

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-120360

(P2021-120360A)

(43) 公開日 令和3年8月19日(2021.8.19)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/197 (2006.01) | A 6 1 K 31/197 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 P 33/12 (2006.01) | A 6 1 P 33/12 | |
| A 6 1 K 31/28 (2006.01) | A 6 1 K 31/28 | |
| A 6 1 K 31/30 (2006.01) | A 6 1 K 31/30 | |
| A 6 1 K 31/295 (2006.01) | A 6 1 K 31/295 | |

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-13846 (P2020-13846)

(22) 出願日 令和2年1月30日 (2020.1.30)

(71) 出願人 504300088

国立大学法人帯広畜産大学
北海道帯広市稲田町西2線11番地

(71) 出願人 508374520

学校法人獨協学園獨協医科大学
栃木県下都賀郡壬生町大字北小林880

(71) 出願人 517198735

ネオファーマジャパン株式会社
東京都千代田区富士見2-10-2 飯田
橋グラン・ブルーム4階

(74) 代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74) 代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

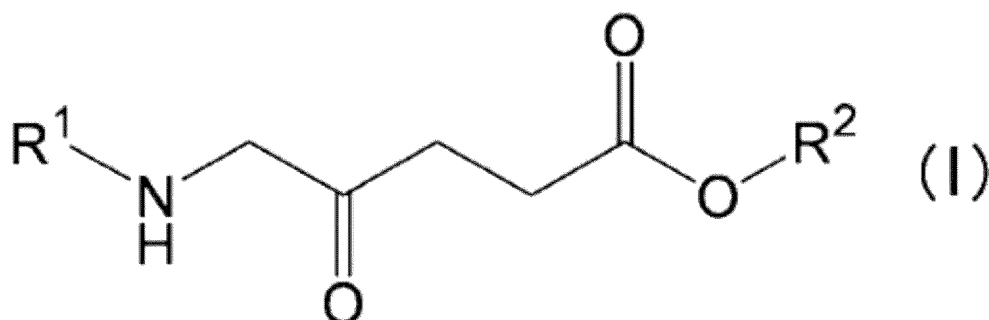
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 住血吸虫症の治療及び／又は予防剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 住血吸虫症の治療及び／又予防剤の提供。

【解決手段】 下記式 (I) の化合物。



(式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。) で示される化合物又はその塩。

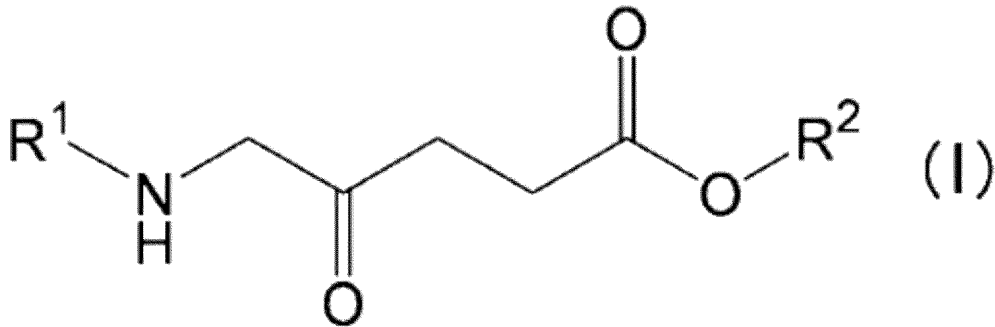
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(1) 下記式 (I)

【化 1】



(式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリアル基又はアラルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩を含有する住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤。

【請求項 2】

R^1 及び R^2 が水素原子であることを特徴とする、請求項 1 に記載の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤。

【請求項 3】

さらに、一種又は二種以上の金属含有化合物を含有することを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤。

【請求項 4】

金属含有化合物が、鉄、マグネシウム、亜鉛、ニッケル、バナジウム、銅、クロム、モリブデン又はコバルトを含有する化合物であることを特徴とする請求項 3 記載の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤。

【請求項 5】

金属含有化合物が、鉄、マグネシウム又は亜鉛を含有する化合物であることを特徴とする請求項 3 記載の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤。

【請求項 6】

金属含有化合物が、鉄を含有する化合物であることを特徴とする請求項 3 記載の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤。

【請求項 7】

さらに、他の住血吸虫症の治療又は予防剤と併用される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤に関し、さらに詳しくは、5 - アミノレブリン酸 (5 - ALA) 若しくはその誘導体又はそれらの塩を含む住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤およびこれを用いた住血吸虫症の治療及び / 又は予防に関する。

