(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
2009 年 11 月 19 日(19.11.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/139156 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/197 (2006.01) *A61P 15/08* (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/002086

(22) 国際出願日: 2009 年 5 月 13 日(13.05.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-126610 2008 年 5 月 14 日(14.05.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ＳＢＩアラプロモ株式会社(SBI ALA PROMO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1066018 東京都港区六本木一丁目６番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮成節子(MIYANARI, Setsuko) [JP/JP]; 〒1058528 東京都港区芝浦１－１－１コスモ石油株式会社内 Tokyo (JP). 高橋真純(TAKAHASHI, Masumi) [JP/JP]; 〒1058528 東京都港区芝浦１－１－１コスモ石油株式会社内 Tokyo (JP). 石塚昌宏(ISHIZUKA, Masahiro) [JP/JP]; 〒1058528 東京都港区芝浦１－１－１コスモ石油株式会社内 Tokyo (JP). 田中徹(TANAKA, Tohru) [JP/JP]; 〒1066018 東京都港区六本木１－６－１ＳＢＩアラプロモ株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 廣田雅紀(HIROTA, Masanori); 〒1070052 東京都港区赤坂二丁目８番５号若林ビル３階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: THERAPEUTIC AGENT FOR MALE STERILITY

(54) 発明の名称: 男性不妊治療剤

(57) **Abstract**: Provided is a therapeutic agent for male sterility that is highly effective against male sterility and has few side effects. The therapeutic agent for male sterility contains the active ingredients of a δ-aminolevulinic acid represented by the general formula (1), derivatives thereof, or a salt thereof. (1) $R^2R^1NCH_2COCH_2CH_2COR^3$ (In the formula, R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an alkoxycarbonyl group, an aryl group, or an aralkyl group; and R^3 represents a hydroxy group, an alkoxy group, an acyloxy group, an alkoxycarbonyloxy group, an aryloxy group, an aralkyloxy group, or an amino group.)

(57) 要約: 本発明は、男性不妊症に対する有効性が高く、副作用が少ない男性不妊治療剤の提供を目的とする。かかる目的を達成するために、一般式（１） $R^2R^1NCH_2COCH_2CH_2COR^3$ （１） [式中、R^1及びR^2は各々独立に、水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリール基又はアラルキル基を示し；R^3はヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基又はアミノ基を示す。] で表されるδ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩を有効成分とすることを特徴とする男性不妊治療剤を用いることができる。

WO 2009/139156 A1

明　細　書

発明の名称 ： 男性不妊治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、新規な男性不妊治療剤に関する。

背景技術

[0002] 男性不妊症の原因は多岐にわたっており、様々な因子が複雑に絡んだ症例も多いが、一般的には、造精機能障害、精子輸送路の通過障害、精子機能障害、性機能障害の４つが主な原因として考えられている。このうち、造精機能障害、精子機能障害においては、精子の運動量が低下する症状や精子濃度、精子数が減少する症状等を呈する乏精子・精子無力症が見られる。また、男性不妊症の中には、原因不明の突発性造精機能障害も多い。

性機能障害は、いわゆる勃起障害であり、男性不妊に占める割合は１５％という報告もある。勃起は、陰茎海綿体の平滑筋が弛緩し、陰茎深動脈からの血流が増え、同時に組織の膨張により静脈が圧迫され血液の流出が妨げられることにより成立する。先ず、内皮細胞内で一酸化窒素（ＮＯ）合成酵素により合成されたＮＯが、陰茎海綿体に存在する平滑筋細胞中に拡散する。次いで、ＮＯがグアニル酸シクラーゼのヘムと結合し該酵素が活性化する事で、グアノシントリホスフェートからサイクリックグアノシンモノホスフェート（ｃＧＭＰ）が合成される。ｃＧＭＰは平滑筋細胞中のカルシウム濃度を減少させるため、ｃＧＭＰ濃度の増加に伴い平滑筋の弛緩が進行し、陰茎動脈の血流が増加する。

[0003] 従来、男性不妊症の治療法としては、ホルモン治療法や非内分泌治療法が採られている。具体的には、ゴナドトロピン、エストロゲン等のホルモン剤の投与、タンパク分解酵素やアデノシン５’ー三リン酸（ＡＴＰ）、コエンザイムＱ１０、ビタミンＢ１２、葉酸等のビタミン剤、ビタミンＥ、ビタミンＣ等の抗酸化剤、亜鉛、セレン等の微量元素、Ｌ－カルチニン、漢方製剤等の非内分泌系の製剤の投与がある。しかし、これらは生殖細胞、組織等に

