

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年8月9日 (09.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/56561 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/198, A61P 31/12 川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 アミノサイエンス
研究所内 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00569
- (22) 国際出願日: 2001年1月29日 (29.01.2001) (74) 代理人: 高橋文子(TAKAHASHI, Fumiko); 〒210-8681
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 知
的財産センター Kanagawa (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): US.
- (30) 優先権データ:
特願2000-025148 2000年2月2日 (02.02.2000) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株
式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315
東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP). 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 柴原 進 (SHIBA-
HARA, Susumu) [JP/JP]; 〒210-8681 神奈川県川崎市 2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVES FOR VIRAL INFECTION

(54) 発明の名称: ウイルス感染症予防剤

(57) Abstract: Preventives for viral infection characterized by containing cystine as the active ingredient; and a method of preventing viral infection which comprises administering cystine to humans or animals.

(57) 要約:

本願発明は、シスチンを有効成分として含有することを特徴とするウイルス感
染症予防剤およびシスチンを人または動物に投与することからなるウイルス感染
症の予防方法に関するものである。



WO 01/56561 A1

明 細 書

ウイルス感染症予防剤

技術分野

- 5 本発明は、ウイルス感染症の予防剤または予防方法に関する。

背景技術

- 10 ウイルス感染症は肝炎や HIV を原因とする AIDS などをはじめとし、多数知られている。そのうち、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、RS ウイルス、アデノウイルス、レオウイルスなどの呼吸器感染性ウイルスは鼻腔から咽頭、気管、気管支、肺の上皮系細胞で増殖し、かぜ症状を呈する日常で多くみられる疾患の原因ウイルスである。多くは軽い鼻炎や咽頭炎などの症状で回復するが、肺炎などの重篤な合併症を併発し死の帰転に至る場合もあり、注意を要する疾患である。ストレスなどによって
- 15 免疫力が低下し生体側が感染を防御しきれなくなった時、症状として現われる。現状における治療方法は対症療法が一般的で、アセトアミノフェン等の解熱鎮痛薬、マレイン酸クロルフェニラミン等アレルギー症状を抑える薬剤、塩酸メチルエフェドリン等の鎮咳薬等が配合された感冒薬などを非処方箋薬として服用する
- 20 場合が多い。また、症状が比較的重くなりだした際、病院にて医師から上記感冒薬や細菌の二次感染の併発に対処した抗菌剤の服用やビタミン剤の摂取が行われているのが現状である。

- 一方、予防的な処方としてはこれら原因ウイルスのうち最も重要なインフルエンザに対する不活化ワクチンの予防接種が流行期前に用いられる。インフルエンザウイルスはその表面抗原の違いにより多くの株が存在し、しかも抗原変異を起
- 25 こし易いことから、ワクチン株と流行株との抗原構造の一致が重要な問題となり、予測により接種したワクチンと異なった株が流行した場合には有効性が発揮できない。また、呼吸器感染性ウイルスは前述のように多くの種類が知られており、しかもそれぞれのウイルスごとに多くの亜型が存在する為、ウイルスのタイプに選択的な予防法ではあたり外れがあり流行のウイルス型（亜型）が的中しない場

合もある。

また、呼吸器感染性ウイルス感染症の予防法としてヨウ素製剤によるうがい液が用いられているが、特有の苦味を有するという欠点がある。また、抗インフルエンザウイルスA型作用を有するアマンタジンあるいはリマンタジンが米国で感
5 染予防の目的で用いられているが (MMWR,44,RR-3,1995)、耐性株出現の危険性の問題、あるいは副作用出現の可能性など一般的な普及という点では制約も多い。

このように現状では呼吸器感染性ウイルス感染症に対する予防法は必ずしも十分で無く、解決すべき問題点を残している。一方、PCT/US98/00380においてグル
10 タチオン、グルタチオンジスルフィド、アスコルビン酸、N-アセチルシステインが細胞培養による感染抑制効果を有することが報告されているが、その *in vivo* における効果は不明である。また、ビタミンEの老齢マウスにおけるインフルエンザウイルスの感染抑制効果が報告されているが、6週間以上の極めて長期摂取が必要である。また、セレノシスチンがマウスにおいてインフルエンザウイルス
15 感染抑制効果を有することが報告されている (Ho et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1967年)。