【背景技術】

【0002】

住血吸虫症は慢性的健康障害を引き起こす疾患であり、住血吸虫として知られる血管寄生吸虫の幼虫型 (セルカリア / cercariae) に汚染された水 (淡水) に人々が接触することで感染する。成虫は尿路と腸から排出される静脈に生息している。それらが産んだ卵の大部分は組織に閉じ込められ、これに対する体の反応は大きな損傷を引き起こし得る。住血吸虫症は世界中で約 2 億 4, 000 万人に影響を及ぼしており、7 億人以上の人々が、住血吸虫症が風土病である地域に居住している。感染は、飲料水と十分な衛生設備のない貧しいコミュニティの熱帯および亜熱帯地域で流行している。住血吸虫症には、

尿路住血吸虫症に属するビルハルトツ住血吸虫症（病原体は *Schistosoma haematobium*）、腸管住血吸虫症に属するマンソン住血吸虫症（*S. mansoni*）、日本住血吸虫症（*S. japonicum*）、メコン住血吸虫症（*S. mekongi*）、およびインターカラーツム住血吸虫症（*S. intercalatum*）の5種類が知られている（非特許文献1、2）。

【0003】

住血吸虫の卵は尿（尿路住血吸虫症の場合）又は大便（腸管住血吸虫症の場合）を通じて人体から離れ、水中で孵化して幼虫（ミラシジウム / *miracidia*）を放出する。幼虫は淡水巻貝宿主に侵入し、数週間の増殖および複製を経た後に、巻貝から幼虫型（セルカリア / *cercariae*）が出現する。ヒトが汚染された水と接触（水遊び、水泳、洗濯、田植え）した際に、セルカリアはヒトの皮膚内に侵入し、形質転換を行った後に肺から肝臓へと移動して成虫へと成熟する。成熟した成虫は、腹腔または尿路の静脈に移動する。生み出された卵のほとんどは組織に閉じ込められるが、一部は腸または膀胱から排出される。

10

【0004】

住血吸虫症は主として、成虫が膀胱または腸管周辺の血管に産み付けた卵によって生じる。泌尿生殖器住血吸虫症の古典的な徴候は血尿（尿中の血液）であり、女性では、泌尿生殖器住血吸虫症は、子宮頸部と膣の病変、膣出血、性交時の痛み、外陰部の結節などのさまざまな徴候や症状を呈することがある。泌尿生殖器住血吸虫症が風土病である地域では、女性の大部分が女性性器住血吸虫症（*female genital schistosomiasis* / FGS）に罹患している可能性がある。近年のWHOワーキンググループは、女性性器住血吸虫症が女性へのHIV感染の危険因子であるということについて、生物学的妥当性があると結論付けている。性器住血吸虫症は男性にも影響を及ぼし、精囊、前立腺、およびその他の臓器の病理を引き起こす。この疾患はまた、不妊を含む他の長期的な不可逆的な結果をもたらす可能性がある。また、膀胱と尿管の線維症と水腎症は、進行した症例でよく見られる症状であり、膀胱がんも後期合併症の可能性ある（非特許文献1～3）。

20

【0005】

腸管住血吸虫症は、腹痛、下痢、および血便などの非特異的症状を伴う。重症例では肝臓肥大は一般的な症状であり、腹水や門脈圧亢進のその他の徴候に関連することが多く、脾腫を伴うこともある。その他、住血吸虫症の主な症状は、皮膚炎、蕁麻疹、肝脾腫、発熱、胃痛、下痢、肝臓および脳の炎症、肝線維化、肝硬変などである。また、脳内血管の虫卵塞栓により、脳腫瘍類似の巣症状など多彩な神経症を呈することもある。さらに、神経症状以外の脳腫瘍類似の症状、脊髄の病変による脊髄圧迫症状や、馬尾症候群を生じること知られている（非特許文献1～4）。

30

【0006】

日本住血吸虫（*S. japonicum*）は、上述のとおり主な住血吸虫症の一つである日本住血吸虫症の原因であり、ヒトの門脈に寄生する。その中間宿主はミヤイリガイ（*Oncomelania hupensis nosophora*）であり、最終宿主はヒト、ネコ、イヌおよび牛などである。日本住血吸虫のメスは濃い茶色の体色を呈し、細長い形状で15～25mmの体長を有している。オスは薄い体色を呈し、短い形状で9～18mmの体長を有している。日本住血吸虫の栄養源は赤血球である。日本住血吸虫症を診断する際の最も実際的な方法は、大便中の卵を同定することである。