特異的に効くものではないため、画期的な効果があるとはいえない。

[0004] また、勃起不全の治療薬としてシルデナフィルクエン酸塩（以下「シルデナフィル」と略す）（特許文献１参照）がＦＤＡにより製造承認されている。シルデナフィルは、ｃＧＭＰを活性の無い５’－ｃＧＭＰに代謝する酵素を選択的に阻害することにより効果を示す。

しかしながら、シルデナフィルは、副作用として血圧の急激かつ大幅な低下や心臓への酸素供給に支障をきたす狭心症等を発症する可能性があることや、またその有効率は約５０％に過ぎないという問題がある。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：米国特許第６，４６９，０１２号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、男性不妊症に対する有効性が高く、副作用が少ない男性不妊治療剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は、かかる現状に鑑み鋭意検討したところ、δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩の投与により、男性不妊症、特に乏精子・精子無力症を原因とする男性不妊症や勃起不全を原因とする男性不妊症に対し優れた治療効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち本発明は、一般式（１）

$R^2R^1NCH_2COCH_2CH_2COR^3$ （１）

［式中、R^1及びR^2は各々独立に、水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリール基又はアラルキル基を示し；R^3はヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基又はアミノ基を示す。］

で表されるδ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩を有効成分と

することを特徴とする男性不妊治療剤を提供するものである。

発明の効果

[0009] 本発明の男性不妊治療剤は、男性不妊症に対して優れた治療効果を示し、特に乏精子・精子無力症を原因とする男性不妊症や勃起不全を原因とする男性不妊症に有用である。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]ＡＬＡを投与した場合のラット精嚢重量変化を示す図である。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の男性不妊治療剤の有効成分は、前記一般式（１）で表されるδ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩である。当該δ－アミノレブリン酸類は、光動力学的治療における光増感剤（特表２００４－５０５１０５号公報）、豚成長促進剤（特開２００３－４０７７０号公報）、免疫機能向上剤（特開２００６－９６７４６号公報）等として有用であることが知られている。しかしながら、男性不妊症に対する作用については全く知られていない。

[0012] 一般式（１）中、R^1及びR^2で示されるアルキル基としては、炭素数１～２４の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、より好ましくは炭素数１～１８のアルキル基、特に炭素数１～６のアルキル基が好ましい。炭素数１～６のアルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基等が挙げられる。

[0013] アシル基としては、炭素数１～１２の直鎖又は分岐鎖のアルカノイル基、アルケニルカルボニル基又はアロイル基が好ましく、特に炭素数１～６のアルカノイル基が好ましい。当該アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

[0014] アルコキシカルボニル基としては、総炭素数２～１３のアルコキシカルボニル基が好ましく、特に炭素数２～７のアルコキシカルボニル基が好ましい。当該アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基

等が挙げられる。

[0015] アリール基としては、炭素数６～１６のアリール基が好ましく、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

[0016] アラルキル基としては、炭素数６～１６のアリール基と上記炭素数１～６のアルキル基とからなる基が好ましく、例えば、ベンジル基等が挙げられる。

[0017] R^3で示されるアルコキシ基としては、炭素数１～２４の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が好ましく、より好ましくは炭素数１～１６のアルコキシ基、特に炭素数１～１２のアルコキシ基が好ましい。当該アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、デシルオキシ基、ドデシルオキシ基等が挙げられる。

[0018] アシルオキシ基としては、炭素数１～１２の直鎖又は分岐鎖のアルカノイルオキシ基が好ましく、特に炭素数１～６のアルカノイルオキシ基が好ましい。当該アシルオキシ基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基等が挙げられる。

[0019] アルコキシカルボニルオキシ基としては、総炭素数２～１３のアルコキシカルボニルオキシ基が好ましく、特に総炭素数２～７のアルコキシカルボニルオキシ基が好ましい。当該アルコキシカルボニルオキシ基としては、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、ｎ－プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基等が挙げられる。

[0020] アリールオキシ基としては、炭素数６～１６のアリールオキシ基が好ましく、例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。アラルキルオキシ基としては、前記アラルキル基を有するものが好ましく、例えば、ベンジルオキシ基等が挙げられる。

