

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3725158号  
(P3725158)

(45) 発行日 平成17年12月7日(2005. 12. 7)

(24) 登録日 平成17年9月30日(2005. 9. 30)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 31/5685

A 6 1 K 31/5685

A 6 1 K 31/661

A 6 1 K 31/661

A 6 1 K 31/7012

A 6 1 K 31/7012

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 11/08

// C 0 7 J 1/00

C 0 7 J 1/00

請求項の数 5 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-525728  
 (86) (22) 出願日 平成8年2月15日(1996. 2. 15)  
 (65) 公表番号 特表平11-501620  
 (43) 公表日 平成11年2月9日(1999. 2. 9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/001933  
 (87) 国際公開番号 W01996/025935  
 (87) 国際公開日 平成8年8月29日(1996. 8. 29)  
 審査請求日 平成15年2月13日(2003. 2. 13)  
 (31) 優先権主張番号 08/393, 863  
 (32) 優先日 平成7年2月24日(1995. 2. 24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者  
 イースト・キャロライナ・ユニヴァーシテ  
 イ  
 アメリカ合衆国、2 7 8 5 8 - 4 3 5 3  
 ノース・キャロライナ、グリーンヴィル、  
 スピルマン・ビルディング 2 1 0  
 (74) 代理人  
 弁理士 庄司 隆  
 (72) 発明者  
 ナイス, ジョナサン・ダブリュー  
 アメリカ合衆国、2 7 8 3 4 ノース・キ  
 ャロライナ、グリーンヴィル、トレイブル  
 ック・サークル 9 0 3 - 1 1

審査官 大宅 郁治

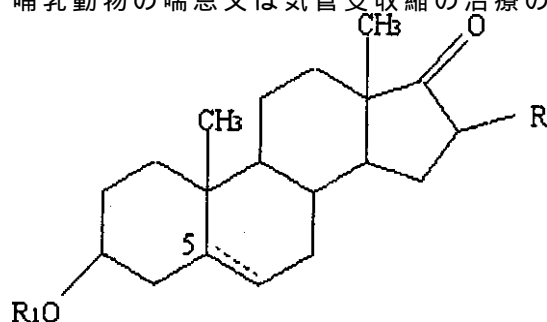
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アデノシン欠乏の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

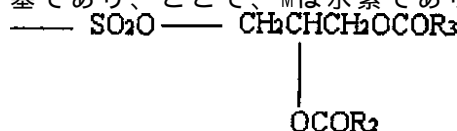
【請求項 1】

下記式 I で示される化合物又は薬理学的に許容可能なその塩を主成分として含む、人又は哺乳動物の喘息又は気管支収縮の治療のための組成物。

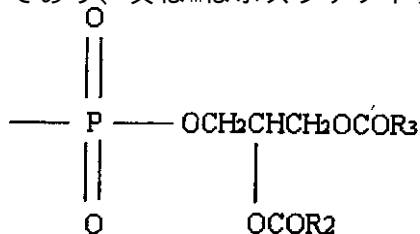


(I)

(式中、破線は適宜二重結合を表し、R は水素又はハロゲンであり、R<sub>1</sub> は水素又はSO<sub>2</sub>OM基であり、ここで、Mは水素であり、Mはナトリウムであり、Mはスルファチド基

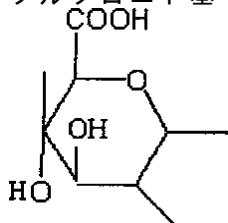


であり、又はMはホスファチド基



であり、

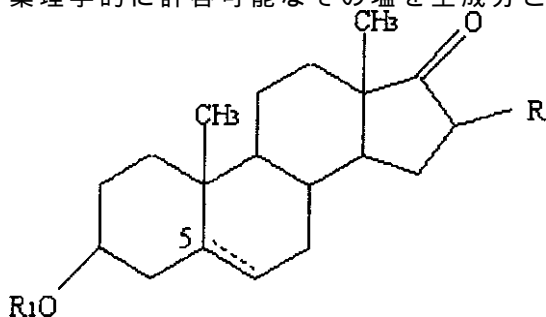
ここで、 $R_2$ と $R_3$ は、1から14個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキル基、又はグルクロニド基



であり、それぞれ同じものでも異なるものでもよい。)

