、凍結乾燥製剤とすることができる。凍結乾燥製剤は常法により、投与時に注射用の適当な溶剤、例えば注射用水、生理食塩水、ブドウ糖液、電解質溶液アミノ酸液等静脈投与用液体に溶解して投与すればよい。

また、経皮投与に関しては、例えば特開平7-285857又はWO 96/00058等が開示されている方法及び製剤などが使用できる。経皮投与方法としては、有効成分を適当な担体とともに含むドナー電極、カウンター電極および電源から構成され該ドナー電極及びカウンター電極はそれぞれ電源と連通している装置を用い、この装置の該ドナー電極及びカウンター電極を患者の皮膚に適用して投与する方法が挙げられる。

経皮投与製剤としては、ポリエチレングリコールグリセリル複合体などの溶解剤、経皮吸収促進剤、乳化剤等からなる製剤が挙げられる。本発明における上記した製剤の組成中にpH調整等の目的で、酸やアルカリまたは適量の緩衝剤を加えてもよい。

製剤中における有効成分化合物の含量は製剤により種々ことなるが通常0.01から100重量%、好ましくは0.1ないし98重量%である。例えば注射液の場合には、通常0.1~30重量%、好ましくは1ないし10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。

投与量は、患者の年齢、体重、症状、治療目的、投与経路等により決定されるが治療量は一般に、非経口投与で0.01ないし100mg/kg・日、経口投与で0.1ないし500mg/kg・日である。

本化合物は比較的低毒性であり、また、連続投与による毒性の蓄積性が小さいことが特徴である。本化合物をマウス腹腔内に1回投与したときの50%致死量LD₅₀は25ないし50mg/kgである。

HIV感染患者に対する15-デオキシスパガリンによる免疫不全症治療効果5を下記臨床例で示す。

試験例1

HIVポジティブと診断された38才白人男性に対し、診断から1年10カ月後、実施例1に示す15-デオキシスパガリンの注射製剤を15日間連続して、静脈内投与（投与量0.15mg/kg体重/日）した。これを1コースとし、106週間の休薬期間をおいて、以後、2コース繰り返し（第2コース終了後6週間の休薬期間をおく）、全3コースの治療を行った。治療前、当該患者は、極度の疲労感（倦怠感）を訴え、CD4⁺/CD8⁺値は、0.68を示していたが他のAIDS関連の症状は全く見られなかった。

1コース目の治療の後、完全に疲労感は消失し、その後2年経過しても疲労感15は消失したままである。また、CD4⁺/CD8⁺値は各コースの直前、直後及び3コース目の投与終了から3カ月後及び2年後の計8回測定した。結果は下記に示す通りである。

1コース治療開始直前	: 0.68	1コース治療終了直後	: 0.72
2コース治療開始直前	: 0.78	2コース治療終了直後	: 0.75
20 3コース治療開始直前	: 0.87	3コース治療終了直後	: 0.84
3コース治療終了3カ月後	: 0.93	3コース治療終了2年後	: 0.90

上記結果から明らかなように、CD4⁺/CD8⁺値は治療開始後徐々に正常値（1.0）に近づき、その後2年間ほぼその値が維持され、完全に疲労感も消失したままであることから、15-デオキシスパガリンの投与によりエイズの発25症が抑制されていることは明らかである。

なお2コース目と3コース目の直後の値がいずれも直前の値より0.03だけ下がっているが、これは15-デオキシスパガリンの骨髄抑制作用（副作用）の影響が弱く現れたものと推測される。この副作用は投与の中止で回復するものであるので、投与中止後はCD4⁺/CD8⁺値は回復に向かっている。また全治

療期間を通して白血球数は約6200を維持し、他の副作用も全く認められなかった。またこの期間15-デオキシスパガリン以外の薬剤の投与は全くされなかった。

試験例2

- 5 HIVポジティブと診断された5人のキャリアーに15-デオキシスパガリンの注射製剤を14日間連続して静脈内投与（投与量0.15mg/kg体重/日）した。これを1コースとし、6週間の休薬期間をおいて、以後2コース繰り返す（第2コース終了後6週間の休薬期間をおく）、全3コースの治療を行い、各コースの開始前、終了後及び3コース目の終了6週後のCD4⁺T細胞数、
- 10 CD4⁺/CD8⁺値、及びウィルス量（Virus load）等をそれぞれ測定した。その結果を以下示す。

ケース1

23才女性、HIVポジティブ診断（1994年；3年前）、極度の疲労感（倦怠感）を訴えるが、それ以外のAIDS様症状はなし。

15 CD4⁺T細胞数/μl

1コース治療開始直前	: 680	1コース治療終了直後	: 680
2コース治療開始直前	: 730	2コース治療終了直後	: 740
3コース治療開始直前	: 720	3コース治療終了直後	: 750
3コース治療終了6週間後	: 760		