[0021] 一般式（１）中、R^1及びR^2としては水素原子が好ましい。R^3としてはヒドロキシ基、アルコキシ基又はアラルキルオキシ基が好ましく、ヒドロキシ基又は炭素数１～１２のアルコキシ基がより好ましく、メトキシ基又はヘキシ

ルオキシ基が特に好ましい。

[0022] δ－アミノレブリン酸誘導体としては、δ－アミノレブリン酸メチルエステル、δ－アミノレブリン酸エチルエステル、δ－アミノレブリン酸プロピルエステル、δ－アミノレブリン酸ブチルエステル、δ－アミノレブリン酸ペンチルエステル、δ－アミノレブリン酸ヘキシルエステル等のエステル誘導体が挙げられ、特にδ－アミノレブリン酸メチルエステル又はδ－アミノレブリン酸ヘキシルエステルが好ましい。

[0023] δ－アミノレブリン酸又はその誘導体の塩としては、特に制限されないが、薬学的に許容される無機酸又は有機酸の酸付加塩が好ましい。無機酸の付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等、有機酸の付加塩としては、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられ、特にδ－アミノレブリン酸塩酸塩又はδ－アミノレブリン酸リン酸塩が好ましい。

これらの塩は、化学合成、微生物や酵素を用いる方法のいずれの方法によっても製造できる。例えば、特開平４－９３６０号公報、特表平１１－５０１９１４号公報、特開２００６－１８２７５３号公報、特開２００５－３１４３６１号公報、特開２００５－３１４３６０号公報記載の方法が挙げられる。

[0024] δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩は、後記実施例に示すように、精嚢重量を増加させ、勃起不全を改善する作用を有する。従って、当該δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩は、男性不妊症、特に乏精子・精子無力症や勃起不全の治療に有用である。

[0025] また、本発明の男性不妊治療剤は、治療効果の増強を目的として、δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩に加え、さらに鉄化合物を組み合わせてなるのが好ましい。

ここで、鉄化合物としては、鉄を分子内に有する化合物であれば特に制限されず、例えば、塩化第二鉄、三二酸化鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、クエン酸第一鉄、クエン酸鉄ナトリウム、クエン酸鉄アンモ

ニウム、フマル酸第一鉄、ピロリン酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄、含糖酸化鉄、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、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、ジエチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、ジエチレンジアミン五酢酸鉄アンモニウム、トリエチレンテトラアミン鉄、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、クエン酸鉄コリン、蟻酸第一鉄、蟻酸第二鉄、シュウ酸カリウム第二鉄アンモニウム、硫酸第一鉄、硫酸第二鉄、硫酸鉄アンモニウム、炭酸第二鉄、塩化第一鉄、塩化第二鉄、酸化鉄等が挙げられる。これらは１種又は２種以上を組み合わせて用いることができる。鉄化合物としては、特に医療用に常用されているクエン酸第一鉄、フマル酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄、含糖酸化鉄、デキストラン鉄が好ましい。

[0026] 本発明において、δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩と、鉄化合物との組み合わせ比率は、質量比で１：０．１２５～１：４が好ましく、特に１：０．２５～１：１が好ましい。

[0027] 本発明の男性不妊治療剤は、上記成分に加え、必要に応じて薬学的に許容される担体、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、コーティング剤等を配合して、常法により調製することができる。

剤形としては、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば顆粒剤、細粒剤、錠剤等の経口投与製剤；液剤、用時溶解型粉末剤等の注射製剤、軟膏、液剤、クリーム剤、ゲル剤等の経皮製剤、坐剤等の非経口投与製剤が挙げられる。これらの製剤の投与方法は、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、患部局所投与、腹腔投与、経皮投与、経直腸投与等が挙げられ、経口投与、腹腔投与、患部局所投与又は静脈投与が好ましい。

[0028] 本発明において、δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩に、鉄化合物を組み合わせて用いる場合、それらは同時に投与してもよいし、間隔を置いて別々に投与してもよい。すなわち、δ－アミノレブリン酸、その

誘導体又はそれらの塩と鉄化合物は、単一製剤化するか又は別々に製剤化してセット（キット）として使用してもよい。また、別々に製剤化する場合には同一の剤形としなくてもよい。さらに、各成分の投与回数は異なってもよい。