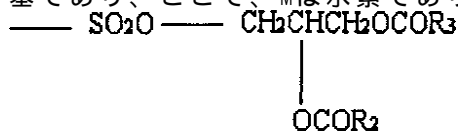
#### 【請求項2】

目標組織におけるアデノシンレベルを低下させるための、下記式Iで示される化合物又は薬理学的に許容可能なその塩を主成分として含む組成物。

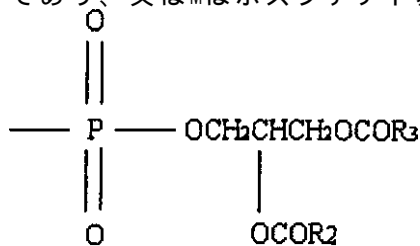


(I)

(式中、破線は適宜二重結合を表し、Rは水素又はハロゲンであり、 $R_1$ は水素又は $\text{SO}_2\text{OM}$ 基であり、ここで、Mは水素であり、Mはナトリウムであり、Mはスルファチド基

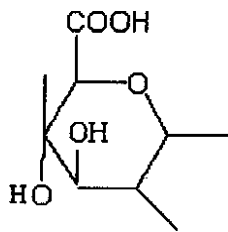


であり、又はMはホスファチド基



であり、

ここで、 $R_2$ と $R_3$ は、1から14個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキル基、又はグルクロニド基

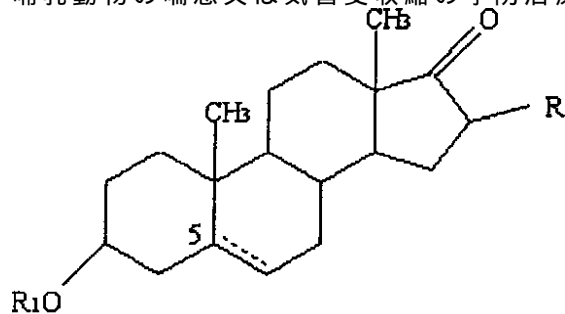


であり、それぞれ同じものでも異なるものでもよい。)

【請求項 3】

下記式 I で示される化合物又は薬理的に許容可能なその塩を主成分として含む、人又は哺乳動物の喘息又は気管支収縮の予防治療剤。

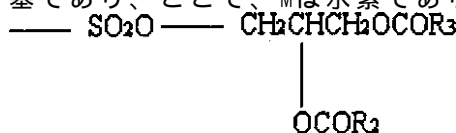
10



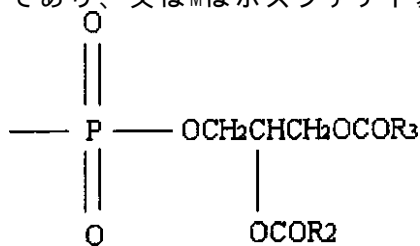
(I)

20

(式中、破線は適宜二重結合を表し、R は水素又はハロゲンであり、R<sub>1</sub> は水素又はSO<sub>2</sub>OM基であり、ここで、Mは水素であり、Mはナトリウムであり、Mはスルファチド基



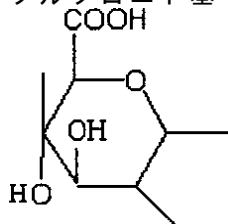
であり、又はMはホスファチド基



30

であり、

ここで、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は、1から14個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキル基、又はグルクロニド基



40

であり、それぞれ同じものでも異なるものでもよい。)

【請求項 4】

上記 1 ~ 3 のいずれかーに記載の組成物又は剤が、吸入投与に適した粒子サイズであることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかーに記載の組成物又は剤。

【請求項 5】

上記式 I で定義される化合物が、硫酸デヒドロエピアンドロステロンである請求項 1 ~ 4 のいずれかーに記載の組成物又は剤。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 発明の範囲

本発明は、フォリン酸 (folinic acid) または薬理学的に許容可能なその塩を投与することによるアデノシン欠乏の治療方法に関する。本発明は更に、デヒドロエピアンドロステロン、その類似体または薬理学的に許容可能なその塩を投与することによる喘息の治療方法に関する。