40

【0007】

住血吸虫症に対する唯一の推奨治療薬として、プラジカンテル（*praziquantel*）が使用されているが、プラジカンテルには予防効果がない（非特許文献2）。また、当該薬剤は肝毒性および中枢神経毒性を有することが知られている。

【0008】

したがって、依然として、住血吸虫症の治療または予防のために有効な、更なる治療薬の開発が必要とされている。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

非特許文献1：世界保健機関（WHO）ホームページ：「Schistosomiasis」、URL：<https://www.who.int/schistosomiasis/epidemiology/en/>、アクセス日：2019年11月21日

非特許文献2：国立感染症研究所（NIID）ホームページ：「住血吸虫症とは」、URL：<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansei-nnohanashi/413-schistosoma.html>、アクセス日：2019年11月25日

非特許文献3：Frontiers in Immunology, 2018, Vol. 9, doi:10.3389/fimmu.2019.02492

非特許文献4：日本消化器外科学会雑誌、2010年、Vol. 43, No. 5, pp. 572 - 577

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の課題は、新たな住血吸虫症の治療及び/又は予防剤を提供することである。より詳細には、5 - A L A若しくはその誘導体又はそれらの塩を含む住血吸虫症の治療及び/又は予防剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者等は、上記課題解決に向けて鋭意研究を重ねた結果、全く意外にも5 - A L Aが代謝物であるヘム（Heme）として作用することで、住血吸虫の産卵を抑制し、住血吸虫症を治療または予防することを見だし、本発明を完成した。

【0012】

5 - A L Aは、細胞内のミトコンドリア内で産生されるヘム系化合物の共通前駆体である。5 - A L Aは特定の炎症性疾患に対して抗炎症作用を示すことなどが知られていたが、5 - A L Aおよびその生体内代謝物が住血吸虫の産卵を抑制し、住血吸虫症を治療または予防し得ることは知られていなかった。

5 - A L Aは、哺乳動物においてはポルフォビリノーゲンシンターゼによってポルフォビリノーゲン（EC 4.2.1.24）に代謝され、さらにヒドロキシメチルピラン>ウロポルフィリノーゲンIII->コプロポルフィリノーゲンIII->プロトポルフィリノーゲンIX->プロトポルフィリンIXとなる。プロトポルフィリンは鉄イオンを配位することでヘムとなる。

ヘムは、ポルフィリンと鉄イオンからなる錯体の慣用名であり、異なるポルフィリン構造を有する錯体を包含している。2価錯体はフェロヘム（ferroheme）、3価錯体はフェリヘム（ferriheme）と呼ばれ、さらにフェリヘムにCl⁻やOH⁻が1個配位したものは、それぞれヘミン（hemin）およびヘマチン（hematin）と呼ばれている。

5 - A L Aを細胞に適用することにより、細胞内ヘム濃度が上昇することが知られている。さらに、SFCのような金属含有化合物を併用投与することで、当該ヘム濃度上昇効果が増大することも知られている（Biochemistry and Biophysics Reports, 2017, Vol. 11, pp. 105 - 111, European Journal of Pharmacology, 2018, Vol. 833, pp. 25 - 33）。

宿主動物に外部から投与された5 - A L A、または宿主動物体内で合成が亢進された5 - A L Aは、動物細胞内において代謝されることでヘムを生じ、体内に寄生する住血吸虫に作用する。

【0013】

10

20

30

40

50

したがって、本発明は新たに、住血吸虫症を治療または予防するための、5 - A L A を含有する医薬およびその使用を提供するものである。

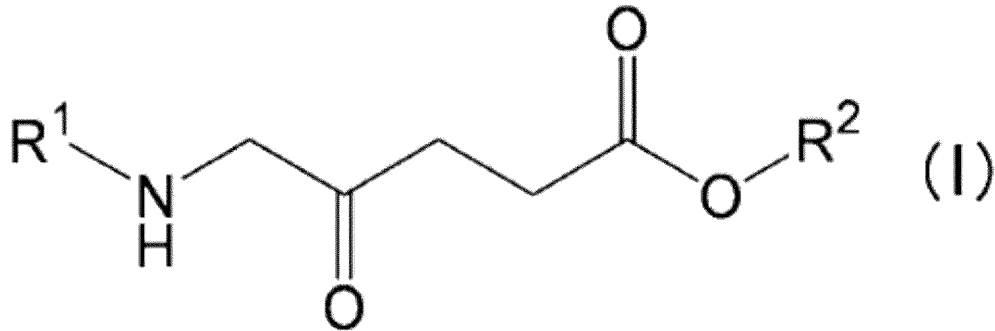
【0014】

すなわち、本発明は以下を提供する。

[項目1]