[0029] 本発明において、δ－アミノレブリン酸又はその誘導体の塩の投与量は、投与方法、患者の症状や体重、腫瘍の種類によっても異なるが、例えば経口投与の場合、１回に体重１ｋｇ当たり０．００１ｍｇ～１０ｇであり、０．０１ｍｇ～５ｇが好ましく、さらに０．１～１０００ｍｇが好ましく、特に１～６００ｍｇが好ましい。また、鉄化合物の投与量は、投与方法、患者の症状や体重、腫瘍の種類によっても異なるが、例えば経口投与の場合、１回に体重１ｋｇ当たり０．００１ｍｇ～１０ｇであり、０．０１～１０００ｍｇが好ましく、特に０．１～５００ｍｇが好ましい。

[0030] また、本発明の男性不妊治療剤の投与の時期は、性行為を行う前に投与すれば特に限定されないが、性行為前、９０日～当日の間に投与することが好ましく、さらに３０日～当日に投与することが好ましく、特に１０日～当日に投与することが好ましい。投与回数は、１日当たり１回でもよいが、それに限定されず、複数回投与してもよい。また、複数日投与する場合は、上記期間中に連続して、また不連続に投与してもよい。

[0031] 本発明の男性不妊治療剤の適用対象となる疾患は男性不妊症全般であるが、特には、乏精子・精子無力症を原因とする男性不妊症、勃起不全を原因とする男性不妊症に対し適用するのが好ましい。また、本発明の男性不妊治療剤は、哺乳動物のオスに対し投与するものであり、哺乳動物の例としては、例えばヒト、牛、豚、羊、ヤギ、マウス、ラット、ウサギ、犬、猫等が挙げられる。

[0032] 本発明の男性不妊治療剤の治療効果の好ましい程度としては、例えば、後述の実施例２記載の実験において、交尾成立動物の受胎率が８５％以上であることを好適に挙げることができ、９０％以上であることをより好適に挙げることができ、９４％以上であることをさらに好適に挙げることができる。

また、別の態様での好ましい程度としては、例えば、後述の実施例４記載の実験において、本発明の製剤の投与から２１日目における精子の運動量が、投与直前（０日目）における精子の運動量に対して、１．５倍以上であることを好適に挙げることができ、２倍以上であることをより好適に挙げることができ、３倍以上であることをさらに好適に例示することができ、４倍以上であることをさらにより好適に例示することができ、また、本発明の製剤の投与から２１日目における精子の生存率（%）が投与直前（０日目）における精子の生存率（%）に対して１．２倍以上であることを好適に挙げることができ、１．５倍以上であることをより好適に挙げることができ、１．８倍以上であることをさらに好適に例示することができ、２．１倍以上であることをさらにより好適に例示することができる。

[0033] また、本発明には、男性不妊治療剤の製造における、δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩と、鉄化合物との使用や、男性不妊の治療における、δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩と、鉄化合物との使用や、δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩と、鉄化合物とを哺乳動物（特にヒト）に投与することを特徴とする、男性不妊の治療方法も含まれる。

実施例

[0034] 以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されない。

[0035] 実施例１

ラット（ＳＩｃ：Wistar）雄１０週齢４０匹、雌９週齢４０匹を入手し、７日間の検疫を行い、１３日間の馴化飼育を行った。δ－アミノレブリン酸（以下、ＡＬＡ）リン酸塩を秤量し、注射用水に溶解させて５０ｍｇ／ｍＬ液を調整し、ラット用経口ゾンデを用い、５００ｍｇ／ｋｇとなるよう１日１回、雄の１２週齢２０匹に対し、交配前の１４日間、さらに交配を経て剖検前日までの４９日～５２日間連日経口投与した（５００ｍｇ／ｋｇ群）。対照群に対しては注射用水を用いて同様に雄の１２週齢２０匹に対し投与し

た。投与開始日を投与１日として一般状態、体重、摂餌量、剖検（精巣、精巣上体、精嚢（凝固腺含む）、前立腺の重量）を観察および測定した。

その結果、図１に示すように、精嚢の実重量及び体重比重量において、５００ｍｇ／ｋｇ群は対照群に比べ有意な高値を示した。左右精巣、左右精巣上体、前立腺では有意な差は認められなかった。

[0036] 実施例２

実施例１の投与１５日以降、交配期間は１４日間とし、対照群、５００ｍｇ／ｋｇ群内で雄１匹に対し雌１匹を同居させた。

その結果、交尾成立動物の受胎率は、対照群８０．０％（２０匹中１６匹が受胎成功）に対し、５００ｍｇ／ｋｇ群９４．４％（１９匹中１７匹が受胎成功、１匹は経口ゾンデを噛み切り死亡）と高値を示した。