## 発明の背景

アデノシンは、種々の哺乳動物組織において、中間代謝に寄与し、生理活性調節に関与するプリンである。アデノシンは、多くの局所調節機序に関与しており、特に中枢神経系 (CNS) のシナプスと末梢神経系のニューロエフェクター接合部において関与している。CNS において、アデノシンはアセチルコリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニン、グルタミン酸塩、GABA等の種々の神経伝達物質の放出を阻害し、神経伝達を低下させ、神経興奮を抑制し脊髄性の疼痛知覚を麻痺させ、また抗不安作用を有する。A. PellegおよびR. Porter, Pharmacotherapy 10(2), 157(1990); J. Daval, et al., Life Sciences 49: 1435(1991)を参照。心臓において、アデノシンはペースメーカーの活性を抑制し、房室伝導を遅延させ、抗不整脈および催不整脈作用を有し、自律神経調節作用を調節し、プロスタグランジンの合成と放出を惹起する。K. MullaneおよびM. William, Adenosine and Adenosine Receptors p.289 (M. Williams編、Humana Press, 1990)を参照。アデノシンは、潜在的な血管運動神経抑制剤としての効果を有し、血管の弾性を調節する。A. Deuseen et al., J. Pflugers Arch. 406:608(1986)を参照。現在、アデノシンは上室性頻脈とその他の心臓奇形の治療に臨床的に使用されている。C. Chronister, American Journal of Critical Care 2(1): 41-47(1993)を参照。アデノシン類似体は現在、抗癌剤、抗不安剤、神経保護剤としての利用が検討中である。M. Higgins et al., Pharmacy World & Science 16(2): 62-68(1994)参照。

アデノシンは、気管支喘息の症状の原因となる主要決定因子としても関与している。アデノシンは気管支収縮と気道平滑筋の収縮も誘発する。J. Thorne and K. Broadley, American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 149(2第1部):392-399(1994); S. Ali et al., Agents & Actions 37(3-4): 165-167(1992)を参照。アデノシンは喘息患者において気管支収縮を引き起こすが、喘息でない場合には気管支収縮を引き起こさない。Bjorck et al., American Review of Respiratory Disease 145(5): 1087-1091(1992); S. Holgate et al., Annals of the New York Academy of Sciences 629: 227-236(1991)を参照。

前記の観点から、(i) アデノシン欠乏が、広範にわたる種々の疾病を引き起こす可能性があり、アデノシン欠乏の治療方法が、極めて有用な治療手段となる可能性があり、(ii) アデノシン欠乏を誘発する方法が喘息のような疾病の治療に有用である可能性があることは明らかである。

## 発明の概要

従って、本発明の第一の点は、アデノシン欠乏の治療を必要とする患者におけるアデノシン欠乏の治療方法である。方法は、アデノシン欠乏の治療に効果を発揮する量のフォリン酸または薬理学的に許容可能なその塩を患者に投与することを含む。本方法は、ステロイドにより誘発されたアデノシン欠乏患者、不安症患者、消耗性疾患患者、またはアデノシン欠乏に起因するその他の疾患の患者において、あるいはアデノシン濃度を上昇させることが治療効果の観点から有用と思われる場合に実施できる。

本発明の第二の点は、上記のようなアデノシン欠乏の治療を必要とする患者においてアデノシン欠乏治療方法のための薬剤を調製するための、フォリン酸または薬理学的に許容可能なその塩の利用である。

本発明の第三の点は、喘息の治療に効果を発揮する量のデヒドロエピアンドロステロン、その類似体、または薬理学的に許容可能なその塩を投与することによる、喘息の治療を必要とする患者における喘息の治療方法である。

本発明の第四の点は、喘息の治療を必要とする患者における喘息治療薬を製造するための

10

20

30

40

50

、デヒドロエピアンドロステロン、その類似体、または薬理学的に許容可能なその塩の利用である。

フォリン酸は、葉酸の代謝の中間産物である。ここで、葉酸はフォリン酸が体内で変換して生じた活性型であり、アスコルビン酸はこの変換過程に必須な因子である。フォリン酸は、葉酸がフォリン酸に変換されるのを阻害するメソトレキセートのような葉酸アンタゴニストに対する解毒薬として治療に使用されてきた。更に、フォリン酸は抗貧血薬（葉酸塩欠乏症を治療する。）として使用されてきた。The Merck Index, Monograph No. 4141（第11版、1989）参照。アデノシン欠乏患者における、あるいは脳またはその他の臓器内のアデノシン濃度を治療するために上昇させる方法におけるフォリン酸の利用は、これまで示唆されたことも、報告されたこともなかった。