20

CD4⁺/CD8⁺値

1コース治療開始直前	: 0.78	1コース治療終了直後	: 0.82
2コース治療開始直前	: 0.80	2コース治療終了直後	: 0.86
3コース治療開始直前	: 0.85	3コース治療終了直後	: 0.93

25 3コース治療終了6週間後: 0.93

ウィルス量（Virus load: 粒子/ml）

1コース治療開始直前	: 12000	1コース治療終了直後	: 8600
2コース治療開始直前	: 9000	2コース治療終了直後	: 8000

3 コース治療開始直前 : 8200 3 コース治療終了直後 : 7000
 3 コース治療終了6週間後 : 6000

ケース2

5 34才女性、HIVポジティブ診断(1992年; 5年前)、疲労感(倦怠感)を1992年より訴えるが、それ以外のAIDS様症状はなし。

CD4⁺ T細胞数/μl

1 コース治療開始直前 : 750 1 コース治療終了直後 : 740
 2 コース治療開始直前 : 750 2 コース治療終了直後 : 730
 10 3 コース治療開始直前 : 760 3 コース治療終了直後 : 750
 3 コース治療終了6週間後 : 740

CD4⁺ / CD8⁺ 値

1 コース治療開始直前 : 0.76 1 コース治療終了直後 : 0.72
 15 2 コース治療開始直前 : 0.78 2 コース治療終了直後 : 0.77
 3 コース治療開始直前 : 0.80 3 コース治療終了直後 : 0.79
 3 コース治療終了6週間後 : 0.78

ウィルス量 (Virus load: 粒子/ml)

20 1 コース治療開始直前 : 15000 1 コース治療終了直後 : 13000
 2 コース治療開始直前 : 13000 2 コース治療終了直後 : 14000
 3 コース治療開始直前 : 15000 3 コース治療終了直後 : 14000
 3 コース治療終了6週間後 : 13000

25 ケース3

45才男性、HIVポジティブ診断(1996年; 1年前)、極度の疲労感(倦怠感)を訴えるが、それ以外のAIDS様症状はなし。

CD4⁺ T細胞数/μl

1 コース治療開始直前 : 550 1 コース治療終了直後 : 570

1 4

2 コース治療開始直前	: 5 9 0	2 コース治療終了直後	: 6 0 0
3 コース治療開始直前	: 6 5 0	3 コース治療終了直後	: 7 2 0
3 コース治療終了6週間後	: 8 0 0		

5 CD4⁺ / CD8⁺ 値

1 コース治療開始直前	: 0. 6 9	1 コース治療終了直後	: 0. 7 3
2 コース治療開始直前	: 0. 7 2	2 コース治療終了直後	: 0. 7 5
3 コース治療開始直前	: 0. 8 4	3 コース治療終了直後	: 0. 9 0
3 コース治療終了6週間後	: 0. 9 0		

10

ウィルス量 (Virus load : 粒子 / ml)

1 コース治療開始直前	: 17000	1 コース治療終了直後	: 11000
2 コース治療開始直前	: 11000	2 コース治療終了直後	: 7000
3 コース治療開始直前	: 8000	3 コース治療終了直後	: 6000

15 3 コース治療終了6週間後 : 6000

ケース4

40才男性、HIVポジティブ診断（1995年；2年前）、極度の疲労感（倦怠感）を訴えるが、それ以外のAIDS様症状はなし。

20 CD4⁺ T細胞数 / μ l

1 コース治療開始直前	: 6 4 0	1 コース治療終了直後	: 7 1 0
2 コース治療開始直前	: 7 7 0	2 コース治療終了直後	: 7 6 0
3 コース治療開始直前	: 8 4 0	3 コース治療終了直後	: 8 5 0
3 コース治療終了6週間後	: 9 1 0		

25

CD4⁺ / CD8⁺ 値

1 コース治療開始直前	: 0. 7 3	1 コース治療終了直後	: 0. 7 5
2 コース治療開始直前	: 0. 8 3	2 コース治療終了直後	: 0. 8 5
3 コース治療開始直前	: 0. 9 0	3 コース治療終了直後	: 0. 9 4

3 コース治療終了6週間後 : 0.92

ウィルス量 (Virus load : 粒子/m l)

1 コース治療開始直前	: 25000	1 コース治療終了直後	: 20000
5 2 コース治療開始直前	: 20000	2 コース治療終了直後	: 18000
3 コース治療開始直前	: 17000	3 コース治療終了直後	: 15000
3 コース治療終了6週間後	: 13000		