[0037] 実施例３

ＡＬＡ塩酸塩１ｇを５％グルコース水溶液５０ｍＬに溶解し（被験液）、健康なボランティア、２８歳～４４歳の既婚者７名の男性に供した。朝食を取らずに、被験液を経口摂取（１３．９～２２．２ｍｇ／ｋｇ）した。評価は、個人的な主観的評価に基づき行われた。つまり、個人の性経験を基準にして性行為を助長するための勃起が認められたときは（○）、何の変化も認められなかったときは（△）、悪化したときは（×）とした。

その結果、表１に示すように、７名中５名でその日の夜勃起が認められ、その内２名は性行為があり、妊娠が確認された。

[0038] [表1]

ボランティア	年齢	体重(kg)	投与量(mg/kg)	結果	注記
1	４３	６８	１４．７	○	性行為なし
2	３４	５８	１７．２	○	性行為有り　妊娠
3	３７	６０	１６．７	○	性行為有り　妊娠
4	２８	５５	１８．２	△	性行為なし
5	４９	７２	１３．９	○	性行為なし
6	３８	４５	２２．２	△	性行為なし
7	５５	６３	１５．９	○	性行為なし

[0039] 以上より、ＡＬＡが男性不妊治療剤として有用であることが確認された。

[0040] 実施例４

本発明の男性不妊治療剤が、精子の運動量や生存率を実際に改善するかどうかを確認するために、検体として犬を用いて以下の実験を行なった。

この犬は、２００１年１月２８日生まれの７歳の雄のトイプードルであり、ＡＬＡの投与開始時点での体重は２．５５ｋｇであった。この雄犬への投与用の製剤として、ＡＬＡリン酸塩とクエン酸第一鉄ナトリウムとの混合物（ＡＬＡリン酸塩：クエン酸第一鉄ナトリウム＝１：４（モル比））を作製した。この製剤を、ＡＬＡリン酸塩換算で３．３３ｍｇ／ｄａｙとなるように前述の雄犬へ、２００８年１１月２７日から１日１回、２１日間連続して経口投与した。前述の製剤の投与直前（０日目）、投与から８日目及び２１日目の計３回、その雄犬から採精し、採精直後の精子を顕微鏡で観察し、その活力を５段階で評価した。また、その活力評価結果より、精子の運動量と生存率（％）を算出した。

[0041] その活力評価にあたっての評価基準及び評価結果を以下の表２に示す。

[0042] [表2]

	評価基準	０日目	８日目	２１日目
＋＋＋	渦巻状活発前進運動	０	０	２０
＋＋	活発前進運動	１０	５	５０
＋	緩慢前進運動	１０	０	１０
±	定位置運動	２０	９０	１０
－	停止	６０	５	１０

[0043] 運動量は、「＋＋＋」を１００、「＋＋」を７５、「＋」を５０、「±」を２５及び「－」を０とし、これらの評価値と、前述の表２記載の評価結果における各評価段階の割合を用いて算出した。例えば、０日目は、１００×

０＋７５×１０＋５０×１０＋２５×２０＋０×６０により小数点第一位を四捨五入して１８と算出した。生存率（%）は、評価基準「－」を死精子と判断し、「－」以外は生精子として生存率（%）を算出した。採精した精子について算出した各運動量及び生存率（%）を以下の表３に示す。

[0044] [表3]

	０日目	８日目	２１日目
運動量	１８	２８	７５
生存率（%）	４０	９５	９０

[0045] 表３の結果から分かるように、本発明の製剤を投与することによって、検体（犬）の精子の運動量及び生存率（%）がいずれも向上した。これらの結果から、本発明の製剤が、乏精子症や精子無力症の治療効果を有していることが示された。

産業上の利用可能性

[0046] 本発明は、男性不妊症の治療分野に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（１）

$R^2R^1NCH_2COCH_2CH_2COR^3$ （１）

［式中、R^1及びR^2は各々独立に、水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリール基又はアラルキル基を示し；R^3はヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基又はアミノ基を示す。］

で表されるδ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩を有効成分とすることを特徴とする男性不妊治療剤。