10

#### 発明の詳細な説明

本明細書に開示されているアデノシン欠乏の治療方法は、フォリン酸を投与することにより、ステロイドによって誘発されるアデノシン欠乏の治療のために、アデノシン合成を刺激し、それによって不安疾患を治療または抑制するために（例えば、月経前症候群の治療に）、体重を増加させるため、または消耗性疾患の患者を治療するために、その他のアデノシンに関係する疾患を治療するために使用できる。従って、「アデノシン欠乏」という言葉は、患者のアデノシン濃度がその患者の過去のアデノシン濃度よりも減少している場合と、アデノシン濃度はその患者の過去のアデノシン濃度と本質的に同じであるが、その他の何らかの条件のため、あるいは患者における変化のために、過去の濃度よりもアデノシン濃度を上昇させることによって患者において治療効果が達成される場合の両者を含むことを意図している。好ましくは、本方法は、過去のアデノシン濃度よりもアデノシン濃度が減少している患者において実施される。本発明は、人間の治療に主として関係しているが、イヌやネコなどの他の哺乳動物の治療にも獣医学的に利用できる。

20

フォリン酸と薬理学的に許容可能なその塩（以下、時に「活性化合物」と呼ぶ。）は公知であり、公知の手順に従って調製できる。一般的方法是、The Merck Index, Monograph No. 4141（第11版、1989）；米国特許No. 2,741,608を参照。

薬理学的に許容可能な塩は、薬理学的にも製薬的に許容可能でなくてはならない。このような薬理学的にも製薬的にも許容可能な塩は、フォリン酸のカルボキシル基のナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩として調製できる。フォリン酸のカルシウム塩が、製薬的に許容可能な塩として好ましい。

30

活性化合物は、好ましくは、医薬品組成物として患者に投与される。本発明において使用する医薬品組成物には、吸入、経口、局所（口内、舌下、経皮、眼内投与を含む）、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内投与を含む。）、経皮投与に適した医薬品組成物が含まれる。組成物は、従来のように一回投与型として与えられても良いし、当該技術分野で周知な方法のいずれかをを用いて調製されても良い。

経口投与に適した組成物は、カプセル、カシェ、トローチまたは錠剤等の個別単位で投与される。これらは全て、予め決定された量の活性化合物を粉末または顆粒として、水性または非水性液体の溶液または懸濁液として、あるいは水中油または油中水のエマルジョンとして含む。このような組成物は、活性化合物と適切な担体を組み合わせるステップを含む適切な調剤法のいずれによっても調製できる。一般に、本発明の組成物は、活性化合物を液体または細かく砕いた固体担体、またはその両者と均質かつ完全に混合し、必要に応じて最終的に得られた混合物を成形することによって調製される。例えば、錠剤は、活性化合物を含む粉末または顆粒を、1種類以上の添加成分を任意で加え、圧縮または成形することによって調製される。圧縮錠剤は、適切な機械で粉末または顆粒等の流動体の化合物を、結合剤、潤滑剤、不活性な希釈剤、および/または表面活性剤/分散剤と任意で混合し、圧縮することにより調製できる。成形錠剤は、不活性な液体結合剤で湿らせた粉末化合物を適切な機械で成形することにより調製できる。経口投与用組成物は、本技術において公知である腸溶コーティングを任意で含ませて、胃の中で組成物が分解されるのを防止し、薬物を小腸内で放出させることができる。

40

口内（舌下）投与に適した組成物は、通常スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカ

50

ント等の芳香基剤に含めた活性化合物を含むトローチ、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴムなどの不活性基剤に含めた化合物を含む香剤が含まれる。非経口投与に適した組成物は、活性化合物の滅菌水性および非水性注射液を含み、これは目的の受容対象の血液と好ましくは等張である。これらの製剤に、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および組成物を目的の受容対象の血液と等張にするための溶質を含めることができる。水性および非水性滅菌懸濁液に、懸濁剤と濃厚剤を含めることができる。組成物は、密封アンプルおよびバイアルのような1回または複数回投与用容器で供給でき、凍結乾燥状態で保存でき、使用直前に生理食塩水または注射用水のような滅菌液体担体を加えるだけでよい。前記の滅菌粉末、顆粒および錠剤から即席の注射液および懸濁液を調製することができる。