(1) 下記式(I)

【化1】



(式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリアル基又はアラルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩を含有する住血吸虫症の治療及び/又は予防剤。

[項目2]

R^1 及び R^2 が水素原子であることを特徴とする、項目1に記載の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤。

[項目3]

さらに、一種又は二種以上の金属含有化合物を含有することを特徴とする項目1又は2に記載の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤。

[項目4]

金属含有化合物が、鉄、マグネシウム、亜鉛、ニッケル、バナジウム、銅、クロム、モリブデン又はコバルトを含有する化合物であることを特徴とする項目3に記載の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤。

[項目5]

金属含有化合物が、鉄、マグネシウム又は亜鉛を含有する化合物であることを特徴とする項目3に記載の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤。

[項目6]

金属含有化合物が、鉄を含有する化合物であることを特徴とする項目3に記載の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤。

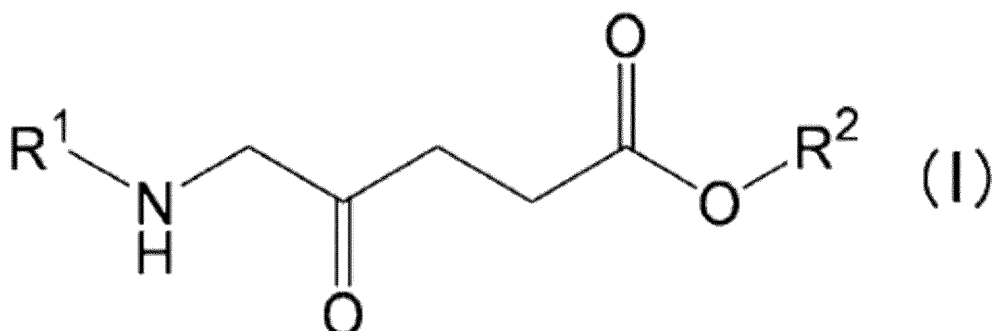
[項目7]

さらに、他の住血吸虫症の治療又は予防剤と併用される、項目1～6のいずれか一項に記載の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤。

[項目8]

(1) 下記式(I)

【化2】



(式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩を、薬学的許容される賦形剤と共に投与することを含む、住血吸虫症の治療及び/又は予防方法。

【発明の効果】

【0015】

本発明の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤によると、優れた住血吸虫症治療/予防効果を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、実施例に用いた24-well Plateの各ウエルの状態を示す図である。

【図2】図2は、ヘミンの成虫の活性に対する効果を示す図である。

【図3】図3は、ヘミンの成虫ペアリングに対する効果を示す図である。

【図4】図4は、ヘミンの産卵に対する効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

(定義)

本明細書において、複数の数値の範囲が示された場合、それら複数の範囲の任意の下限値および上限値の組み合わせからなる範囲も同様に意味する。

【0018】

(本発明の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤の有効成分)

本発明の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤の有効成分として用いられる化合物は、式(I)で示される化合物又はその塩(以下、これらを総称して「ALA類」ということもある)として例示することができる。アミノレブリン酸とも呼ばれる5-ALAは、式(I)の R^1 及び R^2 が共に水素原子の場合であり、アミノ酸の1種である。5-ALA誘導体としては、式(I)の R^1 が水素原子又はアシル基であり、式(I)の R^2 が水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基である、5-ALA以外の化合物を挙げることができる。

【0019】

式(I)におけるアシル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ベンジルカルボニル基等の直鎖又は分岐状の炭素数1~8のアルカノイル基や、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル基等の炭素数7~14のアロイル基を挙げることができる。

【0020】

式(I)におけるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖又は分岐状の炭素数1~8のアルキル基を挙げることができる。

【0021】

式(I)におけるシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロドデシル、1-シクロヘキセニル基等の飽和、又は一部不飽和結合が存在してもよい、炭素数3~8のシクロアルキル基を挙げることができる。

【0022】

式(I)におけるアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基等の炭素数6~14のアリール基を挙げることができる。

【0023】

式(I)におけるアラルキル基としては、アリール部分は上記アリール基と同じ例示が

10

20

30

40

50

でき、アルキル部分は上記アルキル基と同じ例示ができ、具体的には、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル基等の炭素数7～15のアラルキル基を挙げることができる。

【0024】

上記5-ALA誘導体としては、R¹が、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル基等である化合物や、上記R²が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル基等である化合物が好ましく、上記R¹とR²の組合せが、ホルミルとメチル、アセチルとメチル、プロピオニルとメチル、ブチリルとメチル、ホルミルとエチル、アセチルとエチル、プロピオニルとエチル、ブチリルとエチルの組合せである化合物などを好ましく挙げることができる。