[請求項2] 有効成分として、さらに鉄化合物を組み合わせてなることを特徴とする請求項１記載の男性不妊治療剤。

[請求項3] 鉄化合物が、塩化第二鉄、三二酸化鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、クエン酸第一鉄、クエン酸鉄ナトリウム、クエン酸鉄アンモニウム、フマル酸第一鉄、ピロリン酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄、含糖酸化鉄、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、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、ジエチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、ジエチレンジアミン五酢酸鉄アンモニウム、トリエチレンテトラアミン鉄、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄ナトリウム及びジカルボキシメチルグルタミン酸鉄アンモニウムから選ばれる１種又は２種以上の化合物である請求項２記載の男性不妊治療剤。

[請求項4] 男性不妊が、勃起不全を原因とする請求項１～３のいずれかの１項記載の男性不妊治療剤。

[請求項5] 男性不妊が、乏精子症又は精子無力症を原因とする請求項１～３のいずれかの１項記載の男性不妊治療剤。

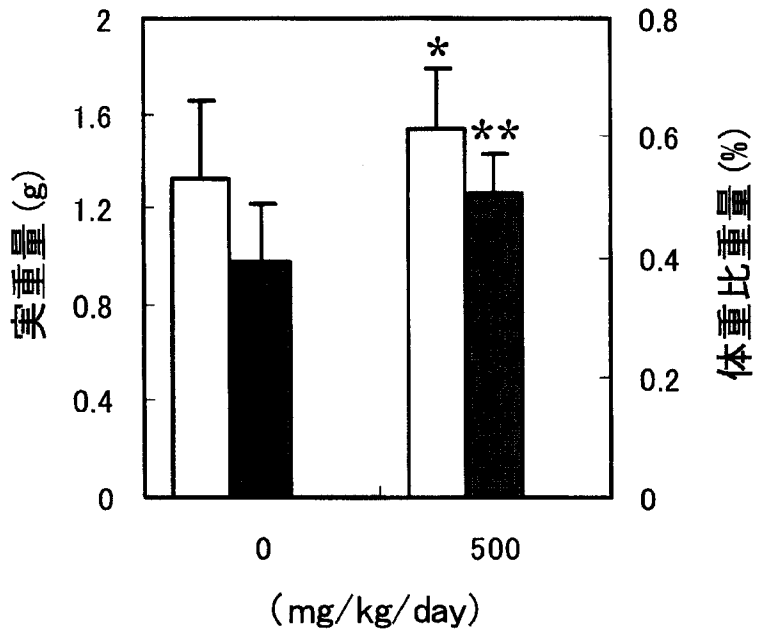
[請求項6] δ－アミノレブリン酸、その誘導体又はそれらの塩を、１回に体重

１ｋｇあたり０．００１ｍｇ～１０ｇ投与するものである請求項１～５のいずれか１項記載の男性不妊治療剤。

[請求項7] 鉄化合物を、１回に体重１ｋｇあたり０．００１ｍｇ～１０ｇ投与するものである請求項２～６のいずれか１項記載の男性不妊治療剤。

[請求項8] 投与方法が、経口投与、腹腔投与、静脈投与、筋肉内投与、患部局所投与、経皮投与又は経直腸投与である請求項１～７のいずれか１項記載の男性不妊治療剤。

[図1]



*: P<0.05 **: P<0.01

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/002086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/197(2006.01)i, *A61K33/26*(2006.01)i, *A61P15/08*(2006.01)i

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)
A61K31/197, A61K33/26, A61P15/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 06/25286 A1 (COSMO OIL CO., LTD.), 09 March, 2006 (09.03.06), Full text; Claims; Par. Nos. [0035] to [0042], [0055]; examples 1 to 9 (particularly, examples 3, 5) & JP 2006-69963 A & JP 2006-96745 A & JP 2006-96746 A & EP 1785132 A1 & AU 2005/278649 A1 & US 2008/026075 A1	1-8 1-8
X Y	JP 2003-40770 A (Cosmo Oil Co., Ltd.), 13 February, 2003 (13.02.03), Full text; Claims; Par. Nos. [0005], [0014]; examples 1, 2 & WO 2003/11275 A1 & EP 1413303 A1 & AU 2002/320678 A1 & US 2004/234555 A1	1-8 1-8

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"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
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 June, 2009 (05.06.09)	16 June, 2009 (16.06.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/002086