10

皮膚塗布に適した組成物は、好ましくは、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルの形態を取る。使用できる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、経皮吸収増強剤、およびこれらの2種類以上の組み合わせが可能である。

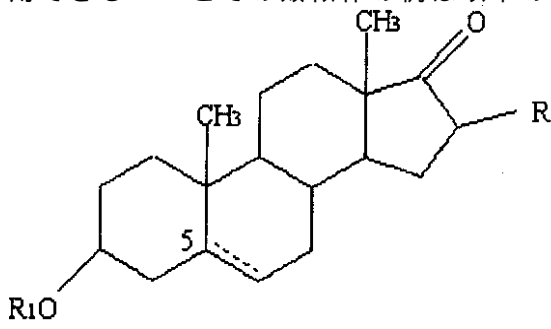
経皮投与に適した組成物は、長時間にわたって受容対象の表皮に密着するよう作られた個別膏薬として提供される。経皮投与に適した組成物は、イオン導入法によっても投与でき（例えば、Pharmaceutical Research 3, 318 (1986) を参照。）、典型的には、活性化合物の任意の緩衝液の形態を取る。

投与量は、対象の年令、体重、状態により異なる。投与は適量より少ない用量で開始し、その条件で至適効果が達成されるまで増量する。一般に、投与量は1、5、10または20mg/kg体重から100、200、500または1000mg/kg体重までである。現在の所、投与量5から500mg/kg体重が好ましく、投与量10から200mg/kg体重がより好ましく、投与量20から100mg/kg体重が最も好ましい。一般に、活性化合物は副作用を引き起こさずに、有効な結果が得られる濃度で投与されるのが好ましく、1回で投与しても、所望により便宜上1日に数回に分けて投与しても良い。

20

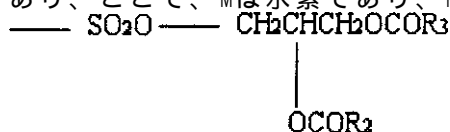
喘息を抑制する有効量のデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、その類似体または薬理的に許容可能なその塩を、喘息の治療を必要とする患者に投与することによる、喘息、特に非ステロイド依存性喘息の治療方法も本明細書に開示されている。本方法の実施に使用できるDHEAとその類似体の例は以下の式により表される。

30

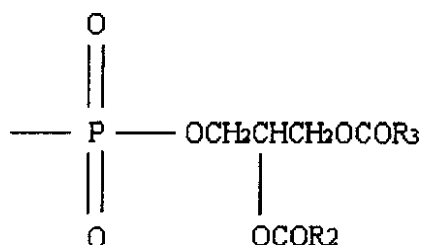


（式中、破線は適宜二重結合を表し、Rは水素またはハロゲンであり、R<sub>1</sub>またはSO<sub>2</sub>OM基であり、ここで、Mは水素であり、Mはナトリウムであり、Mはスルファチド基

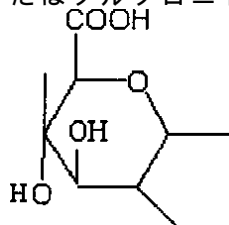
40



であり、Mはホスファチド基



であり、ここで、 $R_2$ と $R_3$ は、1～14個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル基、またはグルクロニド基



10

であり、それぞれ同じものでも異なるものでもよい。）

式Iの5位の水素原子は、 $\alpha$ または $\beta$ 立体配座で存在するか、あるいは化合物は両立体配座の混合物を含む。上記式(1)の例となる化合物には以下が含まれる。

DHEA(式中、 $R$ と $R_1$ はそれぞれ水素であり、二重結合が存在する)、

16- $\alpha$  ブロモエピアンドロステロン(式中、 $R$ はBr、 $R_1$ は水素であり、二重結合が存在する)、

20

16- $\alpha$  フルオロエピアンドロステロン(式中、 $R$ はF、 $R_1$ は水素であり、二重結合が存在する)、

エチオコラノロン(式中、 $R$ と $R_1$ はそれぞれ水素であり、二重結合は存在しない)、

硫酸デヒドロエピアンドロステロン(式中、 $R$ は水素、 $R_1$ は $\text{SO}_2\text{OM}$ 、 $M$ は上記で定義されたスルファチド基、二重結合は存在しない)