ケース5

10 37才女性、HIVポジティブ診断(1995年; 2年前)、極度の疲労感(倦怠感)を訴えるが、それ以外のAIDS様症状はなし。

CD4⁺ T細胞数/μl

1 コース治療開始直前	: 780	1 コース治療終了直後	: 750
2 コース治療開始直前	: 810	2 コース治療終了直後	: 820
15 3 コース治療開始直前	: 880	3 コース治療終了直後	: 890
3 コース治療終了6週間後	: 900		

CD4⁺ / CD8⁺ 値

1 コース治療開始直前	: 0.79	1 コース治療終了直後	: 0.80
20 2 コース治療開始直前	: 0.81	2 コース治療終了直後	: 0.83
3 コース治療開始直前	: 0.85	3 コース治療終了直後	: 0.87
3 コース治療終了6週間後	: 0.90		

ウィルス量 (Virus load : 粒子/m l)

1 コース治療開始直前	: 6000	1 コース治療終了直後	: 6000
25 2 コース治療開始直前	: 7000	2 コース治療終了直後	: 6500
3 コース治療開始直前	: 6500	3 コース治療終了直後	: 6000
3 コース治療終了6週間後	: 6000		

症状の改善に関し、極度の疲労感(倦怠感)は、ケース1、3、及び4におい

て改善が見られ、ケース2及び5では変化は認められなかった。

以下本発明の製剤についての実施例を具体的に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

5 注射剤

15-デオキシスパガリン塩酸塩10重量部、乳糖20重量部、1N-塩酸(適量)及び注射用蒸留水(適量)によりpH5.0に調整した薬液500重量部を得る。この調整した薬液をメンブランフィルターで除菌ろ過した後、注射用ガラス容器に分注し、凍結乾燥する。凍結乾燥終了後、1バイアルに15-デオキシスパガリンの塩酸塩100mgを含む凍結乾燥注射用製剤を得る。

産業上の利用可能性

15-デオキシスパガリンなどのスパガリン関連化合物はCD4⁺T細胞減少に伴う免疫不全症を治療する優れた効果を示し、毒性も低く安全性も高いので、CD4⁺T細胞減少に伴う免疫不全症治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物又はその薬理学上許容される塩を有効成分として含有するCD4⁺T細胞減少に伴う免疫不全症治療のための医薬組成物。
2. CD4⁺T細胞減少に伴う免疫不全症がHIV(Human immunodeficiency virus)によるものである請求の範囲1の医薬組成物。
3. 免疫抑制化合物がスパガリン又は免疫抑制作用を有するスパガリン関連化合物である請求の範囲1の医薬組成物。
- 10 4. スパガリン関連化合物が15-デオキシスパガリンである請求の範囲3の医薬組成物。
5. 15-デオキシスパガリン又はその薬理学上許容される塩を有効成分として含有するHIV感染症治療または発症抑制のための医薬組成物。
6. 単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物又はその薬理学上許容される塩を有効成分とするCD4⁺T細胞減少に伴う免疫不全症治療のための医薬組成物を製造するための、該免疫抑制化合物の使用。
7. 15-デオキシスパガリン又はその薬理学上許容される塩を有効成分とするHIV感染症治療または発症抑制のための医薬組成物の使用。
8. CD4⁺T細胞減少に伴う免疫不全症を治療する方法であって、単球又はマクロファージの機能を抑制する免疫抑制化合物又はその薬理学上許容される塩の有効量を患者に投与することを含む上記方法。
- 20 9. HIV感染症を治療または発症抑制する方法であって、15-デオキシスパガリン又はその薬理学上許容される塩の有効量を患者に投与することを含む上記方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03175

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁶ A61K45/00, A61K31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁶ A61K45/00, A61K31/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-503204, A (Blomberg Jonas, et al.), 11 June, 1992 (11. 06. 92), Reference as a whole & EP, 323424, A	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
14 September, 1998 (14. 09. 98)

Date of mailing of the international search report
29 September, 1998 (29. 09. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03175

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 7 to 9 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest** The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int cl ^o A61K45/00, A61K31/16		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int cl ^o A61K45/00, A61K31/16		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 4-503204, A (ブロンベルグ、ジョナス 外2名) 11. 6月. 1992 (11. 06. 92) 文献全体 & EP, 323424, A	1-6
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	14. 09. 98	国際調査報告の発送日
		29.09.98
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C 8615
日本国特許庁 (ISA/J P)	内藤 伸一	
郵便番号100-8915		
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101	内線 3452