発明の開示

本発明は満足な予防手段の無いウイルス感染症に対し予防する有効成分を提供すること、特に呼吸器感染ウイルス感染症に対し、流行の時期に服用することにより罹患を予防する有効成分を提供することにある。
20

本発明者は、前項記載の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、シスチンがウイルス感染症に対し予防効果を有することを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本出願に係る発明は、シスチンを有効成分として含有することを特徴とするでウイルスの感染症の予防剤およびシスチンを人または動物に投与すること
25 からなる、ウイルス感染症の予防方法である。

本発明の予防剤が適応できるウイルス感染症として、ヘルペスウイルスを原因とする帯状疱疹、ロタウイルスを原因とする下痢、ウイルス性肝炎、AIDS、などが挙げられるが、特に呼吸器感染性ウイルスに対して効果的である。呼吸器感染性ウイルスの標的となる生物として、ヒト以外にシチメンチョウ、ニワトリなど

の家禽類、ブタやウマなどの家畜類、猫や犬などのペット類等の動物に適用できる。なかでお、家禽類、家畜類に代表される経済動物への利用は、家畜の経済的損失を軽減するのみならず、それらを食用とする場合も多いため、ヒトへの感染予防という点からも重要な用途になる。

- 5 有効成分であるシスチンの投与量は、1日あたり200 μ g/kg~300 mg/kg好ましくは500 μ g/kg~100 mg/kgの範囲であり、1日1回もしくは数回に分けて投与すればよい。また、投与期間は特に問わない。

有効成分であるシスチンは、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤あるいは懸濁液剤の形で投与してもよく、粉ミルクなどの粉末飲料や飲料、菓子などの食品の中に添加して投与することもできる。

10 また、家禽類や家畜においては、飼料に添加して経口で投与することができる。食前あるいは食後経口的に投与することもできる他、シスチンを含む溶液を点鼻噴霧することもできる。

本発明の有効成分として使用するシスチンは、L-シスチンが好ましく、生理

15 学的に認められる塩の化合物または混合物として投与することができる。また、担体、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で投与することができる。これらの組成物または製剤における活性物質の量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにすればよい。

20 錠剤、カプセル剤などに混和することができる具体的な成分の例は次に示すものである。すなわち、トラガント、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチンのような結合剤、微晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、前ゼラチン化デンプン、アルギン酸のような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはアスパルテームのような甘味剤、ペパーミント、

25 アカモノ油またはチェリーのような香味剤が使用可能である。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記のタイプの材料にさらに油脂のような液状担体を含むことができる。尚、錠剤の場合はシエラック、砂糖またはその両方で被服することができる。シロップまたはエリキシルの場合は、甘味剤としてショ糖、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラベン、色素およびチェリーまたはオレンジ

ジ香味を含有することができる。その他、各種ビタミン類、各種アミノ酸類をシスチンを有効成分とする製剤に含有しても良い。

- 腸溶製剤とするときは、例えばヒドロキシシルフェニルメチルセルロースの水溶液を被服前処理剤とし、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
- 5 の水溶液およびポリアセチンの水溶液を被服剤とし、それぞれ使用し常法により腸溶製剤とすればよい。

図面の簡単な説明

- 図 1 は、実施例における、感染 5 日目のマウスの肺のインフルエンザウイルス
- 10 量を示す図であり、図 2 は、実施例における、感染後 5 日間でのマウスの体重変化率を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明し、その有効性を示す。

15 <実施例>

- 成長期にある 6 週齢の BALB/c 雌性マウスをタンパク質源としてカゼインを 20% 含む飼料（基本食）で 1 週間飼育後、同飼料に L-シスチンを 0.5% 添加した飼料に切り換え更に 2 週間飼育した。また基本食のまま継続して飼育したものを対照群とした。各群とも 10 匹を試験に用いた。次いで 10^5 PFU のインフル
- 20 ルエンザウイルス A/Aichi/2/68(H3N2) を経鼻接種した。ウイルス接種 5 日目に、マウスの肺を摘出し、そのウイルス量を MDCK 細胞（イヌの腎臓由来）を用いたブラック形成による感染価として求めた。また感染前後の体重を測定した。