好ましくは、式Iの化合物において、 $R$ はハロゲン(例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ)、 $R_1$ は水素で、二重結合が存在する。最も好ましい式Iの化合物は16- $\alpha$ フルオロエピアンドロステロンである。

式Iの化合物は、本技術において公知の手順に従って、あるいは本技術に精通する者によって明らかなその変法に従って調製される。米国特許No.4,956,355、英国特許No.2,240,472、EPO特許出願No.429,187、PCT特許出願No. 91/04030を参照。M. Abou-Gharbia et al., J. Pharm. Sci. 70, 1154-1157(1981)、Merck Index Monograph No. 7710(第11版、1989)も参照。

30

喘息治療に使用される化合物は、上記のように、化合物そのもの、あるいは薬理学的に許容可能な塩の形態で投与できる(この場合も、どちらも「活性化合物」と呼ばれる)。活性化合物塩は、上記のように全身投与、あるいは下記のように患者の肺に投与できる。一般に、活性化合物塩は投与量1から3600mg/kgで、より好ましくは、約5から1800mg/kg体重、最も好ましくは、約20から100mg/kg体重である。活性化合物は1日1回または数回投与できる。

40

本明細書に開示されている活性化合物は、適切な手段により患者の肺に投与できるが、好ましくは、患者が吸入する活性化合物を含む呼吸に適した粒子を含むエアロゾルを生成することによって投与される(即ち吸入投与)。呼吸に適した粒子は、液体または固体である。

本発明を実施するための活性化合物を含む粒子は、呼吸に適したサイズの粒子でなくてはならない。即ち、吸入時に口腔および喉頭を通過し、肺の気管支と肺胞に入ることができる十分小さいサイズの粒子である。一般に、約0.5から10ミクロンのサイズ(特に、約5ミクロン以下のサイズ)が呼吸に適している。エアロゾルに含まれる呼吸に適さないサイズの粒子は、咽喉内に沈積し、飲み込まれる傾向があり、エアロゾル中の呼吸に適さない粒子の量は、最小限に抑えるのが好ましい。鼻腔内投与の場合、鼻腔内に確実に保持するに

50

エアロゾルを産生するための活性化合物の薬理学的に許容可能な液体医薬組成物は、活性化合物と発熱物質を含まない滅菌水の様な適切な賦形剤とを組み合わせることによって調製できる。呼吸に適した微粉末の活性化合物乾燥粒子を含む固体粒子組成物は、乳鉢と乳棒で乾燥活性化合物をすりつぶし、次いで微粉末化された組成物を400メッシュのふるいにかけて大きな塊を砕くか、あるいは分離することによって調製できる。活性化合物を含む固体粒子組成物は、エアロゾルの形成を促進する働きをする分散剤を任意で含めることができる。適切な分散剤はラクトースで、活性化合物と適切な比率で混合することができる（例えば、1対1の重量比）。

20

30



50

一般に、ユビキノンは、DHEA、その類似体、またはその塩によって引き起こされる患者の肺と心臓中のユビキノン欠乏を補う有効量が投与され、投与量は患者の条件と投与経路によって変わる。ユビキノンは、好ましくは、1日量約1から1200mg/kg体重、より好ましくは、約30から600mg/kg、最も好ましくは、約50から150mg/kgが投与される。ユビキノンは、1日に1回から数回投与できる。

以下の例は、本発明をより詳細に説明するためのもので、本発明を制限することを意図したと解するべきではない。以下の例において、DHEAはデヒドロエピアンドロステロン、sは秒、mgはミリグラム、kgはキログラム、kWはキロワット、MHzはメガヘルツ、nmolはナノモルを意味する。

