

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3718849号

(P3718849)

(45) 発行日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(24) 登録日 平成17年9月16日(2005.9.16)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/737

A 6 1 K 31/737

A 6 1 P 33/06

A 6 1 P 33/06

// C 0 8 B 37/00

C 0 8 B 37/00

H

請求項の数 2 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平7-509684
 (86) (22) 出願日 平成6年9月20日(1994.9.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1994/001544
 (87) 国際公開番号 W01995/008334
 (87) 国際公開日 平成7年3月30日(1995.3.30)
 審査請求日 平成13年8月8日(2001.8.8)
 (31) 優先権主張番号 特願平5-233296
 (32) 優先日 平成5年9月20日(1993.9.20)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者
 味の素株式会社
 東京都中央区京橋1丁目15番1号
 (74) 代理人
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人
 弁理士 中村 至
 (74) 代理人
 弁理士 船山 武
 (72) 発明者
 ハブリック、アイバン
 南アフリカ国 ヨハネスバーグ パークタ
 ウン ヨーク ロード 7 ウットウオー
 ターランド大学 メディカルスクール内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗マラリア剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

カードラン硫酸もしくははその薬学上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗マラリア剤。

【請求項2】

カードラン硫酸もしくははその薬学上許容される塩及びキニーネを有効成分として含有することを特徴とする抗マラリア剤。

【発明の詳細な説明】

(技術分野)

本発明は、硫酸化多糖を有効成分とする抗マラリア剤並びに硫酸化多糖とキニーネを併用した抗マラリア剤に関する。

(背景技術)

マラリアはマラリア原虫により引き起こされる病気であり、現在用いられている代表的な薬剤としては、キニーネ、クロロキン、プリマキン等があるが、これら薬物に耐性を示す原虫も出現し、必ずしも十分な治療効果は得られていない。また、硫酸化多糖は、抗血液凝固活性、抗レトロウイルス活性(特開昭62-215529号公報)等を有することが知られている。

このような従来技術の背景下に、本発明の目的は、治療効果の高い新規な抗マラリア剤を提供することである。

(発明の開示)

本発明者は、上記課題を解決するために種々検討を行った結果、硫酸化多糖が抗マラリア活性を有すること、および硫酸化多糖とキニーネとの併用が抗マラリア活性について相乗効果を奏することを見だし、このような知見に基いて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、硫酸化多糖またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗マラリア剤、並びにこのような抗マラリア剤であって更にキニーネをも有効成分として含有することを特徴とする抗マラリア剤に関するものである。

先ず、前者、すなわち、硫酸化多糖またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗マラリア剤について説明する。

本発明の抗マラリア剤の有効成分として用いられる硫酸化多糖としては、カードラン硫酸、デキストリン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、カラギナン等の合成または天然の硫酸化多糖を挙げることができる。中でも、カードラン硫酸は副作用である抗血液凝固活性が低く、好ましい。硫酸化多糖は、その硫黄含量が2～25重量%、好ましくは10～20重量%、特に好ましくは12～17重量%のものであって、そのゲル濾過法（GPC）により求めた重量平均分子量は5,000～50万、好ましくは2万～20万、特に好ましくは5万～12万のものを使用するとよい。

硫酸化多糖の薬学上許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩などが挙げられ得る。

本発明の抗マラリア剤の剤形には特別の制限はなく、注射剤、点滴剤、座剤などの適宜な剤形とすることができる。

本発明の有効成分の製剤化にも特別の制限はなく、乳糖、ぶどう糖、マンニトール、マルトース、アミノ酸、ゼラチン、蒸留水、エタノールなどの賦形剤または担体を用いて、通常の方法により行なうことができる。

本発明の抗マラリア剤の投与量は患者の年齢、体重、病状、投与方法により異なるが、有効成分換算で通常1～1,000mg/kg体重・日、好ましくは10～500mg/kg体重・日である。本発明の抗マラリア剤は連続または繰り返し投与され得る。