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TELISMAN, S. ET AL. 'SEMEN QUALITY AND REPRODUCTIVE ENDOCRINE FUNCTION IN RELATION TO BIOMARKERS OF LEAD, CADMIUM, ZINC, AND COPPER IN MEN.' ENVIRON. HEALTH PERSPECT., (2000) 108(1), pages 45 to 53, full text; ABSTRACT, page 48, right column, line 14 to page 49, left column, line 4, page 50, left column, lines 14 to 18, 32 to 34	1-8
Y	TELISMAN, S. ET AL. 'REPRODUCTIVE TOXICITY OF LOW-LEVEL LEAD EXPOSURE IN MEN.' ENVIRON. RES., (2007) 105(2), pages 256 to 266, full text; ABSTRACT, page 257, left column, lines 24 to 37, page 263, right column, lines 30 to 34	1-8
Y	KATO, NISHIKURA et al., "Buta Seishi ni Okeru Shishitsu Kasanka", Jinkojusei Kenshi, (1983) 5(3), pages 72 to 76, full text	1-8

<Subject of search>

It is recognized that the active ingredient as specified in claims 1 to 8 involves compounds of a large number depending on the combinations of R1 to R3 in formula (1) and/or the kinds of the chemical structures included in "derivative". However, nothing but a mode using δ-aminolevulinic acid (ALA) as the active ingredient as described above is supported by the description prima facie in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the description prima facie in the meaning within PCT Article 5.

It does not appear that the compounds that are understood as "derivatives" in the individual claims are described clearly and sufficiently such that the scopes thereof can be understood in each of the claims.

Such being the case, the search has been practiced exclusively on the mode relating to agents which comprise ALA as the active ingredient among the inventions involved in claims 1 to 8.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／００２０８６

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/197(2006.01)i, A61K33/26(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i

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.　A61K31/197, A61K33/26, A61P15/08

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００９年

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）

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

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	関連する請求項の番号
X Y	WO 06/25286 A1 (COSMO OIL CO LTD) 2006.03.09　文献全体；　CLAIMS、[0035]－[0042]、[0055]、実施例 1-9（特に実施例 3,5）　& JP 2006-69963 A & JP 2006-96745 A & JP 2006-96746 A & EP 1785132 A1 & AU 2005/278649 A1 & US 2008/026075 A1	1－8 1－8

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ 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 ０５．０６．２００９	国際調査報告の発送日 １６．０６．２００９
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）　４Ｃ　８８２８ 大久保　元浩 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（２００７年４月）

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	関連する請求項の番号
X Y	JP 2003-40770 A（コスモ石油株式会社）2003.02.13　文献全体；　特許請求の範囲、【0005】、【0014】、実施例 1,2　&　WO 2003/11275 A1　&　EP 1413303 A1　&　AU 2002/320678 A1　&　US 2004/234555 A1	１－８ １－８
Y	TELISMAN, S. ET AL. 'SEMEN QUALITY AND REPRODUCTIVE ENDOCRINE FUNCTION IN RELATION TO BIOMARKERS OF LEAD, CADMIUM, ZINC, AND COPPER IN MEN.' ENVIRON. HEALTH PERSPECT., (2000) 108(1)　P.45-53　文献全体；　ABSTRACT、P.48 右欄第 14 行－P.49 左欄第４行、P.50 左欄第 14-18 行・第 32-34 行	１－８
Y	TELISMAN, S. ET AL. 'REPRODUCTIVE TOXICITY OF LOW-LEVEL LEAD EXPOSURE IN MEN.' ENVIRON. RES., (2007) 105(2)　P.256-266　文献全体；　ABSTARCT、P.257 左欄第 24-37 行、P.263 右欄第 30-34 行	１－８
Y	加藤・西倉他　'ブタ精子における脂質過酸化'　人工授精研誌, (1983) 5(3) P.72-76　文献全体	１－８

＜　調査の対象について　＞

請求項１－８規定の有効成分としては、式（１）のＲ１～Ｒ３の組合せ方及び／又は「誘導体」に包含される化学構造の種類に応じ多数種の化合物がこれに含まれるものと認められるが、ＰＣＴ６条の意味において明細書中で一応の裏付けが認められ、またＰＣＴ５条の意味において明細書中で一応の開示がなされていると言えるのは、上記有効成分としてδ－アミノレブリン酸（ＡＬＡ）を採用してなる態様についてのみである。

また、各請求項中の「誘導体」として把握される化合物の範囲が各項中で明確に把握されるように記載されているとは認められない。

よって、調査は、請求項１－８に包含される発明のうちＡＬＡを有効成分とする剤に係る態様のみについて行った。