10

【0025】

5-ALA類は、生体内で式(I)の5-ALA又はその誘導体の状態で有効成分として作用すればよく、投与する形態に応じて、溶解性を上げるための各種の塩、エステル、または生体内の酵素で分解されるプロドラッグ(前駆体)として投与すればよい。例えば、5-ALA及びその誘導体の塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩等を挙げることができる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の各無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、トルエンシルホン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、グリコール酸塩、メタンシルホン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩等の各有機酸付加塩を例示することができる。金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の各アルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の各アルカリ土類金属塩、アルミニウム、亜鉛等の各金属塩を例示することができる。アンモニウム塩としては、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアルキルアンモニウム塩等を例示することができる。有機アミン塩としては、トリエチルアミン塩、ピペリジン塩、モルホリン塩、トルイジン塩等の各塩を例示することができる。なお、これらの塩は使用時において溶液としても用いることができる。

20

【0026】

以上のALA類のうち、望ましいものは、5-ALA、及び5-ALAMethylエステル、5-ALAEthylエステル、5-ALAPropylエステル、5-ALAButylエステル、5-ALAPentylエステル等の各種エステル類、並びに、これらの塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩であり、ALA塩酸塩、5-ALALin酸塩を特に好適に例示することができる。

30

【0027】

上記ALA類は、化学合成、微生物による生産、酵素による生産のいずれの公知の方法によって製造することができる。また、上記ALA類は、水和物又は溶媒和物を形成していてもよく、またいずれかを単独で又は2種以上を適宜組み合わせ用いることができる。

【0028】

本発明の住血吸虫症の治療及び/又は予防剤は、過剰症を生じない範囲で、さらに金属含有化合物を含有するものが好ましく、かかる金属含有化合物の金属部分としては、鉄、マグネシウム、亜鉛、ニッケル、バナジウム、コバルト、銅、クロム、モリブデンを挙げることができるが、鉄、マグネシウム、亜鉛が好ましく、中でも鉄を好適に例示することができる。

40

【0029】

上記ALA類と金属含有化合物を併用することで、より低濃度のALA類の使用でも、優れた住血吸虫症の治療及び/又は予防効果を得ることができる。

【0030】

上記鉄化合物としては、有機塩でも無機塩でもよく、無機塩としては、塩化第二鉄、三酸化鉄、硫酸鉄、ピロリン酸第一鉄を挙げることができ、有機塩としては、カルボン酸塩、例えばヒドロキシカルボン酸塩である、クエン酸第一鉄、クエン酸鉄ナトリウム、ク

50

エン酸第一鉄ナトリウム (Sodium Ferrous Citrate、SFC)、クエン酸鉄アンモニウム等のクエン酸塩や、ピロリン酸第二鉄、ヘム鉄、デキストラン鉄、乳酸鉄、グルコン酸第一鉄、ジエチレントリアミン五酢酸鉄ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸鉄アンモニウム、エチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、エチレンジアミン五酢酸鉄アンモニウム、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄ナトリウム、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄アンモニウム、フマル酸第一鉄、酢酸鉄、シュウ酸鉄、コハク酸第一鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウム等の有機酸塩や、トリエチレンテトラアミン鉄、ラクトフェリン鉄、トランスフェリン鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、含糖酸化鉄、グリシン第一鉄硫酸塩を挙げることができる。

【 0 0 3 1 】

上記マグネシウム化合物としては、クエン酸マグネシウム、安息香酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、酸化マグネシウム、塩化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、ジエチレントリアミン五酢酸マグネシウムジアンモニウム、エチレンジアミン四酢酸マグネシウムジナトリウム、マグネシウムプロトポルフィリンを挙げることができる。

【 0 0 3 2 】

上記亜鉛化合物としては、塩化亜鉛、酸化亜鉛、硝酸亜鉛、炭酸亜鉛、硫酸亜鉛、ジエチレントリアミン五酢酸亜鉛ジアンモニウム、エチレンジアミン四酢酸亜鉛ジナトリウム、亜鉛プロトポルフィリン、亜鉛含有酵母を挙げることができる。

【 0 0 3 3 】

上記金属含有化合物は、それぞれ 1 種類又は 2 種類以上を用いることができ、金属含有化合物の投与量としては、5 - A L A の投与量に対してモル比で 0 ~ 1 0 0 倍であればよく、0 . 0 1 倍 ~ 1 0 倍が望ましく、0 . 1 倍 ~ 8 倍がより望ましい。