本発明の抗マラリア剤は、マラリア感染前または感染後に投与することにより、抗マラリア効果をあらわすものである。

次に、後者、すなわち、硫酸化多糖またはその薬学上許容される塩及びキニーネを有効成分として含有することを特徴とする抗マラリア剤について説明する。

先に述べたように、本発明者の知見によれば、硫酸化多糖とキニーネとは、抗マラリア活性に関して相乗効果を奏する。すなわち、本発明で用いられる硫酸化多糖は、従来の抗マラリア剤であるキニーネと併用することにより、それぞれを単独で用いた場合の治療効果の和と比較して、より高い治療効果を示す（後掲試験例2参照）。

この場合の硫酸化多糖とキニーネの投与量の比率は20：1～20,000：1（硫酸化多糖：キニーネ）であり、投与量としては、両有効成分の合計量に換算して0.5～500mg/kg体重・日、好ましくは5～200mg/kg体重・日である。

【図面の簡単な説明】

図1～3は、それぞれ、試験例1～3における結果を示す。

（発明を実施するための最良の形態）

以下実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらに限定されるものではない。

試験例1

クロロキン耐性マラリア原虫プラスモディウム・ファルシパルム（*P. falciparum*）FCR3株由来のメロゾイトのヒト赤血球への感染に対するカードラン硫酸ナトリウム（CRDS、分子量8万で硫黄含量14.5%）の影響を調べた。

96穴マイクロプレートにLambros, Vanderberg法により同調させたメロゾイト感染ヒト赤血球（感染率0.5%、ヘマトクリット1%）と各種濃度のCRDSを加え、10.4gのRPMI 1640、5.9gのHEPESバッファー、4.0gのグルコース及び44mgのヒポキサンチンを水1Lに溶解し、ゲンタミシン（gentamicin）を50mg/mlの濃度になるように加えた培地を用いて常法に従い37

10

20

30

40

50

で78時間培養を行った。トリチウム (^3H) ラベルヒポキサンチンの取り込みによりメロゾイトの増殖を測定し、CRDSによる感染の阻害を調べた。試験を3回実施し、それぞれ50%阻害濃度 (IC_{50}) を求めた。結果を図1に示す。 IC_{50} は、それぞれ、2.9、5.5および4.95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

試験例2

カードラン硫酸 (CRDS) とキニーネのクロロキン耐性プラスモディウム・ファルシパルムFCR3株に対する併用効果を調べるため、試験例1と同様な方法で両者の比率を変えながら、それぞれの比率での IC_{50} を求めた。

96穴マイクロプレートにLambros, Vanderberg法により同調させたメロゾイト感染ヒト赤血球 (感染率0.5%、ヘマトクリット1%) と、ある一定比率のCRDS (試験例1におけると同じもの) とキニーネとを濃度を変えて加え、試験例1におけると同じ培地を用いて常法に従い37℃で78時間培養を行った。トリチウム (^3H) ラベルヒポキサンチンの取り込みによりメロゾイトの増殖を測定し、CRDSとキニーネとの併用による感染の阻害を調べた。

それぞれの比率において増殖を50%阻害するCRDSとキニーネの濃度を求め、各薬物単独での IC_{50} (CRDS: 4.95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、そしてキニーネ: 41.6 nM) に対する相対値をプロットし、イソボログラムを作成した。これを図2に示す。各プロットが各薬物単独での IC_{50} を結んだ直線の下に位置することから、CRDSとキニーネとの相乗効果を認められた。

試験例3

カードラン硫酸 (CRDS) のマラリア感染阻害をマウスモデルを用いて調べた。

体重25g程度のバルブCマウス (雌) にマウス住血胞子虫類プラスモディウム・バーゲイ (P. berghei) の感染したマウス赤血球 10^6 個を腹腔内に接種し、感染させた。原虫が増殖し、寄生虫血が全体の10%前後になったところでCRDS (試験例1におけると同じもの) を0、50、100および200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ をそれぞれ4分し、6時間毎に皮下投与した。