#### 例 1 および 2

in vivoにおけるアデノシン濃度に対するフォリン酸とDHEAの効果

若年成熟雄Fisher 344ラット(120g)に、カルボキシメチルセルロースに含めたデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)(300mg/kg)またはメチルテストステロン(40mg/kg)を胃管栄養法により1日1回14日間投与した。フォリン酸(50mg/kg)を1日1回14日間腹腔内投与した。15日目、マイクロ波パルス(1.33kW、2450MHz、6.5s)を頭蓋に照射して屠殺した。これによって全ての脳蛋白が即座に変性し、アデノシンがそれ以上代謝されるのを防止できる。動物から心臓を摘出し、死後10秒以内に液体窒素中で即時凍結させた。死後30秒以内に肝臓と肺と一緒に摘出し、即時凍結した。引き続き、脳組織を切離した。組織中のアデノシンを注出し、1,N<sup>6</sup>-エテノアデノシンに誘導し、ClarkおよびDarの方法(J. of Neuroscience Methods 25: 243 (1988))に従って、分光蛍光検出法を用いて、高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析した。これらの実験結果を下記の表1にまとめた。結果は、平均±SEM(標準誤差)として表し、 $\chi$ は対照群と比較して $p < 0.05$ 、 $\phi$ はDHEAまたはメチルテストステロン投与群と比較して $p < 0.05$ である。

10

20

表1 ラットの種々の組織におけるアデノシン濃度に対する DHEA、 $\delta$ -1-メチルテストステロンおよびフォリン酸の効果

| 投 与                                              | 細胞内アデノシン (nmol/mg蛋白質)          |                                |                               |                                  |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                                  | 心 臓                            | 肝 臓                            | 肺                             | 脳                                |
| 対照                                               | 10.6 $\pm$ 0.6<br>(n=12)       | 14.5 $\pm$ 1.0<br>(n=12)       | 3.1 $\pm$ 0.2<br>(n=6)        | 0.5 $\pm$ 0.04<br>(n=12)         |
| DHEA<br>(300mg/kg)                               | 6.7 $\pm$ 0.5<br>(n=12) $\phi$ | 16.4 $\pm$ 1.4<br>(n=12)       | 2.3 $\pm$ 0.3<br>(n=6) $\phi$ | 0.19 $\pm$ 0.01<br>(n=12) $\phi$ |
| メチルテストステロン<br>(40mg/kg)                          | 8.3 $\pm$ 1.0<br>(n=6) $\phi$  | 16.5 $\pm$ 0.9<br>(n=6)        | N. D.                         | 0.42 $\pm$ 0.06<br>(n=6)         |
| メチルテストステロン<br>(120mg/kg)                         | 6.0 $\pm$ 0.4<br>(n=6) $\phi$  | 5.1 $\pm$ 0.5<br>(n=6) $\phi$  | N. D.                         | 0.32 $\pm$ 0.03<br>(n=6) $\phi$  |
| フォリン酸<br>(50mg/kg)                               | 12.4 $\pm$ 2.1<br>(n=5)        | 16.4 $\pm$ 2.4<br>(n=5)        | N. D.                         | 0.72 $\pm$ 0.09<br>(n=5) $\phi$  |
| DHEA (300mg/kg)<br>+ フォリン酸<br>(50mg/kg)          | 11.1 $\pm$ 0.6<br>(n=5) $\phi$ | 18.8 $\pm$ 1.5<br>(n=5) $\phi$ | N. D.                         | 0.55 $\pm$ 0.09<br>(n=5) $\phi$  |
| メチルテストステロン<br>(120mg/kg)<br>+ フォリン酸<br>(50mg/kg) | 9.1 $\pm$ 0.4<br>(n=6) $\phi$  | N. D.                          | N. D.                         | 0.60 $\pm$ 0.06<br>(n=6) $\phi$  |

これらの実験結果から、DHEAまたはメチルテストステロンを毎日2週間投与されたラットでは複数の臓器でアデノシンが欠乏したことが示された。欠乏は、脳（DHEAに関しては60%の欠乏、高用量のメチルテストステロンに関しては34%の欠乏）と心臓（DHEAに関しては37%の欠乏、高用量のメチルテストステロンに関しては22%の欠乏）で顕著であった。フォリン酸の同時投与によりステロイドによって仲介されるアデノシン欠乏は完全に抑制された。フォリン酸の単独投与により、検討された全ての臓器に関してアデノシン濃度の上昇が引き起こされた。

前記の例は、本発明を説明するものであり、本発明を制限することを意図するものではない。本発明は請求の範囲によって定義され、請求の範囲と同等物も本発明に含まれる。

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup> F I  
C 0 7 J 31/00 C 0 7 J 31/00

(56) 参考文献 特開昭 4 9 - 2 5 1 1 6 ( J P , A )

(58) 調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B 名)  
A61K 31/56 - 704  
CA/MEDLINE/WPIDS(STN)