【 0 0 3 4 】

本発明の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤は、過剰症を生じない範囲で、さらに他の住血吸虫症の治療又は予防剤と併用することができる。他の併用剤としては、プラジカンテルやアルテメーター (Artemether、Trop . Med . Infect . Dis . 2 0 1 8 , Vol . 3 , no . 1 2 5 , doi : 1 0 . 3 3 9 0 / tropicalmed3040125) を用いることができるが、これらに限定されない。

これら他の薬剤の投与量、および 5 - A L A の投与量との比率は、当業者が適宜調整することができる。

【 0 0 3 5 】

(本発明の治療及び / 又は予防剤の投与方法)

本発明の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤に含有される A L A 類と金属含有化合物または他の薬剤は、これらのうちのいずれか 2 つ以上を含む組成物としても、あるいは、それぞれを単独で含む組成物としても投与することができる。A L A 類と金属含有化合物または他の薬剤とを、それぞれ単独で含む組成物を用いる場合、これらを同時に投与してもよく、また、別々に投与してもよい。好ましくは、A L A 類と金属含有化合物または他の薬剤との投与が相加的効果、好ましくは相乗的効果を奏することができるように組み合わせる投与することができる。A L A 類と金属含有化合物または他の薬剤をそれぞれ単独で含む組成物を別々に投与する場合、それらの投与間隔は、5 分、1 0 分、1 5 分、2 0 分、3 0 分、4 5 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、1 0 時間、1 1 時間、1 2 時間等に設定できるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 6 】

本発明の住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤の投与経路としては、舌下投与も含む経口投与、あるいは吸入投与、注射、点滴等による静脈内投与、パップ剤、ゲル剤、ローション剤等による経皮投与、座薬、又は経鼻胃管、経鼻腸管、胃ろうチューブ若しくは腸ろうチューブを用いる強制的経腸栄養法による投与等の非経口投与などを挙げることができる。

【 0 0 3 7 】

。

(本発明の治療及び／又は予防剤の剤型)

本発明の住血吸虫症の治療及び／又は予防剤の剤型としては、上記投与経路に応じて適宜決定することができるが、注射剤、点滴剤、錠剤、カプセル剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ等に溶解した水剤、パップ剤、座薬剤等を挙げることができる。

【0038】

本発明の住血吸虫症の治療及び／又は予防剤を調製するために、必要に応じて、薬理的に許容し得る担体、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤、溶剤、ゲル化剤、栄養剤等を添加することができる。当業者は各具体的な成分を目的に応じて選択することができる。

【0039】

(本発明の治療及び／又は予防剤の投与量)

本発明の住血吸虫症の治療及び／又は予防剤の投与の量・頻度・期間としては、住血吸虫症患者や住血吸虫症を予防しようとする者の年齢、体重、症状等により異なるが、ALA類の投与量としては、5 - ALAモル換算で、成人一人当たり、0.01mmol ~ 25mmol / 日、好ましくは0.025mmol ~ 15mmol / 日、より好ましくは0.25mmol ~ 10mmol / 日、さらに好ましくは0.75mmol ~ 7.5mmol / 日を挙げることができ、特に予防剤として用いる場合は、低容量を継続して摂取することが望ましい。投与頻度としては、一日一回 ~ 複数回の投与又は点滴等による連続的投与を例示することができる。治療剤または予防剤としての投与期間は、住血吸虫症の状態を示す指標に基づいて当該技術分野の薬理学者や臨床医が既知の方法により決定することができる。

【0040】

(本発明の治療及び／又は予防剤の適用症状)

本発明の住血吸虫症の治療及び／又は予防剤は、住血吸虫の寄生を原因として生じる様々な症状の治療および予防に適用することができる。そのような症状としては、腹痛、下痢、血便、肝臓肥大、腹水、門脈圧亢進、脾腫、皮膚炎、蕁麻疹、肝脾腫、風邪、発熱、胃痛、下痢、肝臓の炎症、脳の炎症、肝線維化、肝硬変、脳内血管の虫卵塞栓による脳腫瘍類似の症状、脊髄の病変による脊髄圧迫症状および馬尾症候群を例示することができるが、これらに限定されない。

【0041】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【実施例1】

【0042】

PPIX及びHeminの寄生虫活性阻害試験

(1) 実験動物：

マウス(ICRオス：4週齢 17 - 20g) 21頭を実験に使用した。

(2) 寄生虫：

日本住血吸虫*S. japonicum* (Yamanashi strain) を使用した。

(3) 培養液：

NCTC135 (Sigma N3264) 培地に、PenicillinとStreptomycinの混合液 (Sigma P4333) をそれぞれの最終濃度が50U/mlおよび50µg/mlになるように加えて、培養液を作製した (Tropical Medicine and Health, 2014, Vol. 42: pp. 87 - 92を参照)