毎日、寄生虫血率を測定した。結果を図3に示す。CRDSの投与量の増大に伴い、感染阻害効果が増大することが認められた。

(産業上の利用可能性)

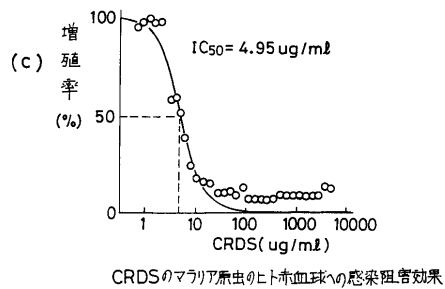
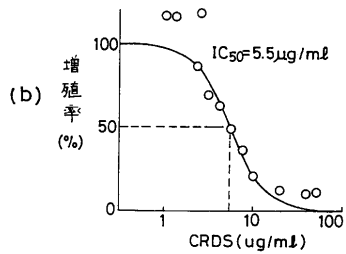
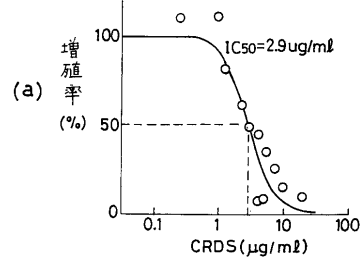
本発明により、優れた新規マラリア治療剤が提供されることとなった。

10

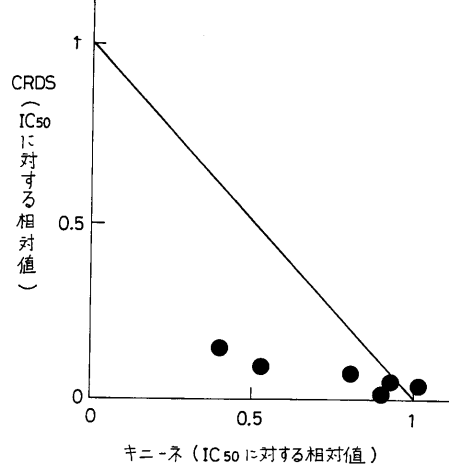
20

30

【図 1】

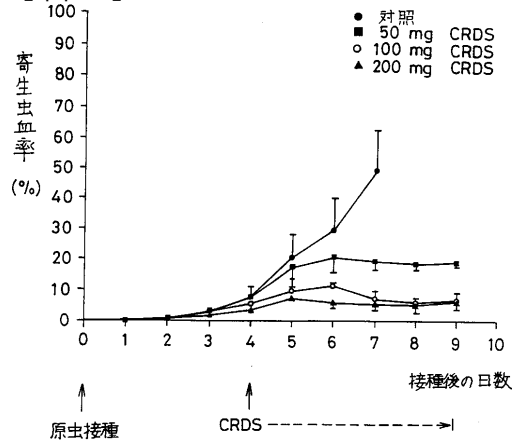


【図 2】



マラリア原虫の感染阻害効果に対する
CRDSとキニーネの併用効果

【図 3】



マウス体内における原虫増殖に対するCRDSの効果

フロントページの続き

- (72)発明者 金子 有太郎
東京都中央区京橋1丁目15番1号 味の素株式会社内
- (72)発明者 三村 亨
東京都中央区京橋1丁目15番1号 味の素株式会社内
- (72)発明者 千原 呉郎
神奈川県横浜市緑区田奈町49-15

審査官 關 政立

- (56)参考文献 国際公開第92/005790(WO, A1)
THE MERCK INDEX, MERCK & CO., INC., 13th edition, p.1444

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
- A61K 31/737
C08B 37/00
CA(STN)
MEDLINE(STN)