- その結果を図 1、図 2 に示す。L-シスチンを添加しない基本食飼料摂取群を対照としたところ、肺のウイルス量は $6.11 \pm 0.21 \log_{10}$ PFU/g であった
- 25 のに対し、L-シスチン添加群では $5.72 \pm 0.25 \log_{10}$ PFU/g であり、有意に ($P < 0.05$) 感染抑制効果を示した。一方、対照群が感染により 5 日間で 0.90% の体重減少を示したのに対し、L-シスチン添加群では逆に 3.48% の体重増加を示した。従って、0.5% L-シスチン添加群はインフルエンザウイルス感染によって惹起される体重減少障害を克服していることが示された。

産業上の利用可能性

本発明のウイルス感染症予防剤および予防方法により、ウイルス感染を抑制することができ、感染に伴う体重減少を軽減できる。

5

請 求 の 範 囲

1. シスチンを有効成分として含有することを特徴とするウイルス感染症の予防剤。
- 5 2. ウイルスが呼吸器感染性ウイルスであることを特徴とする請求項1記載のウイルス感染症予防剤。
3. シスチンを人または動物に投与することからなる、ウイルス感染症の予防方法。
4. ウイルスが呼吸器感染性ウイルスであることを特徴とする請求の範囲第3項
- 10 記載の方法。
5. シスチンの一日あたりの投与量が $200 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 300 \text{mg}/\text{kg}$ であることを特徴とする請求の範囲第3項に記載の方法。

図 1

感染5日目の肺のウイルス量

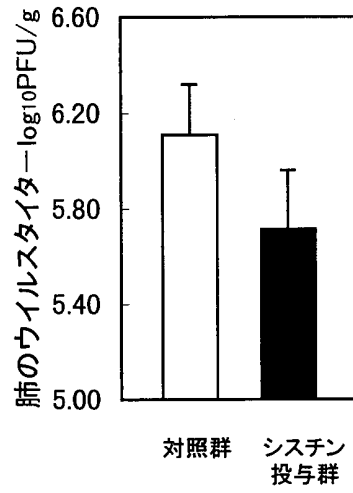
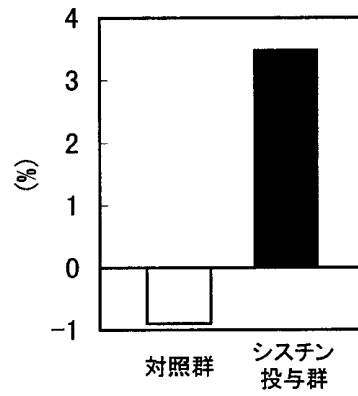


図 2

感染後の体重変化率



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/198, A61P31/12

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.Cl⁷ A61K31/198, A61P31/12

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)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 6013632, A (Emory University), 11 January, 2000 (11.01.00) & WO, 98/30228, A1 & EP, 1007077, A1 & AU, 9859109, A1	1, 2
A	WO, 91/18594, A1 (Astra AB), 12 December, 1991 (12.12.91) & IL, 98310, A1 & AU, 9180941, A1 & EP, 532595, A1 & JP, 5-507705, T & HU, 70055, A2 & US, 5441976, A	1, 2
A	WO, 97/46229, A1 (Astra AB), 11 December, 1997 (11.12.97) & AU, 9731141, A1	1, 2

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
19 March, 2001 (19.03.01)

Date of mailing of the international search report
03 April, 2001 (03.04.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00569

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.: 3-5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
They pertain to methods for treatment of the human body by therapy (Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).
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 ⁷ A61K31/198, A61P31/12		
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 ⁷ A61K31/198, A61P31/12		
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) CAPLUS (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	US, 6013632, A (Emory University) 11. 1月. 2000 (11. 01. 00) & WO, 98/30228, A1 & EP, 1007077, A1 & AU, 9859109, A1	1,2
A	WO, 91/18594, A1 (Astra AB) 12. 12月. 1991 (12. 12. 91) & IL, 98310, A1 & AU, 9180941, A1 & EP, 532595, A1 & JP, 5-507705, T & HU, 70055, A2 & US, 5441976, A	1,2
<input checked="" 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、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 の日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 19. 03. 01	国際調査報告の発送日 03.04.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲 英 子 印	4C 8517
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 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	WO, 97 / 4 6 2 2 9, A 1 (Astra AB) 1 1 . 1 2 月 . 1 9 9 7 (1 1 . 1 2 . 9 7) & AU, 9 7 3 1 1 4 1, A 1	1, 2

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 3-5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものである。(PCT 第 17 条(2)(a)(i)、PCT 規則 39.1(iv))
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。