(4) 試薬：

ジメチルスルホキシド (Culture Sure[®] DMSO: WAKO 031 - 24051)、ヘミン プタ由来 (Hemin from Porcine: FUJIFILM 089 - 10321) プロトポルフィリンIX (Protoporphyrin

10

20

30

40

50

9 : chem Cruz SC - 200327A) および、プラジカンテル (Biltricide; Praziquantel 600mg tablets: BAYER) を使用した。

(5) 実験区：

以下の8つの実験区を設定した。

| | 実験区 | 備考 |
|---|----------------------------|--|
| 1 | 対照群 | ジメチルスルホキシド (DMSO) 非添加 |
| 2 | 溶媒対照0.5%群 | DMSO最終濃度0.5% |
| 3 | 溶媒対照5%群 | DMSO最終濃度5% |
| 4 | プロトポルフィリン区 (PIX) 50μM群 | DMSO最終濃度0.5% |
| 5 | プロトポルフィリン区 (PIX) 500μM群 | DMSO最終濃度5% |
| 6 | ヘミン (Hemin) 50μM群 | DMSO最終濃度0.5% |
| 7 | ヘミン (Hemin) 500μM群 | DMSO最終濃度5% |
| 8 | プラジカンテル (PZQ) 100μM群 | DMSO最終濃度0.1% Parasit Vectors 2019, Vol. 12, article no. 199参照 |

(6) 寄生虫成虫ペアの準備：

寄生虫に感染したオンコメラニア属貝からセルカリアを回収した。マウスの尻尾を、セルカリア30隻を入れた水 (試験管) に浸漬して、寄生虫に経皮感染させた。感染後、マウスを4-5頭ずつケージに入れて実験動物施設にて飼育した。感染6週 (38日) 目に12頭のマウスを解剖した。腸間膜静脈を生理食塩水で灌流して、日本住血吸虫の成虫ペアを合計50ペア回収した。

(7) 寄生虫成虫ペアの培養 (薬剤への暴露) 実験

(7-1) 成虫ペア50ペアを、培養液1mlの入った24-well Plate (Corning Cell Culture Plate 24 well: 3526) の各ウエルに1ペアずつ入れて、5%CO₂培養器 (36.5) で24時間予備培養した。

(7-2) 翌日に成虫ペアを観察して、まだペアを形成していて産卵の程度が同じものを、32ペア選択して実験に供した。

(7-3) 図1のように調整した24-well Plateの各ウエルに成虫ペアを1ペアずつ入れて薬剤に暴露した。各ウエルに添加した培養液の量は1mlとした。図中の番号は上記「(5) 実験区」の処置群の番号に対応する。薬剤への暴露は24時間として、その後は、虫体を新鮮培地入りのウエルに移して培養した。培養液は24時間毎に交換した。

(7-4) 薬剤への暴露および培地の交換は、各ペアを、別プレートに準備した薬剤入りウエルあるいは新鮮培地入りのウエルに、ピンセットを用いて移動して行った。

(7-5) 薬剤への暴露後24、48および72時間後に実体顕微鏡で各ウエルを観察して、成虫の活性、成虫ペアの状況、および産卵の状況を評価した。

(8) 評価基準：

(8-1) 成虫の活性は0-3のスケールで評価した (Parasit Vectors, 2019, Vol. 12, article no. 199 (doi: 10.1186/s13071-019-3442-7) 参照)。

0 : 死滅虫体

1 : 部分的な運動を呈する白濁した虫体

2 : 全身運動を呈するが動きが鈍くまた遅い透明な虫体

3 : 活発な全身運動を呈する透明な虫体

(8 - 2) 成虫ペアの状況は 0 - 1 のスケールで評価した。

0 : 雌雄が分離した虫体

1 : 雌雄ペア虫体

(8 - 3) 産卵の状況は 0 - 2 のスケールで評価した。

0 : 産卵なし

1 : わずかな産卵 (虫卵数 20 以下)

2 : 産卵あり (虫卵数 20 より多い)

【 0 0 4 3 】

(成虫の活性に対する効果)

図 2 に示すとおり、ヘミン (H e m i n) 5 0 μ M 群およびヘミン (H e m i n) 5 0 0 μ M 群において、強力な成虫活性抑制効果が得られた。また、やや効果が劣るものの、プロトポルフィリン IX (P P I X) 5 0 μ M 群およびプロトポルフィリン IX (P P I X) 5 0 0 μ M 群でも同様に、成虫活性抑制効果が得られた。

【 0 0 4 4 】

(成虫ペアリングに対する効果)

図 3 に示すとおり、溶媒として用いた D M S O は 5 % で成虫ペアリングを阻害する効果を示したが、0.5 % では阻害効果を示さなかった。これに対して、0.5 % D M S O 中にヘミン (H e m i n) 5 0 μ M を含有する薬剤を適用したヘミン (H e m i n) 5 0 μ M 群では、強力な成虫ペアリング抑制効果が得られた。また、5 % D M S O 中にヘミン (H e m i n) 5 0 0 μ M を含有する薬剤を適用したヘミン (H e m i n) 5 0 0 μ M 群では、5 % D M S O のみを提供した溶媒対照 5 % 群に比して、更に強力な成虫ペアリング抑制効果が得られた。当該ヘミンによる成虫ペアリング抑制効果は、100 μ M P Q Z の効果よりも強力であった。

【 0 0 4 5 】

(産卵に対する効果)

図 4 に示すとおり、ヘミン (H e m i n) 5 0 0 μ M 群において、強力な産卵抑制効果が得られた。また、やや効果が劣るものの、プロトポルフィリン IX (P P I X) 5 0 0 μ M 群でも同様に、産卵抑制効果が得られた。

【 0 0 4 6 】

以上示した通り、本発明の 5 - アミノレブリン酸 (A L A) 若しくはその誘導体又はそれらの塩を含む住血吸虫症の治療及び / 又は予防剤およびこれを用いた住血吸虫症の治療及び / 又は予防方法は、住血吸虫の産卵を強力に抑制することで、住血吸虫症の様々な症状についてこれを治療及び / 又は予防することができる。

10

20

30

【図1】

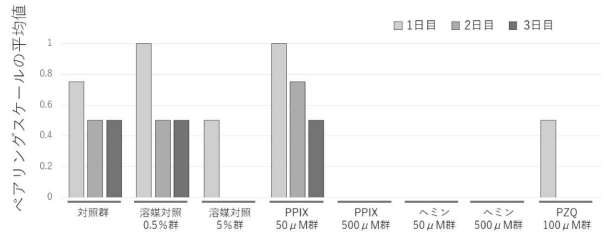
プレート1

| | | | | | |
|--|---|---|---|--|---|
| | ① | ② | ③ | | ④ |
| | ① | ② | ③ | | ④ |
| | ① | ② | ③ | | ④ |
| | ① | ② | ③ | | ④ |

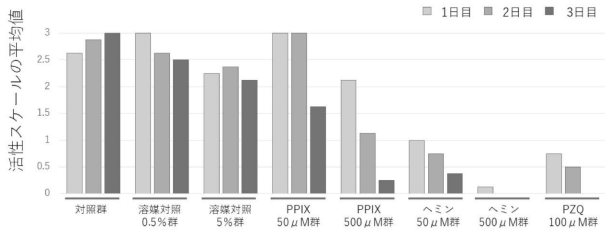
プレート2

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|--|
| | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | |
| | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | |
| | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | |
| | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | |

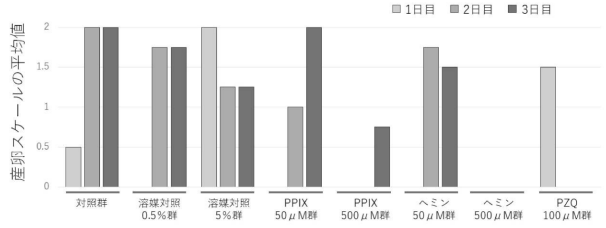
【図3】



【図2】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/315 (2006.01) A 6 1 K 31/315

(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 河津 信一郎
北海道帯広市稲田町西2線11 国立大学法人帯広畜産大学内

(72)発明者 桐木 雅史
栃木県下都賀郡壬生町大字北小林880 学校法人獨協学園獨協医科大学内

(72)発明者 河田 聡史
東京都千代田区富士見2-10-2 飯田橋グラン・ブルーム4階 ネオファーマージャパン株式会
社内

(72)発明者 富岡 基康
東京都千代田区富士見2-10-2 飯田橋グラン・ブルーム4階 ネオファーマージャパン株式会
社内

(72)発明者 和田 康史
東京都千代田区富士見2-10-2 飯田橋グラン・ブルーム4階 ネオファーマージャパン株式会
社内

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA51 JB01 JB02 JB11 MA01 MA02 MA04 NA14
ZB39 